Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Fingolimod (Gilenya®)

Novartis Pharma GmbH

Modul 4 C

Patienten mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierender Multipler Sklerose

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 24.02.2015

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **4**
Abbildungsverzeichnis **13**
Abkürzungsverzeichnis **14**
4 Modul 4 – allgemeine Informationen **17**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 18
4.1.1 Fragestellung 18
4.1.2 Datenquellen 18
4.1.3 Ein-/Ausschlusskriterien für Studien 19
4.1.4 Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen 20
4.1.5 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen 21
4.1.5.1 Subpopulation der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS 21
4.1.5.2 Kardiale Sicherheit 25
4.1.6 Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen 26
4.2 Methodik 27
4.2.1 Fragestellung 27
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 29
4.2.3 Informationsbeschaffung 30
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 30
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 30
4.2.3.3 Suche in Studienregistern 31
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien 32
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 33
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 35
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 35
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 35
4.2.5.3 Meta-Analysen 39
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 40
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 40
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 42
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 45
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 45
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 45
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 45
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 48
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern 51
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 53

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 55
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 55
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 60
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 61
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT ... 61
4.3.1.3.1.1 Gesamtmortalität (Todesfälle) – RCT ... 62
4.3.1.3.1.2 Krankheitsschübe – RCT ... 65
4.3.1.3.1.3 Behinderungsprogression (EDSS) - RCT ... 69
4.3.1.3.1.4 Schweregrad der Behinderung (MSFC) - RCT ... 72
4.3.1.3.1.5 Fatigue (U-FIS) - RCT ... 75
4.3.1.3.1.6 Aktivitäten des täglichen Lebens (PRIMUS-Activities-Score) – RCT ... 78
4.3.1.3.1.7 Unerwünschte Ereignisse – RCT ... 81
4.3.1.3.1.8 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT ... 85
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 90
4.3.1.3.2.1 Gesamtmortalität (Todesfälle) – RCT ... 91
4.3.1.3.2.2 Krankheitsschübe – RCT ... 91
4.3.1.3.2.3 Behinderungsprogression (EDSS) – RCT ... 100
4.3.1.3.2.4 Schweregrad der Behinderung (MSFC) – RCT ... 105
4.3.1.3.2.5 Fatigue (U-FIS) – RCT ... 116
4.3.1.3.2.6 Aktivitäten des täglichen Lebens (PRIMUS-Activities-Score) – RCT ... 121
4.3.1.3.2.7 Unerwünschte Ereignisse – RCT ... 126
4.3.1.3.2.8 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT ... 135
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 145
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 149
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 149
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 150
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 150
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 150
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 151
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 153
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 153
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 153
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 154
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 154
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 154
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 156
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 156
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 156
4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 158
4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 161
4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern ... 164

4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 166
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 170
4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 170
4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 180
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 181
4.3.2.3.3.1 Kardiale Sicherheit – weitere Untersuchungen ... 181
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 208
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen ... 209
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 209
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 209
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 210
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 212
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 212
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 212
4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 213
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 213
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 213
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien ... 215
4.7 Referenzliste ... 216
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 226
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern ... 233
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) ... 236
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) ... 248
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ... 333
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ... 421
Anhang 4-G : Auflistung aller unerwünschter Ereignisse nach „Preferred Term“ ... 454

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien 19
Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT – Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS 22
Tabelle 4-3: Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen – Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS 25
Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien 29
Tabelle 4–5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 46
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 48
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 52
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 54
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 56
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 57
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 58
Tabelle 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 60
Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 61
Tabelle 4-14: Operationalisierung des Endpunkts *Gesamtmortalität (Todesfälle)* 62
Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt *Gesamtmortalität (Todesfälle)* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 63
Tabelle 4-16: Ergebnisse für Endpunkt *Gesamtmortalität (Todesfälle)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (ITT) 64
Tabelle 4-17: Operationalisierung des Endpunkts *Krankheitsschübe* 65
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt *(Bestätigte) Krankheitsschübe* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 66
Tabelle 4-19: Ergebnisse für den Endpunkt *Jährliche Schubrate* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (ITT) 66
Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt *Zeit bis zum ersten bestätigten Schub* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (ITT) 67

Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt *Merkmale der Krankheitsschübe* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (ITT) ... 68

Tabelle 4-22: Operationalisierung des Endpunkts *Behinderungsprogression (EDSS)* ... 69

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt *Behinderungsprogression (EDSS)* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 70

Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt *Behinderungsprogression* zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (ITT) ... 71

Tabelle 4-25: Operationalisierung des Endpunkts *Schweregrad der Behinderung (MSFC)* ... 72

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt *Schweregrad der Behinderung (MSFC)* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 73

Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt *Schweregrad der Behinderung (MSFC)* zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (ITT) ... 74

Tabelle 4-28: Operationalisierung des Endpunkts *Fatigue (U-FIS)* ... 75

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt *Fatigue (U-FIS)* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 77

Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt *Fatigue (U-FIS)* zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer MS (ITT) ... 77

Tabelle 4-31: Operationalisierung des Endpunkts *Aktivitäten des täglichen Lebens (PRIMUS-Activities-Score)* ... 78

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt *Aktivitäten des täglichen Lebens (PRIMUS-Activities-Score)* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 79

Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt *Aktivitäten des täglichen Lebens (PRIMUS-Activities-Score)* zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer MS (ITT) ... 80

Tabelle 4-34: Operationalisierung des Endpunkts *Unerwünschte Ereignisse* ... 81

Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 82

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (Safety Population) ... 83

Tabelle 4-37: Operationalisierung des Endpunkts *Gesundheitsbezogene Lebensqualität* ... 85

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt *Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D)* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 87

Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt *Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRIMUS-QoL)* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 87

Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt *Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D)* zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (ITT) 88

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt *Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRIMUS-QoL)* zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer MS (ITT) 89

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt *Jährliche Schubrate (bestätigte Krankheitsschübe)* nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (ITT) 91

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt *Zeit bis zum ersten bestätigten Schub* nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (ITT)..... 92

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt *Jährliche Schubrate (bestätigte Krankheitsschübe)* nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (ITT) 93

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt *Zeit bis zum ersten bestätigten Schub* nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (ITT) 94

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt *Jährliche Schubrate (bestätigte Krankheitsschübe)* nach Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (ITT).. 95

Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt *Zeit bis zum ersten bestätigten Schub* nach Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (ITT) 96

Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt *Jährliche Schubrate (bestätigte Krankheitsschübe)* nach Zentren und Ländern aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (ITT).. 97

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt *Zeit bis zum ersten bestätigten Schub* nach Zentren und Ländern aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (ITT) 98

Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt *Jährliche Schubrate (bestätigte Krankheitsschübe)* nach Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer MS (ITT) 99

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt *Zeit bis zum ersten bestätigten Schub* nach Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (ITT) 100

Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt *Behinderungsprogression* zu Monat 12 nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (ITT)..... 101

Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt *Behinderungsprogression* zu Monat 12 nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (ITT) 102

Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt *Behinderungsprogression* zu Monat 12 nach Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (ITT) 103

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt *Behinderungsprogression* zu Monat 12 nach Zentren und Ländern aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel– Subpopulation: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (ITT) 104

Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt *Behinderungsprogression* zu Monat 12 nach Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel– Subpopulation: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (ITT) 105

Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt Schweregrad der Behinderung zu Monat 12 nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (ITT)..... 106

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt Schweregrad der Behinderung zu Monat 12 nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (ITT)..... 108

Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt Schweregrad der Behinderung zu Monat 12 nach Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (ITT) 110

Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt *Schweregrad der Behinderung* zu Monat 12 nach Zentren und Ländern aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (ITT) 112

Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt Schweregrad der Behinderung zu Monat 12 nach Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel– Subpopulation: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (ITT) 114

Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt *Fatigue* zu Monat 12 nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (ITT) 116

Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt *Fatigue* zu Monat 12 nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (ITT) 117

Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt Fatigue zu Monat 12 nach Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (ITT) 118

Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt mittlere Veränderung im U-FIS zu Monat 12 nach Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (ITT) 119

Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt Fatigue zu Monat 12 nach Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (ITT) 120

Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt *Aktivitäten des täglichen Lebens* zu Monat 12 nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (ITT)..... 121

Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt *Aktivitäten des täglichen Lebens* zu Monat 12 nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (ITT) 122

Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt *Aktivitäten des täglichen Lebens* zu Monat 12 nach Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (ITT) 123

Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt *Aktivitäten des täglichen Lebens* zu Monat 12 nach Zentren und Ländern aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (ITT) 124

Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt *Aktivitäten des täglichen Lebens* zu Monat 12 nach Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (ITT) 125

Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (Safety Population)..... 126

Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (Safety Population)..... 128

Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* nach Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (Safety Population) 130

Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* nach Zentren und Ländern aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (Safety Population) 132

Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* nach Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (Safety Population) 133

Tabelle 4-77: Ergebnisse für den Endpunkt *Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D)* zu Monat 12 nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel– Subpopulation: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (ITT) 135

Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt *Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRIMUS-QoL)* zu Monat 12 nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (ITT) 136

Tabelle 4-79: Ergebnisse für den Endpunkt *Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D)* zu Monat 12 nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (ITT) 137

Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt *Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRIMUS-QoL)* zu Monat 12 nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (ITT) 138

Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt *Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D)* zu Monat 12 nach Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (ITT) 139

Tabelle 4-82: Ergebnisse für den Endpunkt *Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRIMUS-QoL)* zu Monat 12 nach Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (ITT) 141

Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Endpunkt *Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D)* zu Monat 12 nach Zentren und Ländern aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel– Subpopulation: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (ITT). 142

Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt *Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRIMUS-QoL)* zu Monat 12 nach Zentren und Ländern aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (ITT) 143

Tabelle 4-85: Ergebnisse für den Endpunkt *Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D)* zu Monat 12 nach Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel– Subpopulation: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (ITT) 144

Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt *Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRIMUS-QoL)* zu Monat 12 nach Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (ITT) 145

Tabelle 4-87: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT –Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS 146

Tabelle 4-88: Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen –Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS 149

Tabelle 4-89: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 150

Tabelle 4-90: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 151

Tabelle 4-91: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 151

Tabelle 4-92: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 152

Tabelle 4-93: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 152

Tabelle 4-94: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 154

Tabelle 4-95: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 155

Tabelle 4-96: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 155

Tabelle 4-97: Ein- und Ausschlusskriterien für weitere Untersuchungen 157

Tabelle 4-98: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 158

Tabelle 4-99: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 160

Tabelle 4-100: Relevante Studien (auch laufendeStudien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 165

Tabelle 4-101: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 167

Tabelle 4-102: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 171

Tabelle 4-103: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 176

Tabelle 4-104: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 176

Tabelle 4-105: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 180

Tabelle 4-106: Operationalisierung des Endpunkts *Kardiale Sicherheit* – weitere Untersuchungen 181

Tabelle 4-107: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt *Kardiale Ereignisse* in weiteren Untersuchungen 187

Tabelle 4-108: Ergebnisse für den Endpunkt *Kardiale UE* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie: CFTY720D2301 (FREEDOMS) 189

Tabelle 4-109: Ergebnisse für den Endpunkt *Kardiale Ereignisse während der sechstündigen Überwachung nach Erstgabe* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie: CFTY720D2301 (FREEDOMS) 190

Tabelle 4-110: Ergebnisse für den Endpunkt *Notwendigkeit einer verlängerten Überwachung nach Erstgabe* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie: CFTY720D2301 (FREEDOMS) 190

Tabelle 4-111: Ergebnisse für den Endpunkt *Kardiale UE* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie: CFTY720D2301E1 191

Tabelle 4-112: Ergebnisse für den Endpunkt *kardiale Ereignisse während der sechstündigen Überwachung nach Erstgabe* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie: CFTY720D2301E1 192

Tabelle 4-113: Ergebnisse für den Endpunkt *Notwendigkeit einer verlängerten Überwachung nach Erstgabe* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie: CFTY720D2301E1 192

Tabelle 4-114: Ergebnisse für den Endpunkt *Kardiale UE* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie: CFTY720D2302 (TRANSFORMS) 193

Tabelle 4-115: Ergebnisse für den Endpunkt *Kardiale Ereignisse während der sechstündigen Überwachung nach Erstgabe* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie: CFTY720D2302 (TRANSFORMS) 194

Tabelle 4-116: Ergebnisse für den Endpunkt *Notwendigkeit einer verlängerten Überwachung nach Erstgabe* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie: CFTY720D2302 (TRANSFORMS) 195

Tabelle 4-117: Ergebnisse für den Endpunkt *Kardiale UE* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie: CFTY720D2302E1 195

Tabelle 4-118: Ergebnisse für den Endpunkt *Kardiale UE* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie: CFTY720D2309 (FREEDOMS II) 197

Tabelle 4-119: Ergebnisse für den Endpunkt *Kardiale Ereignisse während der sechstündigen Überwachung nach Erstgabe* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie: CFTY720D2309 (FREEDOMS II) 198

Tabelle 4-120: Ergebnisse für den Endpunkt *Notwendigkeit einer verlängerten Überwachung nach Erstgabe* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie: CFTY720D2309 (FREEDOMS II)..... 198

Tabelle 4-121: Ergebnisse für den Endpunkt *Kardiale UE* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie: CFTY720D2309E1 199

Tabelle 4-122: Ergebnisse für den Endpunkt *Kardiale Ereignisse während der sechstündigen Überwachung nach Erstgabe* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie: CFTY720D2309E1 199

Tabelle 4-123: Ergebnisse für den Endpunkt *Notwendigkeit einer verlängerten Überwachung nach Erstgabe* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie: CFTY720D2309E1..... 200

Tabelle 4-124: Ergebnisse für den Endpunkt *Kardiale Ereignisse während der Überwachungsphase nach der ersten Gabe* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – gepoolte Auswertung..... 201

Tabelle 4-125: Ergebnisse für den Endpunkt *Notwendigkeit einer verlängerten Überwachung nach Erstgabe* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – gepoolte Auswertung 201

Tabelle 4-126: Ergebnisse für den Endpunkt *Kardiale UE* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie: CFTY720D2316 (FIRST) 202

Tabelle 4-127: Ergebnisse für den Endpunkt *Kardiale UE nach der ersten bzw. zweiten Gabe nach Risikogruppe* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie: CFTY720D2316 (FIRST)..... 203

Tabelle 4-128: Ergebnisse für den Endpunkt *Kardiale UE* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie: CFTY720DDE17 (START) 204

Tabelle 4-129: Ergebnisse für den Endpunkt *Kardiale Ereignisse während der sechstündigen Überwachung nach Erstgabe* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie: CFTY720DDE17 (START) 205

Tabelle 4-130: Ergebnisse für den Endpunkt *Notwendigkeit einer verlängerten Überwachung nach Erstgabe* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie: CFTY720DDE17 (START)..... 206

Tabelle 4-131: Ergebnisse für den Endpunkt *Kardiale UE* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie: CFTY720DDE02 (PANGAEA)..... 207

Tabelle 4-132: Ergebnisse für den Endpunkt *Kardiale UE* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie: CFTY720D2399E1 207

Tabelle 4-133: Ergebnisse für den Endpunkt *Kardiale UE* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheit) – Studie: CFTY720D2325..... 208

Tabelle 4-134: Ergebnisse für den Endpunkt *Kardiale Ereignisse während der sechstündigen Überwachung nach Erstgabe* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheit) – Studie: CFTY720D2325..... 208

Tabelle 4-135: Bewertung des Zusatznutzens bezüglich der untersuchten Endpunkte - Patienten mit schnell fortschreitender schwerer RRMS 211
Tabelle 4-136: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 212
Tabelle 4-137 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TRANSFORMS CFTY720D2302 (CONSORT) 334
Tabelle 4-138 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CFTY720D2301 FREEDOMS (CONSORT) 346
Tabelle 4-139 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CFTY720D2309 FREEDOMS II (CONSORT) 357
Tabelle 4-140 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CFTY720D2301E1 (STROBE-Statement) 370
Tabelle 4-141 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CFTY720D2302E1 (STROBE-Statement) 377
Tabelle 4-142 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CFTY720D2309E1 (STROBE-Statement) 384
Tabelle 4-143 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CFTY720D2316 – FIRST (STROBE-Statement) 392
Tabelle 4-144 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie FTY720DDE17 – START (STROBE-Statement) 398
Tabelle 4-145 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie FTY720DDE02 – PANGAEA (STROBE-Statement) 403
Tabelle 4-146 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie FTY720D2399E1 (STROBE-Statement) 409
Tabelle 4-147 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CFTY720D2325 (STROBE-Statement) 415
Tabelle 4-148 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TRANSFORMS 422
Tabelle 4-149 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie FREEDOMS 435
Tabelle 4-150 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie FREEDOMS II 441

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 50

Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fingolimod)..... 51

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Plot für *Zeit bis zum ersten bestätigten Krankheitsschub* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten rasch fortschreitender schwerer RRMS (ITT) 67

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Plot für *Zeit bis Behinderungsprogression* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten rasch fortschreitender schwerer RRMS (ITT)..... 71

Abbildung 5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 163

Abbildung 6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fingolimod)..... 164

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
9-HPT	9-Hole Peg Test *(Bestandteil des MSFC)*
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 UseCO [Ausschuss für Humanarzneimittel]
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials [Bogen zur Beurteilung von klinischen Studien]
CRF	Case Report Form *(Erhebungsbogen für klinische Studien)*
CSR	Clinical Study Report [Studienbericht]
CT	Computertomographie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DMT	Disease-Modifying Therapy [Krankheitsmodifizierende Therapie]
eCRF	Electronic Case Report Form *(Erhebungsbogen für klinische Studien, hier in elektronischer Form)*
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 [US-Arzneimittelbehörde]
FEV1	Forced Expiratory Volume in 1 Second [Einsekundenkapazität]
FS	Funktionelles System [Bestandteil des EDSS]
FVC	Forced Vital Capacity [Forcierte Exspiratorische Vitalkapazität]
GA	Glatirameracetat
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gd	Gadolinium

Abkürzung	**Bedeutung**
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
HR	Hazard Ratio
HRCT	High Resolution Computed Tomography (hochauflösende Computertomographie)
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
IVRS	Interactive Voice Response System
k. A.	keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
K-M	Kaplan-Meier
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 [Leistungstest zur Beurteilung des Schweregrades der Behinderungen bei Multiple-Sklerose-Patienten]
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
N	Fallzahl
NYHA	New York Heart Association
n. z.	nicht zutreffend
OR	Odds Ratio
PASAT-3	Paced Auditory Serial Addition Test – 3 *(Bestandteil des MSFC)*
PRES	Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome
PRIMUS	Patient Reported Indices in Multiple Sclerosis [Fragebogen zur Erfassung der Leistungsfähigkeit im Alltag und der Lebensqualität von Multiple-Sklerose-Patienten]

Abkürzung	Bedeutung
PT	Preferred Term [bevorzugte Bezeichnung]
QoL	Quality of Life [Lebensqualität]
RCT	Randomized Controlled Trial [randomisierte kontrollierte Studie]
RD	Risikodifferenz
RMP	Risko-Management-Plan
RR	Relatives Risiko
RRMS	Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis [Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose]
SAF	Safety Set
s.c.	subkutan
SD	Standard Deviation [Standardabweichung]
SE	Standard Error [Standardfehler]
SGB	Sozialgesetzbuch
SGOT	Serum-Glutamat-Oxalacaetat-Transaminase
SGPT	Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase
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
T25-FW	25-Foot Timed Walking Test (Bestandteil des MSFC)
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 (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 oder IFN-beta 1a i.m. bezüglich patientenrelevanter Endpunkte (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität)?

Der medizinische Nutzen von Fingolimod bei erwachsenen Patienten mit RRMS wurde in placebo-kontrollierten 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 folgende für dieses Dossier relevante Subpopulation, betrachtet wurde:

- Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS: Dabei handelt es sich um Patienten mit zwei oder mehr Krankheitsschüben im vorangegangenen Jahr und mindestens einer Gadolinium-anreichernden Läsion zu Studienbeginn.

Im Anwendungsgebiet wird Fingolimod 0,5 mg, 1x täglich bei oraler Gabe bewertet. Bei Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS wurden als zweckmäßige Vergleichstherapie IFN-beta 1a oder 1b oder Glatirameracetat bestimmt. Für das Dossier wurde für die zu bewertende Subpopulation IFN-beta 1a i.m. 30 µg, 1x wöchentlich i.m. als zweckmäßige Vergleichstherapie gewählt. Betrachtet werden sowohl Patienten mit als auch ohne Vorbehandlung, womit der Einschätzung des IQWiG zur adäquaten Operationalisieurng der Population gefolgt wird (1, 2).

4.1.2 Datenquellen

Zur Beantwortung der Fragestellung in der Subpopulation der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS wurde eine direkt vergleichende, randomisierte, aktiv-kontrollierte Studie (RCT, Evidenzstufe Ib) des pharmazeutischen Unternehmers herangezogen: **CFTY720D2302**, **TRANSFORMS**. Eine bibliografische Literaturrecherche ergab für Fingolimod (Gilenya®) keine weiteren für die Fragestellung relevanten Studien. Die Durchführung eines RCT zum Vergleich von Fingolimod und der zweckmäßigen Vergleichstherapie IFN-beta 1b in der Subpopulation der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS wurde von Novartis geplant. Die zuständige Ethikkommission hat jedoch kein positives Votum für diese Studie erteilt, so dass sich ein entsprechendes Studienkonzept nicht realisieren ließ. Als Begründung wurde angeführt, dass die geplante Vergleichstherapie IFN-beta nicht die effektivste und bestmögliche Behandlung für die zu untersuchende Population darstelle. Es muss daher a priori von einer insuffizienten Behandlung der Patienten

im IFN-Arm ausgegangen werden, was nicht akzeptabel sei (3). Neue direkte Evidenz für diese Subpopulation liegt daher nicht vor.

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 identifizierte Studie.

4.1.3 Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

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

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien

Merkmal	**Einschlusskriterium**	**Ausschlusskriterium**
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit RRMS gemäß Zulassung, insbesondere Patienten mit einer rasch fortschreitenden schweren RRMS.	Andere Population, insbesondere Patienten < 18 Jahre. Subpopulation nicht zu identifizieren oder andere Subpopulation.
Intervention	Fingolimod 0,5 mg, 1x täglich	Andere Intervention
Vergleichstherapie	IFN-beta 1a oder 1b oder GA	Andere Vergleichstherapien
Endpunkte	Mindestens einer der patienten-relevanten Endpunkte wird berichtet: • Mortalität • Morbidität (Krankheitsschübe, Progression der Behinderung, Schweregrad der Behinderung) • Unerwünschte Ereignisse (UE gesamt, SUE gesamt, Abbruch aufgrund von UE, relevante UE) • Gesundheitsbezogene Lebens-qualität	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

Merkmal	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
Publikationstyp	Studienbericht oder Vollpublikation verfügbar. Die Vollpublikation sollte den CONSORT-Kriterien genügen, um eine Einschätzung der Qualität der Studie und der Ergebnisse zu ermöglichen.	Andere als die genannten Publikationstypen (kein Studienbericht oder Vollpublikation). Doppelpublikationen ohne wesentliche Zusatzinformationen werden ausgeschlossen.

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

Das Verzerrungspotenzial der für die Bewertung identifizierten und herangezogenen Studie wurde anhand der endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Aspekte beurteilt. Details zum Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene sind dem Bewertungsbogen in Anhang 4-F zu entnehmen.

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

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

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

Es werden Ergebnisse für patientenrelevante Endpunkte der Mortalität (Gesamtinzidenz von Todesfällen), Morbidität (Krankheitsschübe, Progression der Behinderung, Schweregrad der Behinderung, Fatigue, Aktivitäten des täglichen Lebens, unerwünschte Ereignisse) und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EQ-5D, PRIMUS) dargestellt.

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

- Alter (≤ 37 Jahre oder > 37 Jahre)
- Geschlecht (männlich oder weiblich)
- Krankheitsschwere (EDSS-Wert bei Studienbeginn ≤ 3,5 oder > 3,5)

- Zentrum/Land
- Vorbehandlungsstatus

Der Trennpunkt für die Alterskategorien wurde analog zu den Subgruppenanalysen im Studienbericht gewählt und entspricht dem medianen Alter der Studienpopulation. Der Trennpunkt für die Krankheitsschwere ist darin begründet, dass oberhalb eines EDSS von 3,5 eine Einschränkung der Gehfähigkeit vorliegt. Werte bis einschließlich 3,5 bedeuten noch keine Einschränkung der Gehfähigkeit. Dieser Trennpunkt unterscheidet sich von den im Studienbericht dargestellten Trennpunkten, die aber ebenfalls post-hoc definiert waren.

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt, da nur ein relevanter RCT identifiziert wurde (**TRANSFORMS**-Studie), in dem das zu bewertende Arzneimittel – Gilenya® (Fingolimod) – gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie Interferon geprüft wurde.

4.1.5 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

In die Nutzenbewertung wurde ein direkt vergleichender, doppelblinder, double-dummy, paralleler RCT (Evidenzstufe Ib) des pharmazeutischen Unternehmers eingeschlossen. Die **TRANSFORMS**-Studie erlaubt aufgrund der Patientenpopulation, der Intervention, des Vergleichsarms, der im Anwendungsgebiet erhobenen patientenrelevanten Endpunkte und der Studiendauer eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens in der relevanten Subpopulation (Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS).

Das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene war niedrig.

Die Ergebnissicherheit und Aussagekraft der **TRANSFORMS**-Studie ist somit insgesamt hoch und damit für eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens in der relevanten Subpopulation der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS geeignet.

4.1.5.1 Subpopulation der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS

Für die relevante Subpopulation der Patienten mit rasch fortscheitender RRMS stellen sich die Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie **TRANSFORMS**) wie folgt dar:

Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT – Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS

Endpunkte zu Monat 12	**Fingolimod 0,5 mg vs. Interferon-beta 1a i.m. 30 µg**	
	Effektschätzer [95%-KI]	**p-Wert**
Mortalität:		
• Todesfälle gesamt	Keine	
Morbidität:		
Krankheitsschübe		
• Jährliche Rate bestätigter Krankheitsschübe	Rate Ratio = 0,48 [0,24; 0,94]	0,031
• Risiko für einen Schub innerhalb von 12 Monaten	HR = 0,54 [0,27; 1,09]	0,087
Behinderungsprogression (EDSS)		
• Risiko für eine Behinderungsprogression innerhalb von 12 Monaten	HR = 0,95 [0,25; 3,53]	0,935
Schweregrad der Behinderung (MSFC)		
• Gesamt (MSFC-z)	MW-Differenz = 0,04 [-0,06; 0,14]	0,454
• Funktion der unteren Extremitäten (T25-FW)	MW-Differenz = -0,50 [-1,22; 0,21]	0,165
• Funktion der oberen Extremitäten (9-HPT)	MW-Differenz = 0,07 [-1,31; 1,45]	0,919
• Kognitive Funktion (PASAT-3)	MW-Differenz = 0,41 [-1,86; 2,68]	0,720
Fatigue		
• U-FIS	MW-Differenz = -3,57 [-8,24; 1,09]	0,132
Aktivitäten des täglichen Lebens		
• PRIMUS-Activities-Score	MW-Differenz = 0,18 [-2,31; 2,67]	0,888
Unerwünschte Ereignisse		
• Unerwünschte Ereignisse	RR = 1,00 [0,88; 1,13]	0,992
• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	RR = 10,42 [0,57; 189,44]	0,113
• Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	RR = 1,74 [0,30; 10,05]	0,535

Endpunkte zu Monat 12	**Fingolimod 0,5 mg vs. Interferon-beta 1a i.m. 30 µg**	
	Effektschätzer [95%-KI]	**p-Wert**
• Relevante unerwünschte Ereignisse:		
o Bradykardie/AV-Überleitungsstörungen	RR = 0,58 [0,05; 6,23]	0,653
o Infektionen	RR = 1,09 [0,80; 1,50]	0,573
o Hypertonie	RR = 1,16 [0,24; 5,52]	0,851
o Lebererkrankungen	RR = 3,48 [0,73; 16,57]	0,117
o Lymphopenie	--[a]	
o Leukopenie	RR = 3,47 [0,14; 83,61]	0,443
o Makulaödem	n. e.[a]	
o Malignitäten	RR = 5,79 [0,28; 118,12]	0,254
o QT-Intervallverlängerung	RR = 0,58 [0,05; 6,23]	0,653
o Grippeähnliche Symptome	RR = 0,05 [0,01; 0,35]	0,003
o Reaktionen an der Einstichstelle	RR = 0,39 [0,04; 3,62]	0,405
o Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom (PRES)	n. e.[a]	
o Reproduktionstoxizität	n. e.[a]	
o Bronchokonstriktion	RR = 0,39 [0,02; 9,29]	0,557
o Varicella-Zoster-Virus-Infektion	RR = 0,39 [0,02; 9,29]	0,557

Endpunkte zu Monat 12	**Fingolimod 0,5 mg vs. Interferon-beta 1a i.m. 30 µg**	
	Effektschätzer [95%-KI]	**p-Wert**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
• EQ-5D-Indexwert	MW-Differenz = 0,05 [-0,01; 0,11]	0,075
• EQ-5D-VAS	MW-Differenz = 2,95 [-2,94; 8,84]	0,323
• PRIMUS-QoL	MW-Differenz = -0,93 [-2,43; 0,57]	0,220
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; RR: Relatives Risiko; n. e.:nicht schätzbar. a: Kann nicht ermittelt werden, da in einer Gruppe keine Ereignisse auftraten.		

Eine Überlegenheit von Fingolimod gegenüber IFN-beta 1a i.m. zeigte sich in den folgenden Endpunkten:

- Krankheitsschübe:
  Unter Therapie mit Fingolimod traten statistisch signifikant weniger Krankheitsschübe pro Jahr auf als unter IFN-beta 1a i.m. (Rate Ratio = 0,48; p = 0,031).

- Unerwünschte Ereignisse:
  Unter Therapie mit Fingolimod litten statistisch signifikant weniger Patienten unter grippeähnlichen Symptomen als unter IFN-beta 1a i.m. (RR = 0,05; p = 0,003).

In den Subgruppenanalysen ergaben die Interaktionstests keine systematischen und über alle Endpunkte hinweg konsistenten Belege für oder Hinweise auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Alter, Geschlecht oder die Krankheitsschwere der Patienten oder durch Zentrums- und Ländereffekte (Tabelle 4-3). Bei der Interpretation sind insbesondere die teilweise sehr geringen Fallzahlen in bestimmten Subgruppen und die erhöhte Wahrscheinlichkeit falsch-positiver Hinweise ($p < 0,20$) oder Belege ($p < 0,05$) durch unadjustierte multiple Tests zu berücksichtigen.

Tabelle 4-3: Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen – Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS

Subgruppenmerkmal	Interaktionstest	Subgruppen	
Alter			
		≤ 37 Jahre	**> 37 Jahre**
UE	Hinweis	=	=
Abbruch aufgrund von UE	Hinweis	=	=
Geschlecht			
		männlich	**weiblich**
Jährliche Rate bestätigter Krankheitsschübe	Hinweis	=	+
Risiko für einen Schub innerhalb von 12 Monaten	Beleg	=	+
MSFCz-Score	Hinweis	=	=
U-FIS	Beleg	=	+
Abbruch aufgrund von UE	Hinweis	=	=
Krankheitsschwere			
		EDSS ≤ 3,5	**EDSS > 3,5**
MSFC-T25-FW	Hinweis	=	(+)
EQ-5D-Indexwert	Hinweis	=	+
Zentrums- und Ländereffekte			
		Deutschland	**Andere Länder**
Abbruch aufgrund von UE	Hinweis	=	=

Dargestellt sind die Ergebnisse von Subgruppenanalysen nur für diejenigen Subgruppenmerkmale, bei denen der Interaktionstest in der primären Analyse mindestens einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal ergab. Aufgrund der großen Zahl von Zentren und Ländern sind die Ergebnisse zu möglichen Effektmodifikationen durch Zentrum und Land nur eingeschränkt interpretierbar und werden in der Übersicht nicht dargestellt.

+ Fingolimod signifikant überlegen ($p < 0,05$).
(+) Fingolimod tendenziell überlegen ($0,05 \leq p < 0,1$).
= kein Unterschied zwischen den Behandlungen ($p > 0,1$).
(-) Fingolimod tendenziell unterlegen ($0,05 \leq p < 0,1$).
- Fingolimod signifikant unterlegen ($p < 0,05$).

4.1.5.2 Kardiale Sicherheit

Supportiv werden in Abschnitt 4.3.2.3 weitere Ergebnisse zur kardiovaskulären Sicherheit von Fingolimod aus nicht vergleichenden Studien präsentiert. Diese Ergebnisse dienen der Darstellung der kardiovaskulären Überwachung von Fingolimod, wie sie in den Tragenden Gründen zum Beschluss über die Nutzenbewertung von Fingolimod vom 29. 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 Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS bestehen ein medizinischer Nutzen und ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie IFN-beta 1a i.m.

Gemäß Verfahrensordung des gemeinsamen Bundesausschuss liegt ein beträchtlicher Zusatznutzen vor, wenn eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens erreicht wird, insbesondere eine Abschwächung schwerwiegender Symptome, eine moderate Verlängerung der Lebensdauer, eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung, eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen.

In der relevanten Subpopulation der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS war Fingolimod der zweckmäßigen Vergleichstherapie IFN-beta 1a i.m. hinsichtlich der Reduktion der jährlichen Rate an bestätigten Krankheitsschüben signifikant überlegen und hinsichtlich des Risikos für einen innerhalb von 12 Monaten aufgetretenen ersten bestätigten Schub tendenziell überlegen (Tabelle 4-2). Unter Fingolimod war die Inzidenz grippeähnlicher Symptome signifikant niedriger als unter IFN-beta 1a i.m..

Der Zusatznutzen wird aufgrund der Studie der Evidenzstufe 1b, die der Bewertung zugrunde liegt, als gesichert angesehen.

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 oder IFN-beta bezüglich patientenrelevanter Endpunkte (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität)?

Der medizinische Nutzen von Fingolimod bei erwachsenen Patienten mit RRMS wurde in placebokontrollierten und einer aktiv-kontrollierten klinischen Prüfung belegt.

Population/Subpopulation:

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 folgende für dieses Dossier relevante Subpopulation betrachtet wurde.

- Subpopulation der Patienten mit einer rasch fortschreitenden schweren RRMS: Dabei handelt es sich um Patienten mit zwei oder mehr Krankheitsschüben im

vorangegangenen Jahr und mindestens einer Gadolinium-anreichernden Läsion zu Studienbeginn.

Betrachtet werden sowohl Patienten mit als auch ohne Vorbehandlung, womit der Einschätzung des IQWiG zur adäquaten Operationalisieurng der Population gefolgt wird (1, 2).

Intervention und Vergleichstherapie:

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

Bei Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie IFN-beta 1a oder 1b oder Glatirameracetat bestimmt. Für das Dossier wurde für die zu bewertende Subpopulation IFN-beta 1a i.m. 30 µg, 1x wöchentlich als zweckmäßige Vergleichstherapie gewählt.

Endpunkte:

Die Bewertung erfolgte bezüglich folgender im Anwendungsgebiet patientenrelevanter Endpunkte:

Endpunkt	**Im Dossier dargestellt**
	rasch fortschreitende schwerer RRMS
Mortalität	
• Todesfälle gesamt	ja
Morbidität	
• Krankheitsschübe	ja
• Behinderungsprogression (EDSS)	ja
• Schweregrad der Behinderung (MSFC)	ja
• Fatigue (U-FIS)	ja
• Aktivitäten des täglichen Lebens (PRIMUS-Activities-Score)	ja
• Unerwünschte Ereignisse	ja
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
• EQ-5D	ja
• PRIMUS-QoL	ja

Studientypen

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

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

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

Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien

Merkmal	**Einschlusskriterium**	**Ausschlusskriterium**
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit RRMS gemäß Zulassung, insbesondere Patienten mit einer rasch fortschreitenden schweren RRMS.	Andere Population, insbesondere Patienten < 18 Jahre. Subpopulation nicht zu identifizieren oder andere Subpopulation.
Intervention	Fingolimod 0,5 mg, 1x täglich	Andere Intervention
Vergleichstherapie	IFN-beta 1a oder 1b oder GA	Andere Vergleichstherapien
Endpunkte	Mindestens einer der patienten-relevanten Endpunkte wird berichtet: • Mortalität • Morbidität (Krankheitsschübe, Progression der Behinderung, Schweregrad der Behinderung) • Unerwünschte Ereignisse (UE gesamt, SUE gesamt, Abbruch aufgrund von UE, relevante UE) • Gesundheitsbezogene Lebens-qualität	Ausschließlich andere als die genannten patientenrelevanten Endpunkte.
Studientyp	Bestmögliche Evidenz:	Andere als die genannten

Merkmal	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
	RCT (Evidenzstufe Ib), systematische Übersichtsarbeiten aus RCT (Evidenzstufe Ia).	Studientypen.
Studiendauer	12 Monate und länger	Kürzer als 12 Monate
Publikationstyp	Studienbericht oder Vollpublikation verfügbar. Die Vollpublikation sollte den CONSORT-Kriterien genügen, um eine Einschätzung der Qualität der Studie und der Ergebnisse zu ermöglichen.	Andere als die genannten Publikationstypen (kein Studienbericht oder Vollpublikation). Doppelpublikationen ohne wesentliche Zusatzinformationen werden ausgeschlossen.

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

<u>A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene</u>

– 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

<u>B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene</u>

– 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 Anhang 4-F 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 epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[2] bzw. STROBE-Statements[3] 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 Dossier 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 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der

[1] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[2] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.
[3] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4

Patientencharakteristika:

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

- Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS.

Die Subpopulation wird 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 von 1 und 2 Jahren 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.

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

Mortalität

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

Morbidität (Beschwerden und Komplikationen)

- Krankheitsschübe, Progression der Behinderung, Schweregrad der Behinderung, Fatigue, Aktivitäten des täglichen Lebens: Eine Verminderung der Zahl der Krankheitsschübe, die Verzögerung der Progression der Behinderung, die Milderung des Schweregrads der Behinderung und krankheitsbedingter Symptome wie der Fatigue sowie eine Verringerung von Einschränkungen der Aktivitäten des täglichen Lebens 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 UE, SUE, UE, die zum Behandlungs- oder Studienabbruch führten, und von relevanten UE bilden die Sicherheit und die Verträglichkeit der Intervention und der Vergleichstherapie ab und sind somit patientenrelevant. Als relevante UE nach Risikomanagementplan sind definiert: Bradykardie/AV-Überleitungsstörungen, Infektionen, Hypertonie, Lebererkrankungen, Lymphopenie, Leukopenie, Makulaödem, Malignitäten, QT-Intervallverlängerung, grippeähnliche Symptome, Reaktionen an der Einstichstelle, Posteriores Reversibles Enzephalopathiesyndrom (PRES), Reproduktionstoxizität, Bronchokonstriktion und Varicella-Zoster-Virus-Infektion.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein patientenrelevanter Endpunkt (5). Sie wird in Form von Fragebögen erfasst, anhand derer die Patienten ihren Gesundheitszustand und die Auswirkungen auf ihre Lebensqualität bewerten. In die Bewertung wurden die Ergebnisse folgender Fragebögen aufgenommen:

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

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

Analysen auf Studienebene:

Die Analysen aus der **TRANSFORMS**-Studie zur Supopulation der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS beschränken sich auf eine post-hoc definierte Subpopulation mit geringer Patientenzahl. Dabei ist zu berücksichtigen, dass dies zu Limitationen beim Nachweis von Behandlungseffekten führen kann.

Für die Analyse der Endpunkte wurden folgende Populationen herangezogen (die jeweils verwendete Analysepopulation ist in den Ergebnistabellen zu jedem Endpunkt spezifiziert):

ITT — Die Intention-to-treat Population (ITT) beinhaltet alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten wurden in der Behandlungsgruppe analysiert, in die sie randomisiert worden waren. Alle Analysen zu Endpunkten der Wirksamkeit basieren auf dem ITT-Prinzip.

SAF — Das Safety Set (SAF) beinhaltet alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, unabhängig davon, ob sie randomisiert wurden oder nicht. Die Patienten wurden in der Gruppe analysiert, deren Behandlung sie erhalten haben. Alle Analysen zu Endpunkten der Sicherheit basieren auf dem SAF.

Die für das vorliegende Dossier angefertigten Analysen wurden, soweit möglich, für die ITT-Population durchgeführt. Ergebnisse wurden durch adäquate Effektschätzer, korrespondierende Konfidenzintervalle (KI) und p-Werte dargestellt. Wenn nicht anders angegeben, wurden 95 %-KI und p-Werte zweiseitiger statistischer Tests mit einem Signifikanzniveau von 5 % dargestellt. Obwohl sich durch die Vielzahl an post-hoc durchgeführten statistischen Tests ein multiples Testproblem ergibt, wurde keine Adjustierung des Signifikanzniveaus vorgenommen. Für kontinuierliche Variablen wurden die Mittelwertdifferenz mit Standardfehler und das dazugehörige Konfidenzintervall basierend auf einem ANCOVA-Modell berechnet und der p-Wert zum Test auf einen Unterschied zur Beschreibung der Signifikanz angegeben. Für kategorielle Variablen wurden zur Beschreibung des Auftretens eines Ereignisses das Relative Risiko (RR), das Odds Ratio (OR) und die Risikodifferenz (RD) als Risikoschätzer angegeben. Das OR inkl. 95 %-KI und p-Wert wurde dabei basierend auf logistischen Regressionsmodellen berechnet, für das RR und die RD ergeben sich Intervallschätzer und p-Wert basierend auf der Approximation durch die Normalverteilung. Für die Analyse von Ereigniszeiten wurde der Kaplan-Meier-Schätzer für den Anteil der Patienten mit Ereignis und die basierend auf einem Cox-Regressionsmodell berechnete Hazard Ratio (HR) inkl. 95 %-KI und p-Wert angegeben. Zudem wurde die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet. Der Vergleich von (jährlichen) Raten erfolgte über Rate Ratios, die inkl. 95 %-KI und p-Wert basierend auf der Negativ-Binomialregression geschätzt wurden. In alle Modelle wurden neben dem Faktor *Behandlungsarm* keine Kovariaten aufgenommen, um eine Anpassung trotz geringer Fallzahlen in möglichst jedem Fall zu gewährleisten.

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

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten[4] erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[5] 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 Heterogenität[6] 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).

[4] *DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986;7(3):177-188.*
[5] *Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.*
[6] *Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.*

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

Für die Subpopulation der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS waren keine Meta-Analysen erforderlich, da nur ein relevanter RCT identifiziert wurde (**TRANSFORMS**-Studie), in dem Fingolimod gegen die für das Dossier gewählte zweckmäßige Vergleichstherapie IFN-beta 1a i.m. geprüft wurde.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse der **TRANSFORMS**-Studie wurden Sensitivitätsanalysen bei der Auswertung durchgeführt und im Studienbericht aufgeführt (7). Innerhalb der Studie **TRANSFORMS** wurde folgende Sensitivitätsanalyse durchgeführt: Die aggregierte jährliche Schubrate und die nach drei Monaten bestätigte Behinderungsprogression wurden sowohl basierend auf der ITT-Population als auch basierend auf der Per-Protocol-Population bestimmt. Die Ergebnisse waren konsistent.

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

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen

aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

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

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

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

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

Im Prüfplan der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen **TRANSFORMS**-Studie waren a priori keine Subgruppenanalysen geplant. Da somit alle Subgruppenanalysen post-hoc durchgeführt wurden, sind deren Ergebnisse vorsichtig zu interpretieren.

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

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

Der Trennpunkt für die Alterskategorien wurde analog zu den Subgruppenanalysen im Studienbericht gewählt und entspricht dem medianen Alter der Studienpopulation. Der Trennpunkt für die Krankheitsschwere ist darin begründet, dass oberhalb eines EDSS von 3,5 eine Einschränkung der Gehfähigkeit vorliegt. Werte bis einschließlich 3,5 bedeuten noch

keine Einschränkung der Gehfähigkeit (8). Dieser Trennpunkt unterscheidet sich von den im Studienbericht dargestellten Trennpunkten, die aber ebenfalls post-hoc definiert waren.

Subgruppenanalysen für kategorielle Variablen wurden nur durchgeführt, wenn dies basierend auf der Anzahl an Ereignissen auf Gesamtstudienebene als sinnvoll angesehen wurde bzw. die Anzahl der Ereignisse als ausreichend für die Anpassung der den Analysen zugrundeliegenden Modelle angesehen wurde.

Die für das Dossier angefertigten Subgruppenanalysen wurden, soweit möglich, für die ITT-Population durchgeführt. Für kategorielle Variablen wurden die bzw. wurde der Risikoschätzer (OR/RR/RD, HR, Rate Ratio) und zugehöriges 95 %-KI sowie der dazugehörige p-Wert angegeben. Für kontinuierliche Variablen wurden die (adjustierte) Mittelwertdifferenz und der Standardfehler berechnet und ebenfalls der p-Wert des Unterschieds zur Beschreibung der Signifikanz angegeben.

Mögliche Effektmodifikationen wurden anhand von Interaktionstermen untersucht. Dazu wurden die den Analysen zugrundeliegenden Modelle im Rahmen der Subgruppenanalyse um die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppen-variable erweitert. Ein p-Wert < 0,2 zeigt einen Hinweis auf Interaktion an, ein p-Wert < 0,05 einen Beleg.

Für die Analyse der Zentrums- und Ländereffekte wurde wie folgt vorgegangen: Bei einem Hinweis auf Interaktion (p < 0,2) bzw. wenn keine Anpassung des Modells möglich war, wurde eine dichotomisierte Variable (Deutschland, Andere Länder) eingeführt und die Effektmodifikation dieser dichotomisierten Variablen anhand von Interaktionstermen untersucht. Bei einem p-Wert < 0,2 wurden die Ergebnisse in den beiden Subgruppen präsentiert. Auf die Darstellung der Ergebnisse auf Ebene der Zentren wurde aufgrund der geringen Anzahl an Patienten pro Zentrum in jedem Fall verzichtet, die Ergebnisse auf Ebene der einzelnen Länder nur im Falle eines Hinweises auf Interaktion (p < 0,2) präsentiert. Letzteres allerdings nur, wenn nicht zuvor schon die Ergebnisse in den Subgruppen der dichotomisierten Variablen (Deutschland, Andere Länder) präsentiert wurden. Das Vorgehen ist im Tabellenband zu den Zusatzanalysen zur **TRANSFORMS**-Studie im Modul 5 schematisch dargestellt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich[7]. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von

[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.*

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 ist[11].

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.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen[12].

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

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*

[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. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*
[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.*

- *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.*

Aufgrund der vorliegenden direkten Evidenz wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

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 4–5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Zulassungs-studie[a] (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**	**Studien-dauer**	**Therapiearme**
CFTY720D1201	ja (für Japan)	ja	abgeschlossen	6 Monate	Fingolimod 0,5 mg Fingolimod 1,25 mg Placebo
CFTY720D1201E1	ja (für Japan)	ja	abgeschlossen	bis Markteinführung	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 Markteinführung	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 Markteinführung	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 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
CFTY720D2309E1	ja	ja	abgeschlossen	bis Markteinführung	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	Zulassungs-studie[a] (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)	Studien-dauer	Therapiearme
CFTY720D2324	nein	ja	abgebrochen	24 Wochen	verschiedene Auswaschregime bei Umstellung von Natalizumab auf Fingolimod
CFTY720DDE07	nein	ja	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 Glatirameracetat
CFTY720DRU01	nein	ja	abgeschlossen	6 Monate	Fingolimod 0,5 mg IFN-beta 1a Glatirameracetat
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

a: Entsprechend den Angaben in der Verfahrensordnung, wurden alle Studien, deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, als Zulassungsstudie gekennzeichnet.

b: Im Lauf der Studie wurden 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.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4–5 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 4–5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-6: 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.

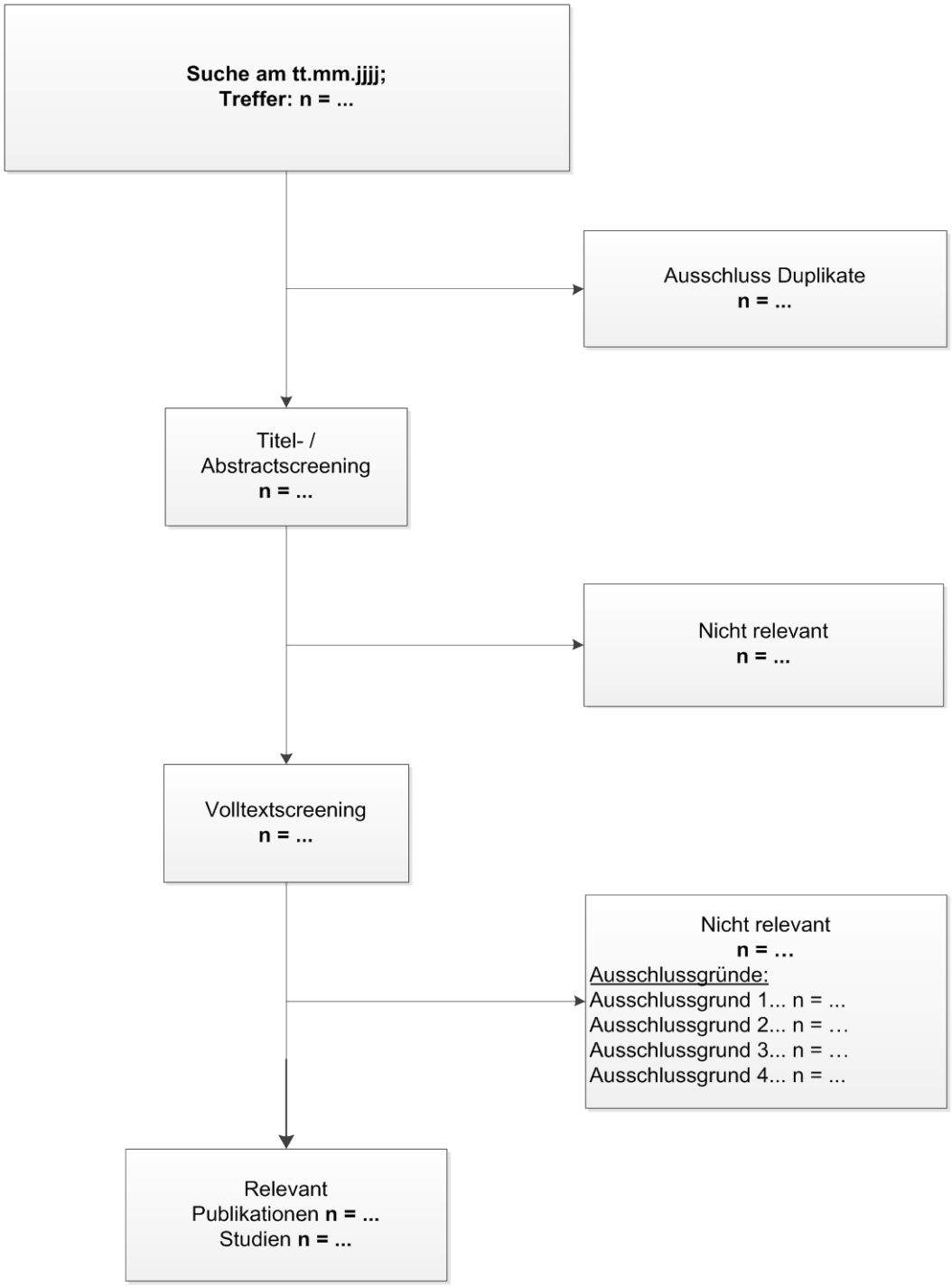

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

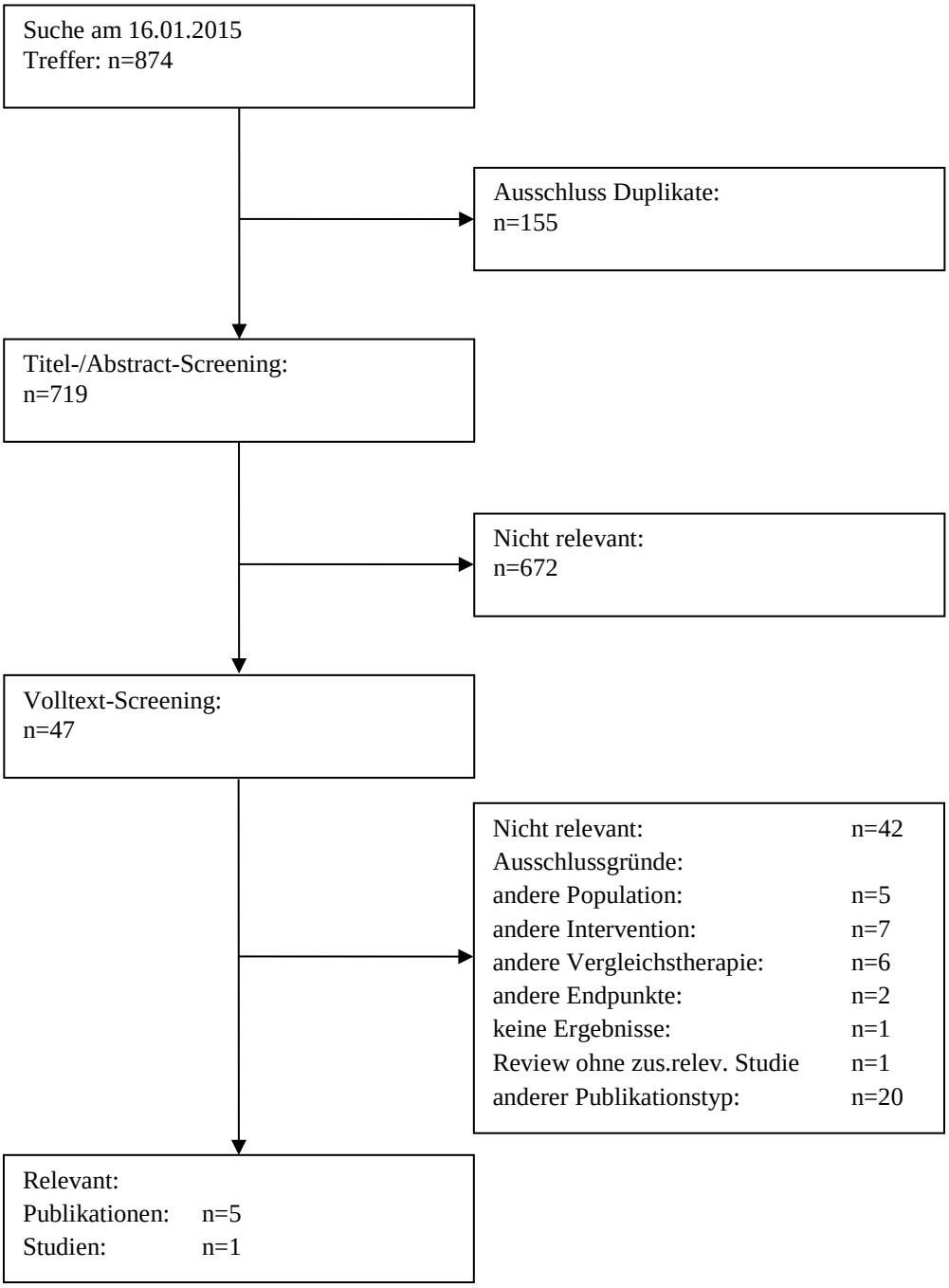

Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fingolimod)

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 4–5) 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 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
CFTY720D2302 (TRANSFORMS)	Clinicaltrials: [NCT00340834] (9) ICTRP: [NCT00340834] (10) [EUCTR2006-000704-17] (11) EUCTR: [2006-000704-17] (12) Pharmnet: [2006-000704-17] (13)	ja	ja	abgeschlossen
CFTY720D2312 (Low Dose)	Clinicaltrials: [NCT01633112] (14) ICTRP: [NCT01633112] (15)	ja	nein	laufend
CFTY720DIT01	Clinicaltrials: [NCT01333501] (16) ICTRP: [EUCTR2010-023023-19-IT] (17) EUCTR: [2010-023023-19] (18) Pharmnet: [2010-023023-19] (19)	ja	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)**
CFTY720DUS09	Clinicaltrials: [NCT01623596] (20) ICTRP: [NCT01623596] (21)	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 4-7 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 Zwischenzeilen-überschriften 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 4-8: 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)**	**Studienbericht (ja/nein [Zitat])**	**Register-eintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
CFTY720D2302 TRANSFORMS	ja	ja	nein	ja (7)	ja Clinicaltrials [NCT00340834] (9) ICTRP: [NCT00340834] (10) [EUCTR2006-000704-17] (11) EUCTR: [2006-000704-17] (12) Pharmnet: [2006-000704-17] (13)	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] (22-30)

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.

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

Die **TRANSFORMS**-Studie erlaubt einen direkten Vergleich zwischen Fingolimod und IFN-beta 1a i.m. in der post-hoc definierten relevanten Subpopulation der Patienten mit rasch forschreitender schwerer RRMS.

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.

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
TRANS-FORMS	RCT, doppelblind, parallel, multi-zentrisch, Double-Dummy	Erwachsene mit RRMS[a] 1 Schub im letzten Jahr oder 2 Schübe in den letzten 2 Jahren EDSS 0 – 5,5	Fingolimod 1,25 mg (n = 426); davon relevante Patienten: 0 Fingolimod 0,5 mg (n = 431); davon relevante Patienten[a]: rasch fortschr. RRMS n = 56 (13,0 %) IFN-beta 1a i.m. (n = 435); davon relevante Patienten[a]: rasch fortschr. RRMS n = 65 (14,9 %)	Screening: 1 Monat Behandlung: 12 Monate	weltweit in 18 Ländern 5/2006 – 11/2008	primär: Krankheitsschübe sekundär: Behinderungspro-gression, Schweregrad der Behinderung (MSFC), Fatigue (U-FIS), Aktivitäten des täglichen Lebens (PRIMUS-Activities-Score), gesund-heitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D, PRIMUS-QoL), UE.

a: Die Studienpopulation umfasst die gemäß Zulassung relevante Patientenpopulation. Im Folgenden wird neben der Darstellung der Charakteristika und Ergebnisse für die gesamte Studienpopulation auch auf die gemäß Zulassung relevante Subpopulation eingegangen. Zur Definition der Subpopulation siehe Abschnitt 4.2.1

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

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

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Population **Gruppe**	**N**	**Alter (Jahre) MW ± SD**	**Ge-schlecht w/m (%)**	**Dauer Erkrankung[a] (Jahre) MW ± SD**	**EDSS MW ± SD**	**Krankheits-schübe in den letzten 2 Jahren MW ± SD**	**Krankheits-schübe im letzten Jahr MW ± SD**	**Patienten ohne Gd-anreichernde T1-Läsionen n/N (%)**	**Patienten ohne Vorbe-handlung n (%)**
TRANSFORMS									
Studienpopulation (ITT)									
Gesamt	860	36,3 ± 8,55	66,6/33,4	4,9 ± 5,17	2,2 ± 1,29	2,3 ± 1,78	1,5 ± 1,01	556/852 (65,3)	379 (44,1)
Fingolimod 0,5 mg	429	36,8 ± 8,80	65,5/34,5	4,8 ± 4,90	2,2 ± 1,33	2,3 ± 2,20	1,5 ± 1,20	288/427 (67,4)	192 (44,8)
IFN-beta 1a i.m.	431	35,9 ± 8,27	67,7/32,3	4,9 ± 5,44	2,2 ± 1,26	2,3 ± 1,22	1,5 ± 0,79	268/425 (63,1)	187 (43,4)
Subpopulation der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (ITT)									
Gesamt	121	33,5 ± 8,07	71,1/28,9	3,8 ± 4,46	2,2 ± 1,33	3,1 ± 1,28	2,3 ± 0,61	0/121 (0,0)	58 (47,9)
Fingolimod 0,5 mg	56	31,9 ± 8,47	69,6/30,4	3,0 ± 3,17	2,0 ± 1,25	2,9 ± 0,97	2,3 ± 0,45	0/56 (0,0)	28 (50,0)
IFN-beta 1a i.m.	65	34,9 ± 7,49	72,3/27,7	4,5 ± 5,26	2,4 ± 1,39	3,2 ± 1,49	2,4 ± 0,72	0/65 (0,0)	30 (46,2)

MW: Mittelwert, N: Anzahl Patienten (ITT), SD: Standardabweichung.
a: Dauer der Erkrankung: Zeit zwischen ersten Symptomen und Studienbeginn.
Quellen: Zusatzanalysen Tabelle 1 und I-1

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

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

Die Studie **TRANSFORMS** ist eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie im Double-Dummy-Design (7). Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit einer RRMS. Die Diagnose der MS erfolgte über die 2005 revidierten McDonald-Kriterien (31). Die Patienten sollten in den vorangegangenen zwei Jahren mindestens zwei Schübe oder mindestens einen Schub im vergangenen Jahr erfahren haben, der EDSS zu Studienbeginn sollte zwischen 0 und 5,5 liegen. Eine Einschränkung hinsichtlich der Vorbehandlung wurde nicht vorgenommen. Die Behandlungsdauer betrug zwölf 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 einmal pro Woche eine intramuskuläre Injektion mit 30 µg IFN-beta 1a i.m.. Alle Behandlungsgruppen erhielten dazu ein Placebo der jeweils anderen Intervention (Double-Dummy-Design).

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 weiter betrachtet. Mit „Studienpopulation“ und „relevante Subpopulation“ sind nachfolgend deshalb stets nur die beiden relevanten Behandlungsarme gemeint (Fingolimod 0,5 mg, 1x täglich; IFN-beta 1a i.m. 30 µg, 1x wöchentlich). In die beiden relevanten Behandlungsarme wurden insgesamt 866 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert (435 Patienten im Fingolimod-Arm mit 0,5 mg, 1x täglich sowie 431 Patienten im Arm mit IFN-beta 1a i.m. 30 µg, 1x wöchentlich). In der ITT-Population wurden 429 Patienten im Fingolimod-Arm sowie 431 Patienten im Arm IFN-beta1a i.m. ausgewertet.

Die relevante Subpopulation der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS stellt 14,1 % der Studienpopulation dar. In dieser Subpopulation erhielten 56 Patienten Fingolimod und 65 Patienten IFN-beta 1a. Für diese Population werden sowohl therapienaive als auch vorbehandelte Patienten betrachtet, was der Definition des G-BA und des IQWiG entspricht (1, 2).

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 Studienpopulation waren sich die beiden Behandlungsarme hinsichtlich der Patientenmerkmale bei Studienbeginn sehr ähnlich. Die Subpopulation ist der Studienpopulation hinsichtlich der Patientenmerkmale bei Studienbeginn weitgehend ähnlich, obwohl sie post-hoc gebildet wurde und die Randomisierung der Studienpopulation nicht stratifiziert nach ausgewählten Patientenmerkmalen erfolgte. In der Subpopulation sind sich

die beiden Behandlungsarme hinsichtlich der Patientenmerkmale ebenfalls weitgehend ähnlich.

Die Studienpopulation ist in ihren demografischen und anderen Charakteristika zu Studienbeginn, der Diagnose (32) und der Vorbehandlung strukturgleich zur RRMS-Population in Deutschland (33, 34). Die Studienergebnisse sind somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in 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 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die **TRANSFORMS**-Studie insgesamt als niedrig bewertet, da die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wurde, die Gruppenzuteilung verdeckt erfolgte, Patienten und Behandler bzw. Endpunkterheber verblindet waren und sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte nicht festgestellt wurden. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt und zentralisiert durch ein Interactive Voice Response System (IVRS). Die Studie 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. 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.

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 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie TRANSFORMS					
Endpunkt zu Mortalität					
Todesfälle					
ja					
Endpunkte zu Morbidität					
Krankheits-schübe	**Progression der Behinderung (EDSS)**	**Schweregrad der Behinderung (MFSC)**	**Fatigue (U-FIS)**	**Aktivitäten des tägl. Lebens (PRIMUS-Activities-Score)**	**UE**
ja	ja	ja	ja	ja	ja
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EQ-5D	**PRIMUS-QoL**				
ja	ja				

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion

– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

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

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

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

4.3.1.3.1.1 Gesamtmortalität (Todesfälle) – RCT

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

Tabelle 4-14: Operationalisierung des Endpunkts *Gesamtmortalität (Todesfälle)*

Studie	Operationalisierung
TRANSFORMS	**Gesamtmortalität (Todesfälle)** Informationen zu Todesfällen wurden im Rahmen der (S)UE-Dokumentation erhoben. 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 mittels nicht-direktiver Befragung des Patienten durch den Arzt erhoben. Zudem konnten UE auch jederzeit von den Patienten selbst spontan berichtet oder anhand von Untersuchungen wie Labormessungen nach definierten Kriterien festgestellt werden. Unerwünschte Ereignisse wurden nach MedDRA kodiert. Im Studienbericht sind folgende Ereignisse analysiert und berichtet: • Inzidenz von Todesfällen zu Monat 12.

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 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt *Gesamtmortalität (Todesfälle)* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der **TRANSFORMS**-Studie wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Gesamtmortalität (Todesfälle)* als niedrig bewertet, da 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 und Todesfälle waren im Prüfplan a priori definiert. Daher kann hier von einem objektivierbaren Endpunkt ausgegangen werden, und es ist nur mit einem niedrigen daraus resultierenden Verzerrungspotenzial zu rechnen (5).

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.

In der relevanten Subpopulation der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS traten weder unter Fingolimod noch unter IFN-beta 1a i.m. Todesfälle auf.

Tabelle 4-16: Ergebnisse für Endpunkt *Gesamtmortalität (Todesfälle)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (ITT)

TRANSFORMS	**Behandlungsgruppen**		**Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.**		
	Fingolimod 0,5 mg (N = 56)	**IFN-beta 1a i.m. (N = 65)**	**OR [95 %-KI][a] p-Wert[b]**	**RR [95 %-KI][a] p-Wert[b]**	**RD [95 %-KI][a] p-Wert[b]**
Mortalität (Patienten mit rasch fortschreitender schwerer MS)					
Todesfälle – n (%)	0	0	n. e.	n. e.	n. e.

n. e. = nicht schätzbar.
a: Kann nicht geschätzt werden, wenn in einer der Gruppen keine Ereignisse vorliegen.
b: Statistisch signifikant ab p < 0,05.
Quelle: Zusatzauswertungen Tabelle 1-2

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

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

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

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

4.3.1.3.1.2 Krankheitsschübe – RCT

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

Tabelle 4-17: Operationalisierung des Endpunkts *Krankheitsschübe*

Studie	Operationalisierung
TRANSFORMS	Ein Krankheitsschub war im Prüfplan definiert als Auftreten neuer neurologischer 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. Ein bestätigter Krankheitsschub lag vor, wenn ein wie oben definierter Krankheitsschub 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-Skala 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. Das Auftreten von Symptomen eines Krankheitsschubs wurde bei jeder Visite mittels nicht-direktiver Befragung des Patienten durch den Arzt erhoben. Zudem konnten Symptome auch jederzeit durch den Patienten selbst spontan berichtet werden. Alle Krankheitsschübe – gleich ob bestätigt oder unbestätigt – wurden im CRF dokumentiert. Im Studienbericht wurden analysiert und berichtet: • 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 x 365,25) als auch bezogen auf Patienten (Gesamtzahl der bestätigten Krankheitsschübe dividiert durch die Zahl der Studientage x 365,25; die ARR für jede Behandlungsgruppe ist der Mittelwert der ARR der Patienten) berechnet. • Zeit bis zum ersten bestätigten Schub (Hazard Ratio basierend auf Cox-Regression) inklusive Kaplan-Meier-Schätzer für den Anteil der Patienten ohne bestätigten Krankheitsschub zu Monat 12. • Anzahl der bestätigten Krankheitsschübe, Häufigkeitsverteilung nach Schweregrad („leicht“, „mittelschwer“, „schwer“), Häufigkeit steroidbehandelter Krankheitsschübe, Häufigkeit von Krankheitsschüben, die zur Hospitalisierung führten. Im Dossier werden die oben genannten Endpunkte dargestellt.

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 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt *(Bestätigte) Krankheitsschübe* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der **TRANSFORMS**-Studie wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *(Bestätigte) Krankheitsschübe* als niedrig bewertet, da es auf Studienebene niedrig war, die Endpunkterheber (Prüfarzt und unabhängiger Neurologe) verblindet waren, das ITT-Prinzip bei der Analyse adäquat umgesetzt wurde, eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich ist und sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte nicht festgestellt wurden. Die Kriterien für einen Krankheitsschub waren a priori im Prüfplan definiert. Die Herleitung der jährlichen Schubrate (ARR) aus den dokumentierten (bestätigten) Krankheitsschüben war ebenfalls a priori im Prüfplan definiert. Daher kann hier von einem objektivierbaren Endpunkt ausgegangen werden, und es ist nur mit einem niedrigen daraus resultierenden Verzerrungspotenzial zu rechnen.

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.

Jährliche Rate bestätigter Krankheitsschübe

Tabelle 4-19: Ergebnisse für den Endpunkt *Jährliche Schubrate* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (ITT)

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.**	
TRANSFORMS Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS	**Fingolimod 0,5 mg (N = 56)**	**IFN-beta 1a i.m. (N = 65)**	**Rate Ratio [95 %-KI]**	**p-Wert**
Krankheitsschübe				
n	56	65		
Jährliche Schubrate [95 %-KI]	0,27 [0,15; 0,47]	0,56 [0,38; 0,83]	0,48 [0,24; 0,94]	0,031
n = Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten. Quelle: Zusatzanalysen Tabelle 1-3				

In der relevanten Subpopulation der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS war die jährliche Rate bestätigter Krankheitsschübe unter Fingolimod signifikant niedriger als unter IFN-beta 1a i.m..

Zeit bis zum ersten bestätigten Schub

Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt *Zeit bis zum ersten bestätigten Schub* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (ITT)

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.**	
TRANSFORMS Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS	**Fingolimod 0,5 mg (N = 56)**	**IFN-beta 1a i.m. (N = 65)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Krankheitsschübe				
n	56	65		
Anteil schubfreier Patienten zu Monat 12 – K-M-Schätzer (SE) in %	78,10 (5,60)	64,19 (6,00)	0,54 [0,27; 1,09]	0,087
n = Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten. Quelle: Zusatzanalysen Tabelle 1-4				

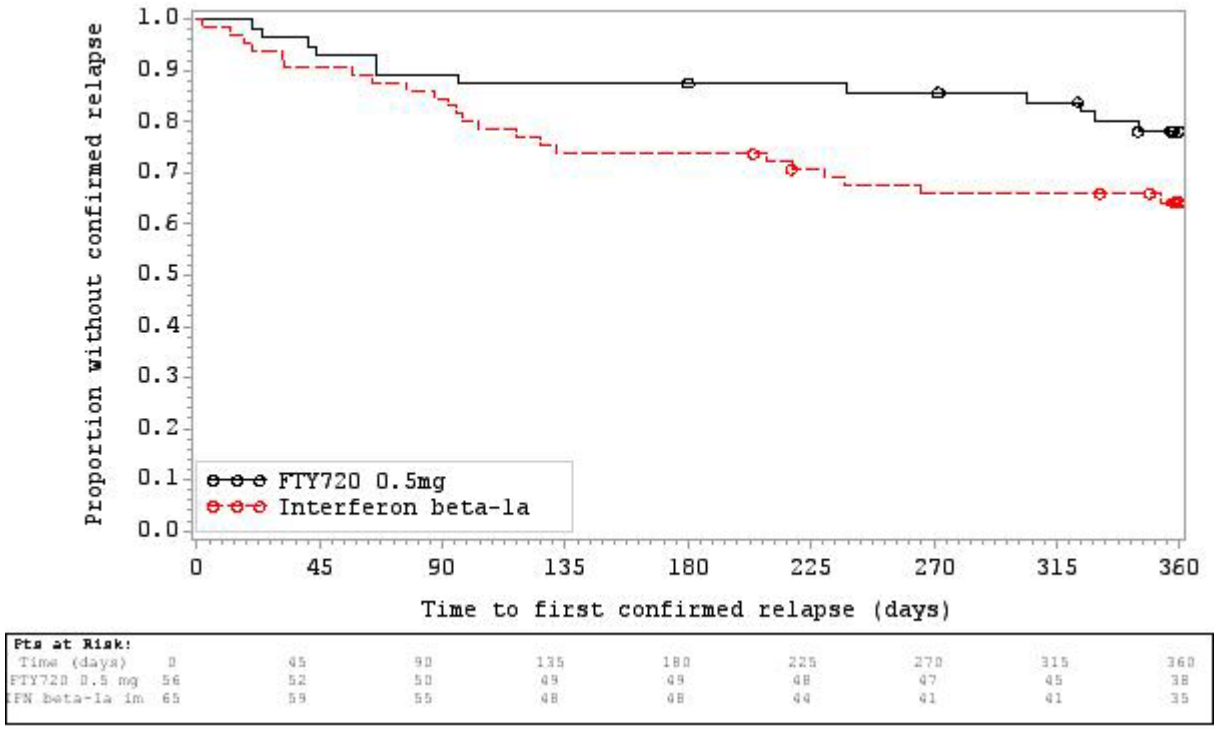

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Plot für *Zeit bis zum ersten bestätigten Krankheitsschub* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten rasch fortschreitender schwerer RRMS (ITT)

In der relevanten Subpopulation der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS senkte Fingolimod das Risiko für einen innerhalb von zwölf Monaten aufgetretenen bestätigten Krankheitsschub um ungefähr 50 % im Vergleich zu IFN-beta 1a i.m.. Der Anteil schubfreier Patienten zu Monat zwölf war unter Fingolimod höher (beides statistisch nicht signifikant).

Merkmale der aufgetretenen Krankheitsschübe

Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt *Merkmale der Krankheitsschübe* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (ITT)

TRANSFORMS Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS	**Fingolimod 0,5 mg (N = 56)**	**IFN-beta 1a i.m. (N = 65)**	**p-Wert[a]**
Krankheitsschübe			
Anzahl der Krankheitsschübe	15	36	
Schweregrad – n (%)[b]			0,578
leicht	4 (26,7)	10 (27,8)	
mittelschwer	10 (66,7)	19 (52,8)	
schwer	1 (6,7)	7 (19,4)	
Steroidgebrauch – n (%)[b]	12 (80,0)	29 (80,6)	> 0,999
Hospitalisierungen – n (%)[b]	2 (13,3)	1 (2,8)	0,203

a: Fishers exakter Test auf der Basis der Zahl der Krankheitsschübe.
b: Prozentwerte auf Basis der Anzahl der Schübe.
Quelle: Zusatzanalysen Tabelle 1-5

In der relevanten Subpopulation der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS unterschieden sich die aufgetretenen Krankheitsschübe in beiden Analysen nicht bezüglich ihres Schweregrades, des Einsatzes von Steroiden oder der Notwendigkeit einer Hospitalisierung zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Aufgrund der geringen Ereigniszahlen sind die Ergebnisse schwer interpretierbar. Da ggf. mehrere Schübe bei einem Patienten beobachtet wurden, besteht zudem eine potenzielle Abhängigkeit in den Daten, die nicht ausreichend berücksichtigt werden kann. Die Daten werden daher nur ergänzend dargestellt.

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

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

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

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

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

4.3.1.3.1.3 Behinderungsprogression (EDSS) - RCT

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

Tabelle 4-22: Operationalisierung des Endpunkts *Behinderungsprogression (EDSS)*

Studie	Operationalisierung
TRANSFORMS	Die Behinderungsprogression wurde anhand des EDSS-Punktwertes abgeleitet. Der EDSS ist eine etablierte Skala zur Bewertung von neurologischen Beeinträchtigungen bei MS (35, 36). 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. 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 oder mehr zu Studienbeginn. Eine bestätigte Progression der Behinderung („3-month confirmed disability progression“) war im Prüfplan definiert als eine auch 3 Monate nach der ersten Erhöhung fortdauernde Erhöhung des EDSS im Vergleich zu Studienbeginn. Jeder EDSS-Punktwert, der während der 3-monatigen Phase erhoben wurde, musste ebenfalls die Kriterien für eine Progression erfüllen. Im Studienbericht analysiert und berichtet wurde: • Zeit bis zur ersten bestätigten Progression der Behinderung (Kaplan-Meier-Schätzer für den Anteil progressionsfreier Patienten zu Monat 12 basierend auf dem EDSS). Im Dossier wurde für die Zeit bis zur ersten bestätigten Progression der Behinderung zusätzlich eine Cox-Regressionsanalyse durchgeführt und der Schätzer für die HR mit dem dazugehörigen Konfidenzintervall und p-Wert berichtet.

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 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt *Behinderungsprogression (EDSS)* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der **TRANSFORMS**-Studie wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Behinderungsprogression (EDSS)* als niedrig bewertet, da es auf Studienebene niedrig war, die Endpunkterheber (Prüfarzt und zentraler Neurologe) 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 (bestätigte) Progression der Behinderung (EDSS) waren a priori im Prüfplan definiert. Die Herleitung der Ereigniszeiten aus den berichteten (bestätigten) Krankheitsschüben war ebenfalls a priori im Prüfplan definiert. Daher kann hier von einem objektivierbaren Endpunkt ausgegangen werden, und es ist nur mit einem niedrigen daraus resultierenden Verzerrungspotenzial zu rechnen.

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 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt *Behinderungsprogression* zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (ITT)

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.**	
TRANSFORMS Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS	**Fingolimod 0,5 mg (N = 56)**	**IFN-beta 1a i.m. (N = 65)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
EDSS				
n	56	65		
Anteil progressionsfreier Patienten zu Monat 12 – K-M-Schätzer (SE) in (%)	92,86 (3,44)	92,15 (3,37)	0,95 [0,25; 3,53]	0,935
n = Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten. Quelle: Zusatzanalysen Tabelle 1-6				

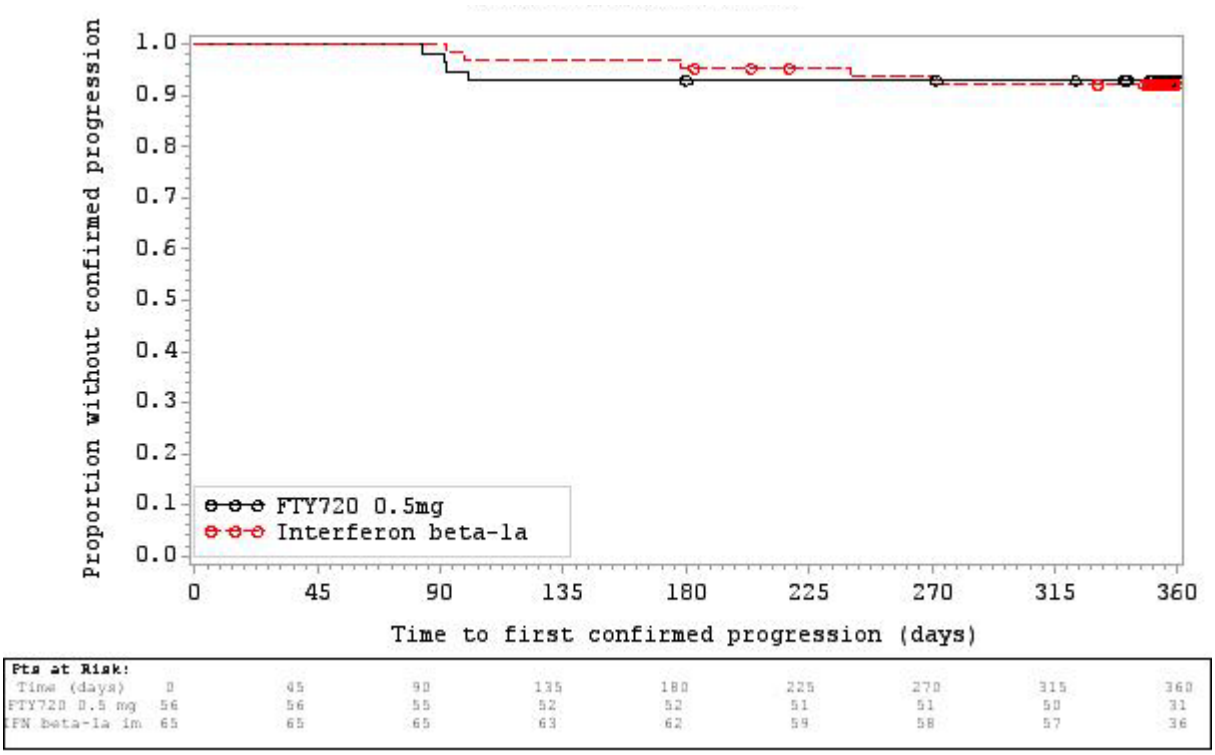

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Plot für *Zeit bis Behinderungsprogression* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten rasch fortschreitender schwerer RRMS (ITT)

In der relevanten Subpopulation der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS war der Anteil progressionsfreier Patienten zu Monat 12 unter Fingolimod gleich hoch wie unter IFN-beta 1a i.m. (K-M-Schätzer). Fingolimod senkte das Risiko für eine Progression der Behinderung innerhalb von zwölf Monaten im Vergleich zu IFN-beta 1a i.m. statistisch nicht

signifikant um 5 %. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die **TRANSFORMS**-Studie aufgrund der Studiendauer und der Anzahl der eingeschlossenen Patienten weder in der Studienpopulation noch in der post-hoc definierten relevanten Subpopulation darauf ausgelegt war, Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zu diesem Endpunkt statistisch nachweisen zu können.

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

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

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

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

4.3.1.3.1.4 Schweregrad der Behinderung (MSFC) - RCT

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

Tabelle 4-25: Operationalisierung des Endpunkts *Schweregrad der Behinderung (MSFC)*

Studie	Operationalisierung
TRANSFORMS	Der Schweregrad der Behinderung wurde zusätzlich anhand des MSFC erhoben. Der MSFC ist eine validierte neurologische Leistungsskala zur objektiven quantitativen Beurteilung des Schweregrades der Behinderungen bei MS-Patienten (37, 38). Die Leistung wird in drei klinischen Dimensionen gemessen: Armfunktion mittels „Nine-Hole Peg Test“ (9-HPT, ein Stecktest, der mit dem rechten und dem linken Arm durchzuführen ist; gemessen wird die Zeit in Sekunden); Beinfunktion mittels „Timed 25-foot walking Distance“ (T25-FW, Zeit in Sekunden zur Bewältigung einer bestimmten Gehstrecke) sowie die Beurteilung der kognitiven Funktion mittels „Paced Auditory Serial Addition Test“ (PASAT-3). Der PASAT-3 wurde in der jeweiligen Landessprache implementiert. Beim 9-HPT und T25-FW zeigt eine Abnahme der Werte eine Verbesserung in der betreffenden Komponente an. Beim PASAT-3 bedeuten zunehmende Werte eine

Studie	Operationalisierung
	Verbesserung. Die Ergebnisse des 9-HPT, T25-FW und PASAT-3 werden in Form des MSFC-z zusammengefasst, um die durchschnittliche Änderung in allen drei Tests abzubilden. Beim MSFC-z zeigen höhere Werte ebenfalls eine Verbesserung an. Während der Eingangsuntersuchung (Visite 1) wurden drei Übungssitzungen durchgeführt, bevor dann der Wert zu Studienbeginn an Visite 2 erhoben wurde. Der MSFC wurde danach zu Monat 3, Monat 6, Monat 9 und Monat 12 (Studienende) erhoben. Im Studienbericht analysiert und berichtet wurden: • ANCOVA für die mittlere Veränderung gegenüber Studienbeginn zu Monat 12 für den MSFC-z und die Komponenten T25-FW, 9-HPT und PASAT-3. Für das Dossier wurden die Endpunkte analog analysiert und berichtet.

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

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

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt *Schweregrad der Behinderung (MSFC)* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der **TRANSFORMS**-Studie wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Schweregrad der Behinderung (MSFC)* als niedrig bewertet, da es auf Studienebene niedrig war, die Endpunkterheber (Prüfarzt und zentraler Neurologe) 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 den Schweregrad der Behinderung anhand der MSFC-Skala waren a priori im Prüfplan definiert. Daher kann hier von einem objektivierbaren Endpunkt ausgegangen werden, und es ist prinzipiell nur mit einem niedrigen daraus resultierenden Verzerrungspotenzial zu rechnen.

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

Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt *Schweregrad der Behinderung (MSFC)* zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (ITT)

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.**	
TRANSFORMS Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS	**Fingolimod 0,5 mg (N = 56)**	**IFN-beta 1a i.m. (N = 65)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
MSFC				
MSFC-z				
n	47	56		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	0,07 (0,070)	0,01 (0,068)		
Mittlere Veränderung (SE) [a]	0,04 (0,038)	-0,00 (0,035)	0,04 [-0,06; 0,14]	0,454
T25-FW				
n	49	56		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	6,20 (0,414)	5,61 (0,282)		
Mittlere Veränderung (SE) [a]	-0,27 (0,263)	0,23 (0,246)	-0,50 [-1,22; 0,21]	0,165
9-HPT				
n	48	56		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	21,50 (0,819)	21,44 (0,614)		
Mittlere Veränderung (SE) [a]	0,05 (0,510)	-0,02 (0,472)	0,07 [-1,31; 1,45]	0,919
PASAT-3				
n	47	56		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	49,28 (1,673)	47,48 (1,456)		
Mittlere Veränderung (SE) [a]	1,15 (0,841)	0,74 (0,770)	0,41 [-1,86; 2,68]	0,720

n = Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten.
a: MSFC-z, PASAT-3: Positive Werte zeigen eine Verbesserung an.
T25-FW, 9-HPT: Negative Werte zeigen eine Verbesserung an.
Quellen: Zusatzanalysen Tabelle 1-7 bis 1-10

In der relevanten Subpopulation der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS zeigte sich in beiden Analysen kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungen hinsichtlich der Veränderung im Schweregrad der Behinderung. Unter Behandlung mit

Fingolimod verbesserte sich der MSFC-z-Wert im Vergleich zu Studienbeginn geringfügig, während er unter IFN-beta 1a i.m. unverändert blieb. Auch in den einzelnen Komponenten der Skala ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen.

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

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

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

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

4.3.1.3.1.5 Fatigue (U-FIS) - RCT

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

Tabelle 4-28: Operationalisierung des Endpunkts *Fatigue (U-FIS)*

Studie	Operationalisierung
TRANSFORMS	Die Fatigue ist eines der häufig zitierten Symptome im Zusammenhang mit der Multiplen Sklerose. Die Bewertung der Fatigue erfolgt anhand des Fatigue Impact Scale (FIS) (39, 40). Dieser Fragebogen besteht aus insgesamt 40 Elementen zu drei Domänen des täglichen Lebens: Physische (10 Elemente), kognitive (10 Elemente) und psychosoziale Funktionen (20 Elemente). Die Beurteilung jedes Elements („Wie häufig hat folgende Aussage aufgrund Ihrer Erschöpfung während der letzten Woche auf Sie zugetroffen?“) erfolgt durch den Patienten basierend auf einer fünfstufigen Skala („nie“, „selten“, „etwa die Hälfte der Zeit“, „häufig“, „die ganze Zeit über“). Für jede der drei Domänen kann eine Gesamtsumme gebildet werden, allerdings ist diese über alle Domänen hinweg aufgrund der Struktur des Fragebogens nicht zur eindimensionalen Beschreibung der Fatigue nutzbar. Daher wurde die Entwicklung des Unidimensional Fatigue Impact Scale (U-FIS) angestrebt (41). Die Entwicklung des U-FIS fand in mehreren Schritten statt. Da die Validierung des U-FIS beim Start der TRANSFORMS-Studie noch nicht abgeschlossen war, wurde für die

Studie	Operationalisierung
	Studie eine vorläufige Version zur Erhebung der Fatigue herangezogen. Diese bestand aus einem Teil der Fragen der Originalversion des FIS, ergänzt um neue Fragen, die sich im Entwicklungsprozess für den U-FIS als relevant ergeben hatten. Dieser 39 Fragen umfassende Bogen wurde in der TRANSFORMS-Studie als *modified Fatigue Impact Scale* (mFIS) bezeichnet (42). Die endgültige und validierte Fassung des U-FIS umfasst 22 Fragen, die auch in der bereits erwähnten vorläufigen, 39 Fragen umfassenden Version des U-FIS abgebildet sind. Zusätzlich wurden die Antwortmöglichkeiten für die einzelnen Fragen durch Zusammenfassung zweier Antwortmöglichkeiten um eine Kategorie reduziert (die Kategorien „etwa die Hälfte der Zeit“ und „häufig“ wurden zu einer gemeinsamen Kategorie „etwa die Hälfte der Zeit/häufig“ zusammengefasst), so dass beim U-FIS nur eine maximale Punktzahl von 66 erreicht werden kann. Für die Analyse der Daten in der TRANSFORMS-Studie wurden zur Bildung einer Gesamtsumme nur die Antworten zu den Fragen 1, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 14, 15, 16, 17, 18, 20, 22, 23, 25, 27, 28, 32, 34, 37 und 39 der vorläufigen Version des U-FIS herangezogen. Diese entsprechen den Fragen der endgültigen und validierten Fassung des U-FIS (siehe Tabelle 2 aus Referenz (41)). Zudem wurden die Kategorien „etwa die Hälfte der Zeit“ und „häufig“ für die Analyse zu einer gemeinsamen Kategorie „etwa die Hälfte der Zeit/häufig“ zusammengefasst. Dieses Vorgehen wurde a priori, also vor Datenbankschluss, festgelegt und ist im Studienprotokoll (durch Amendement 9) dokumentiert. Der Fragebogen zur Fatigue wurde in der Studie in den Ländern angewendet, für die eine validierte Version in Landessprache verfügbar war (Österreich, Kanada, Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien, Großbritannien und Vereinigte Staaten). Erhoben wurden die Daten zu Studienbeginn (Visite 2), zu Monat 6 (Visite 8) und zu Monat 12 (Visite 10, Studienende). Sowohl im Studienbericht als auch im Modul 4 des Dossiers sind die Ergebnisse des U-FIS präsentiert: • Deskriptive Kennwerte des U-FIS; Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Wilcoxon-Rangsummentest zu Monat 6 und Monat 12. Im Dossier wurde die mittlere Veränderung im U-FIS-Punktwert zu Monat 12 mittels ANCOVA analysiert und berichtet.

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

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

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt *Fatigue (U-FIS)* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der **TRANSFORMS**-Studie wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Fatigue (U-FIS)* als niedrig bewertet, da es auf Studienebene niedrig war, der Endpunkterheber (Patient) verblindet war, das ITT-Prinzip bei der Analyse adäquat umgesetzt wurde und eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich ist. Der U-FIS wurde nur in den 8 von 18 Ländern erhoben, für die eine validierte Sprachversion vorlag (entspricht 121 von 172 Zentren bzw. 911 von 1292 Patienten (43)). Somit wurden für manche Zentren keine Daten erhoben. Da dies bereits bei der Studienplanung vorgesehen war, ist nicht von einer relevanten Verzerrung auszugehen.

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

Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt *Fatigue (U-FIS)* zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer MS (ITT)

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.**	
TRANSFORMS Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS	**Fingolimod 0,5 mg (N = 56)**	**IFN-beta 1a i.m. (N = 65)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
U-FIS				
n	38	40		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	13,78 (2,018)	19,35 (2,436)		
Mittlere Veränderung (SE)[a]	-2,80 (1,661)	0,77 (1,618)	-3,57 [-8,24; 1,09]	0,132

n = Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten.
a: Negative Werte zeigen eine Verbesserung an.
Quelle: Zusatzanalysen Tabelle 1-15

In der relevanten Subpopulation der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS zeigte sich eine Verbesserung der Fatigue-bedingten Symptomatik (gemessen anhand des U-FIS) unter Behandlung mit Fingolimod, nicht jedoch unter Behandlung mit IFN-beta 1a i.m.. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant.

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

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

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

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

4.3.1.3.1.6 Aktivitäten des täglichen Lebens (PRIMUS-Activities-Score) – RCT

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

Tabelle 4-31: Operationalisierung des Endpunkts *Aktivitäten des täglichen Lebens (PRIMUS-Activities-Score)*

Studie	Operationalisierung
TRANSFORMS	Die Aktivitäten des täglichen Lebens wurden anhand des Fragebogens PRIMUS (Patient Reported Indices in Multiple Sclerosis) erhoben. Dieser war vom Patienten selbständig zu Studienbeginn, zu Monat 6 und zu Monat 12 (Studienende) jeweils vor den anderen an dieser Visite stattfindenden Untersuchungen auszufüllen. Der PRIMUS ist ein krankheitsspezifischer validierter Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit MS (43-45). Er umfasst zwei unabhängige Skalen, die die Lebensqualität des Patienten insgesamt (QoL-Score) sowie die Fähigkeit, typische Aktivitäten des Alltags zu bewältigen (Activities-Score), erfassen. Die Activities-Skala umfasst 30 Items, die einen Gesamtpunktwert von 0 bis 30 ergeben können (höhere Werte zeigen eine stärkere Einschränkung der Alltagsaktivitäten an). Nach Twiss (2010) sind klinisch bedeutsame Veränderungen im PRIMUS-Activities-Score von

Studie	Operationalisierung
	1,2 bis 2,3 Punkten anzunehmen (43). Der PRIMUS wurde in der Studie nur in den Ländern erhoben, für die eine validierte Version in Landessprache verfügbar war (Österreich, Kanada, Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien, Großbritannien und Vereinigte Staaten). Der PRIMUS wurde zu Studienbeginn (Visite 2), zu Monat 6 (Visite 8) und zu Monat 12 (Visite 10, Studienende) erhoben. Im Studienbericht analysiert und berichtet wurden: • Deskriptive Kennwerte der Activities-Werte; Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Wilcoxon-Rangsummentest zu Monat 6 und Monat 12. Im Dossier wurde die mittlere Veränderung im Activities-Wert des PRIMUS zu Monat 12 mittels ANCOVA analysiert und berichtet.

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

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

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt *Aktivitäten des täglichen Lebens (PRIMUS-Activities-Score)* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der **TRANSFORMS**-Studie wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Aktivitäten des täglichen Lebens (PRIMUS-Activities-Score)* als niedrig bewertet, da es auf Studienebene niedrig war, der Endpunkterheber (Patient) verblindet war, das ITT-Prinzip bei der Analyse adäquat umgesetzt wurde und eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich ist. Der PRIMUS-Activities wurde nur in den 8 von 18 Ländern erhoben, für die eine validierte Sprachversion vorlag (entspricht 121 von 172 Zentren bzw. 911 von 1292 Patienten (43)). Somit wurden für manche Zentren keine Daten erhoben. Da dies bereits bei der Studienplanung vorgesehen war, ist nicht von einer relevanten Verzerrung auszugehen.

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

Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt *Aktivitäten des täglichen Lebens (PRIMUS-Activities-Score)* zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer MS (ITT)

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.**	
TRANSFORMS Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS	**Fingolimod 0,5 mg (N = 56)**	**IFN-beta 1a i.m. (N = 65)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
PRIMUS-Activities-Score				
n	38	41		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	2,98 (0,894)	3,59 (0,902)		
Mittlere Veränderung (SE)[a]	0,31 (0,900)	0,13 (0,867)	0,18 [-2,31; 2,67]	0,888

n = Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten.
a: Negative Werte zeigen eine Verbesserung an.
Quelle: Zusatzanalysen Tabelle 1-14

In der relevanten Subpopulation der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS zeigte sich kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungen bezüglich der Veränderung im PRIMUS-Activities-Score. Der PRIMUS-Activities-Score verschlechterte sich unter beiden Therapien leicht, jedoch nicht klinisch relevant.

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

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

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

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

4.3.1.3.1.7 Unerwünschte Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-34: Operationalisierung des Endpunkts *Unerwünschte Ereignisse*

Studie	Operationalisierung
TRANSFORMS	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 erfragt. Zudem konnten UE auch jederzeit durch den Patienten selbst spontan berichtet oder anhand von Untersuchungen, wie Labormessungen, nach definierten Kriterien festgestellt werden. Laborparameter (hämatologisch, biochemisch und Urinanalyse) wurden regelmäßig durch ein Zentrallabor überwacht. Vitalzeichen, Körpergewicht und körperliche Verfassung des Patienten wurden regelmäßig untersucht. Im Prüfplan waren Kriterien für klinisch bemerkenswerte abnormale Werte definiert. UE wurden nach MedDRA kodiert. Im Studienbericht wurden folgende Ereignisse analysiert und berichtet: • Inzidenz von unerwünschten Ereignissen (UE). • Inzidenz von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE). • Inzidenz von Studienabbrüchen wegen unerwünschten Ereignissen. • Inzidenz von unerwünschten Ereignissen nach „Preferred Term“. Für das Dossier werden die genannten Analysen für die Subpopulation dargestellt und um eine Auswertung der „relevanten UE“ ergänzt. Als relevant wurden für die hier vorliegenden Auswertungen solche Ereignisse definiert, die im Risk-Management-Plan als identifizierte Risiken gelistet sind (siehe Angaben zum RMP in Modul 3). Weiterhin werden alle unerwünschten Ereignisse nach „Preferred Term“ dargestellt. Neben der Inzidenz werden dabei die Risikoschätzer OR, RR und RD mit den dazugehörigen Konfidenzintervallen und p-Werten berichtet. • PT, SOC oder SMQ nach MedDRA für relevante UE: **Bradykardie/AV-Überleitungsstörungen**: SMQ Narrow: Bradyarrhythmias (incl. conduction defects and disorders of sinus node function); PT: Bradycardia, Electrocardiogram RR interval prolonged, Heart rate decreased, Syncope. **Infektionen**: SOC: Infections and infestations. **Hypertonie**: SMQ Narrow: Hypertension. **Lebererkrankungen**: SMQ: Drug related hepatic disorders – comprehensive search. **Lymphopenie**: PT: Lymphopenia, Lymphocyte count abnormal, Lymphocyte count decreased, Lymphocyte percentage decreased. **Leukopenie**: PT: Leukopenia, White blood cell disorder, White blood cell count abnormal, White blood cell count decreased. **Makulaödem**: PT: Macular oedema, Macular hole, Macular pseudohole, Macular cyst, Retinal oedema, Diabetic retinal oedema, Papilloedema, Pseudopapilloedema. **Malignitäten**: SMQ Broad: Malignant or unspecified tumours. **QT-Intervalverlängerung**: SMQ Broad: Torsade de pointes / QT prolongation. **Grippeähnliche Symptome**: PT: Influenza like illness. **Reaktionen an der Einstichstelle**: PT: Injection site erythema, Injection site haematoma, Injection site haemorrhage, Injection site pain, Injection site pruritus, Injection site reaction, Injection site irritation, Injection site swelling, Injection site infection. **PRES**: PT: Posterior reversible encephalopathy syndrome. **Reproduktionstoxizität**: SMQ Broad: Pregnancy and neonatal topics. **Bronchokonstriktion**: SMQ Broad: Asthma/bronchospasm. **Varicella-Zoster-Virus-Infektion**: PT: Colitis herpes, Congenital varicella infection,

Studie	Operationalisierung
	Encephalitis herpes, Encephalitis post varicella, Gastritis herpes, Genital herpes zoster, Herpes dermatitis, Herpes gestationis, Herpes pharyngitis, Herpes sepsis, Herpes virus infection, Herpes zoster, Herpes zoster oticus, Herpes zoster ophthalmic, Herpes zoster disseminated, Herpes zoster infection neurological, Herpes zoster multi-dermatomal, Keratitis herpetic, Meningitis herpes, Meningoencephalitis herpetic, Necrotising herpetic retinopathy, Pneumonia herpes viral, Post herpetic neuralgia, Proctitis herpes, Varicella and Varicella post vaccine. Diese Vorgehensweise wurde von den Zulassungsbehörden mit dem RMP approbiert.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in 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 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

In der **TRANSFORMS**-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 (5).

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 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (Safety Population)

TRANSFORMS Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS	**Behandlungsgruppen**		**Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.**		
	Fingolimod 0,5 mg (N = 56)	**IFN-beta 1a i.m. (N = 65)**	**OR[a] [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RR[c] [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RD[c] [95 %-KI] p-Wert[b]**
Unerwünschte Ereignisse					
Anzahl Patienten – n (%)					
UE	50 (89,3)	58 (89,2)	1,01 [0,32; 3,19] 0,992	1,00 [0,88; 1,13] 0,992	0,05 [-11,01; 11,12] 0,992
SUE	4 (7,1)	0 (0,0)	n. e.	10,42 [0,57; 189,44] 0,113	7,14 [0,40; 13,89] 0,038
Studienabbruch aufgrund von UE	3 (5,4)	2 (3,1)	1,78 [0,29; 11,07] 0,535	1,74 [0,30; 10,05] 0,535	2,28 [-4,96; 9,52] 0,537
Relevante UE[d]					
Anzahl Patienten – n (%)					
Bradykardie/ AV-Überleitungs-störungen	1 (1,8)	2 (3,1)	0,57 [0,05; 6,49] 0,653	0,58 [0,05; 6,23] 0,653	-1,29 [-6,74; 4,15] 0,642
Infektionen	33 (58,9)	35 (53,8)	1,23 [0,60; 2,53] 0,574	1,09 [0,80; 1,50] 0,573	5,08 [-12,61; 22,77] 0,573
Hypertonie	3 (5,4)	3 (4,6)	1,17 [0,23; 6,04] 0,851	1,16 [0,24; 5,52] 0,851	0,74 [-7,06; 8,54] 0,852
Lebererkrankungen	6 (10,7)	2 (3,1)	3,78 [0,73; 19,54] 0,113	3,48 [0,73; 16,57] 0,117	7,64 [-1,49; 16,76] 0,101
Lymphopenie	0 (0,0)	0 (0,0)	n. e.	n. e.	n. e.
Leukopenie	1 (1,8)	0 (0,0)	n. e.	3,47 [0,14; 83,61] 0,443	1,79 [-1,68; 5,25] 0,313

TRANSFORMS Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS	**Behandlungsgruppen**		**Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.**		
	Fingolimod 0,5 mg (N = 56)	**IFN-beta 1a i.m. (N = 65)**	**OR[a] [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RR[c] [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RD[c] [95 %-KI] p-Wert[b]**
Makulaödem	0 (0,0)	0 (0,0)	n. e.	n. e.	n. e.
Malignitäten	2 (3,6)	0 (0,0)	n. e.	5,79 [0,28; 118,12] 0,254	3,57 [-1,29; 8,43] 0,150
QT-Intervallverlängerung	1 (1,8)	2 (3,1)	0,57 [0,05; 6,49] 0,653	0,58 [0,05; 6,23] 0,653	-1,29 [-6,74; 4,15] 0,642
Grippeähnliche Symptome	1 (1,8)	24 (36,9)	0,03 [0,00; 0,24] < 0,001	0,05 [0,01; 0,35] 0,003	-35,14 [-47,37; -22,90] < 0,001
Reaktionen an der Einstichstelle	1 (1,8)	3 (4,6)	0,38 [0,04; 3,72] 0,403	0,39 [0,04; 3,62] 0,405	-2,83 [-9,00; 3,34] 0,369
PRES	0 (0,0)	0 (0,0)	n. e.	n. e.	n. e.
Reproduktionstoxizität	0 (0,0)	0 (0,0)	n. e.	n. e.	n. e.
Bronchokonstriktion	0 (0,0)	1 (1,5)	n. e.	0,39 [0,02; 9,29] 0,557	-1,54 [-4,53; 1,45] 0,314
Varicella-Zoster-Virus-Infektion	0 (0,0)	1 (1,5)	n. e.	0,39 [0,02; 9,29] 0,557	-1,54 [-4,53; 1,45] 0,314

n. e. = nicht schätzbar.
a: Kann nicht geschätzt werden, wenn in einer der Gruppen keine Ereignisse vorliegen.
b: Statistisch signifikant ab p < 0,05.
c: Kann nicht angegeben werden, wenn in keiner Gruppe Ereignisse auftraten.
d: eine Auswertung aller UE nach „Preferred Term“ ist in Anhang 4-G zu finden.
Quelle: Zusatzanalysen Tabelle 1-16

In der relevanten Subpopulation Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS war der Anteil an Patienten mit unerwünschten Ereignissen, schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse zwischen beiden Behandlungen nicht statistisch signifikant verschieden (Tabelle 4-36, relatives Risiko).

Unter Fingolimod litten signifikant weniger Patienten unter grippeähnlichen Symptomen als unter IFN-beta 1a i.m. (Tabelle 4-36, relatives Risiko). Die Inzidenzen der weiteren relevanten UE waren in beiden Behandlungsarmen ähnlich und nicht statistisch signifikant verschieden. Eine Auswertung aller unerwünschter Ereignisse nach „Preferred Term“ ist in Anhang 4-G zu finden.

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

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

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

Supportiv werden in Abschnitt 4.3.2.3 weitere Ergebnisse zur kardiovaskulären Sicherheit von Fingolimod dargestellt. 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.

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

4.3.1.3.1.8 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

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

Tabelle 4-37: Operationalisierung des Endpunkts *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Studie	Operationalisierung
TRANSFORMS	Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des EQ-5D und des PRIMUS-QoL (Patient Reported Indices in Multiple Sclerosis) erhoben. Die Fragebögen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität waren vom Patienten selbständig zu Studienbeginn, zu Monat 6 und zu Monat 12 (Studienende) jeweils vor den anderen zu dieser Visite

Studie	Operationalisierung
	stattfindenden Untersuchungen auszufüllen. Der EQ-5D ist ein krankheitsübergreifender validierter Fragebogen zur präferenzbasierten Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (46). Der EQ-5D besteht aus zwei Teilen: EQ-5D Descriptive System und EQ-5D Visual Analogue Scale (VAS). Das EQ-5D Descriptive System umfasst fünf Dimensionen: Beweglichkeit/Mobilität; Für-sich-selbst-sorgen; allgemeine Tätigkeiten; Schmerzen / körperliche Beschwerden; Angst/Niedergeschlagenheit. Die Dimensionen weisen jeweils drei Antwortmöglichkeiten („keine“, „mäßige“ und „extreme Probleme“) auf. Insgesamt lassen sich 243 Gesundheitszustände durch Kombination der Antwortmöglichkeiten über die fünf Dimensionen abbilden. Die Gesundheitszustände wurden von einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe nach dem Time-trade-off-Ansatz präferenzbasiert bewertet (unter Verwendung des EQ-5D-Value-Sets für Großbritannien) und in einen Lebensqualitätsindex zwischen 0 und 1 transformiert (Tod = 0, bestmöglicher Gesundheitszustand = 1). Einige Gesundheitszustände können auch Werte von kleiner als 0 annehmen, d. h. sie werden aus Sicht des Patienten als schlimmer als der Tod bewertet. Nach Walters (2005) liegt eine klinisch bedeutsame Verbesserung bei einer Steigerung um durchschnittlich 0,074 Punkte im Indexwert vor (47). Als zweiter Teil in der Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels EQ-5D wird die visuelle Analogskala (VAS) verwendet. In dieser schätzen die Patienten ihren momentanen Gesundheitszustand zwischen 0 (schlechtestmöglicher momentaner Gesundheitszustand) und 100 (bestmöglicher momentaner Gesundheitszustand) ein. Die VAS erlaubt eine allgemeine Bewertung des eigenen momentanen Gesundheitszustands, unabhängig von den Antworten auf den fünf Dimensionen des Fragebogens. Im Studienbericht analysiert und berichtet wurden: • Deskriptive Kennwerte für Utility-Werte; Vergleich der Behandlungsgruppen mithilfe des Wilcoxon-Rangsummentests und mittels ANCOVA zu Monat 6 und Monat 12. • Deskriptive Kennwerte für VAS; Vergleich der Behandlungsgruppen mittels ANCOVA zu Monat 6 und Monat 12. Im Dossier wurde die mittlere Veränderung im Index- und im VAS-Wert des EQ-5D zu Monat 12 mittels ANCOVA analysiert und berichtet. Der PRIMUS (Patient Reported Indices in Multiple Sclerosis) ist ein krankheitsspezifischer validierter Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit MS (43-45). Er umfasst zwei unabhängige Skalen, die die Lebensqualität des Patienten insgesamt (PRIMUS-QoL) sowie die Fähigkeit des Patienten, typische Aktivitäten des Alltags zu bewältigen (PRIMUS-Activities-Score), erfassen. Die PRIMUS-QoL-Skala umfasst 22 Items, die einen Gesamtpunktwert von 0 bis 22 ergeben können (höhere Werte zeigen eine schlechtere Lebensqualität an). Nach Twiss (2010) sind klinisch bedeutsame Veränderungen im PRIMUS-QoL von 1,0 bis 2,2 Punkten anzunehmen (43). Der PRIMUS wurde in der Studie nur in den Ländern erhoben, für die eine validierte Version in Landessprache verfügbar war (Österreich, Kanada, Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien, Großbritannien und Vereinigte Staaten). Der PRIMUS wurde zu Studienbeginn (Visite 2), zu Monat 6 (Visite 8) und zu Monat 12 (Visite 10, Studienende) erhoben. Im Studienbericht analysiert und berichtet wurden: • Deskriptive Kennwerte der PRIMUS-QoL-Werte; Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Wilcoxon-Rangsummentest zu Monat 6 und Monat 12. Im Dossier wurde die mittlere Veränderung im QoL-Wert des PRIMUS zu Monat 12 mittels ANCOVA analysiert und berichtet.

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 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt *Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D)* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt *Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRIMUS-QoL)* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der **TRANSFORMS**-Studie wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D)* als niedrig bewertet, da es auf Studienebene niedrig war, der Endpunkterheber (Patient) 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.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRIMUS-QoL)* wird als niedrig bewertet, da es auf Studienebene niedrig war, der Endpunkterheber (Patient) verblindet war, das ITT-Prinzip bei der Analyse adäquat umgesetzt wurde und eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich ist. Der PRIMUS-QoL wurden nur in den 8 von 18 Ländern erhoben, für die eine validierte Sprachversion vorlag (entspricht 121 von 172 Zentren bzw. 911 von 1292 Patienten (43)). Somit wurden für manche Zentren keine

Daten erhoben. Da dies bereits bei der Studienplanung vorgesehen war, ist nicht von einer relevanten Verzerrung auszugehen.

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.

EQ-5D

Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt *Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D)* zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (ITT)

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.**	
TRANSFORMS Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS	**Fingolimod 0,5 mg (N = 56)**	**IFN-beta 1a i.m. (N = 65)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
EQ-5D-Indexwert				
n	48	53		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	0,83 (0,021)	0,80 (0,028)		
Mittlere Veränderung (SE)[a]	0,05 (0,020)	-0,00 (0,019)	0,05 [-0,01; 0,11]	0,075
EQ-5D-VAS				
n	48	52		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	79,38 (2,358)	77,67 (2,057)		
Mittlere Veränderung (SE)[a]	2,21 (2,137)	-0,74 (2,053)	2,95 [-2,94; 8,84]	0,323

n = Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten.
a: Positive Werte zeigen eine Verbesserung an.
Quellen: Zusatzanalysen Tabelle 1-11, 1-12

In der relevanten Subpopulation der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS zeigte sich kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungen bezüglich der Veränderung im EQ-5D-Indexwert. Unter Behandlung mit Fingolimod kam es zu einer leichten, jedoch nicht klinisch relevanten Verbesserung, während der Wert unter Behandlung mit IFN-beta 1a i.m. unverändert blieb. Bei der Einschätzung des allgemeinen Gesundheitszustands auf der EQ-5D-VAS durch die Patienten zeigte sich eine Verbesserung unter Therapie mit Fingolimod, während sich die Werte unter IFN-beta 1a i.m. im Mittel verschlechterten. Dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant.

PRIMUS-QoL

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt *Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRIMUS-QoL)* zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer MS (ITT)

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.**	
TRANSFORMS Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS	**Fingolimod 0,5 mg (N = 56)**	**IFN-beta 1a i.m. (N = 65)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
PRIMUS-QoL-Wert				
n	38	42		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	3,08 (0,540)	4,55 (0,758)		
Mittlere Veränderung (SE)[a]	-0,71 (0,541)	0,22 (0,514)	-0,93 [-2,43; 0,57]	0,220

n = Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten.

a: Negative Werte zeigen eine Verbesserung an.

Quelle: Zusatzanalysen Tabelle 1-13

In der relevanten Subpopulation der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS zeigte sich kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungen bezüglich der Veränderung im PRIMUS-QoL-Wert. Unter Behandlung mit Fingolimod kam es im Studienverlauf zu einer geringen Verbesserung im PRIMUS-QoL-Wert, während sich der Wert unter IFN-beta 1a i.m. leicht verschlechterte.

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

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

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

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

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

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

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

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

Die Subgruppen wurden wie folgt definiert:

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

- Vorbehandlungsstatus.

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

4.3.1.3.2.1 Gesamtmortalität (Todesfälle) – RCT

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

4.3.1.3.2.2 Krankheitsschübe – RCT

4.3.1.3.2.2.1 Krankheitsschübe nach Alter – RCT

Jährliche Rate bestätigter Krankheitsschübe nach Alter

In der relevanten Subpopulation der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS ergab der Interaktionstest für den Endpunkt *Jährliche Schubrate* keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Alter der Patienten.

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt *Jährliche Schubrate (bestätigte Krankheitsschübe)* nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (ITT)

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.**	
TRANSFORMS Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS	**Fingolimod 0,5 mg (N = 56)**	**IFN-beta 1a i.m. (N = 65)**	**Rate Ratio[a] [95 %-kI]**	**p-Wert**
Krankheitsschübe				
p-Wert Interaktionstest[b]				0,694
≤ 37 Jahre	n = 41	n = 43		
Jährliche Schubrate [95 %-KI]	0,29 [0,16; 0,54]	0,57 [0,35; 0,91]	0,51 [0,23; 1,12]	0,092
> 37 Jahre	n = 15	n = 22		
Jährliche Schubrate [95 %-KI]	0,20 [0,06; 0,69]	0,55 [0,28; 1,07]	0,37 [0,09; 1,49]	0,162

n = Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten.
a: Kann nicht geschätzt werden, wenn in einer der Gruppen keine Ereignisse vorliegen.
b: Aus dem Negativ-Binomial-Modell, Hinweis auf Interaktion p < 0,20, Beleg einer Interaktion p < 0,05.

Quelle: Zusatzanalysen Tabelle 2-1

Zeit bis zum ersten bestätigten Schub nach Alter

In der relevanten Subpopulation der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS ergab der Interaktionstest für den Endpunkt *Zeit bis zum ersten bestätigten Schub* keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Alter der Patienten.

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt *Zeit bis zum ersten bestätigten Schub* nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (ITT)

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.**	
TRANSFORMS Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS	**Fingolimod 0,5 mg (N = 56)**	**IFN-beta 1a i.m. (N = 65)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Krankheitsschübe				
p-Wert Interaktionstest[a]				0,888
≤ 37 Jahre	n = 41	n = 43		
Anteil schubfreier Patienten zu Monat 12 – K-M-Schätzer (SE) in %	77,54 (6,61)	64,70 (7,35)	0,52 [0,20; 1,35]	0,177
> 37 Jahre	n = 15	n = 22		
Anteil schubfreier Patienten zu Monat 12 – K-M-Schätzer (SE) in %	80,00 (10,33)	63,03 (10,41)	0,50 [0,13; 1,89]	0,309

n = Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten.

a: Aus dem Cox-Regressionsmodell, Hinweis auf Interaktion p < 0,20, Beleg einer Interaktion p < 0,05.

Quelle: Zusatzanalysen Tabelle 2-2

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

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

4.3.1.3.2.2.2 Krankheitsschübe nach Geschlecht – RCT

Jährliche Rate bestätigter Krankheitsschübe nach Geschlecht

In der relevanten Subpopulation der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS ergab der Interaktionstest für den Endpunkt *Jährliche Schubrate* einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Geschlecht der Patienten. Während die jährliche Schubrate bei männlichen Patienten zwischen beiden Behandlungen vergleichbar war, traten bei weiblichen Patienten unter Fingolimod signifikant weniger Krankheitsschübe pro Jahr auf als unter Behandlung mit IFN-beta 1a i.m..

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt *Jährliche Schubrate (bestätigte Krankheitsschübe)* nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (ITT)

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.**	
TRANSFORMS Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS	**Fingolimod 0,5 mg (N = 56)**	**IFN-beta 1a i.m. (N = 65)**	**Rate Ratio[a] [95 %-kI]**	**p-Wert**
Krankheitsschübe				
p-Wert Interaktionstest[b]				0,139
männlich	n = 17	n = 18		
Jährliche Schubrate [95 %-KI]	0,36 [0,15; 0,87]	0,33 [0,14; 0,80]	1,08 [0,31; 3,77]	0,898
weiblich	n = 39	n = 47		
Jährliche Schubrate [95 %-KI]	0,23 [0,11; 0,46]	0,65 [0,43; 0,99]	0,35 [0,16; 0,79]	0,012

n = Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten.

a: Kann nicht geschätzt werden, wenn in einer der Gruppen keine Ereignisse vorliegen.

b: Basierend auf einem Negativ-Binomial-Modell; Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$.

Quelle: Zusatzanalysen Tabelle 3-1

Zeit bis zum ersten bestätigten Schub nach Geschlecht

In der relevanten Subpopulation der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS ergab der Interaktionstest für den Endpunkt *Zeit bis zum ersten bestätigten Schub* einen Beleg für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Geschlecht der Patienten. Während das Risiko für einen Schub innerhalb von zwölf Monaten bei Männern unter Fingolimod numerisch, jedoch nicht statistisch signifikant, geringer war als unter IFN-beta 1a i.m., war das Risiko bei Frauen unter Fingolimod signifikant höher als unter IFN-beta 1a i.m.. Die fehlende statistische Signifikanz in der Auswertung der jährlichen Schubrate bei Männern ist auf die erheblich kleinere Zahl an Patienten zurückzuführen.

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt *Zeit bis zum ersten bestätigten Schub* nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (ITT)

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.**	
TRANSFORMS Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS	**Fingolimod 0,5 mg (N = 56)**	**IFN-beta 1a i.m. (N = 65)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Krankheitsschübe				
p-Wert Interaktionstest[a]				0,020
männlich	n = 17	n = 18		
Anteil schubfreier Patienten zu Monat 12 – K-M-Schätzer (SE) in %	63,03 (12,03)	83,33 (8,78)	0,70 [0,28; 1,75]	0,449
weiblich	n = 39	n = 47		
Anteil schubfreier Patienten zu Monat 12 – K-M-Schätzer (SE) in %	84,54 (5,81)	56,93 (7,29)	0,31 [0,12; 0,76]	0,011

n = Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten.

a: Aus dem Cox-Regressionsmodell; Hinweis auf Interaktion p < 0,20; Beleg einer Interaktion p < 0,05.

Quelle: Zusatzanalysen Tabelle 3-2

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

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

4.3.1.3.2.2.3 Krankheitsschübe nach Krankheitsschwere – RCT

Jährliche Rate bestätigter Krankheitsschübe nach Krankheitsschwere

In der relevanten Subpopulation der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS ergab der Interaktionstest für den Endpunkt *Jährliche Schubrate* keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Krankheitsschwere der Patienten.

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt *Jährliche Schubrate (bestätigte Krankheitsschübe)* nach Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (ITT)

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.**	
TRANSFORMS Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS	**Fingolimod 0,5 mg (N = 56)**	**IFN-beta 1a i.m. (N = 65)**	**Rate Ratio[a] [95 %-KI]**	**p-Wert**
Krankheitsschübe				
p-Wert Interaktionstest[b]				0,629
EDSS ≤ 3,5	n = 51	n = 53		
Jährliche Schubrate [95 %-KI]	0,27 [0,15; 0,49]	0,53 [0,35;0,83]	0,51 [0,25; 1,05]	0,069
EDSS > 3,5	n = 5	n = 12		
Jährliche Schubrate [95 %-KI]	0,20 [0,02; 1,62]	0,68 [0,29; 1,59]	0,29 [0,03; 2,80]	0,286

n = Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten.

a: Kann nicht geschätzt werden, wenn in einer der Gruppen keine Ereignisse vorliegen.

b: Basierend auf einem Negativ-Binomial-Modell; Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$.

Quelle: Zusatzanalysen Tabelle 4-1

Zeit bis zum ersten bestätigten Schub nach Krankheitsschwere

In der relevanten Subpopulation der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS ergab der Interaktionstest für den Endpunkt *Zeit bis zum ersten bestätigten Schub* keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Krankheitsschwere der Patienten.

Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt *Zeit bis zum ersten bestätigten Schub* nach Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (ITT)

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.**	
TRANSFORMS Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS	**Fingolimod 0,5 mg (N = 56)**	**IFN-beta 1a i.m. (N = 65)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Krankheitsschübe				
p-Wert Interaktionstest[a]				0,592
EDSS ≤ 3,5	n = 51	n = 53		
Anteil schubfreier Patienten zu Monat 12 – K-M-Schätzer (SE) in %	77,86 (5,90)	67,72 (6,45)	0,34 [0,13; 0,93]	0,035
EDSS > 3,5	n = 5	n = 12		
Anteil schubfreier Patienten zu Monat 12 – K-M-Schätzer (SE) in %	80,00 (17,89)	47,62 (14,97)	0,33 [0,04; 2,76]	0,308

n = Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten.

a: Basierend auf einem Cox-Regressionsmodell; Hinweis auf Interaktion p < 0,20; Beleg einer Interaktion p < 0,05.

Quelle: Zusatzanalysen Tabelle 4-2

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

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

4.3.1.3.2.2.4 Krankheitsschübe nach Zentren und Ländern – RCT

Jährliche Rate bestätigter Krankheitsschübe – Zentrums- und Ländereffekte

In der relevanten Subpopulation der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS ergab der Interaktionstest für den Endpunkt *Jährliche Schubrate* keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Zentrum oder das Land der Patienten.

Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt *Jährliche Schubrate (bestätigte Krankheitsschübe)* nach Zentren und Ländern aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (ITT)

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.**	
TRANSFORMS Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS	**Fingolimod 0,5 mg (N = 56)**	**IFN-beta 1a i.m. (N = 65)**	**Rate Ratio [95 %-kI]**	**p-Wert**
Krankheitsschübe				
p-Wert Interaktionstest[a] alle Zentren				n. e.[b]
p-Wert Interaktionstest[a] alle Länder				n. e.[b]
p-Wert Interaktionstest[a] Deutschland vs. Andere Länder				0,559

n. e.: nicht schätzbar.

a: Basierend auf einem Negativ-Binomial-Modell; Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$.

b: Aufgrund der großen Anzahl von Zentren bzw. Ländern und der geringen Zahl an Ereignissen nicht ermittelbar.

Quelle: Zusatzanalyse Tabellen 6-1, 7-1

Zeit bis zum ersten bestätigten Schub – Zentrums- und Ländereffekte

In der relevanten Subpopulation der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS ergab der Interaktionstest für den Endpunkt *Zeit bis zum ersten bestätigten Schub* keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Zentrum oder das Land der Patienten.

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt *Zeit bis zum ersten bestätigten Schub* nach Zentren und Ländern aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (ITT)

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.**	
TRANSFORMS Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS	**Fingolimod 0,5 mg (N = 56)**	**IFN-beta 1a i.m. (N = 65)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Krankheitsschübe				
p-Wert Interaktionstest[a] alle Zentren				n. e.[b]
p-Wert Interaktionstest[a] alle Länder				0,854
p-Wert Interaktionstest[a] Deutschland vs. Andere Länder				0,899

n. e. = nicht schätzbar.

a: Basierend auf einem Cox-Regressionsmodell; Hinweis auf Interaktion p < 0,20; Beleg einer Interaktion p < 0,05.

b: Aufgrund der großen Anzahl von Zentren und der geringen Zahl an Ereignissen nicht ermittelbar.

Quelle: Zusatzanalyse Tabellen 6-2, 7-2

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

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

4.3.1.3.2.2.5 Krankheitsschübe nach Vorbehandlung – RCT

Jährliche Rate bestätigter Krankheitsschübe nach Vorbehandlung

In der relevanten Subpopulation der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS ergab der Interaktionstest für den Endpunkt *Jährliche Schubrate* keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Vorbehandlung der Patienten.

Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt *Jährliche Schubrate (bestätigte Krankheitsschübe)* nach Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer MS (ITT)

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.**	
TRANSFORMS - Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS	**Fingolimod 0,5 mg (N = 56)**	**IFN-beta 1a i.m. (N = 65)**	**Rate Ratio[a] [95 %-KI]**	**p-Wert**
Krankheitsschübe				
p-Wert Interaktionstest[b]				0,409
Vorbehandlung: nein	n = 28	n = 30		
Jährliche Schubrate [95 %-KI]	0,22 [0,09; 0,51]	0,30 [0,15; 0,61]	0,72 [0,24; 2,14]	0,554
Vorbehandlung: ja	n = 28	n = 35		
Jährliche Schubrate [95 %-KI]	0,32 [0,16; 0,64]	0,78 [0,51; 1,22]	0,40 [0,18; 0,92]	0,031

n = Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten.

a: Kann nicht geschätzt werden, wenn in einer der Gruppen keine Ereignisse vorliegen.

c: Basierend auf einem Negativ-Binomial-Modell; Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$.

Quelle: Zusatzanalyse Tabelle 5-1

Zeit bis zum ersten bestätigten Schub nach Vorbehandlung

In der relevanten Subpopulation der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS ergab der Interaktionstest für den Endpunkt *Zeit bis zum ersten bestätigten Schub* keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Vorbehandlung der Patienten.

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt *Zeit bis zum ersten bestätigten Schub* nach Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (ITT)

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.**	
TRANSFORMS Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS	**Fingolimod 0,5 mg (N = 56)**	**IFN-beta 1a i.m. (N = 65)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Krankheitsschübe				
p-Wert Interaktionstest[a]				0,509
Vorbehandlung: nein	n = 28	n = 30		
Anteil schubfreier Patienten zu Monat 12 – K-M-Schätzer (SE) in %	80,90 (7,72)	76,27 (7,85)	0,31 [0,11; 0,84]	0,022
Vorbehandlung: ja	n = 28	n = 35		
Anteil schubfreier Patienten zu Monat 12 – K-M-Schätzer (SE) in %	75,00 (8,18)	53,97 (8,48)	0,45 [0,19; 1,11]	0,082

n = Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten.

a: Basierend auf einem Cox-Regressionsmodell; Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$.

Quelle: Zusatzanalyse Tabelle 5-2

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

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

4.3.1.3.2.3 Behinderungsprogression (EDSS) – RCT

4.3.1.3.2.3.1 Behinderungsprogression (EDSS) nach Alter – RCT

In der relevanten Subpopulation der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS ergab der Interaktionstest für den Endpunkt *Behinderungsprogression* keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Alter der Patienten.

Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt *Behinderungsprogression* zu Monat 12 nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (ITT)

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.**	
TRANSFORMS Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS	**Fingolimod 0,5 mg (N = 56)**	**IFN-beta 1a i.m. (N = 65)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
EDSS				
p-Wert Interaktionstest[a]				0,430
≤ 37 Jahre	n = 41	n = 43		
Anteil progressionsfreier Patienten zu Monat 12 – K-M-Schätzer (SE) in %	92,68 (4,07)	95,35 (3,21)	0,54 [0,11; 2,66]	0,447
> 37 Jahre	n = 15	n = 22		
Anteil progressionsfreier Patienten zu Monat 12 – K-M-Schätzer (SE) in %	93,33 (6,44)	85,91 (7,55)	0,50 [0,05; 4,82]	0,550

n = Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten.

a: Basierend auf einem Cox-Regressionsmodell; Hinweis auf Interaktion p < 0,20; Beleg einer Interaktion p < 0,05.

Quelle: Zusatzanalyse Tabelle 2-3

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

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

4.3.1.3.2.3.2 Behinderungsprogression (EDSS) nach Geschlecht – RCT

In der relevanten Subpopulation der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS ergab der Interaktionstest für den Endpunkt *Behinderungsprogression* keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Geschlecht der Patienten.

Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt *Behinderungsprogression* zu Monat 12 nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (ITT)

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.**	
TRANSFORMS Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS	**Fingolimod 0,5 mg (N = 56)**	**IFN-beta 1a i.m. (N = 65)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
EDSS				
p-Wert Interaktionstest[a]				0,992
männlich	n = 17	n = 18		
Anteil progressionsfreier Patienten zu Monat 12 – K-M-Schätzer (SE) in %	88,24 (7,81)	100,00 (n. e.)	1,15 [0,22; 5,95]	0,864
weiblich	n = 39	n = 47		
Anteil progressionsfreier Patienten zu Monat 12 – K-M-Schätzer (SE) in %	94,87 (3,53)	89,16 (4,58)	0,48 [0,09; 2,48]	0,382

n = Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten; n. e. = nicht schätzbar.

a: Basierend auf einem Cox-Regressionsmodell; Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$.

Quelle: Zusatzanalyse Tabelle 3-3

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

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

4.3.1.3.2.3.3 Behinderungsprogression (EDSS) nach Krankheitsschwere – RCT

In der relevanten Subpopulation der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS ergab der Interaktionstest für den Endpunkt *Behinderungsprogression* keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Krankheitsschwere der Patienten.

Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt *Behinderungsprogression* zu Monat 12 nach Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (ITT)

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.**	
TRANSFORMS Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS	**Fingolimod 0,5 mg (N = 56)**	**IFN-beta 1a i.m. (N = 65)**	**HR[b] [95 %-KI]**	**p-Wert**
EDSS				
p-Wert Interaktionstest[a]				0,994
EDSS ≤ 3,5	n = 51	n = 53		
Anteil progressionsfreier Patienten zu Monat 12 – K-M-Schätzer (SE) in %	92,16 (3,76)	92,37 (3,67)	0,97 [0,11; 8,66]	0,977
EDSS > 3,5	n = 5	n = 12		
Anteil progressionsfreier Patienten zu Monat 12 – K-M-Schätzer (SE) in %	100,00 (n. e.)	90,91 (8,67)	--	0,994

n = Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten; n. e. = nicht schätzbar.

a: Basierend auf einem Cox-Regressionsmodell; Hinweis auf Interaktion p < 0,20; Beleg einer Interaktion p < 0,05.

b: Kann nicht ermittelt werden, wenn in einer Gruppe keine Ereignisse auftraten

Quelle: Zusatzanalyse Tab 4-3

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

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

4.3.1.3.2.3.4 Behinderungsprogression (EDSS) nach Zentren und Ländern – RCT

In der relevanten Subpopulation der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS ergab der Interaktionstest für den Endpunkt *Behinderungsprogression* keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Zentrum oder das Land der Patienten.

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt *Behinderungsprogression* zu Monat 12 nach Zentren und Ländern aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel– Subpopulation: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (ITT)

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.**	
TRANSFORMS Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS	**Fingolimod 0,5 mg (N = 56)**	**IFN-beta 1a i.m. (N = 65)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
EDSS				
p-Wert Interaktionstest[a] alle Zentren				n. e.[b]
p-Wert Interaktionstest[a] alle Länder				> 0,999
p-Wert Interaktionstest[a] Deutschland vs. Andere Länder				0,995

n = Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten; n. e. = nicht schätzbar.

a: Basierend auf einem Cox-Regressionsmodell; Hinweis auf Interaktion p < 0,20; Beleg einer Interaktion p < 0,05.

b: Aufgrund der großen Anzahl von Zentren und der geringen Zahl an Ereignissen nicht ermittelbar.

Quelle: Zusatzanalyse Tabelle 6-3, 7-3

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

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

4.3.1.3.2.3.5 Behinderungsprogression (EDSS) nach Vorbehandlung – RCT

In der relevanten Subpopulation der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS ergab der Interaktionstest für den Endpunkt *Behinderungsprogression* keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Vorbehandlung der Patienten.

Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt *Behinderungsprogression* zu Monat 12 nach Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel– Subpopulation: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (ITT)

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.**	
TRANSFORMS Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS	**Fingolimod 0,5 mg (N = 56)**	**IFN-beta 1a i.m. (N = 65)**	**HR[b] [95 %-KI]**	**p-Wert**
EDSS				
p-Wert Interaktionstest[a]				0,994
Vorbehandlung: nein	n = 28	n = 30		
Anteil progressionsfreier Patienten zu Monat 12 – K-M-Schätzer (SE) in %	100,00 (n. e.)	86,54 (6,27)	--	0,995
Vorbehandlung: ja	n = 28	n = 35		
Anteil progressionsfreier Patienten zu Monat 12 – K-M-Schätzer (SE) in %	85,71 (6,61)	96,97 (2,98)	5,43 [0,61; 48,62]	0,130

n = Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten. n. e. = nicht schätzbar.

a: Basierend auf einem Cox-Regressionsmodell; Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$.

b: Kann nicht ermittelt werden, wenn in einer Gruppe keine Ereignisse auftraten.

Quelle: Zusatzanalyse Tabelle 5-3

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

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

4.3.1.3.2.4 Schweregrad der Behinderung (MSFC) – RCT

4.3.1.3.2.4.1 Schweregrad der Behinderung (MSFC) nach Alter – RCT

In der relevanten Subpopulation der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS ergab der Interaktionstest für den Endpunkt *Schweregrad der Behinderung* keinen konsistenten Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Alter der Patienten.

Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt Schweregrad der Behinderung zu Monat 12 nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (ITT)

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.**	
TRANSFORMS Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS	**Fingolimod 0,5 mg (N = 56)**	**IFN-beta 1a i.m. (N = 65)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
MSFC				
MSFC-z				
p-Wert Interaktionstest[a]				0,498
≤ 37 Jahre	n = 35	n = 37		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	0,13 (0,079)	0,02 (0,072)		
Mittlere Veränderung (SE)[b]	-0,00 (0,044)	-0,03 (0,042)	0,02 [-0,10; 0,15]	0,686
> 37 Jahre	n = 12	n = 19		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	-0,09 (0,146)	0,01 (0,148)		
Mittlere Veränderung (SE)[b]	0,15 (0,075)	0,05 (0,059)	0,10 [-0,09; 0,29]	0,287
T25-FW				
p-Wert Interaktionstest[a]				0,614
≤ 37 Jahre	n = 36	n = 37		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	5,81 (0,448)	5,32 (0,284)		
Mittlere Veränderung (SE)[b]	-0,18 (0,308)	0,22 (0,306)	-0,40 [-1,26; 0,46]	0,360
> 37 Jahre	n = 13	n = 19		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	7,28 (0,914)	6,18 (0,613)		
Mittlere Veränderung (SE)[b]	-0,54 (0,523)	0,26 (0,424)	-0,80 [-2,13; 0,53]	0,235
9-HPT				
p-Wert Interaktionstest[a]				0,275
≤ 37 Jahre	n = 35	n = 37		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	20,65 (0,882)	21,55 (0,662)		
Mittlere Veränderung (SE)[b]	-0,34 (0,602)	0,07 (0,582)	-0,40 [-2,07; 1,26]	0,630
> 37 Jahre	n = 13	n = 19		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	23,77 (1,781)	21,21 (1,297)		
Mittlere Veränderung (SE)[b]	1,10 (0,996)	-0,19 (0,813)	1,29 [-1,27; 3,84]	0,319

	Behandlungsgruppen		Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.	
TRANSFORMS Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS	**Fingolimod 0,5 mg (N = 56)**	**IFN-beta 1a i.m. (N = 65)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
PASAT-3				
p-Wert Interaktionstest[a]				0,642
≤ 37 Jahre	n = 35	n = 37		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	49,91 (1,938)	47,95 (1,659)		
Mittlere Veränderung (SE)[b]	0,39 (0,968)	0,14 (0,939)	0,25 [-2,43; 2,93]	0,853
> 37 Jahre	n = 12	n = 19		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	47,42 (3,399)	46,58 (2,882)		
Mittlere Veränderung (SE)[b]	3,37 (1,648)	1,95 (1,312)	1,42 [-2,76; 5,59]	0,503

n = Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten.

a: Basierend auf einem ANCOVA-Modell; Hinweis auf Interaktion p < 0,20; Beleg einer Interaktion p < 0,05.

b: MSFC-z, PASAT-3: Positive Werte zeigen eine Verbesserung an.
T25-FW, 9-HPT: Negative Werte zeigen eine Verbesserung an.

Quellen: Zusatzanalysen Tabelle 2-4, 2-5, 2-6, 2-7

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

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

4.3.1.3.2.4.2 Schweregrad der Behinderung (MSFC) nach Geschlecht – RCT

In der relevanten Subpopulation der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS ergab der Interaktionstest für den Endpunkt *Schweregrad der Behinderung* (MSFC-z) einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Geschlecht der Patienten. Männer, die mit IFN-beta 1a i.m. behandelt wurden, zeigten im Gegensatz zu Männern unter Fingolimod eine tendenzielle Verschlechterung im MSFC-z-Score. Bei Frauen wurde dieser unterschiedliche Effekt nicht beobachtet. Der Unterschied zwischen Fingolimod und IFN-beta 1a i.m. war für beide Geschlechter nicht signifikant.

In den Komponenten T25-FW, 9-HPT und PASAT-3 ergab sich kein weiterer Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Geschlecht der Patienten.

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt Schweregrad der Behinderung zu Monat 12 nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (ITT)

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.**	
TRANSFORMS Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS	**Fingolimod 0,5 mg (N = 56)**	**IFN-beta 1a i.m. (N = 65)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
MSFC				
MSFC-z				
p-Wert Interaktionstest[a]				0,164
Männlich	n = 15	n = 17		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	0,15 (0,111)	-0,00 (0,115)		
Mittlere Veränderung (SE)[b]	0,04 (0,067)	-0,11 (0,063)	0,15 [-0,04; 0,33]	0,113
Weiblich	n = 32	n = 39		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	0,04 (0,090)	0,02 (0,085)		
Mittlere Veränderung (SE)[b]	0,04 (0,046)	0,05 (0,041)	-0,01 [-0,13; 0,11]	0,897
T25-FW				
p-Wert Interaktionstest[a]				0,725
Männlich	n = 15	n = 17		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	4,84 (0,378)	4,93 (0,469)		
Mittlere Veränderung (SE)[b]	-0,06 (0,481)	0,65 (0,451)	-0,71 [-2,00; 0,58]	0,278
Weiblich	n = 34	n = 39		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	6,80 (0,546)	5,91 (0,343)		
Mittlere Veränderung (SE)[b]	-0,37 (0,322)	0,06 (0,294)	-0,43 [-1,30; 0,43]	0,323

	Behandlungsgruppen		Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.	
TRANSFORMS Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS	**Fingolimod 0,5 mg (N = 56)**	**IFN-beta 1a i.m. (N = 65)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
9-HPT				
p-Wert Interaktionstest[a]				0,521
Männlich	n = 15	n = 17		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	21,34 (1,012)	23,04 (1,370)		
Mittlere Veränderung (SE)[b]	0,21 (0,916)	0,83 (0,867)	-0,61 [-3,12; 1,89]	0,629
Weiblich	n = 33	n = 39		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	21,57 (1,109)	20,74 (0,629)		
Mittlere Veränderung (SE)[b]	-0,02 (0,617)	-0,39 (0,570)	0,37 [-1,30; 2,03]	0,664
PASAT-3				
p-Wert Interaktionstest[a]				0,265
Männlich	n = 15	n = 17		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	51,47 (2,715)	48,59 (2,441)		
Mittlere Veränderung (SE)[b]	2,24 (1,501)	-0,07 (1,401)	2,32 [-1,76; 6,39]	0,262
Weiblich	n = 32	n = 39		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	48,25 (2,106)	47,00 (1,815)		
Mittlere Veränderung (SE)[b]	0,65 (1,021)	1,10 (0,928)	-0,45 [-3,19; 2,29]	0,745

n = Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten.
a: Basierend auf einem ANCOVA-Modell; Hinweis auf Interaktion p < 0,20; Beleg einer Interaktion p < 0,05.
b: MSFC-z, PASAT-3: Positive Werte zeigen eine Verbesserung an.
T25-FW, 9-HPT: Negative Werte zeigen eine Verbesserung an.
Quellen: Zusatzanalysen Tabelle 3-4, 3-5, 3-6, 3-7

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

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

4.3.1.3.2.4.3 Schweregrad der Behinderung (MSFC) nach Krankheitsschwere – RCT

In der relevanten Subpopulation der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS ergab der Interaktionstest für den Endpunkt *Schweregrad der Behinderung* (MSFC-z) keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Krankheitsschwere der Patienten. In den Komponenten 9-HPT und PASAT-3 ergab sich ebenso kein Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Krankheitsschwere der Patienten.

In der Komponente T25-FW ergab sich ein Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Krankheitsschwere der Patienten. Während sich in der Gruppe der Patienten mit niedrigerem Behinderungsgrad (EDSS ≤ 3,5) in beiden Behandlungsgruppen die Werte im T25-FW im Studienverlauf leicht verbesserten, wurde bei Patienten mit höherem Behinderungsgrad eine Verschlechterung beobachtet. Diese Verschlechterung war unter Behandlung mit IFN-beta 1a i.m. ausgeprägter als unter Fingolimod und stellt einen Trend zugunsten von Fingolimod dar, der allerdings in keiner der Analysen statistisch signifikant war.

Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt Schweregrad der Behinderung zu Monat 12 nach Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (ITT)

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.**	
TRANSFORMS Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS	**Fingolimod 0,5 mg (N = 56)**	**IFN-beta 1a i.m. (N = 65)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
MSFC				
MSFC-z				
p-Wert Interaktionstest[a]				0,226
EDSS ≤ 3,5	n = 42	n = 45		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	0,10 (0,075)	0,09 (0,073)		
Mittlere Veränderung (SE)[b]	0,03 (0,040)	0,02 (0,039)	0,01 [-0,10; 0,12]	0,878
EDSS > 3,5	n = 5	n = 11		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	-0,11 (0,209)	-0,28 (0,160)		
Mittlere Veränderung (SE)[b]	0,09 (0,117)	-0,10 (0,080)	0,19 [-0,09; 0,47]	0,173

	Behandlungsgruppen		Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.	
TRANSFORMS Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS	**Fingolimod 0,5 mg (N = 56)**	**IFN-beta 1a i.m. (N = 65)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
T25-FW				
p-Wert Interaktionstest[a]				0,097
EDSS ≤ 3,5	n = 44	n = 45		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	6,07 (0,429)	5,10 (0,246)		
Mittlere Veränderung (SE)[b]	-0,24 (0,270)	-0,11 (0,273)	-0,14 [-0,90; 0,63]	0,723
EDSS > 3,5	n = 5	n = 11		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	7,38 (1,543)	7,70 (0,769)		
Mittlere Veränderung (SE)[b]	-0,34 (0,808)	1,54 (0,556)	-1,88 [-3,80; 0,04]	0,054
9-HPT				
p-Wert Interaktionstest[a]				0,407
EDSS ≤ 3,5	n = 43	n = 45		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	21,38 (0,881)	20,61 (0,681)		
Mittlere Veränderung (SE)[b]	0,14 (0,542)	-0,19 (0,534)	0,33 [-1,18; 1,84]	0,663
EDSS > 3,5	n = 5	n = 11		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	22,50 (2,293)	24,83 (0,879)		
Mittlere Veränderung (SE)[b]	-0,72 (1,592)	0,68 (1,099)	-1,40 [-5,22; 2,42]	0,470
PASAT-3				
p-Wert Interaktionstest[a]				0,756
EDSS ≤ 3,5	n = 42	n = 45		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	49,40 (1,757)	47,56 (1,528)		
Mittlere Veränderung (SE)[b]	0,98 (0,897)	0,64 (0,866)	0,35 [-2,13; 2,82]	0,782
EDSS > 3,5	n = 5	n = 11		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	48,20 (6,045)	47,18 (4,167)		
Mittlere Veränderung (SE)[b]	2,58 (2,595)	1,19 (1,750)	1,40 [-4,81; 7,61]	0,656

n = Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten.

a: Basierend auf einem ANCOVA-Modell; Hinweis auf Interaktion p < 0,20; Beleg einer Interaktion p < 0,05.

b: MSFC-z, PASAT-3: Positive Werte zeigen eine Verbesserung an.
T25-FW, 9-HPT: Negative Werte zeigen eine Verbesserung an.

Quellen: Zusatzanalysen Tabelle 4-4, 4-5, 4-6, 4-7

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

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

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

In der relevanten Subpopulation der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS ergab der Interaktionstest für den Endpunkt *Schweregrad der Behinderung* (MSFC-z) keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Zentrum oder das Land der Patienten. In den Komponenten T25-FW und PASAT-3 ergab sich ebenso kein Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Zentrum oder das Land der Patienten.

In der Komponente 9-HPT fand sich bei der Untersuchung von Ländereffekten ein Hinweis auf Interaktion. Aufgrund der sehr geringen Fallzahl an Patienten in den einzelnen Ländern, sind die Ergebnisse jedoch nicht valide zu interpretieren. Der Interaktionstest zu Deutschland vs. Andere Länder ergab keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes.

Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt *Schweregrad der Behinderung* zu Monat 12 nach Zentren und Ländern aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (ITT)

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.**	
TRANSFORMS Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS	**Fingolimod 0,5 mg (N = 56)**	**IFN-beta 1a i.m. (N = 65)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
MSFC-z				
p-Wert Interaktionstest[a] alle Zentren				0,691
p-Wert Interaktionstest[a] alle Länder				0,789
p-Wert Interaktionstest[a] Deutschland vs. Andere Länder				0,502

	Behandlungsgruppen		Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.	
TRANSFORMS Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS	**Fingolimod 0,5 mg (N = 56)**	**IFN-beta 1a i.m. (N = 65)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
T25-FW				
p-Wert Interaktionstest[a] alle Zentren				0,896
p-Wert Interaktionstest[a] alle Länder				0,975
p-Wert Interaktionstest[a] Deutschland vs. Andere Länder				0,235
9-HPT				
p-Wert Interaktionstest[a] alle Zentren				0,945
p-Wert Interaktionstest[a] alle Länder				0,003
p-Wert Interaktionstest[a] Deutschland vs. Andere Länder				0,766
PASAT-3				
p-Wert Interaktionstest[a] alle Zentren				0,246
p-Wert Interaktionstest[a] alle Länder				0,651
p-Wert Interaktionstest[a] Deutschland vs. Andere Länder				0,396

a: Basierend auf einem ANCOVA-Modell; Hinweis auf Interaktion p < 0,20; Beleg einer Interaktion p < 0,05.

b: MSFC-z, PASAT-3: Positive Werte zeigen eine Verbesserung an.
T25-FW, 9-HPT: Negative Werte zeigen eine Verbesserung an.

Quelle: Zusatzanalyse Tabelle 6-4 bis 6-7 und 7-4 bis 7-7

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

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

4.3.1.3.2.4.5 Schweregrad der Behinderung (MSFC) nach Vorbehandlung – RCT

In der relevanten Subpopulation der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS ergab der Interaktionstest für den Endpunkt *Schweregrad der Behinderung* keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Vorbehandlung der Patienten.

Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt Schweregrad der Behinderung zu Monat 12 nach Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel– Subpopulation: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (ITT)

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.**	
TRANSFORMS Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS	**Fingolimod 0,5 mg (N = 56)**	**IFN-beta 1a i.m. (N = 65)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
MSFC				
MSFC-z				
p-Wert Interaktionstest[a]				0,422
Vorbehandlung: nein	n = 22	n = 26		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	0,19 (0,087)	0,01 (0,119)		
Mittlere Veränderung (SE)[b]	0,02 (0,056)	0,03 (0,051)	-0,01 [-0,16; 0,15]	0,933
Vorbehandlung: ja	n = 25	n = 30		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	-0,03 (0,105)	0,02 (0,077)		
Mittlere Veränderung (SE)[b]	0,05 (0,053)	-0,03 (0,048)	0,08 [-0,06; 0,22]	0,275
T25-FW				
p-Wert Interaktionstest[a]				0,402
Vorbehandlung: nein	n = 24	n = 26		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	5,98 (0,572)	5,79 (0,482)		
Mittlere Veränderung (SE)[b]	-0,37 (0,373)	-0,19 (0,358)	-0,18 [-1,20; 0,85]	0,731
Vorbehandlung: ja	n = 25	n = 30		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	6,42 (0,607)	5,45 (0,325)		
Mittlere Veränderung (SE)[b]	-0,18 (0,367)	0,60 (0,335)	-0,78 [-1,77; 0,21]	0,120

	Behandlungsgruppen		Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.	
TRANSFORMS Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS	**Fingolimod 0,5 mg (N = 56)**	**IFN-beta 1a i.m. (N = 65)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
9-HPT				
p-Wert Interaktionstest[a]				0,329
Vorbehandlung: nein	n = 23	n = 26		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	20,67 (1,107)	21,26 (1,000)		
Mittlere Veränderung (SE)[b]	0,63 (0,742)	-0,16 (0,696)	0,79 [-1,23; 2,81]	0,439
Vorbehandlung: ja	n = 25	n = 30		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	22,26 (1,199)	21,59 (0,765)		
Mittlere Veränderung (SE)[b]	-0,48 (0,712)	0,10 (0,648)	-0,58 [-2,49; 1,32]	0,545
PASAT-3				
p-Wert Interaktionstest[a]				0,323
Vorbehandlung: nein	n = 22	n = 26		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	50,45 (1,892)	46,77 (2,462)		
Mittlere Veränderung (SE)[b]	0,11 (1,236)	0,92 (1,135)	-0,81 [-4,15; 2,53]	0,630
Vorbehandlung: ja	n = 25	n = 30		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	48,24 (2,690)	48,10 (1,718)		
Mittlere Veränderung (SE)[b]	2,07 (1,155)	0,60 (1,054)	1,47 [-1,63; 4,57]	0,350

n = Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten.

a: Basierend auf einem ANCOVA-Modell; Hinweis auf Interaktion p < 0,20; Beleg einer Interaktion p < 0,05.

b: MSFC-z, PASAT-3: Positive Werte zeigen eine Verbesserung an.
T25-FW, 9-HPT: Negative Werte zeigen eine Verbesserung an.

Quellen: Zusatzanalysen Tabelle 5-4, 5-5, 5-6, 5-7

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

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

4.3.1.3.2.5 Fatigue (U-FIS) – RCT

4.3.1.3.2.5.1 Fatigue (U-FIS) nach Alter – RCT

In der relevanten Subpopulation der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS ergab der Interaktionstest für den Endpunkt *Fatigue* keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Alter der Patienten.

Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt *Fatigue* zu Monat 12 nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (ITT)

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.**	
TRANSFORMS – Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS	**Fingolimod 0,5 mg (N = 56)**	**IFN-beta 1a i.m. (N = 65)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
U-FIS				
p-Wert Interaktionstest[b]				0,488
Alter ≤ 37 Jahre	n = 31	n = 24		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	12,12 (2,102)	16,63 (3,039)		
Mittlere Veränderung (SE)[a]	-4,34 (1,829)	-0,71 (2,033)	-3,63 [-9,08; 1,82]	0,189
Alter > 37 Jahre	n = 7	n = 16		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	21,14 (5,239)	23,44 (3,932)		
Mittlere Veränderung (SE)[a]	3,34 (3,784)	3,29 (2,555)	0,05 [-8,96; 9,05]	0,992

n = Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten.
a: Negative Werte zeigen eine Verbesserung an.
b: Basierend auf einem ANCOVA-Modell; Hinweis auf Interaktion p < 0,20; Beleg einer Interaktion p < 0,05.
Quelle: Zusatzanalysen Tabelle 2-12

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

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

4.3.1.3.2.5.2 Fatigue (U-FIS) nach Geschlecht – RCT

In der relevanten Subpopulation der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS ergab der Interaktionstest für den Endpunkt *Fatigue* einen Beleg für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Geschlecht der Patienten. In der Gruppe der männlichen Patienten wiesen die Patienten unter Fingolimod und IFN-beta 1a i.m. deutlich unterschiedliche Werte im verwendeten Fragebogen U-FIS zu Studienbeginn auf. Männliche Patienten unter Fingolimod zeigten einen deutlich niedrigeren Ausgangswert als männliche Patienten unter IFN-beta 1a i.m.. Bezüglich der mittleren Veränderung zur Baseline wurde aufgrund der kleinen Anzahl an Patienten dennoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen beobachtet. Die Gruppe der weiblichen Patienten zeigte bei Studienbeginn einen vergleichbaren Ausgangswert im U-FIS in beiden Behandlungsgruppen. Im Studienverlauf kam es jedoch bei Patientinnen mit Fingolimod zu einer Verbesserung, während sich Patientinnen unter Therapie mit IFN-beta 1a i.m. verschlechterten. Dies führte zu einem signifikanten Behandlungsunterschied bei weiblichen Patienten.

Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt *Fatigue* zu Monat 12 nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (ITT)

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.**	
TRANSFORMS – Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS	**Fingolimod 0,5 mg (N = 56)**	**IFN-beta 1a i.m. (N = 65)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
U-FIS				
p-Wert Interaktionstest[b]				0,023
Männlich	n = 12	n = 11		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	7,17 (2,007)	20,36 (3,396)		
Mittlere Veränderung (SE)[a]	1,05 (2,968)	-3,79 (3,004)	4,84 [-3,69; 13,37]	0,262
Weiblich	n = 26	n = 29		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	16,83 (2,611)	18,97 (3,133)		
Mittlere Veränderung (SE)[a]	-4,43 (1,944)	2,38 (1,851)	-6,81 [-12,16; -1,46]	0,013

n = Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten.
a: Negative Werte zeigen eine Verbesserung an.
b: Basierend auf einem ANCOVA-Modell; Hinweis auf Interaktion p < 0,20; Beleg einer Interaktion p < 0,05.
Quelle: Zusatzanalysen Tabelle 3-12

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die

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

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

4.3.1.3.2.5.3 Fatigue (U-FIS) nach Krankheitsschwere – RCT

In der relevanten Subpopulation der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS ergab der Interaktionstest für den Endpunkt *Fatigue* keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Krankheitsschwere der Patienten.

Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt Fatigue zu Monat 12 nach Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (ITT)

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.**	
TRANSFORMS – Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS	**Fingolimod 0,5 mg (N = 56)**	**IFN-beta 1a i.m. (N = 65)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
U-FIS				
p-Wert Interaktionstest[b]				0,984
EDSS ≤ 3,5	n = 37	n = 33		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	13,66 (2,070)	16,52 (2,337)		
Mittlere Veränderung (SE)[a]	-3,48 (1,545)	-1,62 (1,617)	-1,86 [-6,31; 2,60]	0,409
EDSS > 3,5	n = 1	n = 7		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	18,00 (--)	32,71 (6,851)		
Mittlere Veränderung (SE)[a]	11,52 (9,288)	13,59 (3,739)	-2,07 [-21,99; 17,86]	0,837

n = Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten.
a: Negative Werte zeigen eine Verbesserung an.
b: Basierend auf einem ANCOVA-Modell; Hinweis auf Interaktion p < 0,20; Beleg einer Interaktion p < 0,05.
Quelle: Zusatzanalysen Tabelle 4-12

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

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

4.3.1.3.2.5.4 Fatigue (U-FIS) nach Zentren und Ländern – RCT

In der relevanten Subpopulation der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS ergab der Interaktionstest für den Endpunkt Fatigue (U-FIS) einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Land der Patienten. Aufgrund der Vielzahl der Länder und der teilweise geringen Patientenzahl pro Land ist jedoch keine valide Interpretation dieser Ergebnisse möglich.

Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt mittlere Veränderung im U-FIS zu Monat 12 nach Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (ITT)

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.**	
TRANSFORMS Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS	**Fingolimod 0,5 mg (N = 56)**	**IFN-beta 1a i.m. (N = 65)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
U-FIS				
p-Wert Interaktionstest[a] alle Zentren				0,567
p-Wert Interaktionstest[a] alle Länder				0,173
p-Wert Interaktionstest[a] Deutschland vs. Andere Länder				0,475

a: Basierend auf einem ANCOVA-Modell; Hinweis auf Interaktion p < 0,20; Beleg einer Interaktion p < 0,05.
Quelle: Zusatzanalysen Tabelle 6-12, 7-12

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

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

4.3.1.3.2.5.5 Fatigue (U-FIS) nach Vorbehandlung – RCT

In der relevanten Subpopulation der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS ergab der Interaktionstest für den Endpunkt *Fatigue* keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Vorbehandlung der Patienten.

Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt Fatigue zu Monat 12 nach Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (ITT)

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.**	
TRANSFORMS – Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS	**Fingolimod 0,5 mg (N = 56)**	**IFN-beta 1a i.m. (N = 65)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
U-FIS				
p-Wert Interaktionstest				0,422
Vorbehandlung: nein	n = 20	n = 17		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	12,43 (2,524)	16,24 (3,244)		
Mittlere Veränderung (SE)[a]	-4,97 (2,295)	0,35 (2,460)	-5,32 [-12,02; 1,38]	0,118
Vorbehandlung: ja	n = 18	n = 23		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	15,28 (3,249)	21,65 (3,474)		
Mittlere Veränderung (SE)[a]	-0,45 (2,393)	1,13 (2,156)	-1,59 [-8,03; 4,86]	0,626

n = Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten.
a: Negative Werte zeigen eine Verbesserung an.
b: Basierend auf einem ANCOVA-Modell; Hinweis auf Interaktion p < 0,20; Beleg einer Interaktion p < 0,05.
Quelle: Zusatzanalysen Tabelle 5-12

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

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

4.3.1.3.2.6 Aktivitäten des täglichen Lebens (PRIMUS-Activities-Score) – RCT

4.3.1.3.2.6.1 Aktivitäten des täglichen Lebens (PRIMUS-Activities-Score) nach Alter – RCT

In der relevanten Subpopulation der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS ergab der Interaktionstest für den Endpunkt *Aktivitäten des täglichen Lebens* keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Alter der Patienten.

Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt *Aktivitäten des täglichen Lebens* zu Monat 12 nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (ITT)

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.**	
TRANSFORMS Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS	**Fingolimod 0,5 mg (N = 56)**	**IFN-beta 1a i.m. (N = 65)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
PRIMUS-Activities-Score				
p-Wert Interaktionstest				0,652
Alter ≤ 37 Jahre	n = 31	n = 25		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	2,58 (1,032)	3,40 (1,275)		
Mittlere Veränderung (SE) [a]	0,27 (1,008)	-0,45 (1,119)	0,73 [-2,27; 3,73]	0,630
Alter > 37 Jahre	n = 7	n = 16		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	4,72 (1,595)	3,88 (1,217)		
Mittlere Veränderung (SE) [a]	0,44 (2,121)	1,04 (1,400)	-0,61 [-5,66; 4,45]	0,812

n = Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten.
a: Negative Werte zeigen eine Verbesserung an.
b: Basierend auf einem ANCOVA-Modell; Hinweis auf Interaktion p < 0,20; Beleg einer Interaktion p < 0,05.
Quelle: Zusatzanalysen Tabelle 2-11

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

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

4.3.1.3.2.6.2 Aktivitäten des täglichen Lebens (PRIMUS-Activities-Score) nach Geschlecht – RCT

In der relevanten Subpopulation der Patienten mit rasch frotschreitender RRMS ergab der Interaktionstest für den Endpunkt *Aktivitäten des täglichen Lebens* keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Geschlecht der Patienten.

Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt *Aktivitäten des täglichen Lebens* zu Monat 12 nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (ITT)

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.**	
TRANSFORMS – Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS	**Fingolimod 0,5 mg (N = 56)**	**IFN-beta 1a i.m. (N = 65)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
PRIMUS-Activities-Score				
p-Wert Interaktionstest[b]				0,929
Männlich	n = 12	n = 11		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	1,50 (0,965)	2,36 (0,704)		
Mittlere Veränderung (SE) [a]	-0,27 (1,633)	-0,30 (1,695)	0,03 [-4,64; 4,70]	0,991
Weiblich	n = 26	n = 30		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	3,66 (1,216)	4,03 (1,202)		
Mittlere Veränderung (SE) [a]	0,57 (1,101)	0,29 (1,028)	0,28 [-2,72; 3,27]	0,854

n = Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten.
a: Negative Werte zeigen eine Verbesserung an.
b: Basierend auf einem ANCOVA-Modell; Hinweis auf Interaktion p < 0,20; Beleg einer Interaktion p < 0,05.
Quelle: Zusatzanalysen Tabelle 3-11

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

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

4.3.1.3.2.6.3 Aktivitäten des täglichen Lebens (PRIMUS-Activities-Score) nach Krankheitsschwere – RCT

In der relevanten Subpopulation der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS ergab der Interaktionstest für den Endpunkt *Aktivitäten des täglichen Lebens* keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Krankheitsschwere der Patienten.

Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt *Aktivitäten des täglichen Lebens* zu Monat 12 nach Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (ITT)

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.**	
TRANSFORMS Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS	**Fingolimod 0,5 mg (N = 56)**	**IFN-beta 1a i.m. (N = 65)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
PRIMUS-Activities-Score				
p-Wert Interaktionstest[b]				0,417
EDSS ≤ 3,5	n = 37	n = 34		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	2,92 (0,916)	2,59 (0,910)		
Mittlere Veränderung (SE) [a]	0,22 (0,875)	-0,99 (0,915)	1,22 [-1,30; 3,74]	0,338
EDSS > 3,5	n = 1	n = 7		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	5,00 (n. e.)	8,43 (2,224)		
Mittlere Veränderung (SE) [a]	2,20 (5,320)	5,75 (2,090)	-3,55 [-14,90; 7,80]	0,535

n = Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten; n. e. = nicht schätzbar.
a: Negative Werte zeigen eine Verbesserung an.
b: Basierend auf einem ANCOVA-Modell; Hinweis auf Interaktion p < 0,20; Beleg einer Interaktion p < 0,05.
Quelle: Zusatzanalysen Tabelle 4-11

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

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

4.3.1.3.2.6.4 Aktivitäten des täglichen Lebens (PRIMUS-Activities-Score) nach Zentren und Ländern – RCT

In der relevanten Subpopulation der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS ergab der Interaktionstest für den Endpunkt *Aktivitäten des täglichen Lebens* einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Zentrum. Aufgrund der Vielzahl der Zentren und der geringen Patientenzahl pro Zentrum wurde auf die Darstellung der Ergebnisse pro Zentrum verzichtet, da sie nicht valide interpretierbar sind. Die Betrachtung der Subgruppen nach Ländern erbrachten keinen Hinweis oder Beleg für eine Effektmodifikation.

Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt *Aktivitäten des täglichen Lebens* zu Monat 12 nach Zentren und Ländern aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (ITT)

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.**	
TRANSFORMS Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS	**Fingolimod 0,5 mg (N = 56)**	**IFN-beta 1a i.m. (N = 65)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
PRIMUS-Activities-Score				
p-Wert Interaktionstest[a] alle Zentren				0,092
p-Wert Interaktionstest[a] alle Länder				0,779
p-Wert Interaktionstest[a] Deutschland vs. Andere Länder				0,701

a: Basierend auf einem ANCOVA-Modell; Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$.
Quelle: Zusatzanalysen Tabelle 6-11, 7-11

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

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

4.3.1.3.2.6.5 Aktivitäten des täglichen Lebens (PRIMUS-Activities-Score) nach Vorbehandlung – RCT

In der relevanten Subpopulation der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS ergab der Interaktionstest für den Endpunkt *Aktivitäten des täglichen Lebens* keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Vorbehandlung der Patienten.

Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt *Aktivitäten des täglichen Lebens* zu Monat 12 nach Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (ITT)

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.**	
TRANSFORMS Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS	**Fingolimod 0,5 mg (N = 56)**	**IFN-beta 1a i.m. (N = 65)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
PRIMUS-Activities-Score				
p-Wert Interaktionstest				0,482
Vorbehandlung: nein	n = 20	n = 19		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	2,25 (0,858)	1,84 (0,594)		
Mittlere Veränderung (SE) [a]	0,81 (1,258)	-0,25 (1,296)	1,07 [-2,51; 4,64]	0,554
Vorbehandlung: ja	n = 18	n = 22		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	3,78 (1,638)	5,09 (1,547)		
Mittlere Veränderung (SE) [a]	-0,26 (1,321)	0,46 (1,212)	-0,72 [-4,28; 2,84]	0,687

n = Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten.
a: Negative Werte zeigen eine Verbesserung an.
b: Basierend auf einem ANCOVA-Modell; Hinweis auf Interaktion p < 0,20; Beleg einer Interaktion p < 0,05.
Quelle: Zusatzanalysen Tabelle 5-11

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

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

4.3.1.3.2.7 Unerwünschte Ereignisse – RCT

4.3.1.3.2.7.1 Unerwünschte Ereignisse nach Alter – RCT

In der relevanten Subpopulation der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS ergab der Interaktionstest für die Endpunkte *Unerwünschte Ereignisse* und *Abbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen* einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Alter der Patienten. Weder in der Gruppe der jüngeren (≤ 37 Jahre) noch in der Gruppe der älteren (> 37 Jahre) Patienten ergab sich für die Endpunkte *Unerwünschte Ereignisse* und *Abbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen* ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen. Aufgrund der geringen Zahl der Abbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen ist von einem zufälligen Signal auszugehen, was nicht valide interpretierbar ist. Für den Endpunkt *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* war der Interaktionsterm aufgrund der geringen Fall- und Ereigniszahl nicht berechenbar.

Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (Safety Population)

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.**		
TRANSFORMS Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS	**Fingolimod 0,5 mg (N = 56)**	**IFN-beta 1a i.m. (N = 65)**	**OR[a] [95 %-KI] p-Wert**	**RR[b] [95 %-KI] p-Wert**	**RD[b] [95 %-KI] p-Wert**
Unerwünschte Ereignisse					
Interaktion p-Wert[c]					
UE – n (%)			0,184		
SUE – n (%)			n. e.		
Abbruch aufgrund von UE – n (%)			0,167		
Alter ≤ 37 Jahre	n = 41	n = 43			
Anzahl Patienten mit					
UE – n (%)	36 (87,8)	40 (93,0)	0,54 [0,12; 2,42] 0,421	0,94 [0,82; 1,09] 0,420	-5,22 [-17,80; 7,36] 0,416
SUE – n (%)	2 (4,9)	0 (0,0)	n. e.	5,24 [0,26; 105,93] 0,280	4,88 [-1,72; 11,47] 0,147
Abbruch aufgrund von UE – n (%)	3 (7,3)	1 (2,3)	3,32 [0,33; 33,25] 0,308	3,15 [0,34; 29,04] 0,312	4,99 [-4,16; 14,15] 0,285

	Behandlungsgruppen		Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.		
TRANSFORMS Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS	**Fingolimod 0,5 mg (N = 56)**	**IFN-beta 1a i.m. (N = 65)**	**OR[a] [95 %-KI] p-Wert**	**RR[b] [95 %-KI] p-Wert**	**RD[b] [95 %-KI] p-Wert**
Alter > 37 Jahre	n = 15	n = 22			
Anzahl Patienten mit					
UE – n (%)	14 (93,3)	18 (81,8)	3,11 [0,31; 31,03] 0,333	1,14 [0,90; 1,45] 0,280	11,52 [-8,96; 31,99] 0,270
SUE – n (%)	2 (13,3)	0 (0,0)	n. e.	7,19 [0,37; 139,91] 0,193	13,33 [-3,87; 30,54] 0,129
Abbruch aufgrund von UE – n (%)	0 (0,0)	1 (4,5)	n. e.	0,48 [0,02; 11,03] 0,646	-4,55 [-13,25; 4,16] 0,306

n = Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten; n. e. = nicht schätzbar.

a: Kann nicht geschätzt werden, wenn in einer der Gruppen keine Ereignisse vorliegen.

b: Kann nicht angegeben werden, wenn in keiner Gruppe Ereignisse auftraten.

c: Basierend auf einem logistischen Regressionsmodell; Hinweis auf Interaktion p < 0,20; Beleg einer Interaktion p < 0,05.

Quelle: Zusatzanalysen Tabelle 2-13

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

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

4.3.1.3.2.7.2 Unerwünschte Ereignisse nach Geschlecht – RCT

In der relevanten Subpopulation der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS ergab der Interaktionstest für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Geschlecht der Patienten.

Für den Endpunkt *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* war der Interaktionsterm aufgrund der geringen Fall- und Ereigniszahl nicht berechenbar.

Für den Endpunkt *Abbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen* ergab der Interaktionstest einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Geschlecht der Patienten. Bei keinem der Geschlechter ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen. Aufgrund der geringen Zahl an Ereignissen sind die Ergebnisse als nicht valide interpretierbar einzustufen.

Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (Safety Population)

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.**		
TRANSFORMS Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS	**Fingolimod 0,5 mg (N = 56)**	**IFN-beta 1a i.m. (N = 65)**	**OR[a] [95 %-KI] p-Wert**	**RR[b] [95 %-KI] p-Wert**	**RD[b] [95 %-KI] p-Wert**
Unerwünschte Ereignisse					
Interaktion p-Wert[c]					
UE – n (%)			0,225		
SUE – n (%)			n. e.		
Abbruch aufgrund von UE – n (%)			0,093		
männlich	n = 17	n = 18			
Anzahl Patienten mit					
UE – n (%)	16 (94,1)	15 (83,3)	3,20 [0,30; 34,24] 0,336	1,13 [0,89; 1,43] 0,317	10,78 [-9,75; 31,32] 0,303
SUE – n (%)	3 (17,6)	0 (0,0)	n. e.	7,39 [0,41; 133,25] 0,175	17,65 [-0,47; 35,77] 0,056
Abbruch aufgrund von UE – n (%)	2 (11,8)	0 (0,0)	n. e.	5,28 [0,27; 102,59] 0,272	11,76 [-3,55; 27,08] 0,132

	Behandlungsgruppen		Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.		
TRANSFORMS Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS	**Fingolimod 0,5 mg (N = 56)**	**IFN-beta 1a i.m. (N = 65)**	**OR[a] [95 %-KI] p-Wert**	**RR[b] [95 %-KI] p-Wert**	**RD[b] [95 %-KI] p-Wert**
weiblich	n = 39	n = 47			
Anzahl Patienten mit					
UE – n (%)	34 (87,2)	43 (91,5)	0,63 [0,16; 2,54] 0,518	0,95 [0,82; 1,11] 0,525	-4,31 [-17,49; 8,87] 0,522
SUE – n (%)	1 (2,6)	0 (0,0)	n. e.	3,60 [0,15; 85,97] 0,429	2,56 [-2,40; 7,52] 0,311
Abbruch aufgrund von UE – n (%)	1 (2,6)	2 (4,3)	0,59 [0,05; 6,79] 0,674	0,60 [0,06; 6,40] 0,674	-1,69 [-9,30; 5,92] 0,663

n = Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten; n. e. = nicht schätzbar.

a: Kann nicht geschätzt werden, wenn in einer der Gruppen keine Ereignisse vorliegen.

b: Kann nicht angegeben werden, wenn in keiner Gruppe Ereignisse auftraten.

c: Basierend auf einem logistischen Regressionsmodell; Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$.

Quelle: Zusatzanalysen Tabelle 3-13

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

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

4.3.1.3.2.7.3 Unerwünschte Ereignisse nach Krankheitsschwere – RCT

In der relevanten Subpopulation der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS ergab der Interaktionstest für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Krankheitsschwere der Patienten.

Für die Endpunkte Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Abbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen war der Interaktionsterm aufgrund der geringen Fall- und Ereigniszahl nicht schätzbar

Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* nach Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (Safety Population)

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.**		
TRANSFORMS Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS	**Fingolimod 0,5 mg (N = 56)**	**IFN-beta 1a i.m. (N = 65)**	**OR[a]** **[95 %-KI]** **p-Wert**	**RR[b]** **[95 %-KI]** **p-Wert**	**RD[b]** **[95 %-KI]** **p-Wert**
Unerwünschte Ereignisse					
Interaktion p-Wert[c]					
UE – n (%)			0,905		
SUE – n (%)			n. e.		
Abbruch aufgrund von UE – n (%)			n. e.		
EDSS ≤ 3,5	n = 51	n = 53			
Anzahl Patienten mit					
UE – n (%)	46 (90,2)	48 (90,6)	0,96 [0,26; 3,53] 0,949	1,00 [0,88; 1,13] 0,949	-0,37 [-11,71; 10,97] 0,949
SUE – n (%)	4 (7,8)	0 (0,0)	n. e.	9,35 [0,52; 169,33] 0,130	7,84 [0,46; 15,22] 0,037
Abbruch aufgrund von UE – n (%)	3 (5,9)	2 (3,8)	1,59 [0,26; 9,96] 0,618	1,56 [0,27; 8,95] 0,619	2,11 [-6,14; 10,36] 0,616
EDSS > 3,5	n = 5	n = 12			
Anzahl Patienten mit					
UE – n (%)	4 (80,0)	10 (83,3)	0,80 [0,06; 11,50] 0,870	0,96 [0,58; 1,59] 0,874	-3,33 [-44,25; 37,58] 0,873
SUE – n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	n. e.	n. e.	n. e.
Abbruch aufgrund von UE – n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	n. e.	n. e.	n. e.

n = Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten; n. e. = nicht schätzbar.

a: Kann nicht geschätzt werden, wenn in einer der Gruppen keine Ereignisse vorliegen.

b: Kann nicht angegeben werden, wenn in keiner Gruppe Ereignisse auftraten.

c: Basierend auf einem logistischen Regressionsmodell; Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$.

Quelle: Zusatzanalysen Tab 4-13

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

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

4.3.1.3.2.7.4 Unerwünschte Ereignisse nach Zentren und Ländern – RCT

In der relevanten Subpopulation der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS waren die Interaktionsterme zu Zentrums- und Ländereffekten aufgrund der geringen Fall- und Ereigniszahl auf Ebene der Zentren und Länder nicht schätzbar.

In der aggregierten Analyse Deutschland versus andere Länder ergab der Interaktionstest für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Land. Für den Endpunkt *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* war auch in der aggregierten Analyse aufgrund geringer Ereigniszahl der Interaktionsterm nicht schätzbar. Für den Endpunkt *Abbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen* ergab der Interaktionstest einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Land, allerdings zeigte sich in keiner Patientengruppe ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen.

Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* nach Zentren und Ländern aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (Safety Population)

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.**		
TRANSFORMS Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS	**Fingolimod 0,5 mg (N = 56)**	**IFN-beta 1a i.m. (N = 65)**	**OR[a] [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
Unerwünschte Ereignisse					
p-Wert Interaktionstest[b]					
– alle Zentren					
UE			n. e.[c]		
SUE			n. e.[c]		
Abbruch aufgrund von UE			n. e.[c]		
– alle Länder			n. e.[c]		
UE			n. e.[c]		
SUE			n. e.[c]		
Abbruch aufgrund von UE			n. e.[c]		
– Deutschland vs. Andere Länder					
UE			>0,999		
SUE			n. e.[c]		
Abbruch aufgrund von UE			0,092		
Deutsche Zentren	n = 10	n = 10			
Anzahl Patienten mit					
Abbruch aufgrund von UE – n (%)	2 (20,0)	0 (0,0)	n. e.	5,00 [0,27; 92,63] 0,280	20,00 [-4,79; 44,79] 0,114
Nicht-Deutsche Zentren	n = 46	n = 55			
Anzahl Patienten mit					
Abbruch aufgrund von UE – n (%)	1 (2,2)	2 (3,6)	0,59 [0,05; 6,71] 0,670	0,60 [0,06; 6,38] 0,670	-1,46 [-7,96; 5,04] 0,659

n = Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten.

a: Kann nicht geschätzt werden, wenn in einer der Gruppen keine Ereignisse vorliegen.

b: Basierend auf einem logistischen Regressionsmodell; Hinweis auf Interaktion p < 0,20; Beleg einer Interaktion p < 0,05.

c: Aufgrund der großen Anzahl von Zentren bzw. Ländern und der geringen Zahl an Ereignissen nicht ermittelbar.

Quelle: Zusatzanalysen Tabelle 6-13 und 7-13

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

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

4.3.1.3.2.7.5 Unerwünschte Ereignisse nach Vorbehandlung – RCT

In der relevanten Subpopulation der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS ergab der Interaktionstest für die Endpunkte *Unerwünschte Ereignisse* und *Abbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen* keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Alter der Patienten. Für den Endpunkt *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* war der Interaktionsterm aufgrund der geringen Fall- und Ereigniszahl nicht schätzbar.

Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* nach Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (Safety Population)

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.**		
TRANSFORMS – Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS	**Fingolimod 0,5 mg (N = 56)**	**IFN-beta 1a i.m. (N = 65)**	**OR[a] [95 % KI] p-Wert**	**RR [95 % KI] p-Wert**	**RD [95 % KI] p-Wert**
Unerwünschte Ereignisse					
p-Wert Interaktionstest[b]					
UE – n (%)			0,740		
SUE – n (%)			n. e.		
Abbruch aufgrund von UE – n (%)			0,303		

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.**		
TRANSFORMS – Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS	**Fingolimod 0,5 mg (N = 56)**	**IFN-beta 1a i.m. (N = 65)**	**OR[a] [95 % KI] p-Wert**	**RR [95 % KI] p-Wert**	**RD [95 % KI] p-Wert**
Vorbehandlung: nein	n = 28	n = 30			
Anzahl Patienten mit					
UE – n (%)	24 (85,7)	25 (83,3)	1,20 [0,29; 5,01] 0,803	1,03 [0,83; 1,28] 0,802	2,38 [-16,22; 20,98] 0,802
SUE – n (%)	1 (3,6)	0 (0,0)	n. e.	3,21 [0,14; 75,62] 0,470	3,57 [-3,30; 10,45] 0,309
Abbruch aufgrund von UE – n (%)	1 (3,6)	0 (0,0)	n. e.	3,21 [0,14; 75,62] 0,470	3,57 [-3,30; 10,45] 0,309
Vorbehandlung: ja	n = 28	n = 35			
Anzahl Patienten mit					
UE – n (%)	26 (92,9)	33 (94,3)	0,79 [0,10; 5,98] 0,818	0,98 [0,86; 1,12] 0,820	-1,43 [-13,68; 10,82] 0,819
SUE – n (%)	3 (10,7)	0 (0,0)	n. e.	8,69 [0,47; 161,54] 0,147	10,71 [-0,74; 22,17] 0,067
Abbruch aufgrund von UE – n (%)	2 (7,1)	2 (5,7)	1,27 [0,17; 9,63] 0,818	1,25 [0,19; 8,32] 0,818	1,43 [-10,82; 13,68] 0,819

n = Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten.

a: Kann nicht geschätzt werden, wenn in einer der Gruppen keine Ereignisse vorliegen.

b: Basierend auf einem logistischen Regressionsmodell; Hinweis auf Interaktion p < 0,20; Beleg einer Interaktion p < 0,05.

Quelle: Zusatzanalysen Tabelle 5-13

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

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

4.3.1.3.2.8 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

4.3.1.3.2.8.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach Alter – RCT

EQ-5D

In der relevanten Subpopulation der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS ergab der Interaktionstest für den Endpunkt *Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D)* keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Alter der Patienten.

Tabelle 4-77: Ergebnisse für den Endpunkt *Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D)* zu Monat 12 nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel– Subpopulation: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (ITT)

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.**	
TRANSFORMS Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS	**Fingolimod 0,5 mg (N = 56)**	**IFN-beta 1a i.m. (N = 65)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
EQ-5D-Indexwert				
p-Wert Interaktionstest				0,961
Alter ≤ 37 Jahre	n = 36	n = 36		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	0,87 (0,022)	0,83 (0,033)		
Mittlere Veränderung (SE)[a]	0,05 (0,024)	0,00 (0,024)	0,05 [-0,02; 0,12]	0,150
Alter > 37 Jahre	n = 12	n = 17		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	0,72 (0,039)	0,74 (0,052)		
Mittlere Veränderung (SE)[a]	0,03 (0,042)	-0,02 (0,035)	0,05 [-0,05; 0,16]	0,335
EQ-5D-VAS				
p-Wert Interaktionstest				0,582
Alter ≤ 37 Jahre	n = 36	n = 36		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	81,61 (2,949)	78,89 (2,368)		
Mittlere Veränderung (SE)[a]	5,69 (2,343)	2,35 (2,326)	3,34 [-3,21; 9,89]	0,314
Alter > 37 Jahre	n = 12	n = 16		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	72,67 (2,568)	74,94 (4,073)		
Mittlere Veränderung (SE)[a]	-7,99 (4,063)	-7,86 (3,503)	-0,13 [-10,72; 10,45]	0,980

n = Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten.
a: Positive Werte zeigen eine Verbesserung an.
b: Basierend auf einem ANCOVA-Modell; Hinweis auf Interaktion p < 0,20; Beleg einer Interaktion p < 0,05.
Quelle: Zusatzanalysen Tabelle 2-8, 2-9

PRIMUS-QoL

In der relevanten Subpopulation der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS ergab der Interaktionstest für den Endpunkt *Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRIMUS-QoL)* keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Alter der Patienten.

Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt *Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRIMUS-QoL)* zu Monat 12 nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (ITT)

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.**	
TRANSFORMS Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS	**Fingolimod 0,5 mg (N = 56)**	**IFN-beta 1a i.m. (N = 65)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
PRIMUS-QoL-Wert				
p-Wert Interaktionstest				0,301
Alter ≤ 37 Jahre	n = 31	n = 26		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	2,68 (0,602)	4,23 (0,980)		
Mittlere Veränderung (SE)[a]	-0,86 (0,588)	-0,71 (0,634)	-0,15 [-1,88; 1,58]	0,864
Alter > 37 Jahre	n = 7	n = 16		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	4,86 (1,056)	5,06 (1,220)		
Mittlere Veränderung (SE)[a]	-0,17 (1,222)	1,75 (0,813)	-1,92 [-4,83; 0,99]	0,193

n = Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten.

a: Negative Werte zeigen eine Verbesserung an.

b: Basierend auf einem ANCOVA-Modell; Hinweis auf Interaktion p < 0,20; Beleg einer Interaktion p < 0,05.

Quelle: Zusatzanalysen Tabelle 2-10

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

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

4.3.1.3.2.8.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach Geschlecht – RCT

EQ-5D

In der relevanten Subpopulation der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS ergab der Interaktionstest für den Endpunkt *Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D)* keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Geschlecht der Patienten.

Tabelle 4-79: Ergebnisse für den Endpunkt *Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D)* zu Monat 12 nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (ITT)

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.**	
TRANSFORMS Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS	**Fingolimod 0,5 mg (N = 56)**	**IFN-beta 1a i.m. (N = 65)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
EQ-5D-Indexwert				
p-Wert Interaktionstest[b]				0,861
Männlich	n = 15	n = 15		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	0,90 (0,036)	0,82 (0,054)		
Mittlere Veränderung (SE)[a]	0,02 (0,037)	-0,04 (0,036)	0,06 [-0,04; 0,16]	0,255
Weiblich	n = 33	n = 38		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	0,80 (0,025)	0,79 (0,034)		
Mittlere Veränderung (SE)[a]	0,06 (0,024)	0,01 (0,023)	0,05 [-0,02; 0,11]	0,151
EQ-5D-VAS				
p-Wert Interaktionstest[b]				0,934
Männlich	n = 15	n = 15		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	78,93 (4,371)	82,67 (2,704)		
Mittlere Veränderung (SE)[a]	-1,43 (3,813)	-4,09 (3,834)	2,67 [-8,06; 13,40]	0,623
Weiblich	n = 33	n = 37		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	79,58 (2,842)	75,65 (2,622)		
Mittlere Veränderung (SE)[a]	3,85 (2,572)	0,64 (2,443)	3,21 [-3,85; 10,27]	0,369

n = Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten.

a: Positive Werte zeigen eine Verbesserung an.

b: Basierend auf einem ANCOVA-Modell; Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$.

Quelle: Zusatzanalysen Tabelle 3-8, 3-9

PRIMUS-QoL

In der relevanten Subpopulation der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS ergab der Interaktionstest für den Endpunkt *Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRIMUS-QoL)* keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Geschlecht der Patienten.

Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt *Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRIMUS-QoL)* zu Monat 12 nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (ITT)

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.**	
TRANSFORMS – Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS	**Fingolimod 0,5 mg (N = 56)**	**IFN-beta 1a i.m. (N = 65)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
PRIMUS-QoL-Wert				
p-Wert Interaktionstest[b]				0,372
Männlich	n = 12	n = 12		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	1,50 (0,500)	4,25 (0,922)		
Mittlere Veränderung (SE) [a]	-0,21 (0,986)	-0,32 (0,963)	0,11 [-2,65; 2,87]	0,937
Weiblich	n = 26	n = 30		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	3,81 (0,717)	4,67 (1,003)		
Mittlere Veränderung (SE) [a]	-0,94 (0,654)	0,42 (0,613)	-1,36 [-3,15; 0,43]	0,134

n = Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten.
a: Negative Werte zeigen eine Verbesserung an.
b: Basierend auf einem ANCOVA-Modell; Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$.
Quelle: Zusatzanalysen Tabelle 3-10

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

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

4.3.1.3.2.8.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach Krankheitsschwere – RCT

EQ-5D

In der relevanten Subpopulation der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS ergab der Interaktionstest für den Endpunkt *Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D)* im Indexwert einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Krankheitsschwere der Patienten. Patienten mit einem EDSS > 3,5 unter IFN-beta 1a i.m. zeigten im Gegensatz zu Patienten unter Fingolimod eine Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen am EQ-5D-Index-Wert. Der Unterschied war statistisch signifikant. Für Patienten mit einem EDSS ≤ 3,5 konnte kein statistisch signifkanter Unterschied zwischen den Behandlungen beobachtet werden.

Im EQ-5D-VAS konnte kein Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Krankheitsschwere der Patienten festgestellt werden.

Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt *Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D)* zu Monat 12 nach Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (ITT)

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.**	
TRANSFORMS Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS	**Fingolimod 0,5 mg (N = 56)**	**IFN-beta 1a i.m. (N = 65)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
EQ-5D-Indexwert				
p-Wert Interaktionstest[b]				0,058
EDSS ≤ 3,5	n = 43	n = 44		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	0,85 (0,022)	0,83 (0,028)		
Mittlere Veränderung (SE) [a]	0,05 (0,021)	0,03 (0,020)	0,03 [-0,03; 0,08]	0,379
EDSS > 3,5	n = 5	n = 9		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	0,68 (0,046)	0,64 (0,081)		
Mittlere Veränderung (SE) [a]	0,03 (0,061)	-0,15 (0,047)	0,18 [0,03; 0,33]	0,019

	Behandlungsgruppen		Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.	
TRANSFORMS Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS	**Fingolimod 0,5 mg (N = 56)**	**IFN-beta 1a i.m. (N = 65)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
EQ-5D-VAS				
p-Wert Interaktionstest[b]				0,293
EDSS ≤ 3,5	n = 43	n = 43		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	80,44 (2,560)	80,72 (1,997)		
Mittlere Veränderung (SE) [a]	3,22 (2,158)	2,23 (2,161)	0,99 [-5,04; 7,03]	0,744
EDSS > 3,5	n = 5	n = 9		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	70,20 (3,470)	63,11 (4,869)		
Mittlere Veränderung (SE) [a]	-5,51 (6,355)	-15,45 (4,931)	9,93 [-5,74; 25,60]	0,211

n = Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten.

a: Positive Werte zeigen eine Verbesserung an.

b: Basierend auf einem ANCOVA-Modell; Hinweis auf Interaktion p < 0,20; Beleg einer Interaktion p < 0,05.

Quelle: Zusatzanalysen Tabelle 4-8, 4-9

PRIMUS-QoL

In der relevanten Subpopulation der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS ergab der Interaktionstest für den Endpunkt *Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRIMUS-QoL)* keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Krankheitsschwere der Patienten.

Tabelle 4-82: Ergebnisse für den Endpunkt *Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRIMUS-QoL)* zu Monat 12 nach Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (ITT)

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.**	
TRANSFORMS – Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS	**Fingolimod 0,5 mg (N = 56)**	**IFN-beta 1a i.m. (N = 65)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
PRIMUS-QoL-Wert				
p-Wert Interaktionstest[b]				0,436
EDSS ≤ 3,5	n = 37	n = 35		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	3,06 (0,555)	3,80 (0,751)		
Mittlere Veränderung (SE)[a]	-0,95 (0,443)	-0,91 (0,451)	-0,05 [-1,31; 1,21]	0,939
EDSS > 3,5	n = 1	n = 7		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	4,00 (--)	8,29 (2,179)		
Mittlere Veränderung (SE)[a]	4,06 (2,669)	6,40 (1,062)	-2,35 [-8,06; 3,37]	0,417

n = Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten.
a: Negative Werte zeigen eine Verbesserung an.
b: Basierend auf einem ANCOVA-Modell; Hinweis auf Interaktion p < 0,20; Beleg einer Interaktion p < 0,05.
Quelle: Zusatzanalysen Tabelle 4-10

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

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

4.3.1.3.2.8.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach Zentren und Ländern – RCT

EQ-5D

In der relevanten Subpopulation der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS ergab der Interaktionstest für den Endpunkt *Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D)* keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch Zentrum oder Land der Patienten.

Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Endpunkt *Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D)* zu Monat 12 nach Zentren und Ländern aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel– Subpopulation: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (ITT)

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.**	
TRANSFORMS – Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS	**Fingolimod 0,5 mg (N = 56)**	**IFN-beta 1a i.m. (N = 65)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
EQ-5D-Indexwert				
p-Wert Interaktionstest[a] alle Zentren				0,651
p-Wert Interaktionstest[a] alle Länder				0,287
p-Wert Interaktionstest[a] Deutschland vs. Andere Länder				0,376
EQ-5D-VAS				
p-Wert Interaktionstest[a] alle Zentren				0,747
p-Wert Interaktionstest[a] alle Länder				0,962
p-Wert Interaktionstest[a] Deutschland vs. Andere Länder				0,676

a: Basierend auf einem ANCOVA-Modell; Hinweis auf Interaktion p < 0,20; Beleg einer Interaktion p < 0,05.

Quelle: Zusatzanalysen Tabelle 6-8, 6-9, 7-8, 7-9

PRIMUS-QoL

In der relevanten Subpopulation der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS ergab der Interaktionstest für den Endpunkt *Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRIMUS-QoL)* einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Land der Patienten. Aufgrund der Vielzahl der Länder und der teilweise geringen Patientenzahl pro Land kann jedoch keine valide Interpretation dieser Ergebnisse durchgeführt werden.

Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt *Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRIMUS-QoL)* zu Monat 12 nach Zentren und Ländern aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (ITT)

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.**	
TRANSFORMS – Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS	**Fingolimod 0,5 mg (N = 56)**	**IFN-beta 1a i.m. (N = 65)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
PRIMUS-QoL-Wert				
p-Wert Interaktionstest[a] alle Zentren				0,299
p-Wert Interaktionstest[a] alle Länder				0,092
p-Wert Interaktionstest[a] Deutschland vs. Andere Länder				0,914

a: Basierend auf einem ANCOVA-Modell; Hinweis auf Interaktion p < 0,20; Beleg einer Interaktion p < 0,05.
Quelle: Zusatzanalysen Tabelle 6-10, 7-10

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

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

4.3.1.3.2.8.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach Vorbehandlung – RCT

EQ-5D

In der relevanten Subpopulation der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS ergab der Interaktionstest für den Endpunkt *Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D)* keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Vorbehandlung der Patienten.

Tabelle 4-85: Ergebnisse für den Endpunkt *Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D)* zu Monat 12 nach Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel– Subpopulation: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (ITT)

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.**	
TRANSFORMS – Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS	**Fingolimod 0,5 mg (N = 56)**	**IFN-beta 1a i.m. (N = 65)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
EQ-5D-Indexwert				
p-Wert Interaktionstest				0,884
Vorbehandlung: nein	n = 24	n = 23		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	0,84 (0,031)	0,86 (0,034)		
Mittlere Veränderung (SE) [a]	0,05 (0,029)	-0,00 (0,030)	0,05 [-0,03; 0,14]	0,190
Vorbehandlung: ja	n = 24	n = 30		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	0,82 (0,029)	0,76 (0,042)		
Mittlere Veränderung (SE) [a]	0,04 (0,029)	-0,00 (0,026)	0,05 [-0,03; 0,12]	0,240
EQ-5D-VAS				
p-Wert Interaktionstest				0,848
Vorbehandlung: nein	n = 24	n = 22		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	80,71 (4,380)	81,82 (2,869)		
Mittlere Veränderung (SE) [a]	3,52 (3,041)	1,41 (3,185)	2,11 [-6,60; 10,82]	0,631
Vorbehandlung: ja	n = 24	n = 30		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	78,04 (1,841)	74,63 (2,788)		
Mittlere Veränderung (SE) [a]	0,93 (3,034)	-2,33 (2,739)	3,27 [-4,84; 11,38]	0,425

n = Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten.
a: Positive Werte zeigen eine Verbesserung an.
b: Basierend auf einem ANCOVA-Modell; Hinweis auf Interaktion p < 0,20; Beleg einer Interaktion p < 0,05.
Quelle: Zusatzanalysen Tabelle 5-8, 5-9

PRIMUS-QoL

In der relevanten Subpopulation der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS ergab der Interaktionstest für den Endpunkt *Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRIMUS-QoL)* keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Vorbehandlung der Patienten.

Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt *Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRIMUS-QoL)* zu Monat 12 nach Vorbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (ITT)

	Behandlungsgruppen		**Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.**	
TRANSFORMS – Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS	**Fingolimod 0,5 mg (N = 56)**	**IFN-beta 1a i.m. (N = 65)**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**p-Wert**
PRIMUS-QoL-Wert				
p-Wert Interaktionstest				0,751
Vorbehandlung: nein	n = 20	n = 19		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	2,65 (0,704)	3,84 (1,049)		
Mittlere Veränderung (SE) [a]	-0,49 (0,756)	0,21 (0,768)	-0,70 [-2,84; 1,45]	0,519
Vorbehandlung: ja	n = 18	n = 23		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	3,56 (0,837)	5,13 (1,084)		
Mittlere Veränderung (SE) [a]	-0,96 (0,790)	0,22 (0,708)	-1,18 [-3,29; 0,94]	0,272

n = Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten.
a: Negative Werte zeigen eine Verbesserung an.
b: Basierend auf einem ANCOVA-Modell; Hinweis auf Interaktion p < 0,20; Beleg einer Interaktion p < 0,05.
Quelle: Zusatzanalysen Tabelle 5-10

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

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

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Die relevante Subpopulation der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS aus der TRANSFORMS-Studie umfasste 56 Patienten im Fingolimod-Arm und 65 Patienten im IFN-beta-1a-Arm.

Die Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie **TRANSFORMS**) stellen sich wie folgt dar:

Tabelle 4-87: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT –Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS

Endpunkte zu Monat 12	**Fingolimod 0,5 mg vs. Interferon-beta 1a i.m. 30 µg**	
	Effektschätzer [95%-KI]	**p-Wert**
Mortalität:		
• Todesfälle gesamt	Keine	--
Morbidität:		
Krankheitsschübe		
• Jährliche Rate bestätigter Krankheitsschübe	Rate Ratio = 0,48 [0,24; 0,94]	0,031
• Risiko für einen Schub innerhalb von 12 Monaten	HR = 0,54 [0,27; 1,09]	0,087
Behinderungsprogression (EDSS)		
• Risiko für eine Behinderungsprogression innerhalb von 12 Monaten	HR = 0,95 [0,25; 3,53]	0,935
Schweregrad der Behinderung (MSFC)		
• Gesamt (MSFC-z)	MW-Differenz = 0,04 [-0,06; 0,14]	0,454
• Funktion der unteren Extremitäten (T25-FW)	MW-Differenz = -0,50 [-1,22; 0,21]	0,165
• Funktion der oberen Extremitäten (9-HPT)	MW-Differenz = 0,07 [-1,31; 1,45]	0,919
• Kognitive Funktion (PASAT-3)	MW-Differenz = 0,41 [-1,86; 2,68]	0,720
Fatigue		
• U-FIS	MW-Differenz = -3,57 [-8,24; 1,09]	0,132
Aktivitäten des täglichen Lebens		
• PRIMUS-Activities-Score	MW-Differenz = 0,18 [-2,31; 2,67]	0,888

Endpunkte zu Monat 12	**Fingolimod 0,5 mg vs. Interferon-beta 1a i.m. 30 µg**	
	Effektschätzer [95%-KI]	**p-Wert**
Unerwünschte Ereignisse		
• Unerwünschte Ereignisse	RR = 1,00 [0,88; 1,13]	0,992
• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	RR = 10,42 [0,57; 189,44]	0,113
• Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	RR = 1,74 [0,30; 10,05]	0,535
• Relevante unerwünschte Ereignisse:		
Bradykardie/AV-Überleitungsstörungen	RR = 0,58 [0,05; 6,23]	0,653
Infektionen	RR = 1,09 [0,80; 1,50]	0,573
Hypertonie	RR = 1,16 [0,24; 5,52]	0,851
Lebererkrankungen	RR = 3,48 [0,73; 16,57]	0,117
Lymphopenie	n. e.[a]	
Leukopenie	RR = 3,47 [0,14; 83,61]	0,443
Makulaödem	n. e.[a]	
Malignitäten	RR = 5,79 [0,28; 118,12]	0,254
QT-Intervallverlängerung	RR = 0,58 [0,05; 6,23]	0,653
Grippeähnliche Symptome	RR = 0,05 [0,01; 0,35]	0,003
Reaktionen an der Einstichstelle	RR = 0,39 [0,04; 3,62]	0,405
PRES	n. e.[a]	
Reproduktionstoxizität	n. e.[a]	
Bronchokonstriktion	RR = 0,39 [0,02; 9,29]	0,557

Endpunkte zu Monat 12	**Fingolimod 0,5 mg vs. Interferon-beta 1a i.m. 30 µg**	
	Effektschätzer [95%-KI]	**p-Wert**
Varicella-Zoster-Virus-Infektion	RR = 0,39 [0,02; 9,29]	0,557
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
• EQ-5D-Indexwert	MW-Differenz = 0,05 [-0,01; 0,11]	0,075
• EQ-5D-VAS	MW-Differenz = 2,95 [-2,94; 8,84]	0,323
• PRIMUS-QoL	MW-Differenz = -0,93 [-2,43; 0,57]	0,220
HR: Hazard Ratio; KI- Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; RR: Relatives Risiko a: Kann nicht ermittelt werden, da in einer Gruppe keine Ereignisse auftraten.		

Eine Überlegenheit von Fingolimod gegenüber IFN-beta 1a i.m. zeigte sich in den folgenden Endpunkten:

- Krankheitsschübe:
  Unter Therapie mit Fingolimod traten statistisch signifikant weniger Krankheitsschübe pro Jahr auf als unter IFN-beta 1a i.m. (Rate Ratio = 0,48; p = 0,031).

- Unerwünschte Ereignisse:
  Unter Therapie mit Fingolimod litten statistisch signifikant weniger Patienten unter grippeähnlichen Symptomen als unter IFN-beta 1a i.m. (RR = 0,05; p = 0,003).

In den Subgruppenanalysen ergaben die Interaktionstests keine systematischen und über alle Endpunkte hinweg konsistenten Belege für oder Hinweise auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Alter, Geschlecht oder die Krankheitsschwere der Patienten oder Zentrums- und Ländereffekte (Tabelle 4-88). Bei der Interpretation sind insbesondere die teilweise sehr geringen Fallzahlen in bestimmten Subgruppen und die erhöhte Wahrscheinlichkeit falsch-positiver Hinweise ($p < 0,20$) oder Belege ($p < 0,05$) durch unadjustierte multiple Tests zu berücksichtigen.

Tabelle 4-88: Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen –Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS

Subgruppenmerkmal	Interaktionstest	Subgruppen	
Alter			
		≤ 37 Jahre	**> 37 Jahre**
UE	Hinweis	=	=
Abbruch aufgrund von UE	Hinweis	=	=
Geschlecht			
		männlich	**weiblich**
Jährliche Rate bestätigter Krankheitsschübe	Hinweis	=	+
Risiko für einen Schub innerhalb von 12 Monaten	Beleg	=	+
MSFCz-Score	Hinweis	=	=
Krankheitsbedingte Fatigue (U-FIS)	Beleg	=	+
Abbruch aufgrund von UE	Hinweis	=	=
Krankheitsschwere			
		EDSS ≤ 3,5	**EDSS > 3,5**
MSFC-T25-FW	Hinweis	=	(+)
EQ-5D-Indexwert	Hinweis	=	+

Dargestellt sind die Ergebnisse von Subgruppenanalysen nur für diejenigen Subgruppenmerkmale, bei denen der Interaktionstest in der primären Analyse mindestens einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal ergab. Aufgrund der großen Zahl von Zentren und Ländern sind die Ergebnisse zu möglichen Effektmodifikationen durch Zentrum und Land nur eingeschränkt interpretierbar und werden in der Übersicht nicht dargestellt.

+ Fingolimod signifikant überlegen ($p < 0,05$).
(+) Fingolimod tendenziell überlegen ($0,05 \leq p < 0,1$).
= kein Unterschied zwischen den Behandlungen ($p > 0,1$).
(-) Fingolimod tendenziell unterlegen ($0,05 \leq p < 0,1$).
- Fingolimod signifikant unterlegen ($p < 0,05$).

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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 4-89: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-90: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	●		●	●
2	<Studie 2>	●		●	
	<Studie 3>	●		●	
1	<Studie 4>		●	●	●
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-91: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-92: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-93: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)**
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 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.

4.3.2.2.2 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 4-94: 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 4-95: 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 4-96: 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 (48). 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 (27, 28).

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 (48). Dargestellt wird auch die meta-analytische Zusammenfassung dieser Phase-II- und -III-Studien (27, 28).

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 4-97: 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). 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 4-98: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Zulassungs-studie (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 IFN-beta 1a i.m. 30 µg
CFTY720D2302E1	ja	ja	abgeschlossen	bis Markt-einführung	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	Zulassungs-studie (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	Zulassungs-studie (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 Compassionte-Use-Programme.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-98 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 4-98 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-99: 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 Fehlbidlungen des Embryos)
CFTY720D2409	Laufende Studie ohne Ergebnisse
CFTY720D2415T	Laufende Studie ohne Ergebnisse Sicherheit ist nicht Endpunkt
CFTY720DDE01	Sicherheit ist nicht Endpunkt

Studienbezeichnung[a]	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
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 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

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

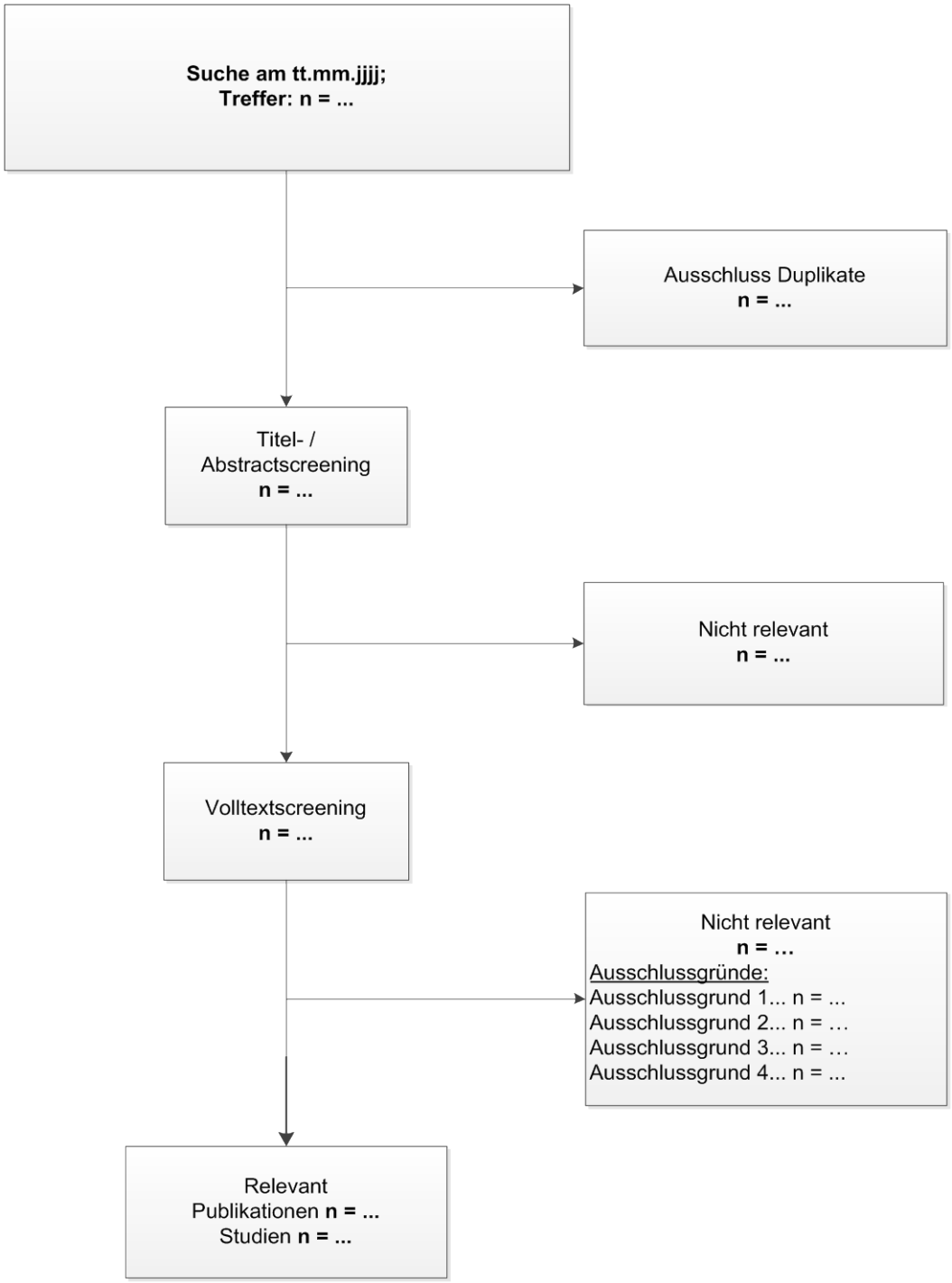

Abbildung 5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

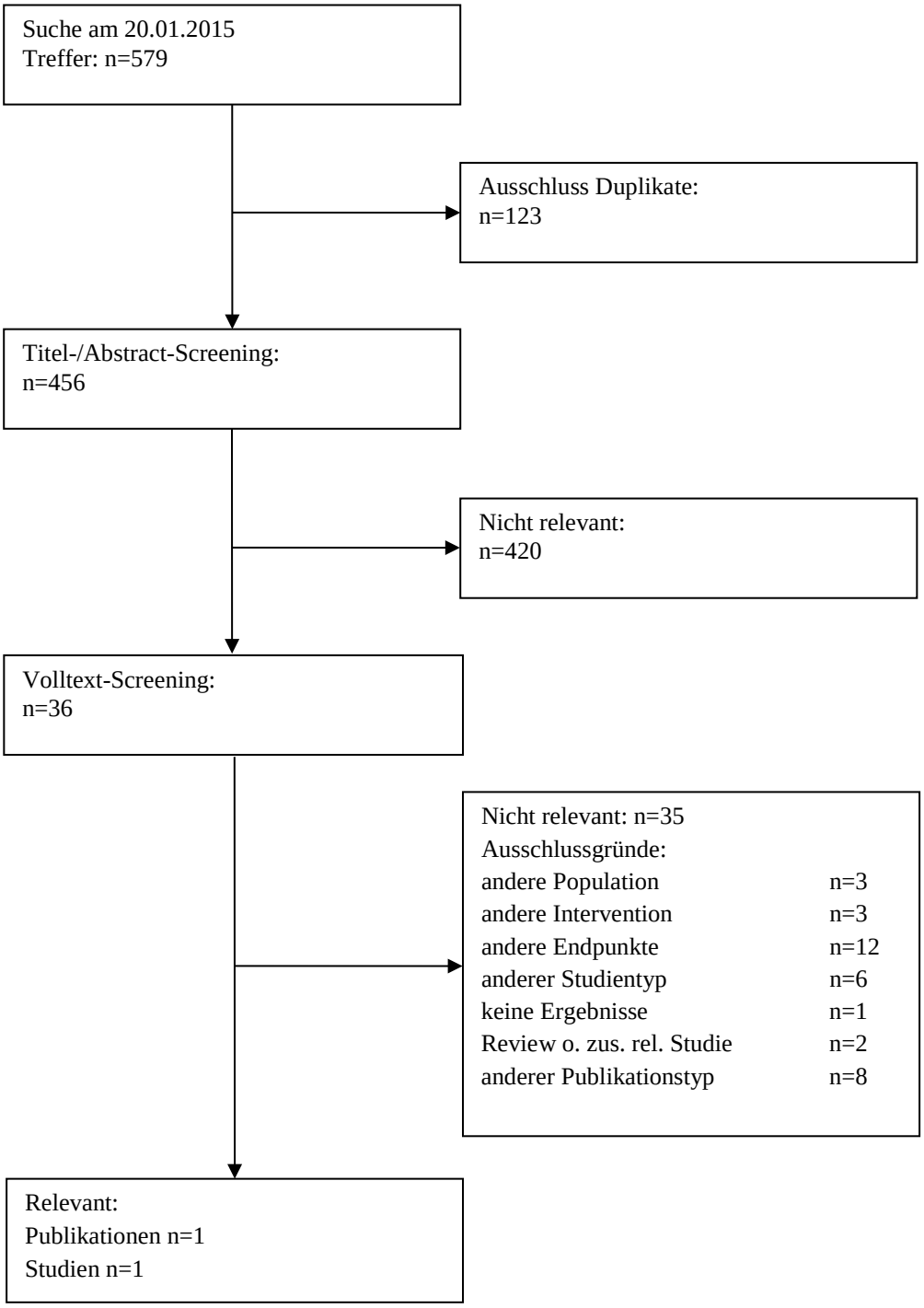

Abbildung 6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fingolimod)

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 4-98) 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 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

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

Tabelle 4-100: Relevante Studien (auch laufendeStudien) 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] (49) ICTRP: [EUCTR2010-019029-32] (50) EUCTR: [EUCTR2010-019029-32] (51) Pharmnet [2010-019029-32] (52)	ja	ja [Gold et al., 2013] (53)	abgeschlossen
CFTY720DDE17 (START)	Clinicaltrials: [NCT01585298] (54) ICTRP: [EUCTR2012-000653-32] (55) [NCT01585298] (56) EUCTR: [2012-000653-32] (57) Pharmnet: [2012-000653-32] (58)	ja	nein	laufend
CFTY720D2399 E1	Clinicaltrials: [NCT01281657] (59) ICTRP: [NCT01281657] (60)	ja	nein	abgeschlossen
CFTY720D2325	Clinicaltrials: [NCT01497262] (61) ICTRP: [NCT01497262] (62)	ja	nein	abgeschlossen

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)
CFTY720D2399	Clinicaltrials: [NCT01201356] (63) ICTRP: [EUCTR2010-020515-37] (64) EUCTR: [2010-020515-37] (65) Pharmnet: [2010-020515-37] (66)	ja	nein	laufend
CFTY720D2409	Clinicaltrials: [NCT02232061] (67) ICTRP: [NCT02232061] (68) EUCTR: [2014-001241-24] (69)	ja	nein	laufend
IIT-2012-SS	Clinicaltrials: [NCT01704183] (70)	nein	nein	laufend
ANSG 1.8	Clinicaltrials: [NCT02048072] (71) ICTRP: [NCT02048072] (72)	nein	nein	laufend
01062012	EUCTR: [2012-002694-66] (73)	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 4-100 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 Vergleichs-therapie. 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 4-101: 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)**	**Studien-bericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
Relevante Studien aus der EMA-Bewertung zur kardialen Sicherheit						
CFTY720 D2301	ja	ja	nein	ja (74)	ja Clinicaltrials: [NCT00289978] (75) ICTRP: [NCT00289978] (76); [EUCTR2005-000365-19] (77) EUCTR: [2005-000365-19] (78) Pharmnet: [EUCTR2005-000365-19] (79)	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] (27, 28, 80-83)
CFTY720 D2301E1	ja	ja	nein	ja (84)	ja Clinicaltrials: [NCT00662649] (85) ICTRP: [EUCTR2007-004122-24] (86) EUCTR: [2007-004122-24] (87) Pharmnet: [2007-004122-24] (88)	ja [Kappos et al., 2014; DiMarco et al., 2014] (27, 28)

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studien-bericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
CFTY720 D2302	ja	ja	nein	ja (7)	ja Clinicaltrials [NCT00340834] (9) ICTRP: [NCT00340834] (10) [EUCTR2006-000704-17] (11) EUCTR: [2006-000704-17] (12) Pharmnet: [2006-000704-17] (13)	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] (22-30)
CFTY720 D2302E1	ja	ja	nein	ja (89)	ja Clinicaltrials [NCT00340834] (9) ICTRP: [NCT00340834] (10) [EUCTR2006-000704-17] (11) EUCTR: [2006-000704-17] (12) Pharmnet: [2006-000704-17] (13)	ja [Kathri et al. 2011; Kappos et al., 2014; DiMarco et al., 2014] (25) (27, 28)
CFTY720 D2309	ja	ja	nein	ja (90)	ja Clinicaltrials: [NCT00355134] (91) ICTRP: [NCT00355134] (92) [EUCTR2008-002096-27] (93) EUCTR: [2008-002096-27] (94)	ja [Calabresi et al., 2014; Kappos et al., 2014; DiMarco et al., 2014] (27, 28, 95)
CFTY720 D2309E1	ja	ja	nein	ja (96)	ja Clinicaltrials: [NCT00774670] (91) ICTRP: [NCT00774670] (97)	ja [Kappos et al., 2014; DiMarco et al., 2014] (27, 28)

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studien-bericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
Weitere Studien						
CFTY720 D2316	nein	ja	nein	ja (98)	ja Clinicaltrials: [NCT01127750] (49) ICTRP: [EUCTR2010-019029-32] (50) EUCTR: [EUCTR2010-019029-32] (51) Pharmnet: [2010-019029-32] (52)	ja [Gold et al., 2013] (53)
CFTY720 DDE17	nein	ja	nein	ja (99)	ja Clinicaltrials: [NCT01585298] (54) ICTRP: [EUCTR2012-000653-32] (55) [NCT01585298] (56) EUCTR: [2012-000653-32] (57) Pharmnet: [2012-000653-32] (58)	nein
CFTY720 DDE02	nein	ja	nein	ja (100, 101)	nein	nein
CFTY720 D2399E1	nein	ja	nein	ja (102)	ja Clinicaltrials: [NCT01281657] (59) ICTRP: [NCT01281657] (60)	nein
CFTY720 D2325	nein	ja	nein	ja (103)	ja Clinicaltrials: [NCT01497262] (61) ICTRP: [NCT01497262] (62)	nein

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.
c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-101 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-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-102: 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, 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)	24 Monate	weltweit in 22 Ländern 01/2006 – 07/2009	primär: Krankheitsschübe sekundär: 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 Behandlungsdauer variabel bis zum Ende der Studie 06/2011.	weltweit in 22 Ländern 02/2008 – 06/2011[a]	primär: Krankheitsschübe sekundär: 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	primär: Krankheitsschübe sekundär: 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 Behandlungsdauer variabel bis zum Ende der Studie 07/2011.	weltweit in 18 Ländern 07/2007 – 07/2011[a]	primär: Krankheitsschübe sekundär: Behinderungsprogression, Schweregrad der Behinderung, Fatigue, Aktivitäten des täglichen Lebens, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE.

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	primär: Krankheitsschübe sekundär: 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]	primär: Krankheitsschübe sekundär: Behinderungsprogression, Schweregrad der Behinderung), Fatigue, Aktivitäten des täglichen Lebens, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE.

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	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 Kalziumantagonisten 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 Patientendaten bis einschließlich 3.12.2014)	Erfassung von kardialen unerwünschten Ereignissen und Überleitungsstörungen während der ersten Applikation von Fingolimod: Inzidenz von Bradykardien und Bradyarrhythmien binnen von sechs Stunden nach der initialen Gabe; weitere kardiale Ereignisse während der ersten sechs Stunden sowie kardiale UE im Studienverlauf.

Studie	**Studiendesign**	**Population**	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studien-dauer**	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
CFTY720DDE02 PANGAEA	Nicht-interventionelle Studie (Register)	Erwachsene mit RRMS	Fingolimod (gemäß Fachinformation) (n = 2673)	Langzeitbeobachtung bis zu 60 Monate pro Patient.	Deutschland Seit 13.5.2011 laufende Studie (Auswertung enthält Patientendaten bis einschließlich 3.1.2013)	Evaluation des Sicherheitsprofils in der Langzeitbehandlung.
CFTY720D2399E1	nicht-interventionelle Studie	Erwachsene mit RRMS, die vorher an anderen klinischen Prüfungen mit Fingolimod teilgenommen haben.	Fingolimod 0,5 mg (n = 63)	Langzeitbeobachtung 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 4-103: 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 4-104: 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 (53). 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 4-105: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
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 4-106: Operationalisierung des Endpunkts *Kardiale Sicherheit* – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
CFTY720D2301 FREEDOMS	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. 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

Studie	Operationalisierung
	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. 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. Dem Studienbericht konnten folgende Ergebnisse entnommen werden: • 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 Gabe von Fingolimod.
CFTY720D2301E1	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. 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 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. 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. Dem Studienbericht konnten folgende Ergebnisse entnommen werden: • 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

Studie	Operationalisierung
	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.
CFTY720D2302 TRANSFORMS	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. 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 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 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. Weiterhin wurden bei jeder Visite die Vitalzeichen erfasst und ein 12-Kanal EKG wurde an Tag 1, zu Monat 1, 6 und 12 durchgeführt. Dem Studienbericht konnten folgende Ergebnisse entnommen werden: • 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	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 erhobent. 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. 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

Studie	Operationalisierung
	mindestens 80 % des Baseline-Wertes betrug und wenn das EKG keine bisher 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 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. 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. Dem Studienbericht konnten folgende Ergebnisse entnommen werden: • Inzidenz von unerwünschten Ereignissen (UE) in der SOC „Cardiac Events“.
CFTY720D2309 FREEDOMS II	Die Untersuchungen zur kardialen Sicherheit bestanden aus dem Erfassen aller unerwünschten (UE) und schwerwiegendenr 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. 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 wurde durchgeführt. Die Herzfrequenz und der Blutdruck wurden vor der ersten Gabe und dann stündlich wurden gemessen. Wenn die Herzfrequenz über 50 bpm und mindestens 80 % des Baseline-Wertes betrug und wenn das EKG keine bisher unbekannten 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. Dem Studienbericht konnten folgende Ergebnisse entnommen werden: • 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 Gabe von Fingolimod.
CFTY720D2309E1	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

Studie	Operationalisierung
	festgestellt werden. UE wurden nach MedDRA kodiert. 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 unbekannten 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. 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. Dem Studienbericht konnten folgende Ergebnisse entnommen werden: • 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.
CFTY720D2316 FIRST	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. 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. Weiterhin wurden bei jeder Visite die Vitalzeichen erfasst. Zu Beginn (Woche 0) wurde ein EKG aufgezeichnet. Der Publikation zur Studie wurden folgende Ergebnisse entnommen: • Inzidenz von unerwünschten Ereignissen (UE) in der SOC „Cardiac Events“ an Tag 1 oder 2 nach der ersten Applikation.
CFTY720DDE17 START	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

Studie	Operationalisierung
	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. 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. 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. Zusätzlich wurden bei jeder Visite die Vitalzeichen erfasst. Eine EKG-Messung wurde am Ende der Beobachtung (Tag 7) wiederholt. Der Interimsanalyse zur Studie konnten folgende Ergebnisse entnommen werden: • Inzidenz von unerwünschten Ereignissen (UE), die auf ein kardiales Ereignis hindeuten. • 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.
CFTY720DDE02 PANGAEA	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. Patienten wurden gemäß den Angaben der Fachinformation nach der ersten Gabe von Fingolimod überwacht. Zusätzlich wurden bei jeder Visite die Vitalzeichen erfasst. Der Interimsanalyse zur Studie konnten folgende Ergebnisse entnommen werden: • Inzidenz von unerwünschten Ereignissen (UE) in der SOC „Cardiac Events“.
CFTY720D2399E1	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

Studie	Operationalisierung
	werden. UE wurden nach MedDRA kodiert. Zusätzlich wurden bei jeder Visite die Vitalzeichen erfasst. Der Interimsanalyse zur Studie konnten folgende Ergebnisse entnommen werden: • Inzidenz von unerwünschten Ereignissen (UE) in der SOC „Cardiac Events“.
CFTY720D2325	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. 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 unbekannten 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. Weiterhin wurden bei jeder Visite die Vitalzeichen erfasst und ein 12-Kanal EKG wurde an Tag 1 und Woche zu 16 durchgeführt. Dem Studienbericht konnten folgende Ergebnisse entnommen werden: • Inzidenz von unerwünschten Ereignissen (UE) in der SOC „Cardiac Events“. • Anteil an Patienten mit AV-Blockierungen und Sinusbradykardie nach sechsstündiger 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 4-107: 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 sechsstündiger 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 wurden. Auch bei 3,3 % der Placebo-Patienten wurde die Überwachung nach der ersten Gabe über sechs Stunden hinaus verlängert.

Tabelle 4-108: Ergebnisse für den Endpunkt *Kardiale UE* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie: CFTY720D2301 (FREEDOMS)

	Behandlung	
CFTY720D2301 FREEDOMS	**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 4-109: Ergebnisse für den Endpunkt *Kardiale Ereignisse während der sechstündigen 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 4-110: 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 4-111: Ergebnisse für den Endpunkt *Kardiale UE* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie: CFTY720D2301E1

	Behandlung	
CFTY720D2301E1	**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 (84)

Tabelle 4-112: Ergebnisse für den Endpunkt *kardiale Ereignisse während der sechstündigen 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

a: Patienten, die Placebo in der Studie FREEDOMS erhielten, wurden in der Extensions-Studie CFTY720D2301E1 auf Fingolimod umgestellt.

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.

c: Korrektur nach Fridericia.

d: bezogen auf die gesamte Studiendauer.

Quelle: CSR Tabellen 12-26, 12-27 und 12-31 (84)

Tabelle 4-113: 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 (84)	

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 4-115).

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 4-114: 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)

	Behandlung	
CFTY720D2302 TRANSFORMS	**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 (7)		

Tabelle 4-115: Ergebnisse für den Endpunkt *Kardiale Ereignisse während der sechstündigen 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)**
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
QTc-Zeit[b]		
> 450 ms (Männer) bzw. > 470 ms (Frauen)	2 (0,5)[b]	0
> 500 ms (Männer) bzw. > 520 ms (Frauen)	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.

c: nach der ersten bzw. zweiten Dosis.

Quelle: CSR Tabellen 12-28, 12-29 und 12-37 (7)

Tabelle 4-116: 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 sechsstündiger 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 (7)		

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 4-117: Ergebnisse für den Endpunkt *Kardiale UE* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie: CFTY720D2302E1

	Behandlung	
CFTY720D2302E1	**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)

	Behandlung	
CFTY720D2302E1	**Fingolimod 0,5 mg (N = 356)**	**IFN-beta 1a i.m. – Fingolimod 0,5 mg[a] (N = 167)**
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 (89)

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 4-118: Ergebnisse für den Endpunkt *Kardiale UE* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie: CFTY720D2309 (FREEDOMS II)

	Behandlung	
CFTY720D2309 FREEDOMS II	**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)
Aortenklappencalcifikation	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)
Vorhofdilatation links	0 (0,0)	2 (0,6)
Myokardinfarkt	1 (0,3)	0 (0,0)
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 (90)		

Tabelle 4-119: Ergebnisse für den Endpunkt *Kardiale Ereignisse während der sechstündigen Überwachung nach Erstgabe* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie: CFTY720D2309 (FREEDOMS II)

	Behandlung	
CFTY720D2309 **FREEDOMS II**	**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 (90)

Tabelle 4-120: Ergebnisse für den Endpunkt *Notwendigkeit einer verlängerten Überwachung nach Erstgabe* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie: CFTY720D2309 (FREEDOMS II)

	Behandlung	
CFTY720D2309	**Fingolimod 0,5 mg** **(N = 358)**	**Placebo** **(N = 355)**
Verlängerte Überwachung nach Erstgabe		
Patienten – n (%)		
Entlassung nach sechsstündiger 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 (90)

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 4-121: Ergebnisse für den Endpunkt *Kardiale UE* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie: CFTY720D2309E1

	Behandlung	
CFTY720D2309E1	**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 CFTY720D2301E1 auf Fingolimod umgestellt.
Quelle: CSR Tabelle 12-8 (96)

Tabelle 4-122: Ergebnisse für den Endpunkt *Kardiale Ereignisse während der sechstündigen Überwachung nach Erstgabe* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie: CFTY720D2309E1

	Behandlung
CFTY720D2309E1	**Placebo – Fingolimod 0,5 mg[a] (N = 107)**
Bradykardien[a]	
Patienten mit Ereignis – n (%)	
Symptomatische Bradykardie	2 (1,9)
Asymptomatische Bradykardie	2 (1,9)
Sinusbradykardie aus EKG	0

	Behandlung
CFTY720D2309E1	**Placebo – Fingolimod 0,5 mg[a] (N = 107)**
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

a: Patienten, die Placebo in der Studie FREEDOMS erhielten, wurden in der Extensions-Studie CFTY720D2301E1 auf Fingolimod umgestellt.

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.

c: Korrektur nach Fridericia.

d: bezogen auf die gesamte Extensionsstudie.

Quelle: CSR Tabellen 12-23, 12-24, 12-29 (96)

Tabelle 4-123: 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)
Quelle: CSR Tabelle 12-28 (96)	

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 sechsstündigen 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 (28).

Tabelle 4-124: 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 (28)			

Tabelle 4-125: 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 sechsstündiger 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 (28)			

4.3.2.3.3.1.5 Ergebnisse der Studie CFTY720D2316 (FIRST)

Die Inzidenz kardialer UE lag bei 4 %. Am häufigsten traten Palpitaitonen (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 4-126: 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)
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)

	Behandlung
CFTY720D2316 **FIRST**	**Fingolimod 0,5 mg** **(N = 2415)**
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 (98)

Tabelle 4-127: Ergebnisse für den Endpunkt *Kardiale UE nach der ersten bzw. zweiten Gabe nach Risikogruppe* 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 (53)

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 Auswurfsfraktion 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 4-128: 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)

	Behandlung
CFTY720DDE17 **START**	**Fingolimod 0,5 mg** **(N = 1573)**
Palpitationen	6 (0.38)
Synkopen	2 (0.13)
Drehschwindel	14 (0.89)
Verschwommenes Sehen	5 (0.32)
Quelle: START Zwischenbericht – Tabelle 9-13 (99)	

Tabelle 4-129: Ergebnisse für den Endpunkt *Kardiale Ereignisse während der sechstündigen 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 (99)	

Tabelle 4-130: 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 (99)	

4.3.2.3.3.1.7 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 Medikations-applikation, 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 4-131: 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 (100)	

4.3.2.3.3.1.8 Ergebnisse der Studie CFTY720D2399E1

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

Tabelle 4-132: 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 (102)	

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 4-133: 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 (103)	

Tabelle 4-134: Ergebnisse für den Endpunkt *Kardiale Ereignisse während der sechstündigen 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 (103)	

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

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

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.

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.

Zur Bewertung der Fragestellung wurde eine direkt vergleichende, randomisierte, kontrollierte klinische Prüfung (Evidenzstufe Ib) des pharmazeutischen Unternehmers herangezogen. Die **TRANSFORMS**-Studie erlaubt aufgrund der Patientenpopulation, der Intervention, des Vergleichsarms, der erhobenen, im Anwendungsgebiet patientenrelevanten Endpunkte und der Studiendauer eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens in der relevanten Subpopulation (Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS). Das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene war niedrig.

Die Ergebnissicherheit und Aussagekraft der **TRANSFORMS**-Studie ist somit insgesamt hoch und damit für eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens in der relevanten Subpopulation (Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS) 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 Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS bestehen ein medizinischer Nutzen und ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie IFN-beta 1a i.m..

Ein beträchtlicher Zusatznutzen liegt vor, „wenn eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens (…) erreicht wird, insbesondere eine Abschwächung schwerwiegender Symptome, (…) eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung, eine

relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen“ (104).

In der relevanten Subpopulation der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS war Fingolimod der zweckmäßigen Vergleichstherapie IFN-beta 1a i.m. hinsichtlich der Reduktion der jährlichen Rate an bestätigten Krankheitsschüben signifikant überlegen (Tabelle 4-135). Unter Fingolimod war die Inzidenz grippeähnlicher Symptome signifikant niedriger als unter IFN-beta 1a i.m..

In den Subgruppenanalysen ergaben die Interaktionstests keine systematischen und über alle Endpunkte hinweg konsistenten Belege für oder Hinweise auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Alter, Geschlecht oder die Krankheitsschwere der Patienten oder Zentrums- und Ländereffekte. Somit besteht der beträchtliche Zusatznutzen von Fingolimod in der relevanten Subpopulation der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS ohne Einschränkung durch etwaige Effektmodifikatoren.

Tabelle 4-135: Bewertung des Zusatznutzens bezüglich der untersuchten Endpunkte - Patienten mit schnell fortschreitender schwerer RRMS

Endpunkt	**Zusatznutzen Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.**
Mortalität	
• Todesfälle, gesamt	=
Morbidität	
Krankheitsschübe	
• Jährliche Rate bestätigter Krankheitsschübe	+
• Risiko für einen Schub innerhalb von 12 Monaten	(+)
Behinderungsprogression (EDSS)	
• Behinderungsprogression	=
Schweregrad der Behinderung (MSFC)	
• Gesamt (MSFC-z)	=
• Funktion der unteren Extremitäten (T25-FW)	=
• Funktion der oberen Extremitäten (9-HPT)	=
• Kognitive Funktion (PASAT-3)	=
Fatigue	
• Krankheitsbedingte Fatigue (mFIS)	=
Aktivitäten des täglichen Lebens	
• PRIMUS-Activities	=
Unerwünschte Ereignisse	
• UE	=
• SUE	=
• Abbruch aufgrund von UE	=
• Relevante UE: grippeähnliche Symptome	+

Endpunkt	Zusatznutzen Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
• EQ-5D Indexwert	(+)
• EQ-5D VAS	=
• PRIMUS QoL	=
+ Fingolimod signifikant überlegen (p < 0,05) (+) Fingolimod tendenziell überlegen (p ≥ 0,05 und p < 0,10) = kein Unterschied zwischen Fingolimod und IFN-beta 1a i.m. (p > 0,10) (–) Fingolimod tendenziell unterlegen (p ≥ 0,05 und p < 0,10) – Fingolimod signifikant unterlegen (p < 0,05)	

Die Aussagekraft der RCT, die der Bewertung zugrunde liegt, ist als sehr hoch einzuschätzen und damit für eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens uneingeschränkt geeignet. Ebenso lassen sich die Ergebnisse der RCT uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

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 4-136: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS	Beträchtlich

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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 RCT 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). Diese 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 2005[13], Molenberghs 2010[14]). 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)

[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.*

(Burzykowski 2006[15]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[16]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

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

Nicht zutreffend.

[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.*

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

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

TRANSFORMS – CFTY720D2302 (7, 105); Studienregistereinträge: Clinicaltrials [NCT00340834] (9); ICTRP:[NCT00340834] (10), [EUCTR2006-000704-17] (11); EUCTR ID: [2006-000704-17] (12); Pharmnet ID: [2006-000704-17] (13); 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 (22-30).

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

TRANSFORMS – CFTY720D2302 (7); Studienregistereinträge: Clinicaltrials ID: [NCT00340834] (9); ICTRP: [NCT00340834] (10) [EUCTR2006-000704-17] (11); EUCTR ID: [2006-000704-17] (12); Pharmnet ID: [2006-000704-17] (13); 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 (22-30).

TRANSFORMS Extension – CFTY720D2302E1 (89); Studienregistereinträge: Clinicaltrials ID: [NCT00340834] (9); ICTRP: [NCT00340834] (10) [EUCTR2006-000704-17] (11); EUCTR ID: [2006-000704-17] (12); Pharmnet ID: [2006-000704-17] (13); Publikation: Kathri et al. 2011; Kappos et al., 2014; DiMarco et al., 2014 (25, 27, 28).

FREEDOMS – CFTY720D2301 (74); Studienregistereinträge: Clinicaltrials ID: [NCT00289978] (75); ICTRP ID: [NCT00289978] (76); [EUCTR2005-000365-19] (77); EUCTR ID: [EUCTR2005-000365-19] (78); Pharmnet ID: [EUCTR2005-000365-19] (79); Publikationen: Kappos et al. 2010; Radue et al., 2012; Devonshire et al., 2012; Kremenchutzky et al., 2014 ; Kappos et al., 2014; DiMarco et al., 2014 (27, 28, 80-83).

FREEDOMS Extension – CFTY720D2301E1 (84); Studienregistereinträge: Clinicaltrials ID: [NCT00662649] (85); ICTRP ID: [EUCTR2007-004122-24] (86); EUCTR ID: [2007-004122-24] (87); Pharmnet ID: [EUCTR2007-004122-24] (88); Publikationen: Kappos et al., 2014; DiMarco et al., 2014 (27, 28).

FREEDOMS II – CFTY720D2309 (90); Studienregistereinträge: Clinicaltrials ID: [NCT00355134] (91); ICTRP ID: [NCT00355134] (92) [EUCTR2008-002096-27] (93); EUCTR ID [2008-002096-27] (94); Publikationen: Calabresi et al., 2014; Kappos et al., 2014; DiMarco et al., 2014 (27, 28, 95).

FREEDOMS II Extension – CFTY720D2309E1 (96); Studienregistereinträge: Clinicaltrials ID: [NCT00774670] (91); ICTRP ID: [NCT00774670] (97); Publikationen: Kappos et al., 2014; DiMarco et al., 2014] (27, 28).

FIRST – CFTY720D2316 (Studie des pU, nicht-vergleichende Studie) (98); Studienregistereinträge: Clinicaltrials: [NCT01127750] (49); ICTRP: [EUCTR2010-019029-32] (50); EUCTR: [EUCTR2010-019029-32] (51); Pharmnet: [2010-019029-32] (52). Publikationen: Gold (2013) (53).

START – CFTY720DDE17 (Studie des pU, nicht-vergleichende Studie) (99); Studienregistereinträge: Clinicaltrials: [NCT01585298] (54); ICTRP: [EUCTR2012-000653-32] (55); [NCT01585298] (56); EUCTR: [2012-000653-32] (57); Pharmnet: [2012-000653-32] (58); Publikationen: keine.

PANGAEA – CFTY720DDE02 (Studie des pU, nicht-vergleichende Studie) (100, 101); Studienregistereinträge: keine. Publikationen: keine.

CFTY720D2399E1 (Studie des pU, nicht-vergleichende Studie) (102); Studienregistereinträge: Clinicaltrials ID: [NCT01281657] (59, 60), ICTRP ID: [NCT01281657] (60); Publikationen: keine.

CFTY720D2325 (Studie des pU, nicht-vergleichende Studie) (103); Studienregistereinträge: Clinicaltrials ID: [NCT0149726] (61); ICTRP ID: [NCT0149726] (62); 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. IQWiG. Fingolimod - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Dossierbewertung Auftrag A11-23. Stand: 11. Januar 2012 2012.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Fingolimod vom 29. März 2012. 2012.
3. Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der RUB. Stellungnahme der Ethik-Kommission (zur Studie CFTY720DDE24). 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. 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 ß-1a

(Avonex®) administered i.m. once weekly in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis with optional Extension Phase [Studienbericht]. 2008.
8. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology. 1983;33(11):1444-52.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.

18. 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.

19. 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.

20. 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.

21. 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.

22. 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.

23. 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.

24. 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.

25. 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.

26. 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.

27. 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.

28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Diagnose und Therapie der Multiplen Skerose - 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. Fischer JSJ, A.J.; Kniker, J.E.; Rudick, R.A.; Cutter, G. Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) Administration and scoring manual (revised, October 2001): National Multiple Sclerosis Society; 2001.
38. Rudick RA, Cutter G, Reingold S. The multiple sclerosis functional composite: a new clinical outcome measure for multiple sderosis trials. Mult Scler. 2002;8(5):359-65.
39. Fisk JD RP, Ross L, et al. Measuring the functional impact of fatigue: initial validation of the fatigue impact scale. Clin Infect Dis. 1994;18:S79-S83.
40. Hobart J, Cano S, Baron R, Thompson A, Schwid S, Zajicek J, et al. Achieving valid patient-reported outcomes measurement: a lesson from fatigue in multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Journal. 2013;19(13):1773-83.
41. Meads DM, Doward LC, McKenna SP, Fisk J, Twiss J, Eckert B. The development and validation of the Unidimensional Fatigue Impact Scale (U-FIS). Mult Scler. 2009;15(10):1228-38.
42. Novartis. CFTY720D2302 Questionnaire mFIS.
43. Twiss J, Doward LC, McKenna SP, Eckert B. Interpreting scores on multiple sclerosis-specific patient reported outcome measures (the PRIMUS and U-FIS). Health and quality of life outcomes. 2010;8:117.

44. Doward LC, McKenna SP, Meads DM, Twiss J, Eckert BJ. The development of patient-reported outcome indices for multiple sclerosis (PRIMUS). Mult Scler. 2009;15(9):1092-102.
45. McKenna SP, Doward LC, Twiss J, Hagell P, Oprandi NC, Fisk J, et al. International development of the patient-reported outcome indices for multiple sclerosis (PRIMUS). Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 2010;13(8):946-51.
46. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. Annals of medicine. 2001;33(5):337-43.
47. Walters SJ, Brazier JE. Comparison of the minimally important difference for two health state utility measures: EQ-5D and SF-6D. Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation. 2005;14(6):1523-32.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. 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.
70. 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.
71. 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.
72. 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.
73. 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.
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. 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.
76. 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.
77. 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.
78. 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.
79. 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.
80. 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.
81. 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.
82. 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.
83. Kremenchutzky 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.
84. 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.
85. 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.
86. 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.
87. 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.
88. 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.
89. 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.
90. 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.
91. 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.
92. 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.
93. 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.
94. 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.
95. 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.
96. 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.
97. 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.
98. 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.
99. 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.
100. Novartis. FTY720DDE02 - Post-authorization non-interventional German safety study of Gilenya (fingolimod 0.5mg) in multiple sclerosis (MS) patients PANGAEA [Zwischenbericht]. 2014.
101. Novartis. FTY720DDE02 - Post-authorization non-interventional German safety study of Gilenya® (fingolimod 0.5mg) in multiple sclerosis (MS) patients PANGAEA [Progress Report). 2013.
102. 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.
103. 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.
104. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009; zuletzt geändert am 19. Juni 2014 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 18.11.2014 B1 in Kraft getreten am 19. November 2014. 2014.
105. Novartis. FTY720D2302 (TRANSFORMS): Zusatzauswertungen zur Subpopulation der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS. 2014.

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 Arzneimittel

Thema:

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	gilenya.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	gilenya.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 myelooptic 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.rn.	0
13	162359-56-9.rn.	0
14	3QN8BYN5QF.rn.	0
15	or/1-14	16

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Thema:

Fingolimod: Safety-Studien bei Multipler Sklerose

Datenbanken:

MEDLINE, EMBASE, COCHRANE Central Register of Controlled Trials

(keine generellen Einschränkungen)

Suchstrategien:

Datenbank	**MEDLINE /MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations**	
Suchoberfläche	**Ovid**	
Datum der Suche	**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 diseses/	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), 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 Arzneimittel

Thema:

Fingolimod: Randomisierte kontrollierte Studien bei Multipler Sklerose

Population C

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

Nicht zutreffend

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

Population C

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 (Subpopulation wird 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 regresrtsion analysis. BMC Neurology. 2013;13:180.	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)

Nr.	Volltext	Ausschlussgrund
(6)	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 Population (Subpopulation wird nicht abgebildet)
(7)	Hussar DA, Polyak G. Lorcaserin, dimethyl fumarate, and bedaquiline fumarate. Journal of the American Pharmacists Association. 2013;53(3):328-34.	anderer Publikationstyp (unsystematischer Review)
(8)	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)
(9)	Cutter GR, Wang G. Cost-effectiveness analyses Beauty and the beast? Neurology: Clinical Practice. 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. Ophthalmology. 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. Clinical Immunology. 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. Clinical Therapeutics. 2012;34(4):857-69.e9.	andere Population (Subpopulation wird nicht abgebildet)
(13)	He D, Xu Z, Dong S, Zhang H, Zhou H, Wang L, et al. Teriflunomide for multiple sclerosis. The Cochrane database of systematic reviews. 2012;12(100909747):CD009882.	andere Intervention (Teriflunomid)
(14)	Roskell NS, Zimovetz EA, Rycroft CE, Eckert BJ, Tyas DA. Annualized relapse rate of first-	andere Population (Subpopulation wird nicht

Nr.	Volltext	Ausschlussgrund
	line treatments for multiple sclerosis: A meta-analysis, including indirect comparisons versus fingolimod. Current Medical Research and Opinion. 2012;28(5):767-80.	abgebildet)
(15)	Anonym. Fingolimod for multiple sclerosis. Drug and Therapeutics Bulletin. 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. European Journal of Clinical Pharmacology. 2012;68(4):441-8.	andere Population (Subpopulation wird nicht abgebildet)
(17)	Frohman EM, Greenberg BM, Ratchford J, Zivadinov R. Addressing the challenges in risk assessment and risk management in multiple sclerosis. Johns Hopkins Advanced Studies in Medicine. 2012;12(1):6-16.	anderer Publikationstyp (unsystematischer Review)
(18)	Goldenberg MM. Multiple sclerosis review. P and T. 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. Annals of Neurology. 2011;69(2):408-13.	andere Vergleichstherapie (keine)
(20)	Hopkins CR. ACS chemical neuroscience molecule spotlight on gilenya (fingolimod; FTY720). ACS Chemical Neuroscience. 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 remitting-relapsing multiple sclerosis: With special emphasis upon visual safety. Current Opinion in Ophthalmology. 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. Journal of	anderer Publikationstyp (unsystematischer Review)

Nr.	Volltext	Ausschlussgrund
	Pharmacology and Pharmacotherapeutics. 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	andere Vergleichstherapie (keine Vergleichstherapie)

Nr.	Volltext	Ausschlussgrund
	aktualisiert 07.01.2015; abgerufen am 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 antikorper 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 Vergleichstherapie)
(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	andere Intervention (kein 0,5

Nr.	Volltext	Ausschlussgrund
	multiple sclerosis. Annals of Pharmacotherapy. 2007;41(10):1660-8.	mg Fingolimod-Arm)
(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)

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Thema:

Fingolimod: Safety-Studien bei Multipler Sklerose

Nr.	Volltext	Ausschlussgrund
(1)	Gold R, Hartung HP. Long-term therapy with fingolimod for relapsing MS: 5-year safety and efficacy data of a phase II extension study. [German] Langzeittherapie mit Fingolimod bei schubformiger MS: Sicherheits- und 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.	andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)

Nr.	Volltext	Ausschlussgrund
	2013;120(7):1432-9.	
(6)	Hanson KA, Agashivala N, Stringer SM, Balantac Z, Brandes DW. A cross-sectional survey of patient satisfaction and subjective experiences of treatment with fingolimod. Patient Preference and Adherence. 2013;7:309-18.	andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)
(7)	Anonym. Fingolimod for multiple sclerosis. Drug and Therapeutics Bulletin. 2012;50(2):18-20.	anderer Publikationstyp (unsystematischer Review)
(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 Markteinfuhrung. 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	andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)

Nr.	Volltext	Ausschlussgrund
	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.	
(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	andere Intervention (kein 0,5 mg Fingolimod-Arm)

Nr.	Volltext	Ausschlussgrund
	fingolimod (FTY720) treatment in a patient with multiple sclerosis. Neurology. 2010;74(24):2022-4.	
(19)	Novartis. NCT00774670 - Extension to CFTY720D2309 (24-month Double-blind, Randomized, Multicenter, Placebo-controlled, Parallel-group Study Comparing the Efficacy and Safety of 0.5 mg and 1.25 mg Fingolimod [FTY720] Administered Orally Once Daily Versus Placebo in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis [RRMS]) (CFTY720D2309). 2012 [Zuletzt aktualisiert 02.08.2012; abgerufen am 28.02.2014]; Abrufbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00774670.	andere Endpunkte (keine 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. Annals of Pharmacotherapy. 2007;41(10):1660-8.	andere Intervention (kein 0,5 mg Fingolimod-Arm)
(22)	Miller D. Multiple sclerosis: new insights and therapeutic progress. Lancet Neurology. 2007;6(1):5-6.	anderer Publikationstyp (unsystematischer Review)
(23)	Massberg S, Von AUH. Fingolimod and sphingosine-1-phosphate - Modifiers of lymphocyte migration. New England Journal of Medicine. 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	andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)

Nr.	Volltext	Ausschlussgrund
	02.08.2012; abgerufen am 28.02.2014]; Abrufbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00355134.	
(25)	Novartis. NCT00340834 - Efficacy and Safety of Fingolimod in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis With Optional Extension Phase (CFTY720D2302). 2014 [Zuletzt aktualisiert 14.01.2014; abgerufen am 28.02.2014]; Abrufbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00340834.	andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)
(26)	Kira J, Itoyama Y, Kikuchi S, Hao Q, Kurosawa T, Nagato K, et al. Fingolimod (FTY720) therapy in Japanese patients with relapsing multiple sclerosis over 12 months: results of a phase 2 observational extension. BMC Neurology. 2014;14(1):21.	anderer Studientyp (randomisierte Phase-2-Studie)
(27)	Novartis. NCT01317004 - A 6-month, Randomized, Active Comparator, Open-label, Multi-Center Study to Evaluate Patient Outcomes, Safety and Tolerability of Fingolimod (FTY720) 0.5 mg/Day in Patients With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis Who Are Candidates for MS Therapy Change From Previous Disease Modifying Therapy (CFTY720DIT02). 2015 [Zuletzt aktualisiert 07.01.2015; abgerufen am 03.02.2015]; Abrufbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01317004.	andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)
(28)	Freedman MS. Treatment options for patients with multiple sclerosis who have a suboptimal response to interferon-beta therapy. European Journal of Neurology. 2014;21(3):377-e20.	Review ohne zusätzlich relevante Studie
(29)	Hutchinson M, Fox RJ, Havrdova E, Kurukulasuriya NC, Sarda SP, Agarwal S, et al. Efficacy and safety of BG-12 (dimethyl fumarate) and other disease-modifying therapies for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: A systematic review and mixed	anderer Studientyp (Mixed Treatment Comparison von randomisierten Studien)

Nr.	Volltext	Ausschlussgrund
	treatment comparison. Current medical research and opinion. 2014;30(4):613-27.	
(30)	Cohen M, Maillart E, Tourbah A, De Seze J, Vukusic S, Brassat D, et al. Switching from natalizumab to fingolimod in multiple sclerosis: a French prospective study. JAMA neurology. 2014;71(4):436-41.	andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)
(31)	Schurmann P, Basra S, Awar OG, Aguilar D, Basant A, Dragan E, et al. Abnormal rhythms in patients without known cardiac disease after a 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 (CFTY720D2325). 2014 [Zuletzt aktualisiert	andere Studiendauer (4 Monate)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	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; abgerufen am 04.10.2013]; Abrufbar unter:	andere Vergleichstherapie (Placebo)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	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: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00670449.	andere Vergleichstherapie (Fingolimod)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(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 Patients With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. 2014 [Zuletzt aktualisiert	anderer Studientyp (Beobachtungsstudie)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	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 Relapsing Remitting Hispanic Multiple	anderer Studientyp (Beobachtungsstudie)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	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)
(32)	Novartis. NCT01333501 - Fingolimod Versus	keine Ergebnisse (laufende

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	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.	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-dosing With 0.5mg of Fingolimod (Gilenya) in	andere Vergleichstherapie (keine)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	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.	
(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)
(44)	Northwestern University. NCT00273364 -	andere Intervention

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	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.	(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)

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	andere Vergleichstherapie (Placebo)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	am 10.10.2013]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2005-000365-19-SE.	
(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)
(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?TrialI	andere Studiendauer (1 Woche)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	D=NCT01585298.	
(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). 2014 [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)
(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	andere Vergleichstherapie (Placebo)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	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.	
(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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-020515-37-FI.	andere Vergleichstherapie (keine)
(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	andere Studiendauer (6 Monate)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	Sclerosis (CFTY720DUS01). 2014 [Zuletzt aktualisiert 03.02.2014; abgerufen am 21.02.2014]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01216072.	
(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). 2014 [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, 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	andere Studiendauer (6 Monate)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	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]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01420055.	andere Studiendauer (4 Monate)
(24)	Novartis. NCT01442194 - Safety Study in Patients With Multiple Sclerosis Treated Fingolimod or Other Approved Disease-modifying Therapies (CFTY720D2403). 2014	anderer Studientyp (Beobachtungsstudie)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	[Zuletzt aktualisiert 12.01.2015; abgerufen am 03.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01442194.	
(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 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.	anderer Studientyp (Beobachtungsstudie)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(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)
(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?TrialI	andere Vergleichstherapie (keine)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	D=NCT01621269.	
(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 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.	andere Endpunkte (ophthalmologische Endpunkte)
(39)	Osvah Pharmaceutical. IRCT201112267419N4 - Randomized, open labeled, multicenter study	andere Vergleichstherapie

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	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.	(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. 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 Vergleichstherapie (keine)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(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 Relasping-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 23.12.2013; abgerufen am 21.02.2014]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2013-004626-28-FI.	andere Endpunkte (Mikroglia-Aktivierung)
(48)	Vehoff J. NCT02048072 - Evaluation of the Autonomic Nervous System During First-	andere Vergleichstherapie

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	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)
(49)	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 Vergleichstherapie (keine)
(50)	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 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 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?Trial	andere Population (gesunde Probanden)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	ID=ACTRN12614000600640.	
(53)	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)
(54)	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)
(55)	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.	andere Vergleichstherapie (keine)
(56)	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 Vergleichstherapie (keine)
(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	andere Intervention (keine Intervention)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	03.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002660-17-PT.	
(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)

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	andere Studiendauer (32 Wochen)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	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.	
(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 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:	andere Population (PPMS)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000835-18.	
(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: 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	andere Vergleichstherapie (keine)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	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.	
(10)	Novartis. 2007-001714-16 - A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel, time-lagged, ascending, multi-centre, multiple-dose study to measure the magnitude and time course of the effect of FTY720 on FEV1 and other pulmonary function tests (FVC, FEF25-75%, and FEV1/FVC) in patients with moderate asthma (CFTY720D2102). 2008 [Zuletzt aktualisiert 01.05.2008; abgerufen am 08.10.2013]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001714-16.	andere Population (Asthma)
(11)	Novartis. 2012-000653-32 - A 1-week, open-label, multi-center study to explore conduction abnormalities during first dose administration of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (START) (CFTY720DDE17). 2012 [Zuletzt aktualisiert 27.06.2012; abgerufen am 08.10.2013]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000653-32.	andere Studiendauer (1 Woche)
(12)	Novartis. 2005-000365-19 - A 24-month, double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled, parallel-group study comparing efficacy and safety of FTY720 1.25 mg and 0.5 mg administered orally once daily versus placebo in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (CFTY720D2301). 2009 [Zuletzt aktualisiert 29.07.2009; abgerufen am	andere Vergleichstherapie (Placebo)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	08.10.2013]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000365-19.	
(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)
(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	andere Population (chronische

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	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.	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 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.	andere Population (Patienten mit chronisch inflammatorisch demyelinisierender Polyradikuloneuropathie [CIDP])
(18)	Novartis. 2008-002096-27 - A 24-month double-blind, randomized, multicenter, placebocontrolled, parallel-group study comparing the efficacy and safety of 0.5 mg and 1.25 mg fingolimod (FTY720) administered orally once daily versus placebo in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (CFTY720D2309). 2011 [Zuletzt aktualisiert 21.06.2011; abgerufen am 08.10.2013]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002096-27.	andere Vergleichstherapie (Placebo)
(19)	Novartis. 2010-019028-30 - A 3-month blinded, randomized, multicenter, placebo controlled study to evaluate the effect of treatment with fingolimod on the immune response following seasonal influenza vaccination and tetanus toxoid booster injection in patients with relapsing forms of multiple sclerosis	andere Studiendauer (3 Monate)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	(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.	
(20)	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.	andere Vergleichstherapie (Placebo)
(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 reicpients 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:	andere Studiendauer (6 Monate)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024017-31.	
(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 extension to a one-year, multicenter, partially blinded, double-dummy, randomized study to evaluate the efficacy and safety of FTY720 combined with reduced-dose or full-dose Neoral and corticosteroids versus mycophenolate mofetil (MMF, CellCept) combined with full-dose Neoral and corticosteroids, in de novo adult renal transplant recipients (CFTY720 0125E1). 2005 [Zuletzt aktualisiert 04.08.2005; abgerufen am 08.10.2013]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004958-63.	andere Population (Nierentransplantat-Empfänger)
(25)	Novartis. 2005-000350-69 - A two-year extension to a one-year, multicenter, open-label, randomized study to evaluate the safety and efficacy of FTY720 combined with tacrolimus and steroids versus MMF (Cellcept) combined with tacrolimus and steroids, in de novo adult renal transplant recipients (FTY720A2302E01). 2006 [Zuletzt aktualisiert 09.05.2006; abgerufen am 08.10.2013]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000350-69.	andere Population (Nierentransplantat-Empfänger)
(26)	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	andere Population (Nierentransplantat-Empfänger)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	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.	
(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-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.	anderer Studientyp (Beobachtungsstudie)
(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	anderer Studientyp (Beobachtungsstudie)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	aktualisiert 12.04.2012; abgerufen am 09.10.2013]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003484-30..	
(30)	Simula S. 2012-002694-66 - Effect of fingolimod on cardiac autonomic regulation in MS-patients. 2012 [Zuletzt aktualisiert 12.10.2012; abgerufen am 08.10.2013]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002694-66.	andere Vergleichstherapie (keine)
(31)	Novartis. 2011-001692-39 - A 21-week, multicenter, open label study to evaluate the safety and tolerability profile of the combination of a SSRI or SNRI antidepressive therapy with oral fingolimod in the treatment of RRMS patients with mild to moderate depression (CFTY720DDE06). 2011 [Zuletzt aktualisiert 02.09.2013; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001692-39.	andere Intervention (Kombinationstherapie Fingolimod und Antidepressiva)
(32)	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-	andere Endpunkte (ophthalmologische Endpunkte)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	search/search?query=eudract_number:2011-001437-16.	
(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, multi-center, expanded access study with fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis for whom no suitable therapy exists (CFTY720DIT03). 2011 [Zuletzt aktualisiert 01.09.2011; abgerufen am 08.10.2013]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000770-60.	andere Vergleichstherapie (keine)
(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)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(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:2011-002178-22.	andere Intervention (AVP-923)
(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)	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).	andere Vergleichstherapie (keine)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	2014 [Zuletzt aktualisiert 13.03.2014; abgerufen am 07.05.2014]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-004616-21/DE.	
(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-search/trial/2014-001241-24/BE.	andere Vergleichstherapie (keine)
(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)

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 in pediatric patients with multiple sclerosis (CFTY720D2311). 2013 [Zuletzt aktualisiert	andere Population (Patienten im Kindesalter)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	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, randomized, multicenter, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and	andere Population (Patienten mit chronisch inflammatorisch demyelinisierender

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	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.	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 assess efficacy and safety of fingolimod in comparison to interferon beta 1b in treating the	keine Ergebnisse (laufende Studie)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	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.	
(13)	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 Studiendauer (6 Monate)
(14)	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 02.11.2012; abgerufen am 14.01.2015]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm.	andere Studiendauer (32 Wochen)
(15)	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:	andere Intervention (Kombinationstherapie Fingolimod und Antidepressiva)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	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 multiple sclerosis (CFTY720D2301). 2009 [Zuletzt aktualisiert 20.07.2009; abgerufen am	andere Vergleichstherapie (Placebo)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	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 14.06.2011; abgerufen am 14.01.2015];	andere Vergleichstherapie (Placebo)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm.	

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

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 02.08.2012; abgerufen am 04.10.2013]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00355134.	andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)
(3)	Novartis. NCT01490840 - Effect of Physical ACtivity in Fingolimod Treated patiEnts (PACE) With Relapsing-remitting Multiple	andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	Sclerosis (CFTY720DDE07). 2014 [Zuletzt aktualisiert 09.12.2014; abgerufen am 02.02.2015]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01490840.	
(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) (CFTY720D2302). 2014 [Zuletzt aktualisiert 14.01.2014; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00340834.	andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)
(8)	Novartis. NCT00289978 - Efficacy and Safety of Fingolimod in Patients With Relapsing-	andere Endpunkte (keine

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	remitting Multiple Sclerosis (CFTY720D2301). 2012 [Zuletzt aktualisiert 09.04.2012; abgerufen am 04.10.2013]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00289978.	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 - 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.	andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)
(14)	Novartis. NCT00670449 - An Extension Study	anderer Studientyp

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	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.	(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: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01892722.	andere Population (Patienten im Kindesalter)
(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:	keine Ergebnisse (rekrutierende Studie)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01201356.	
(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)
(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:	andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01755871.	
(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)
(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:	andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01621269.	
(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: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01285479.	andere Population (schwangere Patientinnen)
(34)	Novartis. NCT01420055 - Fingolimod - Response According to Coping - Evaluation (CFTY720DFR03). 2014 [Zuletzt aktualisiert 17.01.2014; abgerufen am 19.02.2014];	andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01420055.	
(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-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 Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(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: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02137707.	andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)
(45)	Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation. NCT02193217 - A Phase 1 Study to Explore the Cardiac Pharmacodynamics of MT-1303. 2014 [Zuletzt aktualisiert 07.08.2014;	andere Population (Gesunde Probanden)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	abgerufen am 16.10.2014]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02193217.	
(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 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;	andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	abgerufen am 02.02.2015]; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02277964.	
(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 Experience (PROFILE) (CFTY720DGB04). 2015 [Zuletzt aktualisiert 07.01.2015; abgerufen am 02.02.2015]; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02335892.	andere Endpunkte (keine 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 Relasping-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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2012-005507-40-IT.	andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)
(4)	Novartis. EUCTR2011-005677-23 - Safety and efficacy of fingolimod in pediatric patients with multiple sclerosis (CFTY720D2311). 2013 [Zuletzt aktualisiert 04.11.2013; abgerufen am 11.03.2014]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialI	andere Population (Patienten im Kindesalter)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	D=EUCTR2011-005677-23-LT.	
(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 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)
(9)	Osvah Pharmaceutical. IRCT201112267419N4 - Randomized, open labeled, multicenter study	andere Endpunkte (keine

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	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.	kardiale Sicherheit)
(10)	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.	andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)
(11)	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 (keine kardiale Sicherheit)
(12)	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.	andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)
(13)	Novartis. NCT01623596 - Evaluation of Patient Retention of Fingolimod vs. Currently Approved Disease Modifying Therapy in Patients With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (CFTY720DUS09). 2014 [Zuletzt aktualisiert 01.09.2014; abgerufen am 03.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01623596.	andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(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 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?TrialI	andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	D=NCT01534182.	
(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-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.	keine Ergebnisse (rekrutierende Studie)
(23)	Novartis. NCT01420055 - Fingolimod -	andere Endpunkte (keine

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	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.	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)
(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	andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	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.	
(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 (schwangere 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 21.02.2014]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01216072.	andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)
(31)	Novartis. EUCTR2010-020515-37 - long-term safety, tolerability and efficacy study of 0.5 mg fingolimod once daily in patients with multiple	keine Ergebnisse (rekrutierende Studie)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	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.	
(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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-002096-27-PL.	andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)
(35)	Novartis. NCT00670449 - An Extension Study of Efficacy and Safety of FTY720 in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis (CFTY720D1201E1). 2012 [Zuletzt aktualisiert	anderer Studientyp (randomisierte Studie)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	17.10.2012; abgerufen am 10.10.2013]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00670449.	
(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 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?TrialI	andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	D=NCT00355134.	
(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). 2012 [Zuletzt aktualisiert 17.10.2012; abgerufen am 10.10.2013]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00289978.	andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)
(44)	Novartis. EUCTR2005-000365-19 - A 24-	andere Endpunkte (keine

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	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.	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)
(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:	andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02137707.	
(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 aktualisiert 15.09.2014; abgerufen am 04.12.2014]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02232061.	keine Ergebnisse keine Ergebnisse (Rekrutierung nicht begonnen)
(53)	University of Southern California. NCT02225977 - Assessing Induction of Type II	andere Endpunkte (keine

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	(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.	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	andere Population (Uveitis)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	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.	
(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 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 multiple sclerosis (CFTY720DDE19). 2013 [Zuletzt aktualisiert 25.02.2013; abgerufen am 08.10.2013]; Abrufbar unter:	andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-	andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	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)
(11)	Novartis. 2005-000365-19 - A 24-month, double-blind, randomized, multicenter,	andere Endpunkte (keine

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	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.	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 double-blind, randomized, multicenter, active controlled, parallel-group study comparing the	andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	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.	
(15)	Novartis. 2011-005280-24 - A double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of 0.5 mg fingolimod administered orally once daily versus placebo in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP) (CFTY720I2201). 2012 [Zuletzt aktualisiert 29.08.2012; abgerufen am 08.10.2013]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005280-24.	andere Population (chronisch inflammatorisch demyelinisierende Polyradikuloneuropathie [CIDP])
(16)	Novartis. 2004-000664-27 - A 34 week, open label, single cohort, exploratory study to evaluate the effect of FTY720 on chronic Hepatitis C in patients who are non-responsive to, or intolerant of Interferon-based antiviral therapy (CFTY720A2219). 2005 [Zuletzt aktualisiert 11.05.2005; abgerufen am 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. 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	andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	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 reicpients maintained on a triple immunosuppressive regimen with either MPA or mTOR inhibitor (CFTY720A2308). 2005 [Zuletzt aktualisiert 01.12.2005; abgerufen am 08.10.2013];	andere Population (Nierentransplantat-Empfänger)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	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:2004-004958-63.	andere Population (Nierentransplantat-Empfänger)
(24)	Novartis. 2005-000350-69 - A two-year	andere Population

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	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.	(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 blinded, double-dummy, randomized study to evaluate the efficacy and safety of FTY720 combined with reduced-dose or full-dose	andere Population (Nierentransplantat-Empfänger)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	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.	
(28)	Novartis. 2011-003484-30 - A multi-centre, open-label, non-randomised, parallel group clinical trial to assess the efficacy of fingolimod in naive patients versus fingolimod in patients previously treated with interferons or glatiramer acetate, based on the presence of relapses in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (CFTY720DES03). 2012 [Zuletzt aktualisiert 12.04.2012; abgerufen am 09.10.2013]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003484-30.	andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)
(29)	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.	keine Ergebnisse (rekrutierende Studie)
(30)	Novartis. 2011-001692-39 - A 21-week, multicenter, open label study to evaluate the safety and tolerability profile of the combination of a SSRI or SNRI antidepressive therapy with oral fingolimod in the treatment of RRMS patients with mild to moderate depression (CFTY720DDE06). 2011 [Zuletzt aktualisiert 02.09.2013; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter:	andere Intervention (Kombinationstherapie Fingolimod und Antidepressiva)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	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:2011-000770-60.	andere Population (Compassionate-use-Programm)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(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 - Can the activity of microglia tissue in the brain of an MS patient be reduced by affecting the	andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	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.	
(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 fingolimod Phase II program in relapsing multiple sclerosis (CFTY720D2201E2). 2015	andere Intervention (keine Intervention)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	[Zuletzt aktualisiert 02.01.2015; abgerufen am 03.02.2015]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-002660-17/PT.	
(43)	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 Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)
(44)	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.	andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)

Thema:

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

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(1)	Novartis. 2011-004160-30 - A multicenter, randomized, active-controlled study to assess the safety, tolerability, and efficacy of FTY720 in patients with acute, noninfectious intermediate, posterior and pan uveitis (CFTY720D2205). 2013 [Zuletzt aktualisiert 15.11.2013; abgerufen am 14.01.2015]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm.	andere Population (Uveitis)
(2)	Novartis. 2012-002968-27 - A 48-week, double-blind, randomized, multi-center,	andere Population (akute demyelinisierende optische

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	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.	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 (CFTY720D2306E1). 2013 [Zuletzt aktualisiert 26.02.2013; abgerufen am 14.01.2015];	andere Population (PPMS)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	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 and during immune-modulatory treatment (CFTY720DDE14T). 2014 [Zuletzt aktualisiert	andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	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, 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 02.11.2012; abgerufen am 14.01.2015]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-	andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	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 controlled, parallel-group study comparing the efficacy and safety of 0.5 mg and 1.25 mg	andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	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.	
(17)	Novartis. 2005-000365-19 - A 24-month, double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled, parallel-group study comparing efficacy and safety of FTY720 1.25 mg and 0.5 mg administered orally once daily versus 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.	andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)
(18)	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)
(19)	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	andere Population (Nierentransplantat-Empfänger)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	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.	
(20)	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.	anderer Studientyp (randomisierte Studie)
(21)	Universitaetsklinikum Muenster. 2013-004616-21 - A 32-week, monocentric, exploratory, single arm study to assess immune function and MRI disease activity in patients with relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS) transferred from previous treatment with Natalizumab to Gilenya (Fingolimod) (CFTY720D2415T). 2014 [Zuletzt aktualisiert 13.03.2014; abgerufen am 14.01.2015]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm.	andere Endpunkte (keine kardiale Sicherheit)

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-137 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 4-137 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-137 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TRANSFORMS CFTY720D2302 (CONSORT)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
-	**Studienziel**	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die TRANSFORMS-Studie war angelegt, die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Fingolimod (Gilenya®) im Vergleich zu IFN-beta 1a i.m. (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. Das primäre Ziel der Studie war, die Überlegenheit von Fingolimod in Bezug auf die jährliche Schubrate nach 12 Monaten zu zeigen. Das sekundäre Hauptziel war, die Überlegenheit von Fingolimod hinsichtlich des Effekts auf die entzündliche Krankheitsaktivität (T2-Läsionen) und die nach 3 Monaten bestätigte Behinderungsprogression (gemessen anhand des EDSS) nach 12 Monaten zu zeigen. Weitere sekundäre Ziele waren: • Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Fingolimod im Vergleich zu IFN-beta 1a i.m. nach 12 Monaten • Beurteilung des Effekts von Fingolimod auf schubbezogene Parameter im Vergleich zu IFN-beta 1a i.m. (Zeit bis zum ersten Schub, Anteil schubfreier Patienten) nach 12 Monaten • Beurteilung des Effekts von Fingolimod auf MRT Parameter der entzündlichen Krankheitsaktivität, Krankheitsausmaß und Gewebezerstörung im Vergleich zu IFN-beta 1a i.m. nach 12 Monaten • PK/PD von Fingolimod für die Hauptwirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte Als zusätzliche Ziele werden beschrieben: • Untersuchung des Effekts von Fingolimod auf patientenberichtete Endpunkte (gesundheitsbezogene Lebensqualität, Aktivitäten des täglichen Lebens, Fatigue) im Vergleich zu IFN- β-1a nach 12 Monaten • Messung der Hirnatrophie nach 12 Monaten • Pharmakogenetische Analysen zur Identifizierung genetischer Faktoren, die mit MS in Verbindung stehen, das Ansprechen auf Fingolimod beeinflussen, Einfluss auf Wechselwirkungen haben oder mit einer Anfälligkeit für Nebenwirkungen in Zusammenhang stehen • Proteomisch/metabonomische Analysen
-	**Methoden**	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns	Bei der TRANSFORMS-Studie handelt es sich um eine

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	(z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	randomisierte, multizentrische, doppelblinde, aktiv kontrollierte 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	Relevante Änderungen des Prüfplans wurden in 10 Amendments dokumentiert. Die wesentlichen Inhalte waren: **Amendment 1** Änderungen zum Protokoll der Extensionsphase **Amendment 2** (nur Kanada) Anpassung der Ausschlusskriterien hinsichtlich der Leberwerte; zusätzliche Überwachung bei Patienten, die aufgrund von Lebererkrankungen die Therapie unterbrochen hatten **Amendment 3** Verdeutlichung einzelner Aspekte des Studienprotokolls, Einführung zusätzlicher Sicherheitsmaßnahmen **Amendment 4** (nur USA) Spezifizierungen zu ophthalmologischen Untersuchungen und Abbruchkriterien **Amendment 5** (nur Ungarn) Abkopplung der Extensionsphase **Amendment 6** Anpassung der Ein-und Ausschlusskriterien und Bewertung der Sicherheit **Amendment 7** Einführung einer Selbstuntersuchung der Haut durch die Patienten **Amendment 8** erneute Anleitung zum Umgang mit und Prävention von Infektionen; Anleitung zum Monitoring von Patienten mit diagnostiziertem Makulaödem **Amendment 9** In Absprache mit EMA und FDA wurde für den primären Endpunkt und die wichtigsten sekundären Endpunkt eine Adjustierung des Signifikanzniveaus (multiples Testproblem) eingeführt. **Amendment 10** Einführen zusätzlicher Sicherheitsmaßnahmen im Nachgang zu Amendment 8, Änderung der Grenzwerte für Lymphopenien Keine sich aus den Amendments ergebene Änderung im Prüfplan hat einen relevanten Einfluss auf die Interpretierbarkeit der Studie.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien:** <u>Allgemein:</u> 1. Männer und Frauen im Alter von 18 bis einschließlich 55 Jahren. 2. Frauen im gebärfähigen Alter müssen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- 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. 3. Schriftliche Zustimmung zur Studienteilnahme liegt vor. <u>Multiple Sklerose:</u> 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 ≤ 5,5. 7. Neurologisch stabil ohne Hinweis auf einen Schub oder Behandlung mit Kortikosteroiden innerhalb der 30 Tage vor Randomisierung. **Ausschlusskriterien:** 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 ≥ 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
		Antikörpern (einschließlich Natalizumab) innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung oder irgendwann mit Cladribin, Cyclophosphamid oder Mitoxantron behandelt. 10. Jeglicher vom primären behandelnden Arzt als medizinisch instabil beurteilter Zustand. 11. Irgendeine der folgenden kardiovaskulären Beschwerden: - 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 Sinoartrialer 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 Antiarrythmika der Klasse III (z. B. Amiodaron, Bretylium, Sotalol, Ibutilid, Azimilid, Dofetilid) behandelt werden muss - Unkontrollierte Hypertonie 12. Irgendeine der folgenden pulmonalen Beschwerden: - 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: FEV_1, FVC-Werte < 70% der prognostizierten Werte, D_LCO-Werte < 60% der prognostizierten Werte - Chronische Asthmatherapie 13. Irgendeine der folgenden hepatischen Beschwerden: - Bekannter Alkoholmissbrauch, chronische Leber- oder Gallenerkrankung - Gesamtbilirubin oberhalb des Normbereichs, außer im Zusammenhang mit Gilbert-Syndrom - Konjugiertes Bilirubin oberhalb des Normbereichs - Alkalische Phosphatase mehr als 1.5 mal so hoch wie die obere Normgrenze - Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-aminotransferase (ALT) mehr als zweimal so hoch wie

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		die obere Normgrenze - Gamma-Glutamyltransferase (GGT) mehr als dreimal so hoch wie die obere Normgrenze 14. Einer der folgenden abnormen Laborwerte: - Serumkreatinin > 1,7 mg/dL (150 µmol/L) - Anzahl weißer Blutkörperchen < 3,500/mm³ (< 3,5 x 10^9/L) - Anzahl Lymphozyten < 800/mm³ (< 0,8 x 10^9/L) 15. Irgendeine der folgenden neurologischen / psychischen Erkrankungen: - 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 16. Patient ist nicht in der Lage MRT-Aufnahmen machen zu lassen, einschließlich Klaustrophobie oder Überempfindlichkeit gegenüber Gadolinium-DTPA. 17. Überempfindlichkeit gegenüber natürlichem oder rekombinantem Interferon beta, Humanalbumin oder einem anderen Bestandteil der Rezeptur. 18. Teilnahme an einer anderen klinischen Forschungsstudie mit einer anderen Prüfsubstanz oder Therapie innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung. 19. Behandlung mit Fingolimod in der Vorgeschichte.
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.	**Prüfmedikation:** Fingolimod wurde als Kapsel zur oralen, einmal täglichen Einnahme in den Dosisstärken 1,25 mg und 0,5 mg eingesetzt. **Aktive Kontrolle:** INF-beta 1a 30 µg wurde in Fertigspritzen zur intramuskulären (i.m.) Injektion einmal wöchentlich eingesetzt. **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. Die Kapseln (Fingolimod und Placebo) waren ab Visite 3 (Beginn der doppelblinden Studienphase) einmal täglich, wenn

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		möglich zur gleichen Tageszeit, mit oder ohne Mahlzeit einzunehmen. Die Spritzen (IFN-beta 1a i.m. 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	Das primäre Zielkriterium war die jährliche Schubrate (annualized relapse rate [ARR]), definiert als Anzahl der Schübe pro Jahr. Die zwei wichtigsten sekundären Kriterien waren: - 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 Behinderungs-progression 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 ≥ 5,5 betrug. Die Verbesserung musste über 3 Monate hinweg ununterbrochen beobachtet werden. Weitere sekundäre Zielkriterien waren: - 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 ≥ 6,0) - EDSS - MSFC-z inkl. MSFC-Subskalen - Anteil der Patienten ohne neue / neu vergrößerte T2-Läsionen, Anteil der Patienten ohne Gd-anreichernde T1-Läsionen - Anzahl der Gd-anreichernden T1-Läsionen, Volumen der Gd-anreichernden T1-Läsionen - Anteil der Patienten ohne neue Entzündungsaktivität (weder Gd-anreichernde T1- noch neue / neu vergrößerte T2-Läsionen) - Veränderung und prozentuale Veränderung des Volumens der T2-Läsionen bzw. der hypotensen T1-Läsionen, das normierte Gehirnvolumen an Baseline und prozentuale Veränderung im Gehirnvolumen (gemessen anhand struktureller Bildevaluierung unter Verwendung der SIENA-Methode [normalization of atrophy]).
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit	Nach Diskussion mit EMA und FDA wurde die Auswertung der Zielkriterien nach Studienbeginn mit Amendment 9, das am 25

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Begründung	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 Behinderungs-progression 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 i.m.-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 i.m. 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 i.m. und entsprechende Placebo-Spritzen waren ebenfalls identisch verpackt, die Fertigspritzen waren von identischem Aussehen.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Analyse des primären Zielkriteriums:** Folgende Nullhypothesen wurden getestet: 1) Es gibt zwischen Patienten, die mit Fingolimod 1,25 mg behandelt wurden, und Patienten, die mit IFN-beta 1a i.m. behandelt wurden, keinen Unterschied in der jährlichen Schubrate. 2) Es gibt zwischen Patienten, die mit Fingolimod 0,5 mg behandelt wurden, und Patienten, die mit IFN-beta 1a i.m. behandelt wurden, keinen Unterschied in der jährlichen Schubrate. Der Hypothesentest beruhte auf einem Negativ-Binomial-Regressionsmodell. Als Kovariaten gingen Behandlung, Land, Anzahl der Schübe in den vorigen 2 Jahren und der Baseline-EDSS-Wert in das Modell ein. Die Responsevariable war

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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. **Hierarchisches Testen:** Das primäre und die sekundären Hauptzielkriterien wurden in der folgenden hierarchischen Reihenfolge getestet: 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) 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. **Analyse der sekundären Zielkriterien:** Kategoriale MRT-Parameter wurden mittels logistischer Regression analysiert. Das Modell enthielt die Variablen Behandlung, Land und entsprechender MRT-Baseline-Wert (falls vorhanden). Kontinuierliche MRT-Parameter und ihre Veränderung zur Baseline wurden mittels einer ANCOVA (Variablen: Behandlung, Land und entsprechendem MRT-Baseline-Wert) analysiert. Die Zeit bis zum ersten bzw. zweiten Schub wurde mittels Cox-Regression analysiert. Die Kovariaten entsprechen den in der primären Analyse verwendeten. Der Anteil schubfreier Patienten wurde mittels logistischer Regression (adjustiert für Land, Anzahl der Schübe in den letzten 2 Jahren und Baseline-EDSS-Wert) analysiert. Kategoriale und kontinuierliche Variablen (Veränderungen im EDSS-Wert und MSFC z-Punktwert) zur Behinderungsprogression wurden mit dem Wilcoxon-Rangsummentest bzw. einer ANOCOVA (adjustiert für Behandlung, Land und entsprechendem MRT-Wert (falls vorhanden)) analysiert. Anteilswerte wurden mittels logistischer Regression (adjustiert für Behandlung, Land und entsprechendem MRT-Wert) analysiert. Weitere sekundäre

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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 (≤Median, <Median in Jahren), Vorbehandlung (ja, nein) und EDSS-Baseline-Wert (0,0-2,5, 3,0-5,0, ≥5,5) durchgeführt.
-	**Resultate**	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	**Fingolimod 1,25 mg** a) randomisiert wurden: n= 426 b) davon behandelt: n= 420 c) primäre Analyse: n= 420 (ITT) **Fingolimod 0,5 mg** a) randomisiert wurden: n= 431 b) davon behandelt: n= 429 c) primäre Analyse: n= 429 (ITT) **IFN-beta 1a i.m.** a) randomisiert wurden: n=435 b) davon behandelt: n=431 c) primäre Analyse: n=431 (ITT)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	**Fingolimod 1,25 mg** Folgende Gründe führten zum Therapieabbruch nach Randomisierung: Widerruf der Einwilligungserklärung: n=10 Unerwünschtes Ereignis: n=32 Unbefriedigender therap. Effekt: n=5 Abnormer Laborwert: n=8 Erschien nicht mehr zu den Visiten: n=1 Administrative Probleme: n=1 Abnormes Testergebnis: n=3 Zustand bedurfte keiner weiteren Behandlung mit Studienmedikation: n=1 Todesfall: n=1 **Fingolimod 0,5 mg** Folgende Gründe führten zum Therapieabbruch nach Randomisierung: Widerruf der Einwilligungserklärung: n=9 Unerwünschtes Ereignis: n=16 Unbefriedigender therap. Effekt: n=5 Abnormer Laborwert: n=7 Administrative Probleme: n=2 Protokollverletzung: n=1 Abnormes Testergebnis: n=4 **INFβ-1a i.m.** Folgende Gründe führten zum Therapieabbruch nach Randomisierung: Widerruf der Einwilligungserklärung: n=16

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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.

1573 Patienten wurden für ihrer Eignung zur Studienteilnahme gescreent

281 wurden ausgeschlossen (multiple Gründe)
- 62 Widerruf der Einwilligungserklärung
- 56 inakzeptables Testergebnis
- 52 interkurrente Erkrankung
- 38 inakzeptable frühere / aktuelle Diagnose
- 37 inakzeptabler Laborwert
- 25 anderer Grund
- 21 diagnostisches Krierium / Kriterium zum Schweregrad nicht erfüllt
- 12 inakzeptable Co-Medikation / Co-Therapie
- 1 unbekannt

1292 wurden randomisiert

426 wurden der Gruppe mit Fingolimod 1,25 mg zugeordnet	**431** wurden der Gruppe mit Fingolimod 0,5 mg zugeordnet	**435** wurden der Gruppe mit IFN-beta 1a i.m. zugeordnet
6 nicht behandelt	**2** nicht behandelt	**4** nicht behandelt
420 wurden in die Safety- und mITT-Population eingeschlossen	**429** wurden in die Safety- und mITT-Population eingeschlossen	**431** wurden in die Safety- und mITT-Population eingeschlossen
369 beendeten das 12M-FU 51 brachen das FU ab 26 unerwünschtes Ereignis 11 Widerruf der Einwilligungserklärung 3 unbefriedigender therapeutischer Effekt 4 abnormer Laborwert 4 abnormes Testergebnis 1 erschien nicht mehr zu den Visiten 2 Todesfälle	**398** beendeten das 12M-FU 31 brachen das FU ab 9 unerwünschtes Ereignis 9 Widerruf der Einwilligungserklärung 3 unbefriedigender therapeutischer Effekt 6 abnormer Laborwert 3 abnormes Testergebnis 1 erschien nicht mehr zu den Visiten	**386** beendeten das 12M-FU 45 brachen das FU ab 9 unerwünschtes Ereignis 16 Widerruf der Einwilligungserklärung 3 administrative Probleme 7 unbefriedigender therapeutischer Effekt 1 abnormer Laborwert 3 abnormes Testergebnis 4 erschien nicht mehr zu den Visiten 2 Protokollverletzung
358 beendeten die Studie und Medikation 11 beendeten die Studie ohne Medikation 62 brachen die Medikation ab 32 unerwünschtes Ereignis 10 Widerruf der Einwilligungserklärung 8 abnormer Laborwert 5 unbefriedigender therapeutischer Effekt 3 abnormes Testergebnis 1 erschien nicht mehr zu den Visiten 1 administrative Probleme 1 Zustand bedurfte keiner weiteren Behandlung mit Studienmedikation 1 Todesfall	**385** beendeten die Studie und Medikation 13 beendeten die Studie ohne Medikation 44 brachen die Medikation ab 16 unerwünschtes Ereignis 9 Widerruf der Einwilligungserklärung 7 abnormer Laborwert 5 unbefriedigender therapeutischer Effekt 4 abnormes Testergebnis 2 administrative Probleme 1 Protokollverletzung	**380** beendeten die Studie und Medikation 6 beendeten die Studie ohne Medikation 51 brachen die Medikation ab 12 unerwünschtes Ereignis 16 Widerruf der Einwilligungserklärung 3 abnormer Laborwert 7 unbefriedigender therapeutischer Effekt 4 abnormes Testergebnis 4 erschienen nicht mehr zu den Visiten 3 administrative Probleme 2 Protokollverletzung

Tabelle 4-138 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CFTY720D2301 FREEDOMS (CONSORT)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
-	**Studienziel**	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	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. 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. Das wichtigste sekundäre Ziel war, die Überlegenheit von Fingolimod gegenüber Placebo hinsichtlich der Behinderungsprogression (nach 3 Monaten bestätigt)zu zeigen (24 Monate). Weitere sekundäre Ziele waren (24 Monate): • 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 Fingolimodauf 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 Gesundheitszustandes (EQ-5D) im Vergleich zu Placebo • Pharmakokinetik von Fingolimod • PK/PD-Bezug von Fingolimod für die Hauptwirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte Explorative Ziele • 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	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: **Amendment 1** u.a. Auschluß diabetischer Patienten **Nationales Amendment 1** in Polen Auschluss von Polen für Biomarker-Analysen **Amendment 2** u.a. Fallzahlerhöhung wegen höherer Abbrecherrate als erwartet **Amendment 3** (nur Kanada) Ausschlusskriterium ALT/SGPT **Amendment 4** Einfühurng zusätzlicher MRT-Analysen (Substudie) **Amendment 5** u.a. zentrale Auswertung der CT Scans, zusätzliche Überwachung nach Medikationsunterbrechung wegen erhöhter Leberwerte, **Amendment 6** u.a. Selbstuntersuchung der Haut durch die Patienten eingeführt **Amendment 7** u.a. Maßnahmen zur Infektionsrisikominimierung eingeführt **Amendment 8** u.a. zusätzliche Sciherheitsmaßnahmen im Nachgang zu Amendment 7 (Behördenforderung) **Amendment 9** In Abstimmung mit EMA und FDA Anpassung der statistischen Methodik zur Auswertung des primären Endpunkts: kovarianzanalyse ersetzt durch negative Binomialregression
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Generelle Einschlusskriterien: 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
		(Hysterektomie oder bilateral Oophorektomie) müssen keine Verhütungsmethode anwenden. 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 ≤ 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. Ausschlusskriterien: 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 ≥ 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
		9. Jeglicher vom primären behandelnden Arzt als medizinisch instabil beurteilter Zustand. 10. Irgendeine der folgenden kardiovaskulären Beschwerden: - 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 Sinoartrialer 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 Antiarrythmika der Klasse III (z. B. Amiodaron, Bretylium, Sotalol, Ibutilid, Azimilid, Dofetilid) behandelt werden muss - Unkontrollierte Hypertonie 11. Irgendeine der folgenden pulmonalen Beschwerden: - 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: FEV_1, FVC-Werte < 70% der prognostizierten Werte, D_LCO-Werte < 60% der prognostizierten Werte - Asthma, das täglich (chronisch) behandelt werden muss 12. Irgendeine der folgenden hepatischen Beschwerden: - 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
		hoch wie die obere Normgrenze 13. Einer der folgenden abnormen Laborwerte: - Serumkreatinin > 1,7 mg/dL (150 µmol/L) - Anzahl weißer Blutkörperchen < 3,500/mm³ (< 3,5 x 10^9/L) - Anzahl Lymphozyten < 800/mm³ (< 0,8 x 10^9/L) 14. Irgendeine der folgenden neurologischen / psychischen Erkrankungen: - 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 15. Patient ist nicht in der Lage MRT-Aufnahmen machen zu lassen, einschließlich Klaustrophobie oder Überempfindlichkeit gegenüber Gadolinium-DTPA. 16. Teilnahme an einer anderen klinischen Forschungsstudie mit einer anderen Prüfsubstanz oder Therapie innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung. 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). Behandlung mit Fingolimod in der Vorgeschichte.
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.	Prüfmedikation: Fingolimod wurde als Kapseln zur oralen einmal täglichen Einnahme in den Dosisstärken 1.25 mg und 0.5 mg verwendet. Referenztherapie: Der Prüfmedikation entsprechende Placebo-kapseln (ohne aktiven Wirkstoff). Die Kapseln waren ab Visite 2 (Beginn der doppelblinden Studienphase) einmal täglich, wenn möglich zur gleichen Tageszeit, mit oder ohne Mahlzeit, einzunehmen.
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	Das primäre Zielkriterium war die jährliche Schubrate (annualized relapse rate [ARR]) an Monat 24, was als Anzahl der Schübe pro Jahr definiert war. Das wichtigste sekundäre Zielkriterium war die Zeit bis zu bestätigter (nach 3 Monaten) Behinderungsprogression gemessen mit dem EDSS über 24 Monate. Bestätigte Behinde-rungsprogression 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		werden. 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. 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. Weitere sekundäre Zielkriterien wurden anhand MRT-Parameters gemessen: - 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	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. Das primäre Zielkriterium wurde nach Studienbeginn nicht geändert.
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 bestätigen Behinderungsprogression an Monat 24). Die Berechnungen basieren auf dem Wilcoxon/Mann-Whitney Rangsummentest (hierarchisch um auf Multiplizität zu adjustieren). Die Fallzahl wurde mit Amendment 2 erhöht, um eine erhöhte Abbruchrate als angenommen zu kompensieren.
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 austomatisiert. 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 Behandlungscodes.
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
		zwischen Patienten, die mit Fingolimod behandelt wurde und Placebo-Patienten. Der Hypothesentest beruhte auf den Vergleichen Fingolimod 1,25 mg vs. Placebo und Fingolimiod 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. 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: 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) 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. Multiplizitätsan-passung wurde durchgeführt um die Rate des Typ-1-Fehlers zu kontrollieren. 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,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Land, Anzahl der Schübe in der vorangegangenen 2 Jahren und Baseline-EDSS-Wert. 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. Time-to-Event-Analysen zu weiteren Variablen der Behinderungsprogression wurden wie das wichtigste sekundäre Zielkriterium ausgewertet. 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. Weitere kategoriale und kontinuierliche sekundäre Variablen wurden zusammengefasst und mit dem Fisher Exact-Test bzw. dem Wilcoxon-Rangsummentest verglichen.
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 (≤ 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, ≥3,0), Dauer der MS seit dem ersten Symptom (≤ Median, > Median in Jahren), frühere MS krankheitsmodifizierende Arzneimittel (keine Vorbehandlung, Vorbehandlung) und Anzahl der Gd-anreichernden T1-Läsionen an Baseline (0, 1-2, ≥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	Fingolimod 1,25 mg a) randomisiert wurden: n= 429 b) davon behandelt: n= 429 c) primäre Analyse: n= 429 (ITT) Fingolimod 0,5 mg a) randomisiert wurden: n= 425 b) davon behandelt: n= 425 c) primäre Analyse: n= 425 (ITT) Placebo a) randomisiert wurden: n=418 b) davon behandelt: n=418 c) primäre Analyse: n=418 (ITT)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Fingolimod 1,25 mg: Folgende Gründe führten zum Medikationsabbruch nach Randomisierung 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Abnormes Testergebnis: n=6 Todesfall: n=1 Fingolimod 0,5 mg: Folgende Gründe führten zum Medikationsabbruch nach Randomisierung 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 Placebo: Folgende Gründe führten zum Medikationsabbruch nach Randomisierung 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
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	FPFV: 26. Januar 2006 LPLV: 29. Juli 2009
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.

1564 Patienten wurden hinsichtlich ihrer Eignung zur Studienteilnahme gescreent

292 wurden ausgeschlossen
- 212 erfüllten die Einschlusskriterien nicht
- 41 lehnten die Teilnahme ab
- 45 wurden aus anderen Gründen ausgeschlossen

1272 wurden randomisiert

429 wurden der Gruppe mit einmal täglich 1,25 mg Fingolimod zugeordnet und wurden in die Safety- und ITT-Analyse eingeschlossen

96 brachen die Studie ab
- 30 Widerruf der Einwilligungserklärung
- 22 unerwünschtes Ereignis
- 20 abnormer Laborwert
- 13 unbefriedigender therapeutischer Effekt
- 5 Protokollverletzung
- 3 erschienen nicht mehr zu den Visiten
- 2 abnormes Testergebnis
- 1 Todesfall

131 brachen die Behandlung ab
- 32 abnormer Laborwert
- 31 unerwünschtes Ereignis
- 30 Widerruf der Einwilligungserklärung
- 18 unbefriedigender therapeutischer Effekt
- 8 Protokollverletzung
- 6 abnormes Testergebnis
- 3 administrative Probleme
- 2 erschienen nicht mehr zu den Visiten
- 1 Todesfall

333 beendeten die Studie
- 298 nahmen die Medikation bis zum Ende der Studie ein
- 35 brachen die Medikation vorher ab

425 wurden der Gruppe mit einmal täglich 0,5 mg Fingolimod zugeordnet und wurden in die Safety- und ITT-Analyse eingeschlossen

56 brachen die Studie ab
- 17 Widerruf der Einwilligungserklärung
- 13 unerwünschtes Ereignis
- 9 abnormer Laborwert
- 6 unbefriedigender therapeutischer Effekt
- 5 Protokollverletzung
- 5 erschienen nicht mehr zu den Visiten
- 1 abnormes Testergebnis

80 brachen die Behandlung ab
- 20 abnormer Laborwert
- 15 unerwünschtes Ereignis
- 17 Widerruf der Einwilligungserklärung
- 8 unbefriedigender therapeutischer Effekt
- 8 Protokollverletzung
- 3 abnormes Testergebnis
- 3 administrative Probleme
- 6 erschienen nicht mehr zu den Visiten

369 beendeten die Studie
- 345 nahmen die Medikation bis zum Ende der Studie ein
- 24 brachen die Medikation vorher ab

418 wurden der Placebo-Gruppe zugeordnet und wurden in die Safety- und ITT-Analyse eingeschlossen

86 brachen die Studie ab
- 28 Widerruf der Einwilligungserklärung
- 18 unerwünschtes Ereignis
- 1 abnormer Laborwert
- 25 unbefriedigender therapeutischer Effekt
- 4 Protokollverletzung
- 7 erschienen nicht mehr zu den Visiten
- 1 abnormes Testergebnis
- 2 Todesfälle

115 brachen die Behandlung ab
- 5 abnormer Laborwert
- 24 unerwünschtes Ereignis
- 31 Widerruf der Einwilligungserklärung
- 36 unbefriedigender therapeutischer Effekt
- 5 Protokollverletzung
- 3 abnormes Testergebnis
- 4 administrative Probleme
- 5 erschienen nicht mehr zu den Visiten
- 2 Todesfälle

332 beendeten die Studie
- 303 nahmen die Medikation bis zum Ende der Studie ein
- 29 brachen die Medikation vorher ab

Tabelle 4-139 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CFTY720D2309 FREEDOMS II (CONSORT)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
-	**Studienziel**	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Diese Studie wurde entwickelt, um die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Fingolimod (CFTY720) im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit RRMS zu bewerten. Die Studie war Teil des klinischen Programms, das durchgeführt wurde, um die Zulassung von Fingolimod als Therapie der RRMS zu erhalten. 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. Primäre Nullhypothese: kein Unterschied bei der jährlichen Schubrate zwischen Patienten, die mit Fingolimod 0,5 mg und Placebo behandelt wurden. 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.
-	**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	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: **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 **Amendment 2:** u.a. Änderungen von Untersuchungen zur Sicherheit (zentrale Auswertung von HRCT, Echokardiographie, OCT), Änderungen von Ein- und Ausschlusskriterien **Amendment 3:** u.a. Festlegung von Behinderungsprogression als wichtiges sekundäres Zielkriterium einschließlich Neuberechnung der Fallzahl, zusätzliche OCT-Untersuchung an Montag 12 **Amendment 4:** u.a. Einführung einer MRT-Substudie an Zentren mit entsprechender technischer Ausstattung

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Amendment 5: u.a. Einführung von Maßnahmen zur Infektionsrisikominimierung **Amendment 6 (nur USA):** u.a. Einführung einer Extensionsphase **Amendment 7:** u.a. zusätzliche Sicherheitsmaßnahmen im Nachgang zu Amendment 5 (Behördenforderung), Anpassung der Medikationsunterbrechung wegen erniedrigter Lymphozytenzahl **Amendment 8 (nur USA):** u.a. Einführung der Option zur Durchführung einer Zwischenanalyse zur Sicherheit (Behördenforderung) **Amendment 9 (nicht USA):** u.a. Einführung der Option zur Durchführung einer Zwischenanalyse zur Sicherheit (Behördenforderung) **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) **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) **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
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: 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. 10. Alter ≥ 18 und ≤ 55 Jahre. 11. Schriftliche Zustimmung zur Studienteilnahme liegt vor. 12. MS-Diagnose entsprechend der überarbeiteten McDonald-Kriterien von 2005. 13. Schubförmig-remittierender Verlauf mit mindestens einem dokumentierten Schub im letzten oder zwei dokumentierten Schüben in den letzten beiden Jahren vor Randomisierung.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		14. EDSS-Wert ≥ 0 und ≤ 5,5. 15. Neurologisch stabil ohne Hinweis auf einen Schub oder Behandlung mit Kortikosteroiden innerhalb 30 Tagen vor Randomisierung. 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. Ausschlusskriterien: 18. Andere Manifestation der MS als RRMS. 19. Andere Autoimmunerkrankung als MS in der Vorgeschichte oder bekannter Immundefekt. 20. Malignität aktuell oder in der Vorgeschichte (Ausnahme: erfolgreich behandeltes Basalzellkarzinom oder Plattenepithelkarzinom der Haut). 21. Bekannte oder neue Diagnose eines Diabetes mellitus. 22. Diagnose eines Makulaödems während der Prä-Randomisierungsphase. 23. Aktive systemische bakterielle, virale oder fungale Infektion, Diagnose einer AIDS-, Hepatitis B oder C Infektion. 24. Lymphatische Bestrahlung oder Knochenmarktransplantation. 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. 26. Jeglicher vom primären behandelnden Arzt als medizinisch instabil beurteilter Zustand. 27. Irgendeine der folgenden kardiovaskulären Beschwerden: - 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 Sinoartrialer 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 Antiarrythmika der Klasse III (z. B. Amiodaron, Bretylium, Sotalol, Ibutilid,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Azimilid, Dofetilid) behandelt werden muss - positiver Tilt-Test zur Abklärung einer vasovagalen Synkope in der Vergangenheit - Unkontrollierte Hypertonie trotz Behandlung 28. Irgendeine der folgenden pulmonalen Beschwerden: - Schwere Atemwegserkrankung oder pulmonale Fibrose - Tuberkulose - aktive pulmonale Erkrankung - Abnorme Lungenfunktionstests: FEV_1, FVC-Werte < 70% der prognostizierten Werte, D_LCO-Werte < 60% der prognostizierten Werte - Asthma, das täglich (chronisch) behandelt werden muss 29. Irgendeine der folgenden hepatischen Beschwerden: - 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 30. Einer der folgenden abnormen Laborwerte: - Serumkreatinin > 1,7 mg/dL (150 µmol/L) - Anzahl weißer Blutkörperchen < 3,500/mm³ (< 3,5 x 10^9/L) - Anzahl Lymphozyten < 800/mm³ (< 0,8 x 10^9/L) 31. Irgendeine der folgenden neurologischen / psychiatrischen Erkrankungen: - Alkohol- oder Drogenmissbrauch - progressive neurologische Erkrankung außer MS 32. Patient ist nicht in der Lage, MRT-Aufnahmen machen zu lassen. 33. Teilnahme an einer anderen klinischen Forschungsstudie mit einer anderen Prüfsubstanz oder Therapie innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung. 34. Behandlung mit Fingolimod in der Vorgeschichte.
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.	**Prüfmedikation:** Fingolimod (CFTY720) als Kapseln zur oralen einmal täglichen Einnahme in den Dosisstärken 1,25 mg und 0,5 mg. **Referenztherapie:** Der Prüfmedikation entsprechende Placebo-

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	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. 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. Weitere sekundäre Ziele waren: • 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 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 Schub-bezogene Parameter, Behinderung, durch MRT gemessene Krankheitsbelastung und Entzündungsaktivität. Weitere Ziele: • 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 (*Patient Reported Indices in Multiple Sclerosis*) in Patienten mit RRMS, die bis zu 24 Monate behandelt wurden • Beurteilung der Auswirkung auf die Fatigue gemessen durch den mFIS-Fragebogen (*Modified Fatigue Impact Scale*) 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
		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. Mit Amendment 11 wurde Fingolimod 0,5 mg zum primären Zielkriterium und Fingolimod 1,25 mg als exploratives Zielkriterium in der Analyse erklärt.

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 (*Data Safety Monitoring Board*) 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 (*Drug Supply Management*), 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 Behandlungscodes.
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	Die primäre Wirksamkeitsvariable war die jährliche Schubrate (ARR). Nur bestätigte Schübe wurden für die primäre Analyse verwendet. Die primäre Nullhypothese war, dass kein Unterschied bei der Gesamt-ARR zwischen Patienten, die mit Fingolimod 0,5 mg und Placebo behandelt wurden, bestand. Der Hypothesentest beruhte auf einem negativ binomialen Regressionsmodell für das *Full Analysis Set* (FAS) (adjustiert für die Behandlungsgruppe, der Region, der Schubanzahl in den letzten 2 Jahren und der EDSS-Score bei Baseline). 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. 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. 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,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Region, EDSS-Score bei Baseline und Alter wurde als unterstützende Analyse durchgeführt. 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: 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 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. 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. 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. 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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 Gesamtvolumn 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. Sicherheit: Zusammenfassende Statistiken wurden für Sicherheitsvariablen verwendet und Zusammenfassungen wurden nach Behandlungsgruppe mittels der Sicherheitspopulation präsentiert. 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. Vergleiche der Behandlungen zwischen Fingolimod 1,25 mg und Placebo und zwischen Fingolimod 0,5 mg und Placebo werden als explorative Zielkriterien betrachtet.
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 wichtigen sekundären Zielkriterien durchgeführt: - 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	Fingolimod 1,25 mg a) randomisiert wurden: n= 370 b) davon behandelt: n= 370 c) primäre Analyse: n= 370 (FAS) Fingolimod 0,5 mg

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.

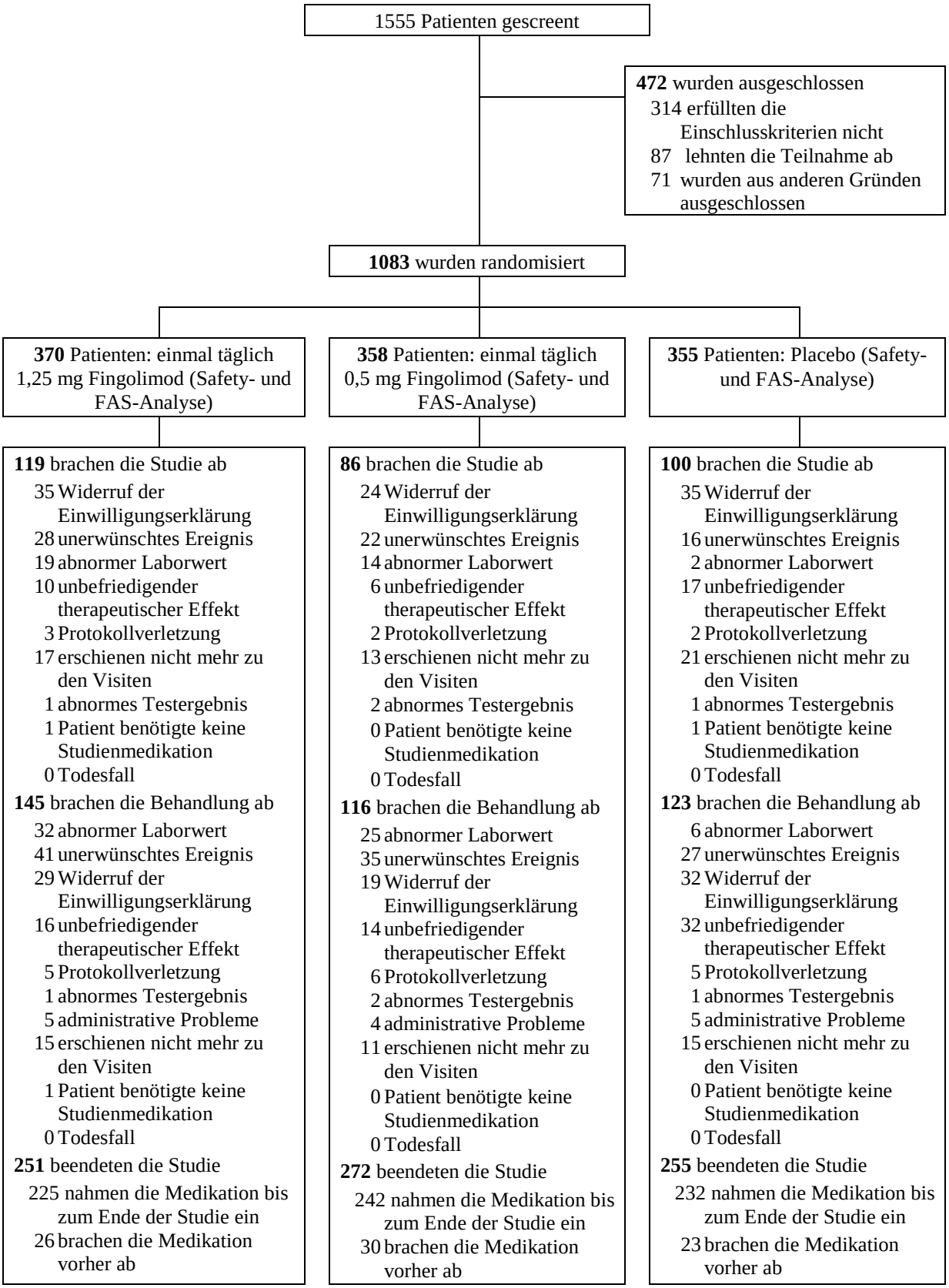

Tabelle 4-140 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CFTY720D2301E1 (STROBE-Statement)

Item	Thema	Studieninformation
1	**Titel und Abstract**	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 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.
-	**Einleitung**	
2	Hintergrund/Rationale	**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 widerkehrenden 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

		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. **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.
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	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. 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.
5	Rahmen	138 Studienzentren in 22 Ländern FPFV (Extensionsstudie): 28.02.2008 LPLV (Extensionsstudie): 14.06.2011 ClinicalTrials.gov: NCT00662649
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

		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. Einschlusskriterien: 17. Patienten sollten die 24-monatige Hauptstudie beendet haben 18. Schriftliche Zustimmung lag vor Teilnahme an der Extensionsstudie vor 19. Frauen im gebärfähigen Alter müssen einen negativen Schwangerschaftstest haben und gleichzeitig zwei effektive Arten der Kontrazeption anwenden Ausschlusskriterien: 35. Vorzeitiger Abbruch der Studienmedikation während der Hauptstudie aufgrund irgendeines der folgenden Gründe: - 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) 36. Chronische Erkrankung des Immunsystems außer MS, die einer immunsuppressiven Behandlung bedarf 37. Malignität aktuell oder in der Vorgeschichte 38. Bekannte Diagnose eines Diabetes mellitus oder ein für Diabetes verdächtiger Blut-Glukosewert 39. Makulaödem während der Hauptstudie 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 41. Vorherige Behandlung mit Cladribin, Cyclophosphamid oder Mitoxantron 42. Behandlung mit Immunglobulinen und/oder monoklonalen Antikörpern (einschließlich Natalizumab) innerhalb von 3 Monaten vor Einschluss in die Extensionsstudie 43. Jeglicher vom behandelnden Arzt als medizinisch instabil beurteilter Zustand, der die Fähigkeit des Patienten zur Kooperation und Compliance mit dem Studienablauf beeinträchtigen könnte 44. Irgendeine der folgenden kardiovaskulären Beschwerden: - 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 Antiarrythmika 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 sinoartrialer Herzblock - Angina Pectoris infolge von Koronarspasmus oder Raynaud-Syndrom 45. Irgendeine der folgenden pulmonalen Beschwerden: - Schwere Atemwegserkrankung oder pulmonale Fibrose (diagnostiziert während der Haupstudie) - Tuberkulose in der Vorgeschichte - Hinweise auf eine aktive pulmonale Erkrankung in der Hauptstudie 46. Bekannter Alkoholmissbrauch und chronische Lebererkrankung in der Vorgeschichte 47. Teilnahme an irgendeiner klinischen Forschungsstudie mit einer anderen Prüfsubstanz oder Therapie 48. Stillende Frauen
7	Variablen	Unerwünschte Ereignisse zur kardialen Sicherheit: 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“
8*	Datenquellen/Messmethoden	Die folgenden Kriterien wurden erfasst: Wirksamkeit: - Krankheitsschübe - MRT-Daten - EDSS-Wert - MSFC-Wert Sicherheit: - 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	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.
10	Studiengröße	Die Studiengröße basierte auf der Anzahl von verfügbaren Patienten, die nach der Hauptstudie in die Extensionsstudie

		eingeschlossen wurden, statt auf formalen statistischen Berechnungen zur Power.
11	Quantitative Variablen	Nicht zutreffend. Quantitative Variablen sind nicht dargestellt.
12	Statistische Methoden	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. 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. 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 keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.
	Ergebnisse	
13*	Teilnehmer	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 b) Abbruchgründe waren: - 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 %) c) Flussdiagramm: nicht relevant
14*	Deskriptive Daten	Geschlecht: weiblich: 651 (70,8 %) männlich: 269 (29.2%) Alter (Jahre): MW ± SD: 37,0 (8,7) Altersgruppen: 18 – 30 Jahre: 233 (25,3 %) 31 – 40 Jahre: 341 (37,1 %) 41 – 55 Jahre: 345 (37,5 %) 56 – 65 Jahre: 0
15*	Ergebnisdaten	- 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

Erkrankungen bei der Langzeitbehandlung mit CFTY720. Einige Ereignisse traten bei der Langzeitbehandlung weniger häufig auf.

- 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.

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse:

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

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)

Die häufigsten schweren unerwünschten Ereignisse:

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

In der Extensionsstudie traten keine Todesfälle auf.

16 Hauptergebnisse

a)

- 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

		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. - 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. b) keine Angaben c) keine Angaben
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 4-141 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CFTY720D2302E1 (STROBE-Statement)

Item	Thema	Studieninformation
1	**Titel und Abstract**	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 b) **Hintergrund:** Multiple Sklerose (MS) ist die häufigste Ursache neurologischer Behinderung bei jungen Erwachsenen und die wichtigste demyelinisierende Erkrankung des zentralen Nervenstystems. 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. **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. **Patienten:** Die Extensionsstudie schloss Patienten ein, die die Hauptstudie beendet und die ihre Einwilligung zur Extensionsstudie gegeben hatten. **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. **Einschränkungen:** Studie mit zwei Fingolimod-Behandlungsarmen (0,5 mg und 1,25 mg) ohne Kontrollgruppe **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.
-	**Einleitung**	
2	Hintergrund/Rationale	**Hintergrund:** Multiple Sklerose (MS) ist die häufigste Ursache neurologischer Behinderung bei jungen Erwachsenen und die wichtigste demyelinisierende Erkrankung des zentralen Nervenstystems. 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. In den meisten Patienten führt MS auf Grund der neurologischen Einschränkungen zu einer Erwerbsunfähigkeit. Das häufigste klinische Erscheinungsbild ist geprägt von widerkehrenden 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 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. **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.
3	Zielsetzungen	Ziele der Extensionsphase waren: • 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	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. 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

		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	Die Population der Extensionsstudie bestand aus allen Patienten, die die Hauptstudie unter Einnahme der Studienmedikamente beendet haben und einverstanden waren, in die Extensionsphase einzutreten. Der Eintritt in die Hauptstudie nur mit RRMS war folgendermaßen definiert: • 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. b) Ausschlusskriterien wurden für die Hauptphase definiert; für die Extensionsphase wurden keine weiteren Ausschlusskriterien definiert.
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“
8*	Datenquellen/Messmethoden	Die folgenden Kriterien wurden erfasst: Wirksamkeit: - Krankheitsschübe - MRT-Daten - EDSS-Wert - Patientenfragebögen (EQ-5D, PRIMUS Aktivität, PRIMUS Lebensqualität, mFIS. Sicherheit: - Erfassung von allen unerwünschten Ereignissen (UEs) und schweren unerwünschten Ereignissen (SUEs) - Laboruntersuchungen (Hämatologie, Blutchemie, Urinanalyse) - Vitalzeichen

		- 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	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. 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) Sensitivitätsanalysen wurden bei der jährlichen Schubrate (ARR) durchgeführt.
	Ergebnisse	
13*	Teilnehmer	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 b) Abbruchgründe waren: - 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	ITT bzw. Safety-Population (1027 Patienten = 100 %): Geschlecht: weiblich: 685 (66,7 %) männlich: 342 (33,3%) Alter (Jahre): MW ± SD: 36,0 (8,48) 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. 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).
15*	Ergebnisdaten	Unerwünschte Ereignisse in der Extensionsphase: - 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 Ereignisse lagen mindestens 2 % höher in der Gruppe mit 1,25 mg CFTY720 als in der Gruppe mit 0,5 mg CFTY720. **Die häufigsten unerwünschten Ereignisse:** 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) 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) **Die häufigsten schweren unerwünschten Ereignisse:** n (%) Gruppe1 Gruppe 2 Gruppe 3 Gruppe 4

		insgesamt 63 (19,1) 59 (16,6) 42 (24,1) 29 (17,4) Blut und lymphatisches System 16 (4,8) 10 (2,8) 5 (2,9) 4 (2,4) Störungen des Nervensystems 13 (3,9) 10 (2,8) 6 (3,4) 6 (3,6) Infektionen und Befall 10 (3,0) 14 (3,9) 8 (4,6) 6 (3,6) In der Extensionsstudie trat ein Todesfall (Gruppe INF β -1a/CFTY720 0,5 mg) auf.
16	Hauptergebnisse	a) Wirksamkeit: • 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. Sicherheit: • 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

		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 (2-3 mmHg) auf. • Vier Patienten entwickelten ein Makulaödem; zwei der Fälle wurden durch das DSMB bestätigt. b) keine Angaben c) keine Angaben
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 (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 4-142 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CFTY720D2309E1 (STROBE-Statement)

Item	Thema	Studieninformation
1	**Titel und Abstract**	**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 **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.
-	**Einleitung**	
2	Hintergrund/Rationale	**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.

		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. **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.
3	Zielsetzungen	Die Extension der Hauptstudie CFTY720D2309 wurde zur Bewertung der folgenden Eigenschaften von CFTY720 bei Patienten mit schubförmig-remittierender MS vorgesehen: • Beurteilung der langfristigen Sicherheit und Verträglichkeit • Beurteilung der langfristigen Wirksamkeit
-	**Methoden**	
4	Studiendesign	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: 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	92 Studienzentren in den USA 25. September 2008 – 16. August 2011
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 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.

		Einschlusskriterien: 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 ≤ 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 Ausschlusskriterien: 49. Vorzeitiger Abbruch der Studienmedikation während der Hauptstudie aufgrund eines der folgenden Gründe: - 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: - 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 Antiarrythmika 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 sinoartrialer Herzblock - Angina Pectoris infolge von Koronarspasmus oder Raynaud-Syndrom 59. Irgendeine der folgenden pulmonalen Beschwerden: - 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 60. Bekannter Alkoholmissbrauch und chronische Lebererkrankung in der Vorgeschichte 61. Teilnahme an irgendeiner klinischen Forschungsstudie mit einer anderen Prüfsubstanz oder Therapie 62. Stillende Frauen
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“
8*	Datenquellen/Messmethoden	Die folgenden Kriterien wurden erfasst: Wirksamkeit: - Krankheitsschübe (ARR, *annualized relapse rate*) - MRT-Daten - Behinderungsprogression (EDSS-Wert) - Veränderungen der EDSS- und MSFC-Werte - Patientenfragebögen (EQ-5D, PRIMUS Aktivität, PRIMUS Lebensqualität, mFIS Sicherheit: - 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: • 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

		18-30 Jahre: 75 (11,9) 31-40 Jahre: 214 (33,9) 41-55 Jahre: 342 (54,1) > 55 Jahre: 1 (0,2) Das Durchschnittsalter der Patienten war 40,6 Jahre (SD: 8,3 Jahre, Spannweite: 19 – 57 Jahre) mit einem BMI von durchschnittlich 27,96. 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). 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)
15*	Ergebnisdaten	**Die häufigsten unerwünschten Ereignisse:** 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 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) **Die häufigsten schweren unerwünschten Ereignisse:** 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 In der Extensionsstudie traten keine Todesfälle auf.
16	Hauptergebnisse	a) - 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. Anteil der beim Studienende Schub-freien Patienten

		Kaplan-Meier-Schätzer (Standardfehler) / Vergleich CFTY720 vs. Placebo/CFTY720 p-Wert (Log-rank) CFTY720 1,25 mg: 63,88 (3,92) <0,001 CFTY720 0,5 mg: 66,57 (2,91) <0,001 Placebo/CFTY720: 49,12 (2,94) NA 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. - 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. b) keine Angaben c) keine Angaben
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 4-143 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CFTY720D2316 – FIRST (STROBE-Statement)

Item	Thema	Studieninformation
1	**Titel und Abstract**	a) Eine 4-monatige, offene, multizentrische Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von Fingolimod 0,5 mg bei Patienten mit schubförmig-remittierender Multiplen Sklerose (CFTY720D2316 – FIRST) b) Abstract **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. **Studienziel**: Bewertung der Kurzzeit-Sicherheit und Verträglichkeit von Fingolimod bei Patienten mit RRMS unter Praxisbedingungen. Von besonderem Interesse war die kardiale Sicherheit nach Behandlungsbeginn. **Studiendesign**: 4-monatige, offene, multizentrische, einarmige, prospektive Phase 3b-Studie **Patienten**: Patienten mit RRMS **Endpunkte**: Inzidenz von UE; Inzidenz von kardiovaskulären UE (insbesondere nach der 1. Einnahme) **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 „Herzerkrankungen“ klassifiziert: Angina pectoris, AVB (2. Grades), Bradykardie, Herzerkrankung, kardiovaskuläre Erkrankung und Sinusbradykardie. Häufigste UE (bei ≥ 5 % der Patienten): Nasopharyngitis, Kopfschmerz, Lymphopenie und Fatigue. 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. UE von besonderer Bedeutung (Makulaödem, Herpesinfektionen und Leberwerterhöhungen) traten nicht häufiger als in den vorhergehenden Studien auf. **Einschränkungen**: Einarmige Studie ohne Kontrollgruppe; relativ kurze Behandlungsdauer verglichen mit den bisherigen Phase 3-Studien **Schlussfolgerungen**: Die Inzidenzen der in der FIRST-Studie aufgetretenen UE, SUE und Studienabbrüche waren konsistent zu den in bisherigen Phase 3-

Item	Thema	Studieninformation
		Studien mit Fingolimod beobachteten. Die Ergebnisse sprechen für eine sichere Verwendung bei Patienten mit RRMS unter Praxisbedingungen.
-	**Einleitung**	
2	Hintergrund/Rationale	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. Basierend auf allen Studien zu Fingolimod innerhalb des klinischen Entwicklungsprogramms zu MS wurden Bradyarrhythmien bei Behandlungsbeginn und steigender Blutdruck als relevante Sicherheitsaspekte identifiziert. 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.
3	Zielsetzungen	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. Zielgrößen: <u>Primär:</u> Inzidenz von UE <u>Sekundär:</u> • Inzidenz von kardiovaskulären UE (insbesondere Bradyarrhythmien und Blutdruckanstiege nach der 1. Einnahme von Fingolimod 0,5 mg). • Inzidenz von erhöhten Lebertransaminasewerten, Makulaödemen 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	<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> 1. Andere Form der MS 2. Vorgeschichte einer chronischen Erkrankung des Immunsystems (andere

Item	Thema	Studieninformation
		als MS), die eine immunsuppressive Behandlung erfordert oder bekanntes Immunschwächesyndrom 3. Patienten, die mit folgenden Arzneimitteln behandelt wurden: - systemische Kortikosteroide oder Immunoglobuline binnen 1 Monat vor Studienbeginn; - immunosuppressive 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. 4. Vorgeschichte einer Krebserkrankung (mit Ausnahme eines soliden Basalioms). 5. Unkontrollierter Diabetes mellitus (HbA1c > 7 %) in der Eingangsuntersuchung. 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). 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 Oberfächenantigen oder Hepatitis C-Antikörper. 8. Negativ auf Varizella-zoster-Virus-IgG-Antikörper vor Studienbeginn. 9. Impfung mit Lebendimpfstoff oder abgeschwächtem Lebensimpfstoff binnen 1 Monat vor Studienbeginn (einschließlich Impfungen gegen Varizella zoster und Masern). 10. Patienten, die eine Strahlentherapie oder Knochenmarktransplantation erhalten haben.
7	Variablen	• Auftreten von Bradykardien • Auftreten von Bradyarrhythmien im EKG • Auftreten von kardialen UEs und SUEs (Gesamtrate)
8*	Datenquellen/ Messmethoden	Folgende Untersuchungen wurden durchgeführt: • 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	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.

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	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. b) Subgruppen und Interaktionen wurden nicht analysiert. c) Fehlende Werte werden 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 keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.
	Ergebnisse	
13*	Teilnehmer	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 b) Die häufigsten Abbruchgründe waren: • UE (2,8 %) • abnormale Laborwerte (1,1 %) • Widerruf der Einwilligung (0,5 %) c) Flussdiagramm: nicht relevant
14*	Deskriptive Daten	Anzahl Patienten im Safety-Set, n (%): 2.415 (100,0) davon weiblich, n (%) 1.773 (73,4) Altersgruppen, n (%) 18 – 30 Jahre: 552 (22,8) 31 – 40 Jahre: 804 (33,3) 41 – 55 Jahre: 981 (40,6) 56 – 65 Jahre: 80 (3,3) Zeit seit ersten MS-Symptomen [Jahre], MW ± SD: 9,3 ± 6,9 Krankheitsschübe im vergangegen Jahr, MW ± SD: 1,1 ± 1,1 EDSS-Wert, MW ± SD: 2,4 ± 1,5

Item	Thema	Studieninformation
		Weitere demographische und andere Patientencharakteristika sind Tabelle 1 in (53) zu entnehmen.
15*	Ergebnisdaten	UE insgesamt: 75,3 % SUE insgesamt: 4,1 % Kardiale UE insgesamt, n (%): 49 (2,0) davon: • Palpitation 14 (0,6) • Bradykardie 15 (0,6) • Tachykardie 2 (0,1) 6 SUE bei 5 Patienten wurden als „Herzerkrankungen“ klassifiziert: Angina pectoris, AVB (2. Grades), Bradykardie, Herzerkrankung, kardiovaskuläre Erkrankung und Sinusbradykardie. Häufigste UE (≥ 5 % der Patienten): Nasopharyngitis, Kopfschmerz, Lymphopenie und Fatigue. 1 Todesfall (Selbstmord), vom Prüfarzt wurde kein Zusammenhang zur Prüfmedikation vermutet.
16	Hauptergebnisse	a) keine Angaben. Es wurde keine vergleichende Statistik durchgeführt. b) keine Angaben c) keine Angaben
17	Weitere Auswertungen	Supportive Analysen der Sicherheitsvariablen wurden für folgende Subgruppen durchgeführt: • 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 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. 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.
	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
		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. UE von besonderer Bedeutung (Makulaödem, Herpesinfektionen und Leberwerterhöhungen) traten nicht häufiger als in den vorhergehenden Studien auf.
19	Einschränkungen	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: • 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. Studienziel war jedoch die Untersuchung der Effekte nach der 1. Einnahme von Fingolimod mit besonderem Fokus auf kardiale Ereignisse.
20	Interpretation	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.
21	Übertragbarkeit	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.
	Weitere Informationen	
22	Finanzierung	Sponsor: Novartis

*Geben Sie diese Informationen jeweils gesondert für Fälle und Kontrollen in Fallkontrollstudien an, und gegebenenfalls für exponierte und nicht-exponierte Gruppen in Kohorten- und Querschnittsstudien

Anmerkung: Jeder Punkt der Checkliste wird in einem Begleitartikel (Explanation and Elaboration) besprochen, der methodologische Hintergründe diskutiert und publizierte Beispiele transparenter Berichterstattung vorstellt. Die STROBE-Checkliste wird am besten zusammen mit diesem Artikel angewandt (frei zugänglich auf den folgenden Webseiten: PLoS Medicine http://www.plosmedicine.org, Annals of Internal Medicine http://www.annals.org und Epidemiology http://www.epidem. com). Zusätzliche Versionen der Checkliste spezifisch für Kohorten-, Fallkontroll- oder Querschnittsstudien sind auf der STROBE-Webseite (http://www.strobe-statement.org) auf Englisch verfügbar.

STROBE-Liste aus:

von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP; STROBE-Initiative. [The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting of observational studies].Internist (Berl). 2008 Jun;49(6):688-93. [Article in German].

Tabelle 4-144 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie FTY720DDE17 – START (STROBE-Statement)

Item	Thema	Studieninformation
1	Titel und Abstract	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) b) In der START-Studie soll der in vorherigen Studien identifizierte Sicherheitsaspekt Bradyarrhythmien bei Behandlungsbeginn untersucht werden. 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. Die Zwischenauswertung zeigt, dass Fingolimod in der Anwendung bei Patienten mit RRMS ein geringes Risiko für kardiale Ereignisse afuweist. In die Zwischenauswertung waren 1.573 Patienten eingegangen.
-	Einleitung	
2	Hintergrund/Rationale	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. Basierend auf allen Studien zu Fingolimod innerhalb des klinischen Entwicklungsprogramms zu MS wurden Bradyarrhythmien bei Behandlungsbeginn und steigender Blutdruck als relevante Sicherheitsaspekte identifiziert. 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.
3	Zielsetzungen	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. Primäres Ziel: 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. Sekundäre Ziele: - Bestimmen der Inzidenz von Patienten mit anderen Anomalien im EKG

		(wie QT-Zeit-Verlängerung, AV-Block ersten Grades) nach Behandlungsbeginn mit Fingolimod 0,5 mg. - Untersuchung des Auftretens kardialen unerwünschten Ereignissen und schweren kardialen unerwünschten Ereignissen im weiteren Studienverlauf Explorative Ziele: - 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 Gradesbei 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	Einschlusskriterien: - 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 oder kein Ansprechen, was als unveränderte oder erhöhte Schubrate bzw. unverändert schwere Schübe im Vergleich zum letzten Jahr definiert wird) oder - 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. Ausschlusskriterien: - 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, Tuberkulose) - Vorliegen von Malignitäten bzw. Auftreten von Malignitäten in der

		Vergangenheit (andere als örtlich begrenzte Karzinome der Haut) - Negativ für VZV IgG-Antikörper beim Screening - Patienten mit schwerer Leberdysfunktion (Child-Pugh-Class C) - Schwangerschaft, Stillzeit - 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. Bekannte Hypersensitivität gegenüber der aktiven Substanz oder einem anderen Bestandteil der Studienmedikation - Einsatz einer anderen Prüfmedikation zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie oder innerhalb der letzten 30 Tagen oder 5 Halbwertszeiten, je nach dem, welcher Zeitraum länger ist
7	Variablen	Folgende sicherheitsrelevanten Endpunkte wurden betrachtet: - Auftreten von Bradykardien - Auftreten von bradyarrhythmischen Ereignissen im EKG - Auftreten von karidalen AEs und SAEs (Gesamtrate)
8*	Datenquellen/ Messmethoden	Folgende Untersuchungen wurden durchgeführt: - Physische/neurologische Untersuchungen - Vitalzeichen - EKG (12 Kanäle) - EKG-Aufzeichnung über 6 Stunden - EKG-Aufzeichnung über 24 Stunden - Ophthalmologische Untersuchung - Laborbefunde 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.
9	Bias	Um mögliche Ungleichgewichte zwischen Studienteilnehmern aufzudecken, wurden Daten über mögliche Störgrößen gesammelt: Alter, Geschlecht, Ethnie, BMI.
10	Studiengröße	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. Die Fallzahlplanung basiert auf Annahmen zur Inzidenz von AV-Blöcken (2. Grades oder höher) aus den Studien CFTY720D2309 und CFTY720D2316.
11	Quantitative Variablen	Es wurden keine quantitativen Variablen erhoben.
12	Statistische Methoden	a) Die Inzidenzen werden mit 95%-Konfidenzintervallen angegeben. Die statistische Auswertung erfolgte rein deskriptiv mit dem Statistik-Programmpaket SAS® Version 9.2 für Windows. 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. c) Fehlende Werte werden nicht ersetzt. d) Aufgrund der kurzen Studiendauer ist nicht mit Lost-to-follow-up zu rechnen. e) Zur Prüfung der Sensitivität der Daten wurden die Inzidenzen zusätzlich basierend auf der Per-Protocol-Population berechnet.
	Ergebnisse	
13*	Teilnehmer	a) Zum Zeitpunkt der Zwischenauswertung waren 1573 Patienten in die Studie eingeschlossen worden. Alle 1573 Patienten wurden in die Zwischenauswertung eingeschlossen. b) Alle durchgeführten Analysen beruhen auf dem Full Analysis Set (FAS). c) Flussdiagramm: nicht relevant
14*	Deskriptive Daten	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 ± 1,6 Punkte, was auf eine moderate Behinderung in 1 funktionellem System oder leichte Behinderung in 3 – 4 funktionellen Systemen bei ambulanter Versorgung hindeutet. 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.
15*	Ergebnisdaten	18 Patienten brachen die Behandlung vorzeitig ab. Inzidenz von Bradykardie: 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%) Inzidenz von AV-Blöcken Grad I: 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%)
16	Hauptergebnisse	a) keine Angaben. Es wurde keine vergleichende Statistik durchgeführt. b) keine Angaben c) keine Angaben
17	Weitere Auswertungen	Weitere Auswertungen z.B. von Subgruppen oder Sensitivitätsanalysen wurden nicht vorgenommen.
	Diskussion	
18	Hauptergebnisse	Die Applikation der ersten Fingolimod-Dosis ist mit einem vorübergehenden,

		meist asymptomatischen Absinken der Herzfrequenz, meist innerhalb der ersten 6 Studien nach Applikation assoziiert. Die aufgetretenen Bradykardien waren vom Ausmaß her in der überwiegenden Mehrzahl eher moderat.
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.

*Geben Sie diese Informationen jeweils gesondert für Fälle und Kontrollen in Fallkontrollstudien an, und gegebenenfalls für exponierte und nicht-exponierte Gruppen in Kohorten- und Querschnittsstudien

Anmerkung: Jeder Punkt der Checkliste wird in einem Begleitartikel (Explanation and Elaboration) besprochen, der methodologische Hintergründe diskutiert und publizierte Beispiele transparenter Berichterstattung vorstellt. Die STROBE-Checkliste wird am besten zusammen mit diesem Artikel angewandt (frei zugänglich auf den folgenden Webseiten: PLoS Medicine http://www.plosmedicine.org, Annals of Internal Medicine http://www.annals.org und Epidemiology http://www.epidem. com). Zusätzliche Versionen der Checkliste spezifisch für Kohorten-, Fallkontroll- oder Querschnittsstudien sind auf der STROBE-Webseite (http://www.strobe-statement.org) auf Englisch verfügbar.

STROBE-Liste aus:

von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP; STROBE-Initiative. [The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting of observational studies].Internist (Berl). 2008 Jun;49(6):688-93. [Article in German].

Tabelle 4-145 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie FTY720DDE02 – PANGAEA (STROBE-Statement)

Item	Thema	Studieninformation
1	**Titel und Abstract**	a) Nicht-interventionelle, deutsche Studie zur Arzneimittelsicherheit von Gilenya® (Fingolimod 0,5 mg) nach der Marktzulassung, bei Patienten mit Multipler Sklerose (MS) (FTY720DDE02 – PANGAEA) 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.
-	**Einleitung**	
2	Hintergrund/Rationale	Fingolimod (Gilenya®) ist für die Behandlung der schubförmig-remittierenden Multiplen Sklerose (RRMS) zugelassen. Die empfohlene Tagesdosis beträgt 0,5 mg, oral. Während der klinischen Entwicklung von Fingolimod wurden einige Bereiche identifiziert, die vor dem Hintergrund der Arzneimittelsicherheit von besonderem Interesse sind: Bradykardien nach der ersten Dosis oder nach dem Absetzen einer mehr als 14-tägigen Fingolimod-Therapie, Erhöhung der Leberenzyme und Makulaödeme. Diese Ereignisse sollen in dieser Langzeitbeobachtung weiter untersucht werden. Darüber hinaus erlaubt diese Studie die Erfassung sicherheitsrelevanter Daten unter medizinischen Routinebedingungen.
3	Zielsetzungen	Im Einzelnen sind die Ziele dieser nicht-interventionellen Studie zu unterteilen in: • 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
		• 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). Die Zwischenauswertung konzentriert sich auf die sicherheitsrelevanten Informationen während der Behandlung mit Fingolimod. Zusätzlich besteht für 800, erstmalig mit Fingolimod behandelten Patienten an definierten Zentren (circa 180) die Möglichkeit an einer pharmako-ökonomischen 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.
-	**Methoden**	
4	Studiendesign	Nicht-interventionelle, multizentrische, prospektive Langzeitbeobachtung
5	Rahmen	Die Studie wird seit 13. Mai 2011 (erster Patient, erste Visite) ausschließlich an deutschen Zentren durchgeführt. Die Rekrutierung wurde Ende 2013 beendet. Die Beobachtungsdauer pro Patient beträgt 5 Jahre. Im Rahmen der Praxisroutine können nach 1 und 3 Monaten und dann im Abstand von ca. 3 Monaten Kontrollbesuche dokumentiert werden.
6	Studienteilnehmer	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). b) Es erfolgte keine Gruppenzuteilung. Alle Patienten sollten gemäß Fachinformation mit Fingolimod (Gilenya®) behandelt werden.
7	Variablen	Folgende sicherheitsrelevante Parameter wurden ausgewertet: • 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 nichtinformative 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
		Information nach der ersten Applikation von Fingolimod zur Verfügung stand. b) Gründe für Ausschluss aus der Zwischenauswertung Insgesamt eingeschlossen: 2673 Nur BL-Daten vorhanden: 434 Insgesamt ausgewertet (FAS): 2239 Alle durchgeführten Analysen (Safety- und Efficacy-Variablen) beruhen auf dem Full Analysis Set (FAS) c) Flussdiagramm: nicht relevant
14*	Deskriptive Daten	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 (± 6.2 Jahre; Range 0 – 49 Jahre). Der mittlere EDSS-Score betrug bei Studienstart 3,1 ± 1,7 Punkte, was auf eine „moderate Behinderung in 1 funktionellen System oder leichte Behinderung in 3 – 4 funktionellen Systemen bei ambulanter Versorgung“ hindeutet. b) Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse Dieser Endpunkt wurde für alle 2239 Patienten, die in diese Zwischenauswertung eingingen, erfasst. c) Die mediane Beobachtungszeit der Patienten zum Zeitpunkt der Interimsanalyse war etwa 10 Monate (Median: 310 Tage, MW 303 ± 177 Tage).
15*	Ergebnisdaten	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). Am häufigsten traten UE in den folgenden System Organ Classes (SOC) auf: • Investigations 16,12 % • Infections and infestations 14,34 % • Blood and lymphatic system disorders 10,85 % Auf Ebene der Preferred Terms (PT) traten am häufigsten folgende Ereignisse auf: Veränderungen in der Blut-Zellzahl, wie: • Lymphopenie 165 Patienten 7,37 % • Leukopenie 99 Patienten 4,42 % • Lympozytenzahl erniedrigt 92 Patienten 4,11 % Infektionen, wie:

Item	Thema	Studieninformation
		• Nasopharyngitis 114 Patienten 5,09 % Veränderungen der Leberfunktion, wie: • GGT erhöht 89 Patienten 3,97 % • ALAT erhöht 59 Patienten 2,64 % Erkrankungen des Nervensystems, wie: • Kopfschmerz 67 Patienten 2,99 % • Schwindel 61 Patienten 2,72 % 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.
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	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. Die vorläufigen Ergebnisse zur Wirksamkeit zeigen, dass die MS Erkrankung bei den Patienten, die in dieser Zwischenauswertung berücksichtigt wurden, stabil blieb.
19	Einschränkungen	Die Haupteinschränkung der Interimsanalyse dieser Studie liegt in der Beobachtungszeit, die mit einem Median von ca. 10 Monaten für eine Langzeitbeobachtung noch relativ kurz ist.
20	Interpretation	Generell kann Fingolimod (Gilenya®) als gut verträglich betrachtet werden. Die UE, die in der Studie bis zum Stichtag für die Zwischenauswertung berichtet wurden, entsprechen dem bekannten Sicherheitsprofil von Fingolimod.
21	Übertragbarkeit	Da es sich um eine nicht-interventionelle Studie handelt, die Studienpatienten einen repräsentativen Querschnitt der Patienten mit RRMS in Deutschland darstellen und die Behandlung der Patienten mit Fingolimod gemäß der Fachinformation und unter Routinebedingungen erfolgte, sind die Ergebnisse uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungsalltag übertragbar.
	Weitere Informationen	
22	Finanzierung	Diese Studie wird von Novartis finanziert.

*Geben Sie diese Informationen jeweils gesondert für Fälle und Kontrollen in Fallkontrollstudien an, und gegebenenfalls für exponierte und nicht-exponierte Gruppen in Kohorten- und Querschnittsstudien

Anmerkung: Jeder Punkt der Checkliste wird in einem Begleitartikel (Explanation and Elaboration) besprochen, der methodologische Hintergründe diskutiert und publizierte Beispiele transparenter Berichterstattung vorstellt. Die STROBE-Checkliste wird am besten zusammen mit diesem Artikel angewandt (frei zugänglich auf den folgenden Webseiten: PLoS Medicine http://www.plosmedicine.org, Annals of Internal Medicine http://www.annals.org und Epidemiology http://www.epidem. com). Zusätzliche Versionen der Checkliste spezifisch für Kohorten-, Fallkontroll- oder Querschnittsstudien sind auf der STROBE-Webseite (http://www.strobe-statement.org) auf Englisch verfügbar.

STROBE-Liste aus:
von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP; STROBE-Initiative. [The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting of observational studies].Internist (Berl). 2008 Jun;49(6):688-93. [Article in German].

Tabelle 4-146 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie FTY720D2399E1 (STROBE-Statement)

Item	Thema	Studieninformation
1	**Titel und Abstract**	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 b) Abstract **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. **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. **Studiendesign**: Einarmige, multizentrische, nicht-interventionelle Langzeitbeobachtungsstudie. **Patienten**: Patienten mit schubförmig verlaufender MS, die zuvor an einer Studie des klinischen Entwicklungsprogramms teilgenommen haben. **Endpunkte**: Inzidenz von UE; Inzidenz von ausgewählten UE wie kardialen und vaskuären Toxizitäten (z. B. Schlaganfall, Myokardinfarkt, Angina pectoris, periphere Gefäßerkrankungen, AV-Block 2. oder 3. Grades, Bluthochdruck), symptomatische Bradyarrhythmien bei Behandlungsbeginn oder Neubeginn nach einer Behandlungsunterbrechung, Augentoxizität (z. B. Makularödem), Lebertoxizität, Infektionen, pulmonare Toxizität (z. B. Dyspnöe, Asthma), Malignitäten (inkl. Lymphome), atypische MS-Krankheitsschübe, Krampfanfälle, fötale Risiken. **Ergebnisse**: 63 Patienten aus 13 Zentren in den Vereinigten Staaten wurden in die Studie aufgenommen. Das mittlere Alter (± SD) betrug 44,8 (8,16) Jahre (23 – 58 Jahre). 54 (85,7 %) der Patienten waren weiblich. 60 (95,2 %) waren Kaukasier. Der mittlere (± SD) BMI betrug 29,66 (6,490).

Item	Thema	Studieninformation
		UE wurden für 28 (44,4 %) der Patienten berichtet. Am häufigsten wurde Sinusitis (bei 3 (4,8 %) der Patienten) berichtet. Alle UE waren leicht oder mittelschwer. 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. **Einschränkungen**: Einarmige Studie ohne Kontrollgruppe. **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.
-	**Einleitung**	
2	Hintergrund/Rationale	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.
3	Zielsetzungen	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 Zielgrößen: <u>Primär:</u> Inzidenz von UE <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,

Item	Thema	Studieninformation
		Augentoxizität (z. B. Makularödem), Lebertoxizität, Infektionen, pulmonare Toxizität (z. B. Dyspnöe, Asthma), Malignitäten (inkl. Lymphome), atypische MS-Krankheitsschübe, Krampfanfälle, fötale Risiken.
-	**Methoden**	
4	Studiendesign	Einarmige, multizentrische, nicht-interventionelle Langzeitbeobachtungs-studie.
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	• Auftreten von UE und SUE
8*	Datenquellen/ Messmethoden	Im Beobachtungsplan empfohlene Untersuchungen waren: • körperliche/neurologische Untersuchung • Vitalzeichen • ophthalmologische Untersuchung • Lungenfunktionstests 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.

Item	Thema	Studieninformation
9	Bias	Daten zu möglichen Störgrößen (demographische und andere Patientenmerkmale bei Studienbeginn, Vor- und Begleitmedikationen etc.) wurden routinemäßig erhoben. Mögliche Störgrößen wurden bei der Auswertung der Inzidenzen von UE nicht berücksichtigt.
10	Studiengröße	Eine formale Fallzahlschätzung wurde nicht durchgeführt. Es wurde die Teilnahme von 5.000 Patienten erwartet. Zum Zeitpunkt des vorzeitigen Abbruchs der Studie waren 63 Patienten aufgenommen und behandelt worden.
11	Quantitative Variablen	Nicht zutreffend. Quantitative Variablen sind nicht dargestellt.
12	Statistische Methoden	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. b) Subgruppen und Interaktionen wurden nicht analysiert. c) Fehlende Werte werden 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 keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.
	Ergebnisse	
13*	Teilnehmer	a) 63 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen, erhielten mindestens eine Dosis der Prüfmedikation und wurden analysiert (Safety-Set). 59 (93,7 %) der Patienten beendeten die Studie wie geplant. 4 (6,3 %) der Patienten brachen die Studie vorzeitig ab b) Abbruchgründe waren (je 1 Patient): • Abnormale Laborwerte • UE • Lost-to-follow-up • Widerruf der Einwilligung c) Flussdiagramm: nicht relevant
14*	Deskriptive Daten	Anzahl Patienten im Safety-Set, n (%): 63 (100,0) davon weiblich, n (%) 54 (85,7)

Item	Thema	Studieninformation
		Alter (Jahre), Mittelwert ± SD: 44,8 (8,16) Altersgruppen, n (%) 18 – 30 Jahre: 3 (4,8) 31 – 40 Jahre: 14 (22,2) 41 – 55 Jahre: 42 (66,7) 56 – 65 Jahre: 4 (6,3)
15*	Ergebnisdaten	UE insgesamt, n (%): 28 (44,4%) SUE insgesamt, n (%):1 (1,6 %) UE, die zum Studienabbruch führten, n (%): Muskuläre Schwäche: 1 (1,6 %) Keine Todesfälle. Häufigste UE, n (%): Sinusitis: 3 (4,8%) UE von besonderem Interesse, n (%): Infektionen: 4 (6,3) Kardiovaskuläre Toxizitäten: 3 (4,8) Pulmonale Toxizitäten: 1 (1,6)
16	Hauptergebnisse	a) keine Angaben. Es wurde keine vergleichende Statistik durchgeführt. b) keine Angaben c) keine Angaben
17	Weitere Auswertungen	Keine weiteren Auswertungen.
	Diskussion	

Item	Thema	Studieninformation
18	Hauptergebnisse	Die Ergebnisse dieser Studie stimmten mit den bisherigen klinischen Erfahrungen überein und lassen keine zusätzlichen Risiken für die Sicherheit von Gilenya® unter Praxisbedingungen erkennen.
19	Einschränkungen	Folgende Einschränkungen sind zu berücksichtigen: • einarmige Studie ohne Kontrollgruppe • geringe Patientenzahl durch vorzeitigen Abbruch der Studie
20	Interpretation	Alle in der Studie D2399E1 berichteten UE waren leicht oder mittelschwer. Das häufigste UE war Sinusitis. Die berichteten UE stimmten mit den bisherigen klinischen Erfahrungen überein und lassen keine zusätzlichen Risiken für die Sicherheit von Gilenya® unter Praxisbedingungen erkennen.
21	Übertragbarkeit	Die Studienpatienten dieser nicht-interventionellen Studie bilden grundsätzlich die Population der Patienten mit RRMS ab. Die Patienten wurden mit Fingolimod in der zugelassenen Dosierung unter Praxisbedingungen behandelt. Die Ergebnisse der Studie D2399E1 sind somit prinzipiell auf den Versorgungsalltag übertragbar.
	Weitere Informationen	
22	Finanzierung	Sponsor: Novartis

*Geben Sie diese Informationen jeweils gesondert für Fälle und Kontrollen in Fallkontrollstudien an, und gegebenenfalls für exponierte und nicht-exponierte Gruppen in Kohorten- und Querschnittsstudien

Anmerkung: Jeder Punkt der Checkliste wird in einem Begleitartikel (Explanation and Elaboration) besprochen, der methodologische Hintergründe diskutiert und publizierte Beispiele transparenter Berichterstattung vorstellt. Die STROBE-Checkliste wird am besten zusammen mit diesem Artikel angewandt (frei zugänglich auf den folgenden Webseiten: PLoS Medicine http://www.plosmedicine.org, Annals of Internal Medicine http://www.annals.org und Epidemiology http://www.epidem. com). Zusätzliche Versionen der Checkliste spezifisch für Kohorten-, Fallkontroll- oder Querschnittsstudien sind auf der STROBE-Webseite (http://www.strobe-statement.org) auf Englisch verfügbar.

STROBE-Liste aus:

von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP; STROBE-Initiative. [The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting of observational studies].Internist (Berl). 2008 Jun;49(6):688-93. [Article in German].

Tabelle 4-147 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CFTY720D2325 (STROBE-Statement)

Item	Thema	Studieninformation
1	**Titel und Abstract**	a) Viermonatige, offene, multizentrische Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von Fingolimod 0,5 mg bei Patienten mit schubförmig-remittierender multipler Sklerose. 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. 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. Es kam zu keinen Fällen nach Hy's Law. Makulaödeme wurden nicht gemeldet. 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.
-	**Einleitung**	
2	Hintergrund/Rationale	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. 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.
3	Zielsetzungen	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 **Primäre Ziele** Beurteilung des Sicherheits- und Verträglichkeitsprofils von Fingolimod 0,5 mg bei Patienten mit schubförmig remittierender MS. **Sekundäre Ziele** - Beurteilung des Auftretens von kardiovaskulären Ereignissen (Bradyarrhythmien und Blutdruckerhöhung) nach

		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

		Untersuchungen, regelmäßige Bewertungen der Vitalfunktionen, Elektrokardiogramm (EKG), Augenuntersuchungen / optische Kohärenztomographie (OCT) und Laborauswertungen (Hämatologie, klinische Chemie und Serologie). 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. Die Prüfung der Leberfunktion wurde periodisch durchgeführt, um die bekannte Inzidenz hepatischer erhöhter Transaminasen zu beurteilen. MS Rückfall-Aktivität und EDSS wurden erhoben, um die Patientenpopulation zu charakterisieren.
9	Bias	
10	Studiengröße	Es wurde keine formale Berechnung der Stichprobengröße durchgeführt. Aufgrund der niedrigen Einschlussrate 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: - 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	a) Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistik-Programmpaket SAS Version 9.2. b) Subgruppenanalyse für die Argumente Geschlecht, Alter, Ethnie und vorangegangene MS-Therapie c) Fehlende Werte wurden nicht ersetzt. d) In der Studie gab es keine Patienten mit Loss-to-follow-up. e) Es wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.
	Ergebnisse	
13*	Teilnehmer	a) Von 242 gescreenten Patienten wurden 162 eingeschlossen. Insgesamt 151 Patienten beendeten die Studie wie geplant, 11 Patienten brachen vorzeitig ab. b) Gründe für Screening Failures waren wenn mindestens ein Ausschlusskriterium erfüllt war. Die meisten Ausschlüsse erfolgten

		aufgrund, abnormaler Laborwerte oder eines negativen Varicella Zoster Virus Tests. <u>Gründe für Studienabbruch waren:</u> - 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%) c) nicht zutreffend
14*	Deskriptive Daten	a) Alter: 19-63 Jahre, mittleres Alter 37,3 Jahre (SD: 9,67); Altersgruppen: 18-30 (29 %) 31-40 (37 %) 41-55 (29 %) 56-65 (4,9 %) Geschlecht: Männlich 48 (29,6 %) Weiblich 114 (70,4 %) Ethnie: Lateinamerikanisch 133 (82,1 %) chinesisch 3 (1,9 %) Indischer Subkontinent 4 (2.5) Gemischt 5 (3,1 %) Andere 17 (10, 5) 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. 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.
15*	Ergebnisdaten	Die Ergebnisse stehen im Einklang mit Berichten aus klinischen Studien und Post-Marketing-Berichten und es entstanden keine neuen Sicherheitssignale aus dieser Studie. - 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

		unerwünschten Ereignisse wie Herzerkrankungen oder Infektionen und Infestationen führten zum Absetzen der Studienmedikation. - 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	a) keine Angaben. Es wurde keine vergleichende Statistik durchgeführt. b) keine Angaben c) keine Angaben
17	Weitere Auswertungen	Keine weiteren Auswertungen.
	Diskussion	
18	Hauptergebnisse	Die Kurzzeit-Sicherheitsergebnisse dieser Studie an Patienten aus Lateinamerika und Asien sind konsistent mit anderen Fingolimod-Studien bei MS-Patienten. 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

		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. Es gab keine SUEs in Bezug auf Leber-Transaminasen-Erhöhung oder auf hepatobilliäre Erkrankungen sowie keine Fälle von hepatozellulären Verletzungen, die möglicherweise durch die Studienmedikation verursacht wurden (keine Fälle von Hy's Law). Makulaödeme wurden nicht berichtet. 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.
19	Einschränkungen	Folgende Einschränkungen sind zu berücksichtigen: • 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 von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen. Auf eine detaillierte Darstellung der Verzerrungsaspekte wird daher verzichtet.

Tabelle 4-148 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TRANSFORMS

Studie: TRANSFORMS

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue 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 µg in einem Double-Dummy Design.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle in die Studie involvierten Personen (Prüfarzt, Personal am Zentrum, unabhängiger untersuchender Arzt, mit der Verabreichung der ersten Dosis betrautes Personal, Personal beim Sponsor (mit Ausnahme des Drug Supply Managements (DSM), des unabhängigen Statistikers und des unabhängigen Programmierers des DSMB) waren zwischen Randomisierung und Datenbankschluss verblindet.
Um die Verblindung zu gewährleisten, wurden die Patienten angewiesen ihre Injektionsstelle vor jeder geplanten Visite und schubbedingter 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** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wurde, die Gruppenzuteilung verdeckt erfolgte, Patienten und Behandler verblindet waren und keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden verzerrenden Punkte vorliegen, wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene insgesamt als niedrig bewertet. Die post-hoc durchgeführten Subgruppenanalysen im CSR führen hierbei zu keiner relevant erhöhten Verzerrung.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: Gesamtmortalität

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkterheber (Prüfarzt) war verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Studie wird insgesamt als niedrig bewertet. Da die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorliegen, wird auch das Verzerrungspotenzial des Endpunkts „Mortalität“ als niedrig bewertet.

Endpunkt: Krankheitsschübe

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 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** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Studie wird insgesamt als niedrig bewertet. Da die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorliegen, wird auch das Verzerrungspotenzial des Endpunkts „Krankheitsschübe“ als niedrig bewertet.

Endpunkt: Behinderungsprogression (EDSS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Behinderungsprogression wurde anhand des EDSS-Wertes eingeschätzt und war definiert als ein Anstieg um einen Punkt zur Baseline, wenn der Baseline-Wert ≤ 5 betrug, bzw. als ein Anstieg um einen halben Punkt zur Baseline, wenn der Baseline-Wert ≥ 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 Endpunkts „Behinderungsprogression“ als niedrig bewertet.

Endpunkt: Schweregrad der Behinderung (MSFC)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die MSFC-Bewertung wurde entweder vom unabhängig beurteilenden Arzt oder von qualifiziertem

Personal, welches nicht in die Behandlung des Patienten involviert war, durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Der Anteil der Patienten ohne Berücksichtigung in der Auswertung liegt für die Studienpopulation unter 20 % und ist zwischen den Behandlungsgruppen nicht relevant verschieden (Unterschied in den Nichtberücksichtigungsanteilen < 5 %). Dies gilt im gleichen Maß für die im Dossier dargestellte Subpopulation.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Studie wird insgesamt als niedrig bewertet. Da die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorliegen, wird auch das Verzerrungspotenzial des Endpunkts „Schweregrad der Behinderung (MSFC)“ als niedrig bewertet.

Endpunkt: Fatigue (U-FIS)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der U-FIS wird vom verblindeten Patienten selbst ausgefüllt.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Der Anteil der Patienten ohne Berücksichtigung in der Auswertung liegt für die Studienpopulation basierend auf der Anzahl der Patienten, für die eine validierte Fassung in Landessprache vorliegt, unter 20 % und ist zwischen den Behandlungsgruppen nicht relevant verschieden (Unterschied in den Nichtberücksichtigungsanteilen < 10 %). Dies gilt im gleichen Maß für die im Dossier dargestellte Subpopulation.

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:

Der U-FIS wurde nur in 8 von 18 Ländern (entspricht 121/172 Zentren) erhoben, für die eine validierte Fassung in der Landessprache vorlag.

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Studie wird insgesamt als niedrig bewertet. Da die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen, wird auch das Verzerrungspotenzial des Endpunkts „Fatigue (U-FIS)“ als niedrig bewertet.

Der U-FIS wurde nicht in allen Patienten erhoben (nur in 8 von 18 Ländern). Allerdings wurden für ganze Zentren (ganze Randomisierungsblöcke) keine Daten erhoben. Da dies bereits bei der Studienplanung vorgesehen war, ist nicht von einer relevanten Verzerrung auszugehen.

Endpunkt: PRIMUS-Activities

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der PRIMUS-Activities wird vom verblindeten Patienten selbst ausgefüllt.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Der Anteil der Patienten ohne Berücksichtigung in der Auswertung liegt für die Studienpopulation basierend auf der Anzahl der Patienten, für die eine validierte Fassung in Landessprache vorliegt, unter 20 % und ist zwischen den Behandlungsgruppen nicht relevant verschieden (Unterschied in den Nichtberücksichtigungsanteilen < 10 %). Dies gilt im gleichen Maß für die im Dossier dargestellte Subpopulation.

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:

Der PRIMUS-Activities wurde nur in 8 von 18 Ländern (entspricht 121/172 Zentren) erhoben, für die eine validierte Fassung in der Landessprache vorlag.

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Studie wird insgesamt als niedrig bewertet. Da die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen, wird auch das Verzerrungspotenzial des Endpunkts „PRIMUS-Activities“ als niedrig bewertet.

Der PRIMUS-Activities wurde nicht in allen Patienten erhoben (nur in 8 von 18 Ländern). Allerdings wurden für ganze Zentren (ganze Randomisierungsblöcke) keine Daten erhoben. Da dies bereits bei der Studienplanung vorgesehen war, ist nicht von einer relevanten Verzerrung auszugehen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das Auftreten von unerwünschten Ereignissen wurde bei jeder Visite durch nicht-direktive Befragung der Patienten erfasst. Zudem konnten UE auch jederzeit durch den Patienten selbst spontan berichtet oder anhand von Untersuchungen wie Labormessungen nach definierten Kriterien festgestellt werden.. Die Patienten und Behandler waren verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Studie wird insgesamt als niedrig bewertet. Da die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorliegen, wird auch das Verzerrungspotenzial des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“ als niedrig bewertet.

Endpunkt: EQ-5D

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der EQ-5D besteht aus 2 Komponenten, der Health State Classification und der Visual Analogue Scale. Beide werden vom verblindeten Patienten selbst eingeschätzt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Der Anteil der Patienten ohne Berücksichtigung in der Auswertung überschreitet für die Studienpopulation 20 % nicht und ist zwischen den Behandlungsgruppen nicht relevant verschieden (Unterschied in den Nichtberücksichtigungsanteilen < 15 %). Dies gilt im gleichen Maß für die im Dossier dargestellten Subpopulationen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Studie wird insgesamt als niedrig bewertet. Da die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorliegen, wird auch das Verzerrungspotenzial des Endpunkts „EQ-5D“ als niedrig bewertet.

Endpunkt: PRIMUS-QoL

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der PRIMUS-QoL wird vom verblindeten Patienten selbst ausgefüllt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Der Anteil der Patienten ohne Berücksichtigung in der Auswertung liegt für die Studienpopulation basierend auf der Anzahl der Patienten, für die eine validierte Fassung in Landessprache vorliegt,

unter 20 % und ist zwischen den Behandlungsgruppen nicht relevant verschieden (Unterschied in den Nichtberücksichtigungsanteilen < 10 %). Dies gilt im gleichen Maß für die im Dossier dargestellte Subpopulation.

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:

Der PRIMUS-QoL wurden nur in 8 von 18 Ländern (entspricht 121/172 Zentren) erhoben, für die eine validierte Fassung in der Landessprache vorlag.

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Studie wird insgesamt als niedrig bewertet. Da die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen, wird auch das Verzerrungspotenzial des Endpunkts „PRIMUS-QoL“ als niedrig bewertet.

Der PRIMUS-QoL wurde nicht in allen Patienten erhoben (nur in 8 von 18 Ländern). Allerdings wurden für ganze Zentren (ganze Randomisierungsblöcke) keine Daten erhoben. Da dies bereits bei der Studienplanung vorgesehen war, ist nicht von einer relevanten Verzerrung auszugehen.

Tabelle 4-149 (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 Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt.

1.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.
<u>für randomisierte Studien:</u> 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 0,5 mg Fingolimod, einmal täglich 1,25 mg Fingolimod oder einmal täglich Placebo.

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.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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 Endpunkts „(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 ≥ 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 Endpunkts „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 Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“ als niedrig bewertet.

Tabelle 4-150 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie FREEDOMS II

Studie: FREEDOMS II

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht inklusive Studienprotokoll (90)	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 Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt.

1.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.
<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> 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 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** ☐ **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.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben 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** ☐ **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. 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 Endpunkts „(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 ≥ 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 Endpunkts „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 Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“ als niedrig 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: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

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

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

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

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

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

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

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

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

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

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

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

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

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

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

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

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

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

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

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

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

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

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

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

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

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

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

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

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

---

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

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (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 Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

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

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

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

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

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

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

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

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

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

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Auflistung aller unerwünschter Ereignisse nach „Preferred Term“

FTY720 0.5 mg compared to interferon
CFTY720D2302 Safety population (Patients with rapidly progressing RRMS)

System Organ Class Preferred Term	Fingolimod 0,5mg (N=56)	IFN-beta-1a i.m. (N=65)	OR [95% CI]	p-value	RD (%) [95% CI]	p-value
Adverse events (n(%))	50 (89,3)	58 (89,2)	1,01 [0,32; 3,19]	0,9922	0,1 [-11,0; 11,1]	0,9922
Discontinuation due to adverse events (n(%))	3 (5,4)	2 (3,1)	1,78 [0,29; 11,07]	0,5348	2,3 [-5,0; 9,5]	0,5370
Serious adverse events (n(%))	4 (7,1)	0 (0,0)			7,1 [0,4; 13,9]	0,0379
Infections and infestations	33 (58,9)	35 (53,8)	1,23 [0,60; 2,53]	0,5744	5,1 [-12,6; 22,8]	0,5733
Nasopharyngitis	19 (33,9)	15 (23,1)	1,71 [0,77; 3,81]	0,1875	10,9 [-5,2; 26,9]	0,1860
Rhinitis	5 (8,9)	1 (1,5)	6,27 [0,71; 55,41]	0,0985	7,4 [-0,7; 15,4]	0,0718
Gastroenteritis	4 (7,1)	2 (3,1)	2,42 [0,43; 13,76]	0,3179	4,1 [-3,9; 12,0]	0,3158
Influenza	4 (7,1)	7 (10,8)	0,64 [0,18; 2,30]	0,4918	-3,6 [-13,7; 6,5]	0,4822
Upper respiratory tract infection	4 (7,1)	5 (7,7)	0,92 [0,24; 3,62]	0,9086	-0,5 [-9,9; 8,8]	0,9083
Urinary tract infection	4 (7,1)	2 (3,1)	2,42 [0,43; 13,76]	0,3179	4,1 [-3,9; 12,0]	0,3158
Ear infection	2 (3,6)	0 (0,0)			3,6 [-1,3; 8,4]	0,1498
Pharyngitis	2 (3,6)	2 (3,1)	1,17 [0,16; 8,56]	0,8795	0,5 [-5,9; 6,9]	0,8800
Sinusitis	2 (3,6)	3 (4,6)	0,77 [0,12; 4,75]	0,7742	-1,0 [-8,1; 6,0]	0,7715
Abscess limb	1 (1,8)	0 (0,0)			1,8 [-1,7; 5,3]	0,3130
Bronchitis	1 (1,8)	2 (3,1)	0,57 [0,05; 6,49]	0,6527	-1,3 [-6,7; 4,2]	0,6421

A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment.
A subject with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
Sort order descending frequency for Primary system organ class and for Preferred term in the FTY720 0.5 mg column.
SOURCE: X:\Numerus\Studies\Nov\Nov115\Analysis\Prod\Progs\FTY_Dec2014_Tab_1.SAS status=FINAL
Date/time of run: 16DEC14 9:06 Page 1 of 18

Table 1-16L
Number (%) of patients with adverse events during core period by primary system organ class, and preferred term
FTY720 0.5 mg compared to interferon
CFTY720D2302 Safety population (Patients with rapidly progressing RRMS)

System Organ Class Preferred Term	Fingolimod 0,5mg (N=56)	IFN-beta-1a i.m. (N=65)	RR [95% CI]	p-value
Adverse events (n(%))	50 (89,3)	58 (89,2)	1,00 [0,88; 1,13]	0,9922
Discontinuation due to adverse events (n(%))	3 (5,4)	2 (3,1)	1,74 [0,30; 10,05]	0,5353
Serious adverse events (n(%))	4 (7,1)	0 (0,0)	10,42 [0,57;189,44]	0,1132
Infections and infestations	33 (58,9)	35 (53,8)	1,09 [0,80; 1,50]	0,5732
Nasopharyngitis	19 (33,9)	15 (23,1)	1,47 [0,83; 2,61]	0,1889
Rhinitis	5 (8,9)	1 (1,5)	5,80 [0,70; 48,21]	0,1035
Gastroenteritis	4 (7,1)	2 (3,1)	2,32 [0,44; 12,20]	0,3199
Influenza	4 (7,1)	7 (10,8)	0,66 [0,20; 2,15]	0,4936
Upper respiratory tract infection	4 (7,1)	5 (7,7)	0,93 [0,26; 3,29]	0,9086
Urinary tract infection	4 (7,1)	2 (3,1)	2,32 [0,44; 12,20]	0,3199
Ear infection	2 (3,6)	0 (0,0)	5,79 [0,28;118,12]	0,2537
Pharyngitis	2 (3,6)	2 (3,1)	1,16 [0,17; 7,97]	0,8795
Sinusitis	2 (3,6)	3 (4,6)	0,77 [0,13; 4,47]	0,7744
Abscess limb	1 (1,8)	0 (0,0)	3,47 [0,14; 83,61]	0,4429
Bronchitis	1 (1,8)	2 (3,1)	0,58 [0,05; 6,23]	0,6532

A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment.
A subject with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
Sort order descending frequency for Primary system organ class and for Preferred term in the FTY720 0.5 mg column.
SOURCE: X:\Numerus\Studies\Nov\Nov115\Analysis\Prod\Progs\FTY_Dec2014_Tab_1.SAS status=FINAL
Date/time of run: 16DEC14 9:06 Page 1 of 18

Table 1-16L
Number (%) of patients with adverse events during core period by primary system organ class, and preferred term
FTY720 0.5 mg compared to interferon
CFTY720D2302 Safety population (Patients with rapidly progressing RRMS)

System Organ Class Preferred Term	Fingolimod 0,5mg (N=56)	IFN-beta-1a i.m. (N=65)	OR [95% CI]	p-value	RD (%) [95% CI]	p-value
Chronic sinusitis	1 (1,8)	0 (0,0)			1,8 [-1,7; 5,3]	0,3130
Conjunctivitis viral	1 (1,8)	0 (0,0)			1,8 [-1,7; 5,3]	0,3130
Cystitis	1 (1,8)	1 (1,5)	1,16 [0,07; 19,04]	0,9154	0,2 [-4,3; 4,8]	0,9157
Ear lobe infection	1 (1,8)	0 (0,0)			1,8 [-1,7; 5,3]	0,3130
Gastroenteritis viral	1 (1,8)	1 (1,5)	1,16 [0,07; 19,04]	0,9154	0,2 [-4,3; 4,8]	0,9157
Laryngitis	1 (1,8)	1 (1,5)	1,16 [0,07; 19,04]	0,9154	0,2 [-4,3; 4,8]	0,9157
Onychomycosis	1 (1,8)	0 (0,0)			1,8 [-1,7; 5,3]	0,3130
Tinea versicolour	1 (1,8)	1 (1,5)	1,16 [0,07; 19,04]	0,9154	0,2 [-4,3; 4,8]	0,9157
Tracheitis	1 (1,8)	0 (0,0)			1,8 [-1,7; 5,3]	0,3130
Viral tracheitis	1 (1,8)	0 (0,0)			1,8 [-1,7; 5,3]	0,3130
Vulvovaginal candidiasis	1 (1,8)	1 (1,5)	1,16 [0,07; 19,04]	0,9154	0,2 [-4,3; 4,8]	0,9157
Genital infection female	0 (0,0)	1 (1,5)			-1,5 [-4,5; 1,5]	0,3136
Hordeolum	0 (0,0)	1 (1,5)			-1,5 [-4,5; 1,5]	0,3136
Oral candidiasis	0 (0,0)	1 (1,5)			-1,5 [-4,5; 1,5]	0,3136
Oral fungal infection	0 (0,0)	1 (1,5)			-1,5 [-4,5; 1,5]	0,3136

A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment.
A subject with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
Sort order descending frequency for Primary system organ class and for Preferred term in the FTY720 0.5 mg column.
SOURCE: X:\Numerus\Studies\Nov\Nov115\Analysis\Prod\Progs\FTY_Dec2014_Tab_1.SAS status=FINAL
Date/time of run: 16DEC14 9:06 Page 2 of 18

Table 1-16L
Number (%) of patients with adverse events during core period by primary system organ class, and preferred term
FTY720 0.5 mg compared to interferon
CFTY720D2302 Safety population (Patients with rapidly progressing RRMS)

System Organ Class Preferred Term	Fingolimod 0,5mg (N=56)	IFN-beta-1a i.m. (N=65)	RR [95% CI]	p-value
Chronic sinusitis	1 (1,8)	0 (0,0)	3,47 [0,14; 83,61]	0,4429
Conjunctivitis viral	1 (1,8)	0 (0,0)	3,47 [0,14; 83,61]	0,4429
Cystitis	1 (1,8)	1 (1,5)	1,16 [0,07; 18,13]	0,9154
Ear lobe infection	1 (1,8)	0 (0,0)	3,47 [0,14; 83,61]	0,4429
Gastroenteritis viral	1 (1,8)	1 (1,5)	1,16 [0,07; 18,13]	0,9154
Laryngitis	1 (1,8)	1 (1,5)	1,16 [0,07; 18,13]	0,9154
Onychomycosis	1 (1,8)	0 (0,0)	3,47 [0,14; 83,61]	0,4429
Tinea versicolour	1 (1,8)	1 (1,5)	1,16 [0,07; 18,13]	0,9154
Tracheitis	1 (1,8)	0 (0,0)	3,47 [0,14; 83,61]	0,4429
Viral tracheitis	1 (1,8)	0 (0,0)	3,47 [0,14; 83,61]	0,4429
Vulvovaginal candidiasis	1 (1,8)	1 (1,5)	1,16 [0,07; 18,13]	0,9154
Genital infection female	0 (0,0)	1 (1,5)	0,39 [0,02; 9,29]	0,5575
Hordeolum	0 (0,0)	1 (1,5)	0,39 [0,02; 9,29]	0,5575
Oral candidiasis	0 (0,0)	1 (1,5)	0,39 [0,02; 9,29]	0,5575
Oral fungal infection	0 (0,0)	1 (1,5)	0,39 [0,02; 9,29]	0,5575

A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment.
A subject with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
Sort order descending frequency for Primary system organ class and for Preferred term in the FTY720 0.5 mg column.
SOURCE: X:\Numerus\Studies\Nov\Nov115\Analysis\Prod\Progs\FTY_Dec2014_Tab_1.SAS status=FINAL
Date/time of run: 16DEC14 9:06 Page 2 of 18

Table 1-16L
Number (%) of patients with adverse events during core period by primary system organ class, and preferred term
FTY720 0.5 mg compared to interferon
CFTY720D2302 Safety population (Patients with rapidly progressing RRMS)

System Organ Class Preferred Term	Fingolimod 0,5mg (N=56)	IFN-beta-1a i.m. (N=65)	OR [95% CI]	p-value	RD (%) [95% CI]	p-value
Otitis media	0 (0,0)	1 (1,5)			-1,5 [-4,5; 1,5]	0,3136
Tinea pedis	0 (0,0)	1 (1,5)			-1,5 [-4,5; 1,5]	0,3136
Tonsillitis	0 (0,0)	1 (1,5)			-1,5 [-4,5; 1,5]	0,3136
Tooth infection	0 (0,0)	1 (1,5)			-1,5 [-4,5; 1,5]	0,3136
Vaginal infection	0 (0,0)	1 (1,5)			-1,5 [-4,5; 1,5]	0,3136
Varicella	0 (0,0)	1 (1,5)			-1,5 [-4,5; 1,5]	0,3136
Musculoskeletal and connective tissue disorders	23 (41,1)	20 (30,8)	1,57 [0,74; 3,32]	0,2390	10,3 [-6,8; 27,4]	0,2373
Back pain	5 (8,9)	3 (4,6)	2,03 [0,46; 8,89]	0,3492	4,3 [-4,7; 13,4]	0,3499
Muscle spasms	5 (8,9)	5 (7,7)	1,18 [0,32; 4,29]	0,8056	1,2 [-8,7; 11,1]	0,8064
Myalgia	4 (7,1)	9 (13,8)	0,48 [0,14; 1,65]	0,2429	-6,7 [-17,5; 4,1]	0,2225
Neck pain	3 (5,4)	0 (0,0)			5,4 [-0,5; 11,3]	0,0750
Pain in extremity	3 (5,4)	4 (6,2)	0,86 [0,18; 4,03]	0,8516	-0,8 [-9,1; 7,5]	0,8508
Arthropathy	2 (3,6)	0 (0,0)			3,6 [-1,3; 8,4]	0,1498
Musculoskeletal chest pain	2 (3,6)	2 (3,1)	1,17 [0,16; 8,56]	0,8795	0,5 [-5,9; 6,9]	0,8800
Musculoskeletal pain	2 (3,6)	2 (3,1)	1,17 [0,16; 8,56]	0,8795	0,5 [-5,9; 6,9]	0,8800

A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment.
A subject with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
Sort order descending frequency for Primary system organ class and for Preferred term in the FTY720 0.5 mg column.
SOURCE: X:\Numerus\Studies\Nov\Nov115\Analysis\Prod\Progs\FTY_Dec2014_Tab_1.SAS status=FINAL
Date/time of run: 16DEC14 9:06 Page 3 of 18

Table 1-16L
Number (%) of patients with adverse events during core period by primary system organ class, and preferred term
FTY720 0.5 mg compared to interferon
CFTY720D2302 Safety population (Patients with rapidly progressing RRMS)

System Organ Class Preferred Term	Fingolimod 0,5mg (N=56)	IFN-beta-1a i.m. (N=65)	RR [95% CI]	p-value
Otitis media	0 (0,0)	1 (1,5)	0,39 [0,02; 9,29]	0,5575
Tinea pedis	0 (0,0)	1 (1,5)	0,39 [0,02; 9,29]	0,5575
Tonsillitis	0 (0,0)	1 (1,5)	0,39 [0,02; 9,29]	0,5575
Tooth infection	0 (0,0)	1 (1,5)	0,39 [0,02; 9,29]	0,5575
Vaginal infection	0 (0,0)	1 (1,5)	0,39 [0,02; 9,29]	0,5575
Varicella	0 (0,0)	1 (1,5)	0,39 [0,02; 9,29]	0,5575
Musculoskeletal and connective tissue disorders	23 (41,1)	20 (30,8)	1,33 [0,83; 2,16]	0,2393
Back pain	5 (8,9)	3 (4,6)	1,93 [0,48; 7,74]	0,3508
Muscle spasms	5 (8,9)	5 (7,7)	1,16 [0,35; 3,80]	0,8056
Myalgia	4 (7,1)	9 (13,8)	0,52 [0,17; 1,58]	0,2477
Neck pain	3 (5,4)	0 (0,0)	8,11 [0,43;153,62]	0,1633
Pain in extremity	3 (5,4)	4 (6,2)	0,87 [0,20; 3,72]	0,8517
Arthropathy	2 (3,6)	0 (0,0)	5,79 [0,28;118,12]	0,2537
Musculoskeletal chest pain	2 (3,6)	2 (3,1)	1,16 [0,17; 7,97]	0,8795
Musculoskeletal pain	2 (3,6)	2 (3,1)	1,16 [0,17; 7,97]	0,8795

A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment.
A subject with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
Sort order descending frequency for Primary system organ class and for Preferred term in the FTY720 0.5 mg column.
SOURCE: X:\Numerus\Studies\Nov\Nov115\Analysis\Prod\Progs\FTY_Dec2014_Tab_1.SAS status=FINAL
Date/time of run: 16DEC14 9:06 Page 3 of 18

Table 1-16L
Number (%) of patients with adverse events during core period by primary system organ class, and preferred term
FTY720 0.5 mg compared to interferon
CFTY720D2302 Safety population (Patients with rapidly progressing RRMS)

System Organ Class Preferred Term	Fingolimod 0,5mg (N=56)	IFN-beta-1a i.m. (N=65)	OR [95% CI]	p-value	RD (%) [95% CI]	p-value
Sensation of heaviness	2 (3,6)	0 (0,0)			3,6 [-1,3; 8,4]	0,1498
Exostosis	1 (1,8)	0 (0,0)			1,8 [-1,7; 5,3]	0,3130
Joint swelling	1 (1,8)	0 (0,0)			1,8 [-1,7; 5,3]	0,3130
Muscle twitching	1 (1,8)	0 (0,0)			1,8 [-1,7; 5,3]	0,3130
Muscular weakness	1 (1,8)	0 (0,0)			1,8 [-1,7; 5,3]	0,3130
Musculoskeletal stiffness	1 (1,8)	0 (0,0)			1,8 [-1,7; 5,3]	0,3130
Osteoarthritis	1 (1,8)	1 (1,5)	1,16 [0,07; 19,04]	0,9154	0,2 [-4,3; 4,8]	0,9157
Arthralgia	0 (0,0)	1 (1,5)			-1,5 [-4,5; 1,5]	0,3136
Arthritis	0 (0,0)	1 (1,5)			-1,5 [-4,5; 1,5]	0,3136
Bone pain	0 (0,0)	4 (6,2)			-6,2 [-12,0; -0,3]	0,0390
Fibromyalgia	0 (0,0)	1 (1,5)			-1,5 [-4,5; 1,5]	0,3136
Joint instability	0 (0,0)	1 (1,5)			-1,5 [-4,5; 1,5]	0,3136
Osteochondrosis	0 (0,0)	1 (1,5)			-1,5 [-4,5; 1,5]	0,3136
Periarthritis	0 (0,0)	1 (1,5)			-1,5 [-4,5; 1,5]	0,3136
Tendonitis	0 (0,0)	1 (1,5)			-1,5 [-4,5; 1,5]	0,3136

A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment.
A subject with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
Sort order descending frequency for Primary system organ class and for Preferred term in the FTY720 0.5 mg column.
SOURCE: X:\Numerus\Studies\Nov\Nov115\Analysis\Prod\Progs\FTY_Dec2014_Tab_1.SAS status=FINAL
Date/time of run: 16DEC14 9:06 Page 4 of 18

Table 1-16L
Number (%) of patients with adverse events during core period by primary system organ class, and preferred term
FTY720 0.5 mg compared to interferon
CFTY720D2302 Safety population (Patients with rapidly progressing RRMS)

System Organ Class Preferred Term	Fingolimod 0,5mg (N=56)	IFN-beta-1a i.m. (N=65)	RR [95% CI]	p-value
Sensation of heaviness	2 (3,6)	0 (0,0)	5,79 [0,28;118,12]	0,2537
Exostosis	1 (1,8)	0 (0,0)	3,47 [0,14; 83,61]	0,4429
Joint swelling	1 (1,8)	0 (0,0)	3,47 [0,14; 83,61]	0,4429
Muscle twitching	1 (1,8)	0 (0,0)	3,47 [0,14; 83,61]	0,4429
Muscular weakness	1 (1,8)	0 (0,0)	3,47 [0,14; 83,61]	0,4429
Musculoskeletal stiffness	1 (1,8)	0 (0,0)	3,47 [0,14; 83,61]	0,4429
Osteoarthritis	1 (1,8)	1 (1,5)	1,16 [0,07; 18,13]	0,9154
Arthralgia	0 (0,0)	1 (1,5)	0,39 [0,02; 9,29]	0,5575
Arthritis	0 (0,0)	1 (1,5)	0,39 [0,02; 9,29]	0,5575
Bone pain	0 (0,0)	4 (6,2)	0,13 [0,01; 2,34]	0,1658
Fibromyalgia	0 (0,0)	1 (1,5)	0,39 [0,02; 9,29]	0,5575
Joint instability	0 (0,0)	1 (1,5)	0,39 [0,02; 9,29]	0,5575
Osteochondrosis	0 (0,0)	1 (1,5)	0,39 [0,02; 9,29]	0,5575
Periarthritis	0 (0,0)	1 (1,5)	0,39 [0,02; 9,29]	0,5575
Tendonitis	0 (0,0)	1 (1,5)	0,39 [0,02; 9,29]	0,5575

A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment.
A subject with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
Sort order descending frequency for Primary system organ class and for Preferred term in the FTY720 0.5 mg column.
SOURCE: X:\Numerus\Studies\Nov\Nov115\Analysis\Prod\Progs\FTY_Dec2014_Tab_1.SAS status=FINAL
Date/time of run: 16DEC14 9:06 Page 4 of 18

Table 1-16L
Number (%) of patients with adverse events during core period by primary system organ class, and preferred term
FTY720 0.5 mg compared to interferon
CFTY720D2302 Safety population (Patients with rapidly progressing RRMS)

System Organ Class Preferred Term	Fingolimod 0,5mg (N=56)	IFN-beta-1a i.m. (N=65)	OR [95% CI]	p-value	RD (%) [95% CI]	p-value
Nervous system disorders	23 (41,1)	21 (32,3)	1,46 [0,69; 3,07]	0,3186	8,8 [-8,4; 25,9]	0,3175
Headache	15 (26,8)	11 (16,9)	1,80 [0,75; 4,32]	0,1910	9,9 [-4,9; 24,6]	0,1901
Dizziness	3 (5,4)	3 (4,6)	1,17 [0,23; 6,04]	0,8515	0,7 [-7,1; 8,5]	0,8521
Hypoaesthesia	3 (5,4)	4 (6,2)	0,86 [0,18; 4,03]	0,8516	-0,8 [-9,1; 7,5]	0,8508
Muscle spasticity	2 (3,6)	0 (0,0)			3,6 [-1,3; 8,4]	0,1498
Allodynia	1 (1,8)	0 (0,0)			1,8 [-1,7; 5,3]	0,3130
Burning sensation	1 (1,8)	0 (0,0)			1,8 [-1,7; 5,3]	0,3130
Disturbance in attention	1 (1,8)	0 (0,0)			1,8 [-1,7; 5,3]	0,3130
Migraine	1 (1,8)	4 (6,2)	0,28 [0,03; 2,56]	0,2577	-4,4 [-11,2; 2,4]	0,2076
Paraesthesia	1 (1,8)	4 (6,2)	0,28 [0,03; 2,56]	0,2577	-4,4 [-11,2; 2,4]	0,2076
Presyncope	1 (1,8)	0 (0,0)			1,8 [-1,7; 5,3]	0,3130
Somnolence	1 (1,8)	1 (1,5)	1,16 [0,07; 19,04]	0,9154	0,2 [-4,3; 4,8]	0,9157
Syncope	1 (1,8)	2 (3,1)	0,57 [0,05; 6,49]	0,6527	-1,3 [-6,7; 4,2]	0,6421
Central nervous system lesion	0 (0,0)	1 (1,5)			-1,5 [-4,5; 1,5]	0,3136
Hyperaesthesia	0 (0,0)	1 (1,5)			-1,5 [-4,5; 1,5]	0,3136

A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment.
A subject with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
Sort order descending frequency for Primary system organ class and for Preferred term in the FTY720 0.5 mg column.
SOURCE: X:\Numerus\Studies\Nov\Nov115\Analysis\Prod\Progs\FTY_Dec2014_Tab_1.SAS status=FINAL
Date/time of run: 16DEC14 9:06 Page 5 of 18

Table 1-16L
Number (%) of patients with adverse events during core period by primary system organ class, and preferred term
FTY720 0.5 mg compared to interferon
CFTY720D2302 Safety population (Patients with rapidly progressing RRMS)

System Organ Class Preferred Term	Fingolimod 0,5mg (N=56)	IFN-beta-1a i.m. (N=65)	RR [95% CI]	p-value
Nervous system disorders	23 (41,1)	21 (32,3)	1,27 [0,79; 2,04]	0,3184
Headache	15 (26,8)	11 (16,9)	1,58 [0,79; 3,16]	0,1928
Dizziness	3 (5,4)	3 (4,6)	1,16 [0,24; 5,52]	0,8515
Hypoaesthesia	3 (5,4)	4 (6,2)	0,87 [0,20; 3,72]	0,8517
Muscle spasticity	2 (3,6)	0 (0,0)	5,79 [0,28;118,12]	0,2537
Allodynia	1 (1,8)	0 (0,0)	3,47 [0,14; 83,61]	0,4429
Burning sensation	1 (1,8)	0 (0,0)	3,47 [0,14; 83,61]	0,4429
Disturbance in attention	1 (1,8)	0 (0,0)	3,47 [0,14; 83,61]	0,4429
Migraine	1 (1,8)	4 (6,2)	0,29 [0,03; 2,52]	0,2620
Paraesthesia	1 (1,8)	4 (6,2)	0,29 [0,03; 2,52]	0,2620
Presyncope	1 (1,8)	0 (0,0)	3,47 [0,14; 83,61]	0,4429
Somnolence	1 (1,8)	1 (1,5)	1,16 [0,07; 18,13]	0,9154
Syncope	1 (1,8)	2 (3,1)	0,58 [0,05; 6,23]	0,6532
Central nervous system lesion	0 (0,0)	1 (1,5)	0,39 [0,02; 9,29]	0,5575
Hyperaesthesia	0 (0,0)	1 (1,5)	0,39 [0,02; 9,29]	0,5575

A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment.
A subject with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
Sort order descending frequency for Primary system organ class and for Preferred term in the FTY720 0.5 mg column.
SOURCE: X:\Numerus\Studies\Nov\Nov115\Analysis\Prod\Progs\FTY_Dec2014_Tab_1.SAS status=FINAL
Date/time of run: 16DEC14 9:06 Page 5 of 18

Table 1-16L
Number (%) of patients with adverse events during core period by primary system organ class, and preferred term
FTY720 0.5 mg compared to interferon
CFTY720D2302 Safety population (Patients with rapidly progressing RRMS)

System Organ Class Preferred Term	Fingolimod 0,5mg (N=56)	IFN-beta-1a i.m. (N=65)	OR [95% CI]	p-value	RD (%) [95% CI]	p-value
Monoplegia	0 (0,0)	1 (1,5)			-1,5 [-4,5; 1,5]	0,3136
Motor dysfunction	0 (0,0)	1 (1,5)			-1,5 [-4,5; 1,5]	0,3136
Neuralgia	0 (0,0)	1 (1,5)			-1,5 [-4,5; 1,5]	0,3136
Optic neuritis	0 (0,0)	2 (3,1)			-3,1 [-7,3; 1,1]	0,1509
Sciatica	0 (0,0)	2 (3,1)			-3,1 [-7,3; 1,1]	0,1509
Sinus headache	0 (0,0)	1 (1,5)			-1,5 [-4,5; 1,5]	0,3136
Tremor	0 (0,0)	1 (1,5)			-1,5 [-4,5; 1,5]	0,3136
Visual field defect	0 (0,0)	1 (1,5)			-1,5 [-4,5; 1,5]	0,3136
Gastrointestinal disorders	22 (39,3)	14 (21,5)	2,36 [1,06; 5,24]	0,0353	17,7 [1,5; 34,0]	0,0321
Nausea	6 (10,7)	3 (4,6)	2,48 [0,59; 10,42]	0,2148	6,1 [-3,5; 15,7]	0,2118
Diarrhoea	5 (8,9)	2 (3,1)	3,09 [0,58; 16,58]	0,1886	5,9 [-2,7; 14,4]	0,1807
Toothache	4 (7,1)	0 (0,0)			7,1 [0,4; 13,9]	0,0379
Vomiting	3 (5,4)	0 (0,0)			5,4 [-0,5; 11,3]	0,0750
Constipation	2 (3,6)	2 (3,1)	1,17 [0,16; 8,56]	0,8795	0,5 [-5,9; 6,9]	0,8800
Gingivitis	2 (3,6)	0 (0,0)			3,6 [-1,3; 8,4]	0,1498

A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment.
A subject with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
Sort order descending frequency for Primary system organ class and for Preferred term in the FTY720 0.5 mg column.
SOURCE: X:\Numerus\Studies\Nov\Nov115\Analysis\Prod\Progs\FTY_Dec2014_Tab_1.SAS status=FINAL
Date/time of run: 16DEC14 9:06 Page 6 of 18

Table 1-16L
Number (%) of patients with adverse events during core period by primary system organ class, and preferred term
FTY720 0.5 mg compared to interferon
CFTY720D2302 Safety population (Patients with rapidly progressing RRMS)

System Organ Class Preferred Term	Fingolimod 0,5mg (N=56)	IFN-beta-1a i.m. (N=65)	RR [95% CI]	p-value
Monoplegia	0 (0,0)	1 (1,5)	0,39 [0,02; 9,29]	0,5575
Motor dysfunction	0 (0,0)	1 (1,5)	0,39 [0,02; 9,29]	0,5575
Neuralgia	0 (0,0)	1 (1,5)	0,39 [0,02; 9,29]	0,5575
Optic neuritis	0 (0,0)	2 (3,1)	0,23 [0,01; 4,72]	0,3417
Sciatica	0 (0,0)	2 (3,1)	0,23 [0,01; 4,72]	0,3417
Sinus headache	0 (0,0)	1 (1,5)	0,39 [0,02; 9,29]	0,5575
Tremor	0 (0,0)	1 (1,5)	0,39 [0,02; 9,29]	0,5575
Visual field defect	0 (0,0)	1 (1,5)	0,39 [0,02; 9,29]	0,5575
Gastrointestinal disorders	22 (39,3)	14 (21,5)	1,82 [1,03; 3,22]	0,0377
Nausea	6 (10,7)	3 (4,6)	2,32 [0,61; 8,86]	0,2177
Diarrhoea	5 (8,9)	2 (3,1)	2,90 [0,59; 14,38]	0,1920
Toothache	4 (7,1)	0 (0,0)	10,42 [0,57;189,44]	0,1132
Vomiting	3 (5,4)	0 (0,0)	8,11 [0,43;153,62]	0,1633
Constipation	2 (3,6)	2 (3,1)	1,16 [0,17; 7,97]	0,8795
Gingivitis	2 (3,6)	0 (0,0)	5,79 [0,28;118,12]	0,2537

A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment.
A subject with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
Sort order descending frequency for Primary system organ class and for Preferred term in the FTY720 0.5 mg column.
SOURCE: X:\Numerus\Studies\Nov\Nov115\Analysis\Prod\Progs\FTY_Dec2014_Tab_1.SAS status=FINAL
Date/time of run: 16DEC14 9:06 Page 6 of 18

Table 1-16L
Number (%) of patients with adverse events during core period by primary system organ class, and preferred term
FTY720 0.5 mg compared to interferon
CFTY720D2302 Safety population (Patients with rapidly progressing RRMS)

System Organ Class Preferred Term	Fingolimod 0,5mg (N=56)	IFN-beta-1a i.m. (N=65)	OR [95% CI]	p-value	RD (%) [95% CI]	p-value
Abdominal pain	1 (1,8)	2 (3,1)	0,57 [0,05; 6,49]	0,6527	-1,3 [-6,7; 4,2]	0,6421
Abdominal pain lower	1 (1,8)	1 (1,5)	1,16 [0,07; 19,04]	0,9154	0,2 [-4,3; 4,8]	0,9157
Apical granuloma	1 (1,8)	0 (0,0)			1,8 [-1,7; 5,3]	0,3130
Colitis	1 (1,8)	0 (0,0)			1,8 [-1,7; 5,3]	0,3130
Dry mouth	1 (1,8)	1 (1,5)	1,16 [0,07; 19,04]	0,9154	0,2 [-4,3; 4,8]	0,9157
Dyspepsia	1 (1,8)	1 (1,5)	1,16 [0,07; 19,04]	0,9154	0,2 [-4,3; 4,8]	0,9157
Dysphagia	1 (1,8)	0 (0,0)			1,8 [-1,7; 5,3]	0,3130
Flatulence	1 (1,8)	0 (0,0)			1,8 [-1,7; 5,3]	0,3130
Gastrooesophageal reflux disease	1 (1,8)	0 (0,0)			1,8 [-1,7; 5,3]	0,3130
Haemorrhoids	1 (1,8)	0 (0,0)			1,8 [-1,7; 5,3]	0,3130
Odynophagia	1 (1,8)	0 (0,0)			1,8 [-1,7; 5,3]	0,3130
Abdominal discomfort	0 (0,0)	1 (1,5)			-1,5 [-4,5; 1,5]	0,3136
Abdominal pain upper	0 (0,0)	1 (1,5)			-1,5 [-4,5; 1,5]	0,3136
Dental caries	0 (0,0)	1 (1,5)			-1,5 [-4,5; 1,5]	0,3136
Faecal incontinence	0 (0,0)	1 (1,5)			-1,5 [-4,5; 1,5]	0,3136

A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment.
A subject with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
Sort order descending frequency for Primary system organ class and for Preferred term in the FTY720 0.5 mg column.
SOURCE: X:\Numerus\Studies\Nov\Nov115\Analysis\Prod\Progs\FTY_Dec2014_Tab_1.SAS status=FINAL
Date/time of run: 16DEC14 9:06 Page 7 of 18

Table 1-16L
Number (%) of patients with adverse events during core period by primary system organ class, and preferred term
FTY720 0.5 mg compared to interferon
CFTY720D2302 Safety population (Patients with rapidly progressing RRMS)

System Organ Class Preferred Term	Fingolimod 0,5mg (N=56)	IFN-beta-1a i.m. (N=65)	RR [95% CI]	p-value
Abdominal pain	1 (1,8)	2 (3,1)	0,58 [0,05; 6,23]	0,6532
Abdominal pain lower	1 (1,8)	1 (1,5)	1,16 [0,07; 18,13]	0,9154
Apical granuloma	1 (1,8)	0 (0,0)	3,47 [0,14; 83,61]	0,4429
Colitis	1 (1,8)	0 (0,0)	3,47 [0,14; 83,61]	0,4429
Dry mouth	1 (1,8)	1 (1,5)	1,16 [0,07; 18,13]	0,9154
Dyspepsia	1 (1,8)	1 (1,5)	1,16 [0,07; 18,13]	0,9154
Dysphagia	1 (1,8)	0 (0,0)	3,47 [0,14; 83,61]	0,4429
Flatulence	1 (1,8)	0 (0,0)	3,47 [0,14; 83,61]	0,4429
Gastrooesophageal reflux disease	1 (1,8)	0 (0,0)	3,47 [0,14; 83,61]	0,4429
Haemorrhoids	1 (1,8)	0 (0,0)	3,47 [0,14; 83,61]	0,4429
Odynophagia	1 (1,8)	0 (0,0)	3,47 [0,14; 83,61]	0,4429
Abdominal discomfort	0 (0,0)	1 (1,5)	0,39 [0,02; 9,29]	0,5575
Abdominal pain upper	0 (0,0)	1 (1,5)	0,39 [0,02; 9,29]	0,5575
Dental caries	0 (0,0)	1 (1,5)	0,39 [0,02; 9,29]	0,5575
Faecal incontinence	0 (0,0)	1 (1,5)	0,39 [0,02; 9,29]	0,5575

A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment.
A subject with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
Sort order descending frequency for Primary system organ class and for Preferred term in the FTY720 0.5 mg column.
SOURCE: X:\Numerus\Studies\Nov\Nov115\Analysis\Prod\Progs\FTY_Dec2014_Tab_1.SAS status=FINAL
Date/time of run: 16DEC14 9:06 Page 7 of 18

Table 1-16L
Number (%) of patients with adverse events during core period by primary system organ class, and preferred term
FTY720 0.5 mg compared to interferon
CFTY720D2302 Safety population (Patients with rapidly progressing RRMS)

System Organ Class Preferred Term	Fingolimod 0,5mg (N=56)	IFN-beta-1a i.m. (N=65)	OR [95% CI]	p-value	RD (%) [95% CI]	p-value
Lip swelling	0 (0,0)	1 (1,5)			-1,5 [-4,5; 1,5]	0,3136
Mouth ulceration	0 (0,0)	1 (1,5)			-1,5 [-4,5; 1,5]	0,3136
General disorders and administration site conditions	17 (30,4)	40 (61,5)	0,27 [0,13; 0,58]	0,0008	-31,2 [-48,1;-14,3]	0,0003
Fatigue	6 (10,7)	8 (12,3)	0,86 [0,28; 2,63]	0,7848	-1,6 [-13,0; 9,8]	0,7837
Pyrexia	3 (5,4)	11 (16,9)	0,28 [0,07; 1,05]	0,0595	-11,6 [-22,4; -0,7]	0,0368
Asthenia	2 (3,6)	0 (0,0)			3,6 [-1,3; 8,4]	0,1498
Gait disturbance	2 (3,6)	0 (0,0)			3,6 [-1,3; 8,4]	0,1498
Chest discomfort	1 (1,8)	0 (0,0)			1,8 [-1,7; 5,3]	0,3130
Discomfort	1 (1,8)	0 (0,0)			1,8 [-1,7; 5,3]	0,3130
Feeling of body temperature change	1 (1,8)	0 (0,0)			1,8 [-1,7; 5,3]	0,3130
Influenza like illness	1 (1,8)	24 (36,9)	0,03 [0,00; 0,24]	0,0009	-35,1 [-47,4;-22,9]	<0,0001
Infusion related reaction	1 (1,8)	1 (1,5)	1,16 [0,07; 19,04]	0,9154	0,2 [-4,3; 4,8]	0,9157
Injection site haemorrhage	1 (1,8)	0 (0,0)			1,8 [-1,7; 5,3]	0,3130
Oedema peripheral	1 (1,8)	0 (0,0)			1,8 [-1,7; 5,3]	0,3130
Application site reaction	0 (0,0)	1 (1,5)			-1,5 [-4,5; 1,5]	0,3136

A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment.
A subject with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
Sort order descending frequency for Primary system organ class and for Preferred term in the FTY720 0.5 mg column.
SOURCE: X:\Numerus\Studies\Nov\Nov115\Analysis\Prod\Progs\FTY_Dec2014_Tab_1.SAS status=FINAL
Date/time of run: 16DEC14 9:06 Page 8 of 18

Table 1-16L
Number (%) of patients with adverse events during core period by primary system organ class, and preferred term
FTY720 0.5 mg compared to interferon
CFTY720D2302 Safety population (Patients with rapidly progressing RRMS)

System Organ Class Preferred Term	Fingolimod 0,5mg (N=56)	IFN-beta-1a i.m. (N=65)	RR [95% CI]	p-value
Lip swelling	0 (0,0)	1 (1,5)	0,39 [0,02; 9,29]	0,5575
Mouth ulceration	0 (0,0)	1 (1,5)	0,39 [0,02; 9,29]	0,5575
General disorders and administration site conditions	17 (30,4)	40 (61,5)	0,49 [0,32; 0,77]	0,0017
Fatigue	6 (10,7)	8 (12,3)	0,87 [0,32; 2,36]	0,7851
Pyrexia	3 (5,4)	11 (16,9)	0,32 [0,09; 1,08]	0,0658
Asthenia	2 (3,6)	0 (0,0)	5,79 [0,28;118,12]	0,2537
Gait disturbance	2 (3,6)	0 (0,0)	5,79 [0,28;118,12]	0,2537
Chest discomfort	1 (1,8)	0 (0,0)	3,47 [0,14; 83,61]	0,4429
Discomfort	1 (1,8)	0 (0,0)	3,47 [0,14; 83,61]	0,4429
Feeling of body temperature change	1 (1,8)	0 (0,0)	3,47 [0,14; 83,61]	0,4429
Influenza like illness	1 (1,8)	24 (36,9)	0,05 [0,01; 0,35]	0,0026
Infusion related reaction	1 (1,8)	1 (1,5)	1,16 [0,07; 18,13]	0,9154
Injection site haemorrhage	1 (1,8)	0 (0,0)	3,47 [0,14; 83,61]	0,4429
Oedema peripheral	1 (1,8)	0 (0,0)	3,47 [0,14; 83,61]	0,4429
Application site reaction	0 (0,0)	1 (1,5)	0,39 [0,02; 9,29]	0,5575

A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment.
A subject with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
Sort order descending frequency for Primary system organ class and for Preferred term in the FTY720 0.5 mg column.
SOURCE: X:\Numerus\Studies\Nov\Nov115\Analysis\Prod\Progs\FTY_Dec2014_Tab_1.SAS status=FINAL
Date/time of run: 16DEC14 9:06 Page 8 of 18

Table 1-16L
Number (%) of patients with adverse events during core period by primary system organ class, and preferred term
FTY720 0.5 mg compared to interferon
CFTY720D2302 Safety population (Patients with rapidly progressing RRMS)

System Organ Class Preferred Term	Fingolimod 0,5mg (N=56)	IFN-beta-1a i.m. (N=65)	OR [95% CI]	p-value	RD (%) [95% CI]	p-value
Chest pain	0 (0,0)	1 (1,5)			-1,5 [-4,5; 1,5]	0,3136
Chills	0 (0,0)	2 (3,1)			-3,1 [-7,3; 1,1]	0,1509
Feeling cold	0 (0,0)	1 (1,5)			-1,5 [-4,5; 1,5]	0,3136
Feeling hot	0 (0,0)	1 (1,5)			-1,5 [-4,5; 1,5]	0,3136
Hyperthermia	0 (0,0)	1 (1,5)			-1,5 [-4,5; 1,5]	0,3136
Injection site erythema	0 (0,0)	1 (1,5)			-1,5 [-4,5; 1,5]	0,3136
Injection site haematoma	0 (0,0)	2 (3,1)			-3,1 [-7,3; 1,1]	0,1509
Injection site pruritus	0 (0,0)	1 (1,5)			-1,5 [-4,5; 1,5]	0,3136
Malaise	0 (0,0)	1 (1,5)			-1,5 [-4,5; 1,5]	0,3136
Pain	0 (0,0)	2 (3,1)			-3,1 [-7,3; 1,1]	0,1509
Investigations	12 (21,4)	5 (7,7)	3,27 [1,07; 9,96]	0,0369	13,7 [1,2; 26,3]	0,0319
Alanine aminotransferase increased	3 (5,4)	0 (0,0)			5,4 [-0,5; 11,3]	0,0750
Blood cholesterol increased	2 (3,6)	0 (0,0)			3,6 [-1,3; 8,4]	0,1498
Blood pressure increased	2 (3,6)	1 (1,5)	2,37 [0,21; 26,86]	0,4859	2,0 [-3,7; 7,7]	0,4851
Aspartate aminotransferase increased	1 (1,8)	0 (0,0)			1,8 [-1,7; 5,3]	0,3130

A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment.
A subject with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
Sort order descending frequency for Primary system organ class and for Preferred term in the FTY720 0.5 mg column.
SOURCE: X:\Numerus\Studies\Nov\Nov115\Analysis\Prod\Progs\FTY_Dec2014_Tab_1.SAS status=FINAL
Date/time of run: 16DEC14 9:06 Page 9 of 18

Table 1-16L
Number (%) of patients with adverse events during core period by primary system organ class, and preferred term
FTY720 0.5 mg compared to interferon
CFTY720D2302 Safety population (Patients with rapidly progressing RRMS)

System Organ Class Preferred Term	Fingolimod 0,5mg (N=56)	IFN-beta-1a i.m. (N=65)	RR [95% CI]	p-value
Chest pain	0 (0,0)	1 (1,5)	0,39 [0,02; 9,29]	0,5575
Chills	0 (0,0)	2 (3,1)	0,23 [0,01; 4,72]	0,3417
Feeling cold	0 (0,0)	1 (1,5)	0,39 [0,02; 9,29]	0,5575
Feeling hot	0 (0,0)	1 (1,5)	0,39 [0,02; 9,29]	0,5575
Hyperthermia	0 (0,0)	1 (1,5)	0,39 [0,02; 9,29]	0,5575
Injection site erythema	0 (0,0)	1 (1,5)	0,39 [0,02; 9,29]	0,5575
Injection site haematoma	0 (0,0)	2 (3,1)	0,23 [0,01; 4,72]	0,3417
Injection site pruritus	0 (0,0)	1 (1,5)	0,39 [0,02; 9,29]	0,5575
Malaise	0 (0,0)	1 (1,5)	0,39 [0,02; 9,29]	0,5575
Pain	0 (0,0)	2 (3,1)	0,23 [0,01; 4,72]	0,3417
Investigations	12 (21,4)	5 (7,7)	2,79 [1,05; 7,42]	0,0405
Alanine aminotransferase increased	3 (5,4)	0 (0,0)	8,11 [0,43;153,62]	0,1633
Blood cholesterol increased	2 (3,6)	0 (0,0)	5,79 [0,28;118,12]	0,2537
Blood pressure increased	2 (3,6)	1 (1,5)	2,32 [0,22; 24,93]	0,4868
Aspartate aminotransferase increased	1 (1,8)	0 (0,0)	3,47 [0,14; 83,61]	0,4429

A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment.
A subject with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
Sort order descending frequency for Primary system organ class and for Preferred term in the FTY720 0.5 mg column.
SOURCE: X:\Numerus\Studies\Nov\Nov115\Analysis\Prod\Progs\FTY_Dec2014_Tab_1.SAS status=FINAL
Date/time of run: 16DEC14 9:06 Page 9 of 18

Table 1-16L
Number (%) of patients with adverse events during core period by primary system organ class, and preferred term
FTY720 0.5 mg compared to interferon
CFTY720D2302 Safety population (Patients with rapidly progressing RRMS)

System Organ Class Preferred Term	Fingolimod 0,5mg (N=56)	IFN-beta-1a i.m. (N=65)	OR [95% CI]	p-value	RD (%) [95% CI]	p-value
Carbon monoxide diffusing capacity decreased	1 (1,8)	0 (0,0)			1,8 [-1,7; 5,3]	0,3130
Electrocardiogram ST segment elevation	1 (1,8)	0 (0,0)			1,8 [-1,7; 5,3]	0,3130
Gamma-glutamyltransferase increased	1 (1,8)	0 (0,0)			1,8 [-1,7; 5,3]	0,3130
Hepatic enzyme abnormal	1 (1,8)	0 (0,0)			1,8 [-1,7; 5,3]	0,3130
Hepatic enzyme increased	1 (1,8)	1 (1,5)	1,16 [0,07; 19,04]	0,9154	0,2 [-4,3; 4,8]	0,9157
Liver function test abnormal	1 (1,8)	0 (0,0)			1,8 [-1,7; 5,3]	0,3130
Neutrophil count increased	1 (1,8)	0 (0,0)			1,8 [-1,7; 5,3]	0,3130
Pulmonary function test abnormal	1 (1,8)	0 (0,0)			1,8 [-1,7; 5,3]	0,3130
Transaminases increased	1 (1,8)	0 (0,0)			1,8 [-1,7; 5,3]	0,3130
White blood cell count increased	1 (1,8)	0 (0,0)			1,8 [-1,7; 5,3]	0,3130
Blood amylase increased	0 (0,0)	1 (1,5)			-1,5 [-4,5; 1,5]	0,3136
Blood triglycerides increased	0 (0,0)	1 (1,5)			-1,5 [-4,5; 1,5]	0,3136
Weight decreased	0 (0,0)	1 (1,5)			-1,5 [-4,5; 1,5]	0,3136
Psychiatric disorders	12 (21,4)	12 (18,5)	1,20 [0,49; 2,95]	0,6834	3,0 [-11,3; 17,3]	0,6842
Insomnia	4 (7,1)	4 (6,2)	1,17 [0,28; 4,92]	0,8273	1,0 [-7,9; 9,9]	0,8280

A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment.
A subject with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
Sort order descending frequency for Primary system organ class and for Preferred term in the FTY720 0.5 mg column.
SOURCE: X:\Numerus\Studies\Nov\Nov115\Analysis\Prod\Progs\FTY_Dec2014_Tab_1.SAS status=FINAL
Date/time of run: 16DEC14 9:06 Page 10 of 18

Table 1-16L
Number (%) of patients with adverse events during core period by primary system organ class, and preferred term
FTY720 0.5 mg compared to interferon
CFTY720D2302 Safety population (Patients with rapidly progressing RRMS)

System Organ Class Preferred Term	Fingolimod 0,5mg (N=56)	IFN-beta-1a i.m. (N=65)	RR [95% CI]	p-value
Carbon monoxide diffusing capacity decreased	1 (1,8)	0 (0,0)	3,47 [0,14; 83,61]	0,4429
Electrocardiogram ST segment elevation	1 (1,8)	0 (0,0)	3,47 [0,14; 83,61]	0,4429
Gamma-glutamyltransferase increased	1 (1,8)	0 (0,0)	3,47 [0,14; 83,61]	0,4429
Hepatic enzyme abnormal	1 (1,8)	0 (0,0)	3,47 [0,14; 83,61]	0,4429
Hepatic enzyme increased	1 (1,8)	1 (1,5)	1,16 [0,07; 18,13]	0,9154
Liver function test abnormal	1 (1,8)	0 (0,0)	3,47 [0,14; 83,61]	0,4429
Neutrophil count increased	1 (1,8)	0 (0,0)	3,47 [0,14; 83,61]	0,4429
Pulmonary function test abnormal	1 (1,8)	0 (0,0)	3,47 [0,14; 83,61]	0,4429
Transaminases increased	1 (1,8)	0 (0,0)	3,47 [0,14; 83,61]	0,4429
White blood cell count increased	1 (1,8)	0 (0,0)	3,47 [0,14; 83,61]	0,4429
Blood amylase increased	0 (0,0)	1 (1,5)	0,39 [0,02; 9,29]	0,5575
Blood triglycerides increased	0 (0,0)	1 (1,5)	0,39 [0,02; 9,29]	0,5575
Weight decreased	0 (0,0)	1 (1,5)	0,39 [0,02; 9,29]	0,5575
Psychiatric disorders	12 (21,4)	12 (18,5)	1,16 [0,57; 2,37]	0,6833
Insomnia	4 (7,1)	4 (6,2)	1,16 [0,30; 4,43]	0,8273

A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment.
A subject with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
Sort order descending frequency for Primary system organ class and for Preferred term in the FTY720 0.5 mg column.
SOURCE: X:\Numerus\Studies\Nov\Nov115\Analysis\Prod\Progs\FTY_Dec2014_Tab_1.SAS status=FINAL
Date/time of run: 16DEC14 9:06 Page 10 of 18

Table 1-16L
Number (%) of patients with adverse events during core period by primary system organ class, and preferred term
FTY720 0.5 mg compared to interferon
CFTY720D2302 Safety population (Patients with rapidly progressing RRMS)

System Organ Class Preferred Term	Fingolimod 0,5mg (N=56)	IFN-beta-1a i.m. (N=65)	OR [95% CI]	p-value	RD (%) [95% CI]	p-value
Anxiety	3 (5,4)	2 (3,1)	1,78 [0,29; 11,07]	0,5348	2,3 [-5,0; 9,5]	0,5370
Depression	3 (5,4)	4 (6,2)	0,86 [0,18; 4,03]	0,8516	-0,8 [-9,1; 7,5]	0,8508
Anticipatory anxiety	1 (1,8)	0 (0,0)			1,8 [-1,7; 5,3]	0,3130
Mood altered	1 (1,8)	0 (0,0)			1,8 [-1,7; 5,3]	0,3130
Mood swings	1 (1,8)	0 (0,0)			1,8 [-1,7; 5,3]	0,3130
Confusional state	0 (0,0)	1 (1,5)			-1,5 [-4,5; 1,5]	0,3136
Libido decreased	0 (0,0)	1 (1,5)			-1,5 [-4,5; 1,5]	0,3136
Panic attack	0 (0,0)	1 (1,5)			-1,5 [-4,5; 1,5]	0,3136
Suicidal ideation	0 (0,0)	1 (1,5)			-1,5 [-4,5; 1,5]	0,3136
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	12 (21,4)	9 (13,8)	1,70 [0,66; 4,39]	0,2753	7,6 [-6,1; 21,2]	0,2758
Cough	5 (8,9)	1 (1,5)	6,27 [0,71; 55,41]	0,0985	7,4 [-0,7; 15,4]	0,0718
Oropharyngeal pain	3 (5,4)	3 (4,6)	1,17 [0,23; 6,04]	0,8515	0,7 [-7,1; 8,5]	0,8521
Dyspnoea	2 (3,6)	0 (0,0)			3,6 [-1,3; 8,4]	0,1498
Epistaxis	1 (1,8)	1 (1,5)	1,16 [0,07; 19,04]	0,9154	0,2 [-4,3; 4,8]	0,9157
Productive cough	1 (1,8)	0 (0,0)			1,8 [-1,7; 5,3]	0,3130

A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment.
A subject with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
Sort order descending frequency for Primary system organ class and for Preferred term in the FTY720 0.5 mg column.
SOURCE: X:\Numerus\Studies\Nov\Nov115\Analysis\Prod\Progs\FTY_Dec2014_Tab_1.SAS status=FINAL
Date/time of run: 16DEC14 9:06 Page 11 of 18

Table 1-16L
Number (%) of patients with adverse events during core period by primary system organ class, and preferred term
FTY720 0.5 mg compared to interferon
CFTY720D2302 Safety population (Patients with rapidly progressing RRMS)

System Organ Class Preferred Term	Fingolimod 0,5mg (N=56)	IFN-beta-1a i.m. (N=65)	RR [95% CI]	p-value
Anxiety	3 (5,4)	2 (3,1)	1,74 [0,30; 10,05]	0,5353
Depression	3 (5,4)	4 (6,2)	0,87 [0,20; 3,72]	0,8517
Anticipatory anxiety	1 (1,8)	0 (0,0)	3,47 [0,14; 83,61]	0,4429
Mood altered	1 (1,8)	0 (0,0)	3,47 [0,14; 83,61]	0,4429
Mood swings	1 (1,8)	0 (0,0)	3,47 [0,14; 83,61]	0,4429
Confusional state	0 (0,0)	1 (1,5)	0,39 [0,02; 9,29]	0,5575
Libido decreased	0 (0,0)	1 (1,5)	0,39 [0,02; 9,29]	0,5575
Panic attack	0 (0,0)	1 (1,5)	0,39 [0,02; 9,29]	0,5575
Suicidal ideation	0 (0,0)	1 (1,5)	0,39 [0,02; 9,29]	0,5575
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	12 (21,4)	9 (13,8)	1,55 [0,70; 3,40]	0,2767
Cough	5 (8,9)	1 (1,5)	5,80 [0,70; 48,21]	0,1035
Oropharyngeal pain	3 (5,4)	3 (4,6)	1,16 [0,24; 5,52]	0,8515
Dyspnoea	2 (3,6)	0 (0,0)	5,79 [0,28;118,12]	0,2537
Epistaxis	1 (1,8)	1 (1,5)	1,16 [0,07; 18,13]	0,9154
Productive cough	1 (1,8)	0 (0,0)	3,47 [0,14; 83,61]	0,4429

A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment.
A subject with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
Sort order descending frequency for Primary system organ class and for Preferred term in the FTY720 0.5 mg column.
SOURCE: X:\Numerus\Studies\Nov\Nov115\Analysis\Prod\Progs\FTY_Dec2014_Tab_1.SAS status=FINAL
Date/time of run: 16DEC14 9:06 Page 11 of 18

Table 1-16L
Number (%) of patients with adverse events during core period by primary system organ class, and preferred term
FTY720 0.5 mg compared to interferon
CFTY720D2302 Safety population (Patients with rapidly progressing RRMS)

System Organ Class Preferred Term	Fingolimod 0,5mg (N=56)	IFN-beta-1a i.m. (N=65)	OR [95% CI]	p-value	RD (%) [95% CI]	p-value
Rhinitis allergic	1 (1,8)	0 (0,0)			1,8 [-1,7; 5,3]	0,3130
Asthma	0 (0,0)	1 (1,5)			-1,5 [-4,5; 1,5]	0,3136
Nasal congestion	0 (0,0)	1 (1,5)			-1,5 [-4,5; 1,5]	0,3136
Pharyngeal erythema	0 (0,0)	1 (1,5)			-1,5 [-4,5; 1,5]	0,3136
Sinus congestion	0 (0,0)	1 (1,5)			-1,5 [-4,5; 1,5]	0,3136
Skin and subcutaneous tissue disorders	10 (17,9)	13 (20,0)	0,87 [0,35; 2,17]	0,7646	-2,1 [-16,1; 11,8]	0,7637
Eczema	2 (3,6)	0 (0,0)			3,6 [-1,3; 8,4]	0,1498
Alopecia	1 (1,8)	2 (3,1)	0,57 [0,05; 6,49]	0,6527	-1,3 [-6,7; 4,2]	0,6421
Dermal cyst	1 (1,8)	0 (0,0)			1,8 [-1,7; 5,3]	0,3130
Dermatitis	1 (1,8)	0 (0,0)			1,8 [-1,7; 5,3]	0,3130
Dry skin	1 (1,8)	1 (1,5)	1,16 [0,07; 19,04]	0,9154	0,2 [-4,3; 4,8]	0,9157
Night sweats	1 (1,8)	1 (1,5)	1,16 [0,07; 19,04]	0,9154	0,2 [-4,3; 4,8]	0,9157
Photosensitivity reaction	1 (1,8)	0 (0,0)			1,8 [-1,7; 5,3]	0,3130
Pruritus	1 (1,8)	0 (0,0)			1,8 [-1,7; 5,3]	0,3130
Psoriasis	1 (1,8)	0 (0,0)			1,8 [-1,7; 5,3]	0,3130

A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment.
A subject with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
Sort order descending frequency for Primary system organ class and for Preferred term in the FTY720 0.5 mg column.
SOURCE: X:\Numerus\Studies\Nov\Nov115\Analysis\Prod\Progs\FTY_Dec2014_Tab_1.SAS status=FINAL
Date/time of run: 16DEC14 9:06 Page 12 of 18

Table 1-16L
Number (%) of patients with adverse events during core period by primary system organ class, and preferred term
FTY720 0.5 mg compared to interferon
CFTY720D2302 Safety population (Patients with rapidly progressing RRMS)

System Organ Class Preferred Term	Fingolimod 0,5mg (N=56)	IFN-beta-1a i.m. (N=65)	RR [95% CI]	p-value
Rhinitis allergic	1 (1,8)	0 (0,0)	3,47 [0,14; 83,61]	0,4429
Asthma	0 (0,0)	1 (1,5)	0,39 [0,02; 9,29]	0,5575
Nasal congestion	0 (0,0)	1 (1,5)	0,39 [0,02; 9,29]	0,5575
Pharyngeal erythema	0 (0,0)	1 (1,5)	0,39 [0,02; 9,29]	0,5575
Sinus congestion	0 (0,0)	1 (1,5)	0,39 [0,02; 9,29]	0,5575
Skin and subcutaneous tissue disorders	10 (17,9)	13 (20,0)	0,89 [0,42; 1,88]	0,7650
Eczema	2 (3,6)	0 (0,0)	5,79 [0,28;118,12]	0,2537
Alopecia	1 (1,8)	2 (3,1)	0,58 [0,05; 6,23]	0,6532
Dermal cyst	1 (1,8)	0 (0,0)	3,47 [0,14; 83,61]	0,4429
Dermatitis	1 (1,8)	0 (0,0)	3,47 [0,14; 83,61]	0,4429
Dry skin	1 (1,8)	1 (1,5)	1,16 [0,07; 18,13]	0,9154
Night sweats	1 (1,8)	1 (1,5)	1,16 [0,07; 18,13]	0,9154
Photosensitivity reaction	1 (1,8)	0 (0,0)	3,47 [0,14; 83,61]	0,4429
Pruritus	1 (1,8)	0 (0,0)	3,47 [0,14; 83,61]	0,4429
Psoriasis	1 (1,8)	0 (0,0)	3,47 [0,14; 83,61]	0,4429

A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment.
A subject with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
Sort order descending frequency for Primary system organ class and for Preferred term in the FTY720 0.5 mg column.
SOURCE: X:\Numerus\Studies\Nov\Nov115\Analysis\Prod\Progs\FTY_Dec2014_Tab_1.SAS status=FINAL
Date/time of run: 16DEC14 9:06 Page 12 of 18

Table 1-16L
Number (%) of patients with adverse events during core period by primary system organ class, and preferred term
FTY720 0.5 mg compared to interferon
CFTY720D2302 Safety population (Patients with rapidly progressing RRMS)

System Organ Class Preferred Term	Fingolimod 0,5mg (N=56)	IFN-beta-1a i.m. (N=65)	OR [95% CI]	p-value	RD (%) [95% CI]	p-value
Acne	0 (0,0)	2 (3,1)			-3,1 [-7,3; 1,1]	0,1509
Dermatitis contact	0 (0,0)	1 (1,5)			-1,5 [-4,5; 1,5]	0,3136
Erythema	0 (0,0)	1 (1,5)			-1,5 [-4,5; 1,5]	0,3136
Increased tendency to bruise	0 (0,0)	1 (1,5)			-1,5 [-4,5; 1,5]	0,3136
Pruritus generalised	0 (0,0)	1 (1,5)			-1,5 [-4,5; 1,5]	0,3136
Rash	0 (0,0)	2 (3,1)			-3,1 [-7,3; 1,1]	0,1509
Skin lesion	0 (0,0)	1 (1,5)			-1,5 [-4,5; 1,5]	0,3136
Urticaria	0 (0,0)	1 (1,5)			-1,5 [-4,5; 1,5]	0,3136
Eye disorders	8 (14,3)	9 (13,8)	1,04 [0,37; 2,90]	0,9446	0,4 [-12,0; 12,9]	0,9447
Accommodation disorder	1 (1,8)	0 (0,0)			1,8 [-1,7; 5,3]	0,3130
Chalazion	1 (1,8)	0 (0,0)			1,8 [-1,7; 5,3]	0,3130
Conjunctivitis	1 (1,8)	1 (1,5)	1,16 [0,07; 19,04]	0,9154	0,2 [-4,3; 4,8]	0,9157
Dry eye	1 (1,8)	1 (1,5)	1,16 [0,07; 19,04]	0,9154	0,2 [-4,3; 4,8]	0,9157
Eye discharge	1 (1,8)	0 (0,0)			1,8 [-1,7; 5,3]	0,3130
Eye pain	1 (1,8)	1 (1,5)	1,16 [0,07; 19,04]	0,9154	0,2 [-4,3; 4,8]	0,9157

A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment.
A subject with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
Sort order descending frequency for Primary system organ class and for Preferred term in the FTY720 0.5 mg column.
SOURCE: X:\Numerus\Studies\Nov\Nov115\Analysis\Prod\Progs\FTY_Dec2014_Tab_1.SAS status=FINAL
Date/time of run: 16DEC14 9:06 Page 13 of 18

Table 1-16L
Number (%) of patients with adverse events during core period by primary system organ class, and preferred term
FTY720 0.5 mg compared to interferon
CFTY720D2302 Safety population (Patients with rapidly progressing RRMS)

System Organ Class Preferred Term	Fingolimod 0,5mg (N=56)	IFN-beta-1a i.m. (N=65)	RR [95% CI]	p-value
Acne	0 (0,0)	2 (3,1)	0,23 [0,01; 4,72]	0,3417
Dermatitis contact	0 (0,0)	1 (1,5)	0,39 [0,02; 9,29]	0,5575
Erythema	0 (0,0)	1 (1,5)	0,39 [0,02; 9,29]	0,5575
Increased tendency to bruise	0 (0,0)	1 (1,5)	0,39 [0,02; 9,29]	0,5575
Pruritus generalised	0 (0,0)	1 (1,5)	0,39 [0,02; 9,29]	0,5575
Rash	0 (0,0)	2 (3,1)	0,23 [0,01; 4,72]	0,3417
Skin lesion	0 (0,0)	1 (1,5)	0,39 [0,02; 9,29]	0,5575
Urticaria	0 (0,0)	1 (1,5)	0,39 [0,02; 9,29]	0,5575
Eye disorders	8 (14,3)	9 (13,8)	1,03 [0,43; 2,49]	0,9447
Accommodation disorder	1 (1,8)	0 (0,0)	3,47 [0,14; 83,61]	0,4429
Chalazion	1 (1,8)	0 (0,0)	3,47 [0,14; 83,61]	0,4429
Conjunctivitis	1 (1,8)	1 (1,5)	1,16 [0,07; 18,13]	0,9154
Dry eye	1 (1,8)	1 (1,5)	1,16 [0,07; 18,13]	0,9154
Eye discharge	1 (1,8)	0 (0,0)	3,47 [0,14; 83,61]	0,4429
Eye pain	1 (1,8)	1 (1,5)	1,16 [0,07; 18,13]	0,9154

A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment.
A subject with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
Sort order descending frequency for Primary system organ class and for Preferred term in the FTY720 0.5 mg column.
SOURCE: X:\Numerus\Studies\Nov\Nov115\Analysis\Prod\Progs\FTY_Dec2014_Tab_1.SAS status=FINAL
Date/time of run: 16DEC14 9:06 Page 13 of 18

Table 1-16L
Number (%) of patients with adverse events during core period by primary system organ class, and preferred term
FTY720 0.5 mg compared to interferon
CFTY720D2302 Safety population (Patients with rapidly progressing RRMS)

System Organ Class Preferred Term	Fingolimod 0,5mg (N=56)	IFN-beta-1a i.m. (N=65)	OR [95% CI]	p-value	RD (%) [95% CI]	p-value
Photopsia	1 (1,8)	0 (0,0)			1,8 [-1,7; 5,3]	0,3130
Presbyopia	1 (1,8)	0 (0,0)			1,8 [-1,7; 5,3]	0,3130
Cataract cortical	0 (0,0)	1 (1,5)			-1,5 [-4,5; 1,5]	0,3136
Halo vision	0 (0,0)	1 (1,5)			-1,5 [-4,5; 1,5]	0,3136
Myodesopsia	0 (0,0)	1 (1,5)			-1,5 [-4,5; 1,5]	0,3136
Ocular hyperaemia	0 (0,0)	1 (1,5)			-1,5 [-4,5; 1,5]	0,3136
Optic atrophy	0 (0,0)	1 (1,5)			-1,5 [-4,5; 1,5]	0,3136
Scotoma	0 (0,0)	1 (1,5)			-1,5 [-4,5; 1,5]	0,3136
Visual acuity reduced	0 (0,0)	1 (1,5)			-1,5 [-4,5; 1,5]	0,3136
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	7 (12,5)	2 (3,1)	4,50 [0,89; 22,63]	0,0680	9,4 [-0,2; 19,0]	0,0550
Melanocytic naevus	2 (3,6)	1 (1,5)	2,37 [0,21; 26,86]	0,4859	2,0 [-3,7; 7,7]	0,4851
Paranasal sinus benign neoplasm	2 (3,6)	0 (0,0)			3,6 [-1,3; 8,4]	0,1498
Fibrous histiocytoma	1 (1,8)	0 (0,0)			1,8 [-1,7; 5,3]	0,3130
Haemangioma of skin	1 (1,8)	0 (0,0)			1,8 [-1,7; 5,3]	0,3130
Malignant melanoma in situ	1 (1,8)	0 (0,0)			1,8 [-1,7; 5,3]	0,3130

A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment.
A subject with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
Sort order descending frequency for Primary system organ class and for Preferred term in the FTY720 0.5 mg column.
SOURCE: X:\Numerus\Studies\Nov\Nov115\Analysis\Prod\Progs\FTY_Dec2014_Tab_1.SAS status=FINAL
Date/time of run: 16DEC14 9:06 Page 14 of 18

Table 1-16L
Number (%) of patients with adverse events during core period by primary system organ class, and preferred term
FTY720 0.5 mg compared to interferon
CFTY720D2302 Safety population (Patients with rapidly progressing RRMS)

System Organ Class Preferred Term	Fingolimod 0,5mg (N=56)	IFN-beta-1a i.m. (N=65)	RR [95% CI]	p-value
Photopsia	1 (1,8)	0 (0,0)	3,47 [0,14; 83,61]	0,4429
Presbyopia	1 (1,8)	0 (0,0)	3,47 [0,14; 83,61]	0,4429
Cataract cortical	0 (0,0)	1 (1,5)	0,39 [0,02; 9,29]	0,5575
Halo vision	0 (0,0)	1 (1,5)	0,39 [0,02; 9,29]	0,5575
Myodesopsia	0 (0,0)	1 (1,5)	0,39 [0,02; 9,29]	0,5575
Ocular hyperaemia	0 (0,0)	1 (1,5)	0,39 [0,02; 9,29]	0,5575
Optic atrophy	0 (0,0)	1 (1,5)	0,39 [0,02; 9,29]	0,5575
Scotoma	0 (0,0)	1 (1,5)	0,39 [0,02; 9,29]	0,5575
Visual acuity reduced	0 (0,0)	1 (1,5)	0,39 [0,02; 9,29]	0,5575
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	7 (12,5)	2 (3,1)	4,06 [0,88; 18,77]	0,0726
Melanocytic naevus	2 (3,6)	1 (1,5)	2,32 [0,22; 24,93]	0,4868
Paranasal sinus benign neoplasm	2 (3,6)	0 (0,0)	5,79 [0,28;118,12]	0,2537
Fibrous histiocytoma	1 (1,8)	0 (0,0)	3,47 [0,14; 83,61]	0,4429
Haemangioma of skin	1 (1,8)	0 (0,0)	3,47 [0,14; 83,61]	0,4429
Malignant melanoma in situ	1 (1,8)	0 (0,0)	3,47 [0,14; 83,61]	0,4429

A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment.
A subject with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
Sort order descending frequency for Primary system organ class and for Preferred term in the FTY720 0.5 mg column.
SOURCE: X:\Numerus\Studies\Nov\Nov115\Analysis\Prod\Progs\FTY_Dec2014_Tab_1.SAS status=FINAL
Date/time of run: 16DEC14 9:06 Page 14 of 18

Table 1-16L
Number (%) of patients with adverse events during core period by primary system organ class, and preferred term
FTY720 0.5 mg compared to interferon
CFTY720D2302 Safety population (Patients with rapidly progressing RRMS)

System Organ Class Preferred Term	Fingolimod 0,5mg (N=56)	IFN-beta-1a i.m. (N=65)	OR [95% CI]	p-value	RD (%) [95% CI]	p-value
Ovarian neoplasm	1 (1,8)	0 (0,0)			1,8 [-1,7; 5,3]	0,3130
Benign neoplasm	0 (0,0)	1 (1,5)			-1,5 [-4,5; 1,5]	0,3136
Benign neoplasm of skin	0 (0,0)	1 (1,5)			-1,5 [-4,5; 1,5]	0,3136
Reproductive system and breast disorders	4 (7,1)	2 (3,1)	2,42 [0,43; 13,76]	0,3179	4,1 [-3,9; 12,0]	0,3158
Amenorrhoea	1 (1,8)	0 (0,0)			1,8 [-1,7; 5,3]	0,3130
Breast enlargement	1 (1,8)	0 (0,0)			1,8 [-1,7; 5,3]	0,3130
Cervical dysplasia	1 (1,8)	0 (0,0)			1,8 [-1,7; 5,3]	0,3130
Menstruation irregular	1 (1,8)	1 (1,5)	1,16 [0,07; 19,04]	0,9154	0,2 [-4,3; 4,8]	0,9157
Menometrorrhagia	0 (0,0)	1 (1,5)			-1,5 [-4,5; 1,5]	0,3136
Ear and labyrinth disorders	3 (5,4)	4 (6,2)	0,86 [0,18; 4,03]	0,8516	-0,8 [-9,1; 7,5]	0,8508
Vertigo	2 (3,6)	1 (1,5)	2,37 [0,21; 26,86]	0,4859	2,0 [-3,7; 7,7]	0,4851
Tinnitus	1 (1,8)	1 (1,5)	1,16 [0,07; 19,04]	0,9154	0,2 [-4,3; 4,8]	0,9157
Ear pain	0 (0,0)	1 (1,5)			-1,5 [-4,5; 1,5]	0,3136
Otosalpingitis	0 (0,0)	1 (1,5)			-1,5 [-4,5; 1,5]	0,3136
Vertigo positional	0 (0,0)	1 (1,5)			-1,5 [-4,5; 1,5]	0,3136

A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment.
A subject with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
Sort order descending frequency for Primary system organ class and for Preferred term in the FTY720 0.5 mg column.
SOURCE: X:\Numerus\Studies\Nov\Nov115\Analysis\Prod\Progs\FTY_Dec2014_Tab_1.SAS status=FINAL
Date/time of run: 16DEC14 9:06 Page 15 of 18

Table 1-16L
Number (%) of patients with adverse events during core period by primary system organ class, and preferred term
FTY720 0.5 mg compared to interferon
CFTY720D2302 Safety population (Patients with rapidly progressing RRMS)

System Organ Class Preferred Term	Fingolimod 0,5mg (N=56)	IFN-beta-1a i.m. (N=65)	RR [95% CI]	p-value
Ovarian neoplasm	1 (1,8)	0 (0,0)	3,47 [0,14; 83,61]	0,4429
Benign neoplasm	0 (0,0)	1 (1,5)	0,39 [0,02; 9,29]	0,5575
Benign neoplasm of skin	0 (0,0)	1 (1,5)	0,39 [0,02; 9,29]	0,5575
Reproductive system and breast disorders	4 (7,1)	2 (3,1)	2,32 [0,44; 12,20]	0,3199
Amenorrhoea	1 (1,8)	0 (0,0)	3,47 [0,14; 83,61]	0,4429
Breast enlargement	1 (1,8)	0 (0,0)	3,47 [0,14; 83,61]	0,4429
Cervical dysplasia	1 (1,8)	0 (0,0)	3,47 [0,14; 83,61]	0,4429
Menstruation irregular	1 (1,8)	1 (1,5)	1,16 [0,07; 18,13]	0,9154
Menometrorrhagia	0 (0,0)	1 (1,5)	0,39 [0,02; 9,29]	0,5575
Ear and labyrinth disorders	3 (5,4)	4 (6,2)	0,87 [0,20; 3,72]	0,8517
Vertigo	2 (3,6)	1 (1,5)	2,32 [0,22; 24,93]	0,4868
Tinnitus	1 (1,8)	1 (1,5)	1,16 [0,07; 18,13]	0,9154
Ear pain	0 (0,0)	1 (1,5)	0,39 [0,02; 9,29]	0,5575
Otosalpingitis	0 (0,0)	1 (1,5)	0,39 [0,02; 9,29]	0,5575
Vertigo positional	0 (0,0)	1 (1,5)	0,39 [0,02; 9,29]	0,5575

A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment.
A subject with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
Sort order descending frequency for Primary system organ class and for Preferred term in the FTY720 0.5 mg column.
SOURCE: X:\Numerus\Studies\Nov\Nov115\Analysis\Prod\Progs\FTY_Dec2014_Tab_1.SAS status=FINAL
Date/time of run: 16DEC14 9:06 Page 15 of 18

Table 1-16L
Number (%) of patients with adverse events during core period by primary system organ class, and preferred term
FTY720 0.5 mg compared to interferon
CFTY720D2302 Safety population (Patients with rapidly progressing RRMS)

System Organ Class Preferred Term	Fingolimod 0,5mg (N=56)	IFN-beta-1a i.m. (N=65)	OR [95% CI]	p-value	RD (%) [95% CI]	p-value
Renal and urinary disorders	3 (5,4)	2 (3,1)	1,78 [0,29; 11,07]	0,5348	2,3 [-5,0; 9,5]	0,5370
Chromaturia	1 (1,8)	0 (0,0)			1,8 [-1,7; 5,3]	0,3130
Cystitis haemorrhagic	1 (1,8)	0 (0,0)			1,8 [-1,7; 5,3]	0,3130
Pollakiuria	1 (1,8)	0 (0,0)			1,8 [-1,7; 5,3]	0,3130
Bladder disorder	0 (0,0)	1 (1,5)			-1,5 [-4,5; 1,5]	0,3136
Micturition urgency	0 (0,0)	1 (1,5)			-1,5 [-4,5; 1,5]	0,3136
Urinary incontinence	0 (0,0)	1 (1,5)			-1,5 [-4,5; 1,5]	0,3136
Urinary retention	0 (0,0)	1 (1,5)			-1,5 [-4,5; 1,5]	0,3136
Injury, poisoning and procedural complications	2 (3,6)	5 (7,7)	0,44 [0,08; 2,39]	0,3443	-4,1 [-12,2; 4,0]	0,3186
Epicondylitis	1 (1,8)	0 (0,0)			1,8 [-1,7; 5,3]	0,3130
Tendon rupture	1 (1,8)	0 (0,0)			1,8 [-1,7; 5,3]	0,3130
Fall	0 (0,0)	1 (1,5)			-1,5 [-4,5; 1,5]	0,3136
Ligament rupture	0 (0,0)	1 (1,5)			-1,5 [-4,5; 1,5]	0,3136
Meniscus lesion	0 (0,0)	1 (1,5)			-1,5 [-4,5; 1,5]	0,3136
Procedural pain	0 (0,0)	1 (1,5)			-1,5 [-4,5; 1,5]	0,3136

A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment.
A subject with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
Sort order descending frequency for Primary system organ class and for Preferred term in the FTY720 0.5 mg column.
SOURCE: X:\Numerus\Studies\Nov\Nov115\Analysis\Prod\Progs\FTY_Dec2014_Tab_1.SAS status=FINAL
Date/time of run: 16DEC14 9:06 Page 16 of 18

Table 1-16L
Number (%) of patients with adverse events during core period by primary system organ class, and preferred term
FTY720 0.5 mg compared to interferon
CFTY720D2302 Safety population (Patients with rapidly progressing RRMS)

System Organ Class Preferred Term	Fingolimod 0,5mg (N=56)	IFN-beta-1a i.m. (N=65)	RR [95% CI]	p-value
Renal and urinary disorders	3 (5,4)	2 (3,1)	1,74 [0,30; 10,05]	0,5353
Chromaturia	1 (1,8)	0 (0,0)	3,47 [0,14; 83,61]	0,4429
Cystitis haemorrhagic	1 (1,8)	0 (0,0)	3,47 [0,14; 83,61]	0,4429
Pollakiuria	1 (1,8)	0 (0,0)	3,47 [0,14; 83,61]	0,4429
Bladder disorder	0 (0,0)	1 (1,5)	0,39 [0,02; 9,29]	0,5575
Micturition urgency	0 (0,0)	1 (1,5)	0,39 [0,02; 9,29]	0,5575
Urinary incontinence	0 (0,0)	1 (1,5)	0,39 [0,02; 9,29]	0,5575
Urinary retention	0 (0,0)	1 (1,5)	0,39 [0,02; 9,29]	0,5575
Injury, poisoning and procedural complications	2 (3,6)	5 (7,7)	0,46 [0,09; 2,30]	0,3474
Epicondylitis	1 (1,8)	0 (0,0)	3,47 [0,14; 83,61]	0,4429
Tendon rupture	1 (1,8)	0 (0,0)	3,47 [0,14; 83,61]	0,4429
Fall	0 (0,0)	1 (1,5)	0,39 [0,02; 9,29]	0,5575
Ligament rupture	0 (0,0)	1 (1,5)	0,39 [0,02; 9,29]	0,5575
Meniscus lesion	0 (0,0)	1 (1,5)	0,39 [0,02; 9,29]	0,5575
Procedural pain	0 (0,0)	1 (1,5)	0,39 [0,02; 9,29]	0,5575

A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment.
A subject with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
Sort order descending frequency for Primary system organ class and for Preferred term in the FTY720 0.5 mg column.
SOURCE: X:\Numerus\Studies\Nov\Nov115\Analysis\Prod\Progs\FTY_Dec2014_Tab_1.SAS status=FINAL
Date/time of run: 16DEC14 9:06 Page 16 of 18

Table 1-16L
Number (%) of patients with adverse events during core period by primary system organ class, and preferred term
FTY720 0.5 mg compared to interferon
CFTY720D2302 Safety population (Patients with rapidly progressing RRMS)

System Organ Class Preferred Term	Fingolimod 0,5mg (N=56)	IFN-beta-1a i.m. (N=65)	OR [95% CI]	p-value	RD (%) [95% CI]	p-value
Skin laceration	0 (0,0)	1 (1,5)			-1,5 [-4,5; 1,5]	0,3136
Vaccination complication	0 (0,0)	1 (1,5)			-1,5 [-4,5; 1,5]	0,3136
Wound	0 (0,0)	1 (1,5)			-1,5 [-4,5; 1,5]	0,3136
Metabolism and nutrition disorders	2 (3,6)	3 (4,6)	0,77 [0,12; 4,75]	0,7742	-1,0 [-8,1; 6,0]	0,7715
Anorexia	1 (1,8)	1 (1,5)	1,16 [0,07; 19,04]	0,9154	0,2 [-4,3; 4,8]	0,9157
Dehydration	1 (1,8)	0 (0,0)			1,8 [-1,7; 5,3]	0,3130
Decreased appetite	0 (0,0)	1 (1,5)			-1,5 [-4,5; 1,5]	0,3136
Vitamin B complex deficiency	0 (0,0)	1 (1,5)			-1,5 [-4,5; 1,5]	0,3136
Blood and lymphatic system disorders	1 (1,8)	5 (7,7)	0,22 [0,02; 1,93]	0,1707	-5,9 [-13,3; 1,4]	0,1151
Leukopenia	1 (1,8)	0 (0,0)			1,8 [-1,7; 5,3]	0,3130
Lymphadenopathy	0 (0,0)	3 (4,6)			-4,6 [-9,7; 0,5]	0,0762
Macrocytosis	0 (0,0)	1 (1,5)			-1,5 [-4,5; 1,5]	0,3136
Neutropenia	0 (0,0)	1 (1,5)			-1,5 [-4,5; 1,5]	0,3136
Cardiac disorders	1 (1,8)	5 (7,7)	0,22 [0,02; 1,93]	0,1707	-5,9 [-13,3; 1,4]	0,1151
Supraventricular extrasystoles	1 (1,8)	0 (0,0)			1,8 [-1,7; 5,3]	0,3130

A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment.
A subject with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
Sort order descending frequency for Primary system organ class and for Preferred term in the FTY720 0.5 mg column.
SOURCE: X:\Numerus\Studies\Nov\Nov115\Analysis\Prod\Progs\FTY_Dec2014_Tab_1.SAS status=FINAL
Date/time of run: 16DEC14 9:06 Page 17 of 18

Table 1-16L
Number (%) of patients with adverse events during core period by primary system organ class, and preferred term
FTY720 0.5 mg compared to interferon
CFTY720D2302 Safety population (Patients with rapidly progressing RRMS)

System Organ Class Preferred Term	Fingolimod 0,5mg (N=56)	IFN-beta-1a i.m. (N=65)	RR [95% CI]	p-value
Skin laceration	0 (0,0)	1 (1,5)	0,39 [0,02; 9,29]	0,5575
Vaccination complication	0 (0,0)	1 (1,5)	0,39 [0,02; 9,29]	0,5575
Wound	0 (0,0)	1 (1,5)	0,39 [0,02; 9,29]	0,5575
Metabolism and nutrition disorders	2 (3,6)	3 (4,6)	0,77 [0,13; 4,47]	0,7744
Anorexia	1 (1,8)	1 (1,5)	1,16 [0,07; 18,13]	0,9154
Dehydration	1 (1,8)	0 (0,0)	3,47 [0,14; 83,61]	0,4429
Decreased appetite	0 (0,0)	1 (1,5)	0,39 [0,02; 9,29]	0,5575
Vitamin B complex deficiency	0 (0,0)	1 (1,5)	0,39 [0,02; 9,29]	0,5575
Blood and lymphatic system disorders	1 (1,8)	5 (7,7)	0,23 [0,03; 1,93]	0,1764
Leukopenia	1 (1,8)	0 (0,0)	3,47 [0,14; 83,61]	0,4429
Lymphadenopathy	0 (0,0)	3 (4,6)	0,17 [0,01; 3,14]	0,2306
Macrocytosis	0 (0,0)	1 (1,5)	0,39 [0,02; 9,29]	0,5575
Neutropenia	0 (0,0)	1 (1,5)	0,39 [0,02; 9,29]	0,5575
Cardiac disorders	1 (1,8)	5 (7,7)	0,23 [0,03; 1,93]	0,1764
Supraventricular extrasystoles	1 (1,8)	0 (0,0)	3,47 [0,14; 83,61]	0,4429

A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment.
A subject with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
Sort order descending frequency for Primary system organ class and for Preferred term in the FTY720 0.5 mg column.
SOURCE: X:\Numerus\Studies\Nov\Nov115\Analysis\Prod\Progs\FTY_Dec2014_Tab_1.SAS status=FINAL
Date/time of run: 16DEC14 9:06 Page 17 of 18

Table 1-16L
Number (%) of patients with adverse events during core period by primary system organ class, and preferred term
FTY720 0.5 mg compared to interferon
CFTY720D2302 Safety population (Patients with rapidly progressing RRMS)

System Organ Class Preferred Term	Fingolimod 0,5mg (N=56)	IFN-beta-1a i.m. (N=65)	OR [95% CI]	p-value	RD (%) [95% CI]	p-value
Palpitations	0 (0,0)	2 (3,1)			-3,1 [-7,3; 1,1]	0,1509
Tachycardia	0 (0,0)	2 (3,1)			-3,1 [-7,3; 1,1]	0,1509
Ventricular extrasystoles	0 (0,0)	1 (1,5)			-1,5 [-4,5; 1,5]	0,3136
Vascular disorders	1 (1,8)	2 (3,1)	0,57 [0,05; 6,49]	0,6527	-1,3 [-6,7; 4,2]	0,6421
Hypertension	1 (1,8)	2 (3,1)	0,57 [0,05; 6,49]	0,6527	-1,3 [-6,7; 4,2]	0,6421
Endocrine disorders	0 (0,0)	1 (1,5)			-1,5 [-4,5; 1,5]	0,3136
Hyperthyroidism	0 (0,0)	1 (1,5)			-1,5 [-4,5; 1,5]	0,3136
Hepatobiliary disorders	0 (0,0)	2 (3,1)			-3,1 [-7,3; 1,1]	0,1509
Cholelithiasis	0 (0,0)	1 (1,5)			-1,5 [-4,5; 1,5]	0,3136
Hepatic cyst	0 (0,0)	1 (1,5)			-1,5 [-4,5; 1,5]	0,3136

A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment.
A subject with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
Sort order descending frequency for Primary system organ class and for Preferred term in the FTY720 0.5 mg column.
SOURCE: X:\Numerus\Studies\Nov\Nov115\Analysis\Prod\Progs\FTY_Dec2014_Tab_1.SAS status=FINAL
Date/time of run: 16DEC14 9:06 Page 18 of 18

Table 1-16L
Number (%) of patients with adverse events during core period by primary system organ class, and preferred term
FTY720 0.5 mg compared to interferon
CFTY720D2302 Safety population (Patients with rapidly progressing RRMS)

System Organ Class Preferred Term	Fingolimod 0,5mg (N=56)	IFN-beta-1a i.m. (N=65)	RR [95% CI]	p-value
Palpitations	0 (0,0)	2 (3,1)	0,23 [0,01; 4,72]	0,3417
Tachycardia	0 (0,0)	2 (3,1)	0,23 [0,01; 4,72]	0,3417
Ventricular extrasystoles	0 (0,0)	1 (1,5)	0,39 [0,02; 9,29]	0,5575
Vascular disorders	1 (1,8)	2 (3,1)	0,58 [0,05; 6,23]	0,6532
Hypertension	1 (1,8)	2 (3,1)	0,58 [0,05; 6,23]	0,6532
Endocrine disorders	0 (0,0)	1 (1,5)	0,39 [0,02; 9,29]	0,5575
Hyperthyroidism	0 (0,0)	1 (1,5)	0,39 [0,02; 9,29]	0,5575
Hepatobiliary disorders	0 (0,0)	2 (3,1)	0,23 [0,01; 4,72]	0,3417
Cholelithiasis	0 (0,0)	1 (1,5)	0,39 [0,02; 9,29]	0,5575
Hepatic cyst	0 (0,0)	1 (1,5)	0,39 [0,02; 9,29]	0,5575

A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment.
A subject with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
Sort order descending frequency for Primary system organ class and for Preferred term in the FTY720 0.5 mg column.
SOURCE: X:\Numerus\Studies\Nov\Nov115\Analysis\Prod\Progs\FTY_Dec2014_Tab_1.SAS status=FINAL
Date/time of run: 16DEC14 9:06 Page 18 of 18