

**Alemtuzumab, Cladribin, Dimethylfumarat,
Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab,
Ofatumumab, Ozanimod, Ponesimod und
Teriflunomid zur Behandlung Erwachsener
mit hochaktiver schubförmig remittierender
multipler Sklerose**

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'ABSCHLUSSBERICHT' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

ABSCHLUSSBERICHT

Projekt: A20-60

Version: 1.0

Stand: 30.08.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1625

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Alemtuzumab, Cladribin, Dimethylfumarat, Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab, Ofatumumab, Ozanimod, Ponesimod und Teriflunomid zur Behandlung Erwachsener mit hochaktiver schubförmig remittierender multipler Sklerose

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

16.07.2020

Interne Projektnummer

A20-60

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt.

Für die Inhalte des Berichts ist allein das IQWiG verantwortlich.

Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Sachverständigen ein ausgefülltes „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Die Selbstangaben des externen Sachverständigen zur Offenlegung von Beziehungen sind in Kapitel A13 zusammenfassend dargestellt. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Externe Sachverständige

- Friedemann Paul, Experimental and Clinical Research Center (ECRC) – Kooperation mit dem Max Delbrück Zentrum (MDC) und Charité – Universitätsmedizin Berlin

Das IQWiG dankt dem externen Beteiligten für seine Mitarbeit am Projekt.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der Berichterstellung wurden Betroffene konsultiert.

An dem Betroffenenengespräch nahmen Nathalie Beßler, Ulf Blohm, André Kalesse, Elly Seeger und 3 weitere Personen teil.

Ziel des Betroffenenengesprächs war es, Informationen zu folgenden Themenbereichen zu erhalten: Auswirkungen der Erkrankung auf Leben und Alltag und der eigene Umgang damit, Wünsche an die Behandlung einschließlich Therapieziele sowie Erfahrungen und Sorgen in Bezug auf Behandlungen.

Das IQWiG dankt den Betroffenen für ihre Beteiligung an dem persönlichen Austausch. Die Betroffenen waren nicht in die eigentliche Berichterstellung eingebunden.

Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Michael Köhler
- Tatjana Hermanns
- Kirsten Janke
- Thomas Kaiser
- Michaela Florina Kerekes
- Sabine Ostlender
- Daniela Preukschat
- Christoph Schürmann
- Sibylle Sturtz

Schlagwörter

Alemtuzumab, Cladribin, Dimethylfumarat, Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab, Ofatumumab, Ozanimod, Ponesimod, Teriflunomid, Multiple Sklerose – Schubförmige Remittierende, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht

Keywords

Alemtuzumab, Cladribine, Dimethyl Fumarate, Fingolimod Hydrochloride, Natalizumab, Ocrelizumab, Ofatumumab, Ozanimod, Ponesimod, Teriflunomide, Multiple Sclerosis – Relapsing-Remitting, Benefit Assessment, Systematic Review

Kernaussage

Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

- die vergleichende Nutzenbewertung der Wirkstoffe Alemtuzumab, Cladribin, Dimethylfumarat, Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab, Ofatumumab, Ozanimod, Ponesimod und Teriflunomid untereinander

zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierender multipler Sklerose trotz vollständiger und angemessener Behandlung mit mindestens 1 krankheitsmodifizierenden Therapie. Die Bewertung erfolgt hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

Beim Vergleich des Nutzens sind aufgrund der hohen Individualität der Krankheitsverläufe verschiedene Therapiestrategien denkbar:

- Eskalation von einer Basistherapie (etwa Interferone oder Glatirameracetat) auf eine hochwirksamere Therapie (bspw. Fingolimod, Ocrelizumab)
- Deeskalation, also Aussetzen der Therapie oder Wechsel zu einer Basistherapie bei Fehlen von Krankheitsaktivität, nicht tolerierbaren Nebenwirkungen, geplanter Schwangerschaft oder hohem Alter
- Wechsel zu einer anderen Basis- bzw. Eskalationstherapie

Daraus ergeben sich folgende Fragestellungen:

Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung

Fragestellung	Vergleich
1	Eskalationstherapie vs. Basistherapie
2	Eskalationstherapie mit Möglichkeit der Deeskalation vs. Basistherapie
3	Eskalationstherapie vs. Eskalationstherapie mit Möglichkeit der Deeskalation
4	Vergleich verschiedener Wirkstoffe innerhalb einer Therapiestrategie

Fazit

Vergleich der Therapiestrategien Eskalationstherapie vs. Basistherapie (Fragestellung 1)

Für die Fragestellung 1 liegen nur für 1 Studie, in der eine Eskalationstherapie mit Alemtuzumab mit Interferon-beta 1a verglichen wird, aussagekräftige Daten vor. Entscheidend für die Fragestellung sind dabei Ergebnisse für die Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn von einer anderen Basistherapie auf Interferon-beta 1a wechselten. In der Gesamtschau aller Endpunkte, für die Ergebnisse vorliegen, zeigt sich für diese

Patientinnen und Patienten eine Überlegenheit der Eskalation auf Alemtuzumab gegenüber dem Wechsel auf die Basistherapie Interferon-beta 1a. Für weitere Eskalationstherapeutika sind auf Basis der vorliegenden Daten keine Aussagen möglich.

Fragestellungen zu Eskalationstherapien mit Möglichkeit der Deeskalation (Fragestellungen 2 und 3)

Für folgende Fragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung wurden keine relevanten Studien identifiziert:

- Fragestellung 2: Eskalationstherapie mit Möglichkeit der Deeskalation vs. Basistherapie
- Fragestellung 3: Eskalationstherapie vs. Eskalationstherapie mit Möglichkeit der Deeskalation

Für diese beiden versorgungsrelevanten Fragestellungen bleibt daher offen, ob sich für eine der genannten Therapiestrategien bzw. innerhalb einer der Therapiestrategien für einen der untersuchten Wirkstoffe ein Vorteil ergibt.

Vergleich verschiedener Wirkstoffe innerhalb einer Therapiestrategie (Fragestellung 4)

Der Vergleich verschiedener Wirkstoffe innerhalb einer Therapiestrategie war auf Basis der vorliegenden Daten nur für die Eskalationstherapie möglich. Innerhalb der Eskalationstherapie lagen Studiendaten zu den Wirkstoffen Alemtuzumab, Cladribin, Fingolimod, Ofatumumab, Ozanimod, Ponesimod und Teriflunomid vor. Für die Wirkstoffe Dimethylfumarat und Ocrelizumab wurden seitens der Hersteller keine Daten für die vorliegende Bewertung übermittelt. Für den Wirkstoff Natalizumab wurden keine relevanten Studien identifiziert.

Direkt vergleichende Studien lagen für die Wirkstoffe Ofatumumab und Ponesimod vor, jeweils im Vergleich mit Teriflunomid. Ein höherer oder geringerer Nutzen beziehungsweise Schaden ist auf Basis der vorliegenden Daten ausschließlich aus den direkten Vergleichen der Eskalationstherapien ableitbar. Für den überwiegenden Teil der weiteren Vergleiche fehlen Daten gänzlich oder wurden von den zuständigen Herstellern nicht übermittelt. Teilweise wurden relevante Endpunkte in einzelnen Studien nicht erhoben oder es zeigten sich keine Vor- oder Nachteile zwischen den untersuchten Wirkstoffen.

Für den Vergleich von Ofatumumab gegenüber Teriflunomid zeigen sich ausschließlich Hinweise zum Vorteil von Ofatumumab, und zwar in den Endpunkten bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate, Patientinnen und Patienten mit bestätigtem Schub), bestätigte Behinderungsprogression sowie Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse. Insgesamt ergibt sich ein Hinweis auf einen höheren Nutzen von Ofatumumab gegenüber Teriflunomid.

Für den Vergleich von Ponesimod gegenüber Teriflunomid zeigt sich einerseits ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen im Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate), andererseits ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Ponesimod im Endpunkt Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse. Beim Endpunkt Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse sind allerdings insgesamt nur wenige Ereignisse aufgetreten. In der Gesamtschau ergibt sich daher ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen von Ponesimod gegenüber Teriflunomid.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Kernaussage	iv
Tabellenverzeichnis	xiv
Abbildungsverzeichnis	xviii
Abkürzungsverzeichnis.....	xx
Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments.....	xxii
1 Hintergrund	1
2 Fragestellung	9
3 Methoden.....	10
4 Ergebnisse	13
4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	13
4.2 Vergleich verschiedener Wirkstoffe innerhalb einer Therapiestrategie (Fragestellung 4)	15
4.2.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien	15
4.2.2 Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte	20
4.2.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse	24
4.2.4 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten	24
4.2.5 Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse	42
4.3 Vergleich der Therapiestrategien Eskalationstherapie vs. Basistherapie (Fragestellung 1)	56
4.4 Fragestellungen zu Eskalationstherapien mit Möglichkeit der Deeskalation (Fragestellungen 2 und 3).....	57
5 Einordnung des Arbeitsergebnisses	58
6 Fazit.....	60
Details des Berichts.....	62
A1 Projektverlauf.....	62
A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts.....	62
A1.2 Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf	63
A2 Methodik gemäß Berichtsplan 2.1.....	68
A2.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	68
A2.1.1 Population.....	68
A2.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention	68
A2.1.3 Patientenrelevante Endpunkte	69

A2.1.4	Studientypen	70
A2.1.5	Studiendauer	70
A2.1.6	Publikationssprache.....	70
A2.1.7	Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss	71
A2.1.8	Vorgehen im Falle einer Zulassungsänderung im Projektverlauf	71
A2.1.9	Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen.....	71
A2.2	Informationsbeschaffung	72
A2.2.1	Informationsquellen	72
A2.2.2	Selektion relevanter Studien	73
A2.3	Informationsbewertung und Synthese	74
A2.3.1	Darstellung der Einzelstudien.....	74
A2.3.2	Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse	74
A2.3.3	Netzwerk-Metaanalysen	75
A2.3.4	Sensitivitätsanalysen	78
A2.3.5	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	79
A2.3.6	Aussagen zur Beleglage	79
A3	Details der Ergebnisse	81
A3.1	Umfassende Informationsbeschaffung	81
A3.1.1	Primäre Informationsquelle	81
A3.1.2	Informationsquellen zur Identifikation weiterer Studien	86
A3.1.2.1	Studienregister.....	86
A3.1.2.2	Bibliografische Datenbanken	89
A3.1.2.3	G-BA-Website und IQWiG-Website	91
A3.1.2.4	Anhörung	91
A3.1.2.5	Autorenanfragen.....	91
A3.1.3	Resultierender Studienpool.....	91
A3.1.4	Studien ohne berichtete Ergebnisse	96
A3.2	Vergleich verschiedener Wirkstoffe innerhalb einer Therapiestrategie (Fragestellung 4)	98
A3.2.1	Prüfung der Ähnlichkeitsannahme der Studien	99
A3.2.2	Übersicht der bewertungsrelevanten Endpunkte.....	107
A3.2.3	Übersicht der Ergebnisse der Prüfung der Homogenitäts- und Konsistenzannahme.....	123
A3.2.4	Endpunkt Gesamtmortalität.....	126
A3.2.5	Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate).....	126

A3.2.5.1	Überprüfung der methodischen Voraussetzungen für die NMA	126
A3.2.5.2	Verzerrungspotenzial und Konsequenzen für Beleglage	128
A3.2.5.3	Analysen für den Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate)	128
A3.2.6	Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe (Patientinnen und Patienten mit bestätigtem Schub)	133
A3.2.6.1	Überprüfung der methodischen Voraussetzungen für die NMA	133
A3.2.6.2	Verzerrungspotenzial und Konsequenzen für Beleglage	134
A3.2.6.3	Analysen für den Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe (Patientinnen und Patienten mit bestätigtem Schub)	134
A3.2.7	Endpunkt bestätigte Behinderungsprogression (Bestätigung nach mindestens 24 Wochen) anhand der EDSS	138
A3.2.7.1	Überprüfung der methodischen Voraussetzungen für die NMA	138
A3.2.7.2	Verzerrungspotenzial und Konsequenzen für Beleglage	139
A3.2.7.3	Analysen für den Endpunkt bestätigte Behinderungsprogression (Bestätigung nach mindestens 24 Wochen) anhand der EDSS	139
A3.2.8	Endpunkt Schweregrad der Behinderung anhand des MSFC einschließlich Endpunkt Gehfähigkeit anhand des T25FW	142
A3.2.8.1	Verzerrungspotenzial und Konsequenzen für Beleglage	144
A3.2.8.2	Analysen für die Endpunkte Schweregrad der Behinderung anhand des MSFC sowie Gehfähigkeit anhand des T25FW	144
A3.2.9	Endpunkt Sehstörungen	150
A3.2.10	Endpunkt Fatigue	151
A3.2.11	Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität	152
A3.2.11.1	Verzerrungspotenzial und Konsequenzen für Beleglage	153
A3.2.11.2	Analysen für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität	153
A3.2.12	Endpunkt SUEs	155
A3.2.12.1	Überprüfung der methodischen Voraussetzungen für die NMA	155
A3.2.12.2	Verzerrungspotenzial und Konsequenzen für Beleglage	156
A3.2.12.3	Analysen für den Endpunkt SUEs	156
A3.2.13	Endpunkt Abbruch wegen UEs	159
A3.2.13.1	Überprüfung der methodischen Voraussetzungen für die NMA	160
A3.2.13.2	Verzerrungspotenzial und Konsequenzen für Beleglage	161
A3.2.13.3	Analysen für den Endpunkt Abbruch wegen UEs	161
A3.2.14	Endpunkte zu spezifischen UEs	166
A3.2.15	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	167

A3.2.16	Vergleich verschiedener Wirkstoffe innerhalb der Eskalationstherapie (Fragestellung 4): Beleglage	168
A3.3	Vergleich der Therapiestrategien Eskalationstherapie vs. Basistherapie (Fragestellung 1)	182
A3.4	Fragestellungen zu Eskalationstherapien mit Möglichkeit der Deeskalation (Fragestellungen 2 und 3)	183
A4	Kommentare	184
A4.1	Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten	184
A4.2	Kritische Reflexion des Vorgehens	186
A4.2.1	Datenübermittlung für die vorliegende Nutzenbewertung	186
A4.2.2	Datenlücken in der vorliegenden Nutzenbewertung	187
A4.2.3	Umfang der relevanten Teilpopulationen	189
A4.2.4	Mangel an Langzeitstudien und direkt vergleichenden Studien	191
A4.2.5	Registerbasierte RCTs für versorgungsrelevante Fragestellungen	192
A4.3	Würdigung der Anhörung	194
A4.3.1	Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan	194
A4.3.1.1	Population: Definition hochaktiver Erkrankung	194
A4.3.1.2	Population: Definition einer vollständigen und angemessenen Vorbehandlung	196
A4.3.1.3	Stellenwert von Basis- und Eskalationstherapie für die Fragestellungen der Nutzenbewertung	197
A4.3.1.4	Berücksichtigung von Besonderheiten unterschiedlicher Wirkstoffe / Therapiestrategien	198
A4.3.1.5	Patientenrelevante Endpunkte	199
A4.3.1.6	Studientypen	200
A4.3.1.7	Studiendauer	200
A4.3.1.8	Netzwerk-Metaanalysen	201
A4.3.2	Würdigung der Anhörung zum Vorbericht	201
A4.3.2.1	Spezifische Korrekturhinweise	201
A4.3.2.2	Population: Definition hochaktiver Erkrankung	202
A4.3.2.3	Fragestellungen der Nutzenbewertung	202
A4.3.2.4	Operationalisierung der patientenrelevanten Endpunkte	205
A4.3.2.5	Informationsbeschaffung	205
A4.3.2.6	Studientypen	208
A4.3.2.7	Datenübermittlung für die vorliegende Nutzenbewertung	209
A4.3.2.8	Ergebnisse zum Vergleich verschiedener Wirkstoffe innerhalb der Eskalationstherapie	210

A4.3.2.9	Durchführung versorgungsnaher randomisierter Studien	213
A5	Literatur.....	216
A6	Studienlisten.....	251
A6.1	Liste der ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Recherche.	251
A7	Datenanfrage: Detaillierte Beschreibung zum Inhalt der Datenübermittlung.....	260
A8	Dokumentation zu Studien ohne geeigneten Brückenkomparator	267
A9	Dokumentation zum Vergleich verschiedener Wirkstoffe innerhalb der Eskalationstherapie (Fragestellung 4)	274
A9.1	Charakterisierung der eingeschlossenen Studien, Interventionen und Populationen	274
A9.2	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	310
A9.3	Darstellung von Ergebnissen auf Ebene der Einzelstudien	311
A9.3.1	Angaben zum Studienverlauf (endpunktübergreifend)	311
A9.3.2	Gesamtmortalität	313
A9.3.2.1	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial	313
A9.3.2.2	Ergebnisse aus Einzelstudien	313
A9.3.3	Bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate)	314
A9.3.3.1	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial	314
A9.3.3.2	Ergebnisse aus Einzelstudien	316
A9.3.3.3	Forest Plots aus Überprüfung der Homogenitätsannahme und Untersuchungen von Effektmodifikationen	318
A9.3.4	Bestätigte Krankheitsschübe (Patientinnen und Patienten mit bestätigtem Schub)	319
A9.3.4.1	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial	319
A9.3.4.2	Ergebnisse aus Einzelstudien	319
A9.3.5	Bestätigte Behinderungsprogression (Bestätigung nach mindestens 24 Wochen) anhand der EDSS	321
A9.3.5.1	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial	321
A9.3.5.2	Ergebnisse aus Einzelstudien	323
A9.3.5.3	Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt bestätigte Behinderungsprogression (Bestätigung nach mindestens 24 Wochen)...	325
A9.3.6	Schweregrad der Behinderung anhand des MSFC	331
A9.3.6.1	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial	331
A9.3.6.2	Ergebnisse aus Einzelstudien	333
A9.3.7	Gefähigkeit	339
A9.3.7.1	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial	339
A9.3.7.2	Ergebnisse aus Einzelstudien	339

A9.3.8	Sehstörungen.....	341
A9.3.8.1	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial	341
A9.3.8.2	Ergebnisse aus Einzelstudien	342
A9.3.9	Fatigue	343
A9.3.9.1	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial	343
A9.3.9.2	Ergebnisse aus Einzelstudien	344
A9.3.10	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	345
A9.3.10.1	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial	345
A9.3.10.2	Ergebnisse aus Einzelstudien	347
A9.3.11	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	349
A9.3.11.1	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial	349
A9.3.11.2	Ergebnisse aus Einzelstudien	351
A9.3.12	Abbruch wegen UEs.....	352
A9.3.12.1	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial	352
A9.3.12.2	Ergebnisse aus Einzelstudien	354
A9.3.12.3	Forest Plots aus Überprüfung der Homogenitätsannahme.....	355
A9.3.13	Progressive multifokale Leukenzephalopathie	355
A9.3.13.1	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial	355
A9.3.13.2	Ergebnisse aus Einzelstudien	356
A9.3.14	Schwerwiegende Infektionen.....	357
A9.3.14.1	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial	357
A9.3.14.2	Ergebnisse aus Einzelstudien	358
A9.3.15	Schwerwiegende Neoplasmen	359
A9.3.15.1	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial	359
A9.3.15.2	Ergebnisse aus Einzelstudien	360
A9.3.16	Schwerwiegende sekundäre Autoimmunerkrankungen.....	361
A9.3.16.1	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial	361
A9.3.16.2	Ergebnisse aus Einzelstudien	362
A10	Bislang unveröffentlichte Informationen von pharmazeutischen Unternehmen	363
A10.1	Fingolimod.....	363
A10.1.1	Studie CFTY720D1201 mit Extensionsstudie CFTY720D1201E1	363
A10.1.2	Studie CFTY720D2309E1.....	364
A10.2	Ocrelizumab	365
A10.2.1	Studie WA21493	365
A11	Suchstrategien	367
A11.1	Bibliografische Datenbanken.....	367

A11.2 Studienregister	368
A11.3 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken.....	369
A12 Programmcode Netzwerk-Metaanalysen.....	370
A13 Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen	372

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung.....	iv
Tabelle 2: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	xxiii
Tabelle 3: Fragestellungen der Nutzenbewertung.....	9
Tabelle 4: Studienpool zum Vergleich verschiedener Wirkstoffe innerhalb der Eskalationstherapie (Fragestellung 4)	16
Tabelle 5: Matrix der für Vergleiche zur Verfügung stehenden patientenrelevanten Endpunkte je Wirkstoff.....	22
Tabelle 6: Übersicht der Datenlage zum Vergleich verschiedener Wirkstoffe innerhalb der Eskalationstherapie	27
Tabelle 7: Übersicht der Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte zum Vergleich verschiedener Wirkstoffe innerhalb der Eskalationstherapie auf Basis der relevanten Studien.....	28
Tabelle 8: Vergleich verschiedener Wirkstoffe innerhalb der Eskalationstherapie, positive und negative Effekte in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte	37
Tabelle 9: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte.....	43
Tabelle 10: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	71
Tabelle 11: Durch Hersteller übermittelte Dokumente zu potenziell relevanten Studien.....	82
Tabelle 12: In Studienregistern identifizierte potenziell relevante Studien bzw. Dokumente	87
Tabelle 13: Übersicht der potenziell für die Nutzenbewertung relevanten Studien aus allen Rechenschritten	92
Tabelle 14: Studienpool zum Vergleich verschiedener Wirkstoffe innerhalb der Eskalationstherapie (Fragestellung 4)	96
Tabelle 15: In der Informationsbeschaffung identifizierte Studien ohne berichtete Ergebnisse.....	97
Tabelle 16: Definition der Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RRMS, die eine vollständige und angemessene Vorbehandlung mit mindestens 1 krankheitsmodifizierenden Therapie erhalten haben.....	101
Tabelle 17: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte	108
Tabelle 18: Matrix der für Vergleiche zur Verfügung stehenden patientenrelevanten Endpunkte.....	115
Tabelle 19: Ergebnisse der Prüfung der Homogenitätsannahme pro Endpunkt für Vergleiche mit mehreren Studien	124
Tabelle 20: Anzahl verfügbarer Studien sowie mit der Prüfindervention behandelter Patientinnen und Patienten für die Analysen, Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate)	128

Tabelle 21: Ergebnisse der NMAs, Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate).....	130
Tabelle 22: Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher mit Brückenkomparator IFN- β 1a, Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate).....	132
Tabelle 23: Wirkstoffe ohne verwertbare Daten für den Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate).....	132
Tabelle 24: Anzahl verfügbarer Studien sowie mit der Prüfindervention behandelte Patientinnen und Patienten für die Analysen, Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe (Patientinnen und Patienten mit bestätigtem Schub)	134
Tabelle 25: Ergebnisse der NMA, Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe (Patientinnen und Patienten mit bestätigtem Schub).....	136
Tabelle 26: Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher mit Brückenkomparator IFN- β 1a, Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe (Patientinnen und Patienten mit bestätigtem Schub).....	137
Tabelle 27: Wirkstoffe ohne verwertbare Daten für den Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe (Patientinnen und Patienten mit bestätigtem Schub).....	137
Tabelle 28: Anzahl verfügbarer Studien sowie mit der Prüfindervention behandelte Patientinnen und Patienten für die Analysen, Endpunkt bestätigte Behinderungsprogression (Bestätigung nach mindestens 24 Wochen) anhand der EDSS	139
Tabelle 29: Ergebnisse der NMA, Endpunkt bestätigte Behinderungsprogression (Bestätigung nach mindestens 24 Wochen) anhand der EDSS	141
Tabelle 30: Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher mit Brückenkomparator IFN- β 1a, Endpunkt bestätigte Behinderungsprogression (Bestätigung nach mindestens 24 Wochen) anhand der EDSS	141
Tabelle 31: Wirkstoffe ohne verwertbare Daten für den Endpunkt bestätigte Behinderungsprogression (Bestätigung nach mindestens 24 Wochen) anhand der EDSS	142
Tabelle 32: Anzahl verfügbarer Studien sowie mit der Prüfindervention behandelte Patientinnen und Patienten für die Analysen, Endpunkte Schweregrad der Behinderung anhand des MSFC sowie Gehfähigkeit anhand des T25FW.....	145
Tabelle 33: Ergebnisse der adjustierten indirekten Vergleiche nach Bucher sowie der Direktvergleiche, Endpunkt Schweregrad der Behinderung anhand des MSFC (MSFC-z-Score)	146
Tabelle 34: Ergebnisse der adjustierten indirekten Vergleiche nach Bucher sowie der Direktvergleiche, Endpunkt Gehfähigkeit (T25FW des MSFC)	147
Tabelle 35: Ergebnisse der adjustierten indirekten Vergleiche nach Bucher sowie der Direktvergleiche, Endpunkt Schweregrad der Behinderung anhand des MSFC (9-HPT), ergänzende Darstellung	148

Tabelle 36: Ergebnisse der adjustierten indirekten Vergleiche nach Bucher sowie der Direktvergleiche, Endpunkt Schweregrad der Behinderung anhand des MSFC (PASAT-3 / SDMT), ergänzende Darstellung.....	149
Tabelle 37: Wirkstoffe ohne verwertbare Daten für die Endpunkte Schweregrad der Behinderung anhand des MSFC und Gehfähigkeit (T25FW)	149
Tabelle 38: Anzahl verfügbarer Studien sowie mit der Prüfintervention behandelte Patientinnen und Patienten für die Analysen, Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität	153
Tabelle 39: Ergebnisse des Direktvergleichs, Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität	154
Tabelle 40: Wirkstoffe ohne verwertbare Daten für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität	154
Tabelle 41: Anzahl verfügbarer Studien sowie mit der Prüfintervention behandelte Patientinnen und Patienten für die Analysen, Endpunkt SUEs.....	156
Tabelle 42: Ergebnisse der NMA, Endpunkt SUEs.....	158
Tabelle 43: Wirkstoffe ohne verwertbare Daten für den Endpunkt SUEs.....	159
Tabelle 44: Anzahl verfügbarer Studien sowie mit der Prüfintervention behandelte Patientinnen und Patienten für die Analysen, Endpunkt Abbruch wegen UEs	162
Tabelle 45: Ergebnisse der NMAs, Endpunkt Abbruch wegen UEs.....	164
Tabelle 46: Wirkstoffe ohne verwertbare Daten für den Endpunkt Abbruch wegen UEs	165
Tabelle 47: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte.....	169
Tabelle 48: Umfang der Studienpopulationen und der relevanten Teilpopulationen der für die Analysen relevanten Studien (Fragestellung 4)	190
Tabelle 49: Charakterisierung der potenziell relevanten Studien ohne geeigneten Brückenkomparator.....	267
Tabelle 50: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien	274
Tabelle 51: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien	281
Tabelle 52: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den eingeschlossenen Studien	293
Tabelle 53: Charakterisierung der relevanten Teilpopulationen einschließlich Therapie- und Studienabbruch	304
Tabelle 54: Krankheitsspezifische Merkmale der relevanten Teilpopulationen zu Studienbeginn.....	307
Tabelle 55: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	310
Tabelle 56: Angaben zum Studienverlauf – Behandlungsdauer in Monaten	311
Tabelle 57: Angaben zum Studienverlauf – endpunktübergreifende Beobachtungsdauer in Monaten	312
Tabelle 58: Ergebnisse – Gesamtmortalität.....	313

Tabelle 59: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate / Patientinnen und Patienten mit bestätigtem Schub).....	315
Tabelle 60: Ergebnisse – Bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate)	316
Tabelle 61: Ergebnisse – Bestätigte Krankheitsschübe (Patientinnen und Patienten mit bestätigtem Schub).....	319
Tabelle 62: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – bestätigte Behinderungsprogression anhand der EDSS, bestätigt nach 24 Wochen.....	321
Tabelle 63: Ergebnisse –bestätigte Behinderungsprogression anhand der EDSS, bestätigt nach 24 Wochen	323
Tabelle 64: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Schweregrad der Behinderung anhand des MSFC (MSFC-z-Score) einschließlich Gehfähigkeit (T25FW).....	331
Tabelle 65: Ergebnisse – Schweregrad der Behinderung anhand des MSFC (MSFC-z-Score)	333
Tabelle 66: Ergebnisse – Schweregrad der Behinderung anhand des MSFC: Funktion der oberen Extremitäten (9-HPT)	335
Tabelle 67: Ergebnisse – Schweregrad der Behinderung anhand des MSFC: Kognition (PASAT-3 oder SDMT)	337
Tabelle 68: Ergebnisse – Gehfähigkeit (T25FW)	339
Tabelle 69: Ergebnisse – Sehstörungen	342
Tabelle 70: Ergebnisse – Sehstörungen (LCLA-z-Score)	343
Tabelle 71: Ergebnisse – Fatigue	344
Tabelle 72: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – gesundheitsbezogene Lebensqualität	345
Tabelle 73: Ergebnisse – gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	347
Tabelle 74: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – SUEs	349
Tabelle 75: Ergebnisse – SUEs	351
Tabelle 76: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – Abbruch wegen UEs	352
Tabelle 77: Ergebnisse – Abbruch wegen UEs	354
Tabelle 78: Ergebnisse – PML.....	356
Tabelle 79: Ergebnisse – schwerwiegende Infektionen.....	358
Tabelle 80: Ergebnisse – schwerwiegende Neoplasmen	360
Tabelle 81: Ergebnisse – schwerwiegende sekundäre Autoimmunerkrankungen.....	362

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Mögliche Vergleiche unter Berücksichtigung aller relevanten Studien	17
Abbildung 2: Ergebnis der fokussierten Recherche in MEDLINE und der Studienselektion....	90
Abbildung 3: Zuordnung der Studien zu Fragestellungen.....	95
Abbildung 4: Mögliche Vergleiche unter Berücksichtigung aller relevanten Studien	99
Abbildung 5: grafische Darstellung der Datenlage, Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate)	129
Abbildung 6: grafische Darstellung der Datenlage, Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe (Patientinnen und Patienten mit bestätigtem Schub)	135
Abbildung 7: grafische Darstellung der Datenlage, Endpunkt bestätigte Behinderungsprogression (Bestätigung nach mindestens 24 Wochen) anhand der EDSS	140
Abbildung 8: grafische Darstellung der Datenlage, Endpunkt Schweregrad der Behinderung anhand des MSFC sowie Gehfähigkeit anhand des T25FW.....	145
Abbildung 9: grafische Darstellung der Datenlage, Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität	153
Abbildung 10: grafische Darstellung der Datenlage, Endpunkt SUEs	157
Abbildung 11: grafische Darstellung der Datenlage, Endpunkt Abbruch wegen UEs	162
Abbildung 12: Forest Plot aus Überprüfung der Homogenitätsannahme, Teriflunomid vs. Placebo, Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate).	318
Abbildung 13: Untersuchung der Effektmodifikation durch das Merkmal Definition der hochaktiven Erkrankung, Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate), eigene Berechnung des Standardfehlers für die Subgruppe „klinisch + MRT“ aus Angaben zu den Ereignishäufigkeiten.....	318
Abbildung 14: Untersuchung der Effektmodifikation durch das Merkmal Definition der hochaktiven Erkrankung, Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate), Sensitivitätsanalyse unter Annahme gleichen Standardfehlers in der Subgruppe „klinisch + MRT“ wie in der Subgruppe „klinisch“	319
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt bestätigte Behinderungsprogression zum Zeitpunkt Monat 24 aus der Studie CARE-MS II.....	325
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt bestätigte Behinderungsprogression zum Zeitpunkt Woche 96 aus der Studie CLARITY	326
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt bestätigte Behinderungsprogression zum Zeitpunkt Monat 24 aus der Studie FREEDOMS	326
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt bestätigte Behinderungsprogression zum Zeitpunkt Monat 24 aus der Studie FREEDOMS II.....	327
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt bestätigte Behinderungsprogression zum Zeitpunkt Woche 108 aus der Studie TEMSO	327

Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt bestätigte
Behinderungsprogression zum Zeitpunkt Woche 108 aus der Studie TOWER..... 328

Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt bestätigte
Behinderungsprogression zum Zeitpunkt Monat 24 aus der Studie ASCLEPIOS I 328

Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt bestätigte
Behinderungsprogression zum Zeitpunkt Monat 24 aus der Studie ASCLEPIOS II 329

Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt bestätigte
Behinderungsprogression zum Zeitpunkt Woche 108 aus der Studie OPTIMUM 330

Abbildung 24: Forest Plot aus Überprüfung der Homogenitätsannahme, Teriflunomid vs.
Placebo, Endpunkt Abbruch wegen UEs..... 355

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
9-HPT	9-Hole Peg Test
ACTH	adrenocorticotropes Hormon
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DMSG	Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gd+	Gadolinium anreichernd
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
EDSS	Expanded Disability Status Scale
FAS	Full Analysis Set
FSIQ-RMS	Fatigue Symptoms and Impacts Questionnaire – Relapsing Multiple Sclerosis
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
IFN	Interferon
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
KKNMS	Krankheitsbezogenes Kompetenznetz multiple Sklerose e. V.
LCLA	Low-Contrast Letter Acuity
MAGNIMS	Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis
MCS	Mental Component Summary
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
mFAS	modifiziertes Full Analysis Set
MRT	Magnetresonanztomografie
MS	multiple Sklerose
MSFC	Multiple Sclerosis Functional Composite
MSQOL-54	Multiple Sclerosis Quality of Life-54
MTC	Mixed-Treatment Comparison
NMA	Netzwerk-Metaanalyse

Abkürzung	Bedeutung
OECD	Organisation for Economic Co-Operation and Development (Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung)
PASAT-3	Paced Auditory Serial Addition Test 3
PGI-S	Patient Global Impression of Severity
PIRA	Progression Independent of Relapse Activity
PML	progressive multifokale Leukenzephalopathie
PPMS	primär progrediente multiple Sklerose
PRO	Patient-reported Outcome (patientenberichteter Endpunkt)
PCS	Physical Component Summary
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RMS	Relapsing multiple Sclerosis (schubförmige multiple Sklerose)
RRMS	Relapsing-remitting multiple Sclerosis (schubförmig remittierende multiple Sklerose)
S1P1	Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor 1
SDMT	Symbol Digit Modalities Test
SF-36	Short Form 36 Health Survey
SMD	Standardized Mean Difference (standardisierte Mittelwertdifferenz)
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SPMS	sekundär progrediente multiple Sklerose
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
T25FW	Timed 25-Foot Walk Test
UE	unerwünschtes Ereignis
ZNS	zentrales Nervensystem

Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Nutzenbewertung gliedert sich in mehrere Kapitel. Die Kapitel 1 bis 6 enthalten eine Übersicht der Nutzenbewertung, das heißt zu Hintergrund, Fragestellung, Methodik und Ergebnissen sowie zum Fazit. Das Kapitel A3 enthält die wesentlichen Ergebnisse zur Nutzenbewertung der Wirkstoffe Alemtuzumab, Cladribin, Dimethylfumarat, Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab, Ofatumumab, Ozanimod, Ponesimod und Teriflunomid zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit hochaktiver schubförmig remittierender multipler Sklerose trotz vollständiger und angemessener Behandlung mit mindestens 1 krankheitsmodifizierenden Therapie. Die Kapitel A8 bis A10 enthalten im Wesentlichen Informationen auf Studienebene. Die nachfolgende Tabelle 2 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 2: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 1 bis 6 – Übersicht der Nutzenbewertung	
Kapitel 1	Hintergrund
Kapitel 2 bis 4	Fragestellung und Methodik, Ergebnisse
Kapitel 5 und 6	Einordnung des Arbeitsergebnisses und Fazit
Kapitel A1 und A2 – Projektverlauf und Methodik gemäß Berichtsplan	
Abschnitt A1.1	zeitlicher Verlauf des Projekts
Abschnitt A1.2	Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf
Abschnitt A2.1	Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung
Abschnitte A2.2 und A2.3	Informationsbeschaffung, Informationsbewertung und Synthese
Kapitel A3 – Details der Ergebnisse	
Abschnitte A3.1.1 und A3.1.2	Informationsbeschaffung
Abschnitte A3.1.3 und A3.1.4	<ul style="list-style-type: none"> ▪ resultierender Studienpool gesamt ▪ Zuordnung der Studien zu den Fragestellungen der Nutzenbewertung ▪ Studien ohne berichtete Ergebnisse
Abschnitte A3.2 und A3.3	Ergebnisse zu den Fragestellungen der Nutzenbewertung
Kapitel A4 bis A6 – Reflexion des Vorgehens	
Kapitel A4	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bericht im Vergleich mit anderen systematischen Übersichtsarbeiten und kritische Reflexion des Vorgehens ▪ Würdigung der Anhörungen zum Berichtsplan und zum Vorbericht
Kapitel A5 und A6	zitierte Literatur, Studienlisten
Kapitel A7 bis A12 – Dokumentationen zur Nutzenbewertung	
Kapitel A7	Datenanfrage bei Herstellern
Kapitel A8	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Informationen zu Studien ohne geeigneten Brückenkomparator <ul style="list-style-type: none"> ▫ Charakterisierung der Studien
Kapitel A9	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Informationen zu eingeschlossenen Studien: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Charakterisierung der Studien ▫ Charakterisierung der Interventionen ▫ Populationen gemäß Studienplanung ▫ Charakterisierung der Patientinnen und Patienten, insbesondere der krankheitsspezifischen Merkmale ▫ Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial ▫ separat für jeden Endpunkt: <ul style="list-style-type: none"> - endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial - Ergebnisse für eingeschlossene Endpunkte - Forest Plots bei vorliegender Heterogenität - Kaplan-Meier-Kurven bei Ereigniszeitanalysen
Kapitel A10 bis A12	<ul style="list-style-type: none"> ▪ bislang unveröffentlichte Informationen von pharmazeutischen Unternehmen ▪ Suchstrategien ▪ Programmcode Netzwerk-Metaanalysen
Kapitel A13	Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen

1 Hintergrund

Epidemiologie und Verlauf der multiplen Sklerose

Die multiple Sklerose (MS) ist mit einer Prävalenz von über 200 000 Erkrankten in Deutschland eine der häufigsten neuroinflammatorisch-neurodegenerativen Erkrankungen [1]. Für die Betroffenen bedeutet eine MS-Erkrankung oft lebenslange und weitreichende Konsequenzen für den Alltag, da sie neben der Akutsymptomatik (z. B.: motorische Störungen, Sehstörungen, Schmerzen, Inkontinenz) in vielen Fällen zu einer fortschreitenden Behinderung bis hin zur Pflegebedürftigkeit führen kann [2-4]. Zudem treten häufig „unsichtbare“, aber für die Betroffenen belastende Symptome wie Fatigue, Depressionen oder kognitive Einschränkungen auf, die die Aktivitäten des täglichen Lebens erheblich einschränken. Die Erkrankung tritt in der Regel zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr auf, wobei es in den letzten Jahren eine zunehmende Zahl von MS-Erstdiagnosen bei Personen im Alter über 40 Jahre gibt. Frauen sind 2- bis 3-mal häufiger von MS betroffen als Männer [5].

Die MS tritt im Wesentlichen in 3 Verlaufsformen auf. Neben der primär progredienten MS (PPMS), die insgesamt selten (< 10 %) und durch eine Behinderungsprogression von Erkrankungsbeginn an gekennzeichnet ist, tritt bei der großen Mehrheit der Betroffenen die schubförmig remittierende Verlaufsform (Relapsing-remitting multiple Sclerosis, RRMS) auf [2]. Diese ist gekennzeichnet durch wiederkehrende Schübe. Darunter wird das Auftreten von Episoden mit MS-typischer klinischer Symptomatik verstanden, die über einen Zeitraum von wenigstens 24 Stunden anhalten und auf fokale oder multifokale entzündlich-demyelinisierende Ereignisse im zentralen Nervensystem (ZNS) zurückzuführen sind und nicht durch eine Erhöhung der Körpertemperatur (Uhthoff-Phänomen) oder Infektionen verursacht werden [6]. Intensität, Zeitpunkt des Auftretens, Dauer und Art der Symptome sind dabei individuell verschieden ausgeprägt. Mit dem Ende eines Schubes klingen bei den Betroffenen häufig die durch den Schub verursachten Einschränkungen wieder ab. Teilweise hinterlassen die Schübe aber auch Residuen, die zu einer bleibenden Behinderung oder Verschlechterung einer bestehenden Behinderung führen können. Zudem kommt es auch bei RRMS mitunter zu einer schubunabhängigen Behinderungsprogression [7]. Bei mindestens 50 % der an RRMS Erkrankten geht die Erkrankung irgendwann in eine sekundär progrediente MS-Verlaufsform (SPMS) über. Dann tritt eine stetige Behinderungsprogression analog zur PPMS ein, während der weitere aufgesetzte Schübe auftreten können [8]. Darüber hinaus werden sowohl bei der RRMS als auch bei den progredienten Formen aktive und nicht aktive Verläufe unterschieden, wobei die Aktivität durch das Auftreten von Schüben und/oder Läsionen in der Magnetresonanztomografie (MRT) gekennzeichnet ist [9].

Das Symptomspektrum ist breit und kann u. a. Bewegungsstörungen (Ataxie, Tremor, Spastik), Blasen- und Darmstörungen, Sehstörungen, sexuelle Störungen und Schmerzen umfassen, insbesondere aber auch neuropsychologische Symptome wie Fatigue, Schlafstörungen,

kognitive Einschränkungen und Depressionen [2]. Neben neurologischer Behinderung ist insbesondere Fatigue eine signifikante Ursache für eine Einschränkung der Aktivitäten des täglichen Lebens sowie für Arbeitsunfähigkeit und Frühverrentung [10]. Depressionen beispielsweise treten unter MS-Erkrankten häufiger auf als in der Gesamtbevölkerung und sind pathophysiologisch vermutlich auf die MS zurückzuführen [11,12]. Es sind vor allem diese neuropsychiatrischen und neuropsychologischen Symptome, die das psychosoziale Wohlbefinden sowie die Funktionen und Aktivitäten des Alltags und des Berufslebens der Betroffenen einschränken. Neben der häufig auftretenden Fatigue werden von Betroffenen Sehstörungen, kognitive Einschränkungen und motorische Störungen häufig als besonders relevante Symptome genannt [13].

Da sich die vorliegende Nutzenbewertung gemäß Auftrag ausschließlich mit der Verlaufsform der hochaktiven RRMS befasst, wird auf die progredienten Verlaufsformen und die nicht hochaktive RRMS im Folgenden nicht weiter eingegangen.

Definition der hochaktiven RRMS

Eine allgemein anerkannte Definition hochaktiver RRMS existiert derzeit nicht. Darüber hinaus existieren weitere verschiedene Begrifflichkeiten, z. B. aggressive und maligne MS, die ebenfalls unscharf definiert sind und jeweils eine Teilmenge der RRMS abbilden [14-16]. Auch in der aktuellen S2-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie erfolgt eine Definition der hochaktiven RRMS lediglich für therapie-naive Patientinnen und Patienten [5].

In den Zulassungsstudien der hier untersuchten Wirkstoffe beruht die Definition einer hochaktiven RRMS im Wesentlichen auf der Schubrate und / oder der Anzahl neuer Läsionen in der MRT. Die Patientenpopulationen dieser Studien sind häufig nicht auf die hochaktive Ausprägung beschränkt (z. B. Natalizumab, Cladribin, Alemtuzumab). In einigen Fällen wurden jedoch seitens der Behörden Einschränkungen der Zulassung vorgenommen, entweder um Sicherheitsbedenken Rechnung zu tragen und / oder aufgrund geringerer Wirksamkeit bei Patienten ohne aktive Erkrankung. Diese Präparate wurden darum in der Anwendung auf Patientinnen und Patienten mit aktiver oder hochaktiver Erkrankung beschränkt. Die Definition der Aktivität in klinischen Studien variiert jedoch [17]. In der Regel wird von mindestens 1 oder 2 Schüben im vorangegangenen Jahr ausgegangen zuzüglich mehrerer T2-Läsionen und / oder mindestens 1 Gadolinium anreichernder (Gd+) T1-Läsion trotz angemessener krankheitsmodifizierender Therapie. Daneben existieren auch Definitionen hoher Krankheitsaktivität, die auf der Behinderungsprogression oder dem Grad der Behinderung bei der Diagnose beruhen, i. d. R. anhand der Extended Disability Status Scale (EDSS) bestimmt [14,16]. Eine explizite Definition des Anwendungsgebiets, sofern eine Beschränkung auf hochaktive RRMS vorliegt, erfolgt in den Fachinformationen der einzelnen Wirkstoffe nicht [18-28].

Für die vorliegende Bewertung wird eine Definition der Krankheitsaktivität bevorzugt, die auf patientenrelevanten Merkmalen beruht [29]. Das Auftreten von Schüben ist ein solches Merkmal. In der Literatur finden sich Beispiele für eine Charakterisierung hoher Krankheitsaktivität ausschließlich anhand der Schubraten [30-32]. Spelman 2020 zeigte, dass eine Definition hoher Aktivität, die auf Schubraten beruht, eine höhere Assoziation mit Behinderungsprogression zeigt als eine MRT-basierte Definition [31].

Mehrere Studien zeigten, dass unter Behandlung mit Beta-Interferonen oder Glatirameracetat die Ausbildung mehrerer neuer T2-Läsionen (≥ 3) prognostisch für einen ungünstigen Krankheitsverlauf ist [33-35]. Daher wird zur Beurteilung der Krankheitsaktivität zusätzlich zum Auftreten von Schüben auch die MRT-Aktivität betrachtet. Neu aufgetretene Läsionen sind etwa 5- bis 10-mal häufiger als klinisch apparente Schübe [36]. Die Erfassung neu aufgetretener Läsionen ist jedoch mit relevanten Unsicherheiten behaftet, denn die Aussagekraft der MRT-Diagnostik hängt u. a. vom verwendeten Protokoll, von der Standardisierung der MRT-Sequenzen bei Folgeuntersuchungen und dem Umgang mit Kontrastmitteln ab sowie auch davon, ob alle betroffenen ZNS-Regionen erfasst werden [33]. Gd⁺-Läsionen sind nur über einen kurzen Zeitraum darstellbar (in der Regel reicht eine Läsion über max. 4 bis 6 Wochen Gadolinium an [37]) und daher nicht sensitiv genug, um das inflammatorische Geschehen über einen längeren Zeitraum zu beurteilen. MRTs unter Einsatz von Gadolinium als Kontrastmittel sind für Patientinnen und Patienten möglicherweise mit einem höheren Risiko behaftet im Vergleich zu Untersuchungen ohne zusätzliche Kontrastmittelbeigabe [38,39]. Inwieweit eine kurzfristige Verschlechterung des EDSS-Scores unter Therapie prädiktiv für eine langfristige, irreversible Behinderungsprogression ist, scheint unklar zu sein, zumindest wird sie für Scoringssysteme wie den modifizierten Rio- oder den Magnetic-Resonance-Imaging-in-MS(MAGNIMS)-Score diskutiert, aber nicht durchgängig herangezogen [40,41].

Trotz der beschriebenen Unsicherheiten ist bei Vorliegen einer sehr hohen MRT-Aktivität davon auszugehen, dass zumindest verdeckt klinische Symptome aufgetreten sind, jedoch möglicherweise nicht dokumentiert oder diagnostiziert wurden. Für Studien, in die Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, bei denen Schubereignisse unter Vortherapie nicht erfasst wurden, muss die Vergleichbarkeit der untersuchten Populationen gewährleistet sein. Dazu muss die MRT-Erfassung zwischen den Studien vergleichbar, d. h. nach anerkannten Standards und Protokollen erfolgt sein [33,42], und adäquat berichtet werden. Innerhalb einer Studie müssen alle MRT-Scans longitudinal mit denselben Sequenzen und Sequenzparametern und auf Scannern derselben Feldstärke durchgeführt worden sein, damit auch eine intraindividuelle Vergleichbarkeit der Scans bei einzelnen Patientinnen und Patienten gewährleistet ist. Unter diesen Voraussetzungen ist auch eine Definition der hochaktiven Erkrankung denkbar, die ausschließlich auf einer hohen MRT-Aktivität basiert.

Es existiert derzeit keine allgemein anerkannte Definition allein anhand der MRT-Aktivität, welche für die Definition einer hochaktiven Erkrankung geeignet ist. Im Rahmen des Zulassungsverfahrens zu Natalizumab wurde ein Schwellenwert von 9 T2-Läsionen näher untersucht [43]. Darüber hinaus wird das Auftreten von ≥ 9 T2-Läsionen in den Fachinformationen weiterer Wirkstoffe in der Definition der hochaktiven Erkrankung berücksichtigt [20,22]. Diese Schwelle kann zum Zwecke der Nutzenbewertung daher als Richtwert für eine rein MRT-basierte Definition von hochaktiver RRMS dienen. Für die Nutzenbewertung wird dabei nicht zwischen T1-Gd+- und T2-Läsionen unterschieden (im Sinne von Combined Unique Active Lesions), und es werden ausschließlich neue oder vergrößerte Läsionen berücksichtigt. In den aktuellen MAGNIMS-Empfehlungen [44] wird die Aufnahme von T1-Gd+-Läsionen zur Bestimmung der Krankheitsaktivität als optional eingestuft. Der Gebrauch von Gadolinium als Kontrastmittel wird zudem nur unter bestimmten Bedingungen empfohlen, z. B. wenn die Detektion von T2-Läsionen allein nicht ausreicht.

Zusammenfassend werden für die vorliegende Bewertung verschiedene Definitionen einer hochaktiven RRMS berücksichtigt, die auf dem Auftreten von Schüben und / oder der MRT-Aktivität basieren. Dabei sind ausschließlich klinische, ausschließlich MRT-basierte oder daraus kombinierte Definitionen anwendbar:

- Anhand ausschließlich klinischer Parameter kann von einer hochaktiven Erkrankung ausgegangen werden, wenn ≥ 1 Schub in den letzten 12 Monaten oder ≥ 2 Schübe in den letzten 24 Monaten aufgetreten sind, die jeweils mit einer erheblichen funktionellen Beeinträchtigung (z. B. Visusverschlechterung, Verschlechterung einzelner EDSS-Komponenten) einhergingen. Hierbei ist aufgrund der klinischen Relevanz des Schubgeschehens eine zusätzliche bildgebende Anamnese nicht erforderlich.
- Wenn Schübe auftreten, die nicht zu erheblichen funktionellen Beeinträchtigungen führen, kann unterstützend das Auftreten neuer oder vergrößerter Läsionen als Kriterium hinzugezogen werden. Das Auftreten von ≥ 1 Schub in den letzten 12 Monaten und zusätzlich ≥ 3 neuen oder vergrößerten T2-Läsionen oder ≥ 1 neuen T1-Gd+-Läsion in einem Verlaufs-MRT kann hier als Annäherung dienen.
- Eine rein MRT-basierte Definition ohne Berücksichtigung klinischer Manifestationen kann auf einem Richtwert von ≥ 9 neuen oder vergrößerten Läsionen innerhalb der letzten 12 Monate beruhen.

Grundsätzlich gilt bei allen Definitionen, dass die Bewertung der Krankheitsaktivität über das Auftreten von Schüben oder MRT-Aktivität erst bei voller Wirksamkeit einer ausreichenden und angemessenen Vortherapie erfolgen sollte. Als vollständige und angemessene Vorbehandlung wird eine krankheitsmodifizierende Therapie unter voller Wirksamkeit des jeweiligen Wirkstoffes angesehen. Dabei sind die Latenzzeiten der verabreichten Wirkstoffe

zu beachten. Als Vortherapie kommen insbesondere Interferon beta, Glatirameracetat, Teriflunomid und Dimethylfumarat in Betracht. Interferon beta, Teriflunomid und Dimethylfumarat erreichen ihre volle Wirksamkeit nach ca. 3 Monaten kontinuierlicher Therapie, Glatirameracetat nach ca. 6 Monaten [33,45]. Unter der Voraussetzung, dass die Wirkstoffe in ausreichender und stabiler Dosierung verabreicht wurden, ergeben sich damit ca. 3 bis 6 Monate Therapiedauer für eine vollständige und angemessene Vortherapie. Schubereignisse oder neu auftretende Läsionen, die in diese Latenzzeit fallen, haben für die Bewertung der Wirksamkeit nur begrenzte Aussagekraft, und die Beurteilung der Schubaktivität sowie der in der MRT nachgewiesenen Veränderungen ist dementsprechend auf den Zeitraum nach Erreichen der vollen Wirksamkeit zu beziehen. Für die Beurteilung der MRT-Aktivität ist daher eine Neuerfassung des Läsionsstatus nach Erreichen der vollen Wirksamkeit erforderlich (Re-Baselining) [44]. Die Feststellung einer hochaktiven RRMS erfolgt dann nach Erreichen einer vollständigen immunmodulierenden Therapie.

Die oben beschriebenen Definitionen für die hochaktive RRMS sind grundsätzlich von einer lediglich aktiven Erkrankung bei Nichtansprechen auf eine angemessene und ausreichende Vortherapie zu unterscheiden. Eine aktive Erkrankung kann bereits bei Auftreten 1 neuen T2- oder T1-Gd+-Läsion oder einem Schub in einem bestimmten Zeitraum gegeben sein [46].

Abzugrenzen ist die hochaktive RRMS von der SPMS, die mit oder ohne aufgesetzte Schübe auftreten kann. Eine exakte Abgrenzung ist schwierig, da die Übergänge fließend sind und keine validierten Biomarker existieren. Die Diagnose der SPMS erfolgt hauptsächlich nach der Krankheitsdauer der Betroffenen. Sie ist daher auch nur retrospektiv anhand des klinischen Verlaufs sicher zu diagnostizieren [9]. SPMS-Formen mit aufgesetzten Schüben wurden dabei bislang eher dem Spektrum der schubförmigen multiplen Sklerose (RMS) zugeordnet, da davon ausgegangen wurde, dass die Zunahme der Behinderung an unvollständig remittierte Schübe gekoppelt sein kann [47]. Kürzlich wurde jedoch gezeigt, dass auch bei Patientinnen und Patienten mit RRMS ein nicht unerheblicher Anteil der Behinderungsprogression unabhängig vom Schubgeschehen auftreten kann (sogenannte Progression Independent of Relapse Activity [PIRA]) [7,48].

Ziele der Behandlung

Die Behandlung der MS umfasst im Wesentlichen die Therapie akuter Schübe, die Behandlung der Krankheitssymptomatik und die Modifikation des Krankheitsverlaufs, also Behinderungsprogression und Schubrate. Zur Schubtherapie werden in der Regel Glukokortikoide, vor allem Methylprednisolon, eingesetzt, um Symptome zu mildern und die Schubdauer zu verkürzen. Parallel erfolgt schubunabhängig eine dauerhafte krankheits- bzw. verlaufsmodifizierende Therapie mit dem Ziel, die Schubfrequenz zu verringern und eine Behinderungsprogression zu verhindern oder zu verzögern. Hierzu werden immunmodulatorische Wirkstoffe eingesetzt [2,49-51].

Seit den 1990er-Jahren werden Interferon beta-1a und -1b sowie Glatirameracetat als immunmodulatorische Therapien eingesetzt [52]. Mit den Zulassungen von Alemtuzumab, Cladribin, Dimethylfumarat, Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab, Ofatumumab, Ozanimod, Ponesimod und Teriflunomid stehen seit 2005 weitere immunmodulatorische Wirkstoffe zur Verfügung. Diese sind Gegenstand der vorliegenden Bewertung.

Die Therapie der MS erfolgte ursprünglich nach einem Stufentherapieschema, welches zwischen Basistherapien und Eskalationstherapien bei ungenügendem Ansprechen bzw. bei schweren Verläufen unterschied [53]. Zu den Basistherapeutika zählten dabei insbesondere Beta-Interferone und Glatirameracetat, aber auch Teriflunomid und Dimethylfumarat. Die aktuelle S2-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) teilt die verfügbaren Wirkstoffe inzwischen in Wirksamkeitskategorien ein. Für nicht hochaktive Verläufe werden dabei u. a. Beta-Interferone, Glatirameracetat, Dimethylfumarat und Teriflunomid empfohlen, die jetzt der Wirksamkeitskategorie 1 entsprechen [5]. Das Krankheitsbezogene Kompetenznetz Multiple Sklerose e. V. (KKNMS) empfiehlt neben Beta-Interferonen und Glatirameracetat u. a. ebenfalls den Einsatz von Dimethylfumarat und Teriflunomid bei milden und moderaten Verläufen, allerdings sind beide grundsätzlich auch bei hochaktiver MS bzw. als Eskalationstherapie einsetzbar [20,26,49]. Die hier betrachteten neuen Wirkstoffe stellen nach dem Stufentherapieschema damit überwiegend Eskalationstherapien dar, die bei Versagen einer Vorbehandlung und anhaltend (hoch) aktivem Krankheitsverlauf eingesetzt werden. Ihre Zulassungen sind nicht deckungsgleich und umfassen das hier betrachtete Anwendungsgebiet ganz oder teilweise.

Gegenstand der vorliegenden Bewertung ist der Vergleich der Wirkstoffe Alemtuzumab, Cladribin, Dimethylfumarat, Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab, Ofatumumab, Ozanimod, Ponesimod und Teriflunomid. Diese nach dem Stufentherapieschema in der Vergangenheit überwiegend als Eskalationstherapien eingestuft Wirkstoffe werden nach der aktuellen Leitlinie in 3 Wirksamkeitskategorien eingeordnet, wobei die Wirkstoffe der verschiedenen Kategorien in unterschiedlichen Therapiesituation empfohlen werden [5]. Das Konzept der Basis- und Eskalationstherapie ist weitgehend abgelöst worden von einer sogenannten „early intensive“ Therapiestrategie. Dies geht darauf zurück, dass in den letzten Jahren vermehrt der primäre Einsatz hochaktiver Substanzen als Standard der Therapie bei allen Betroffenen in frühen Krankheitsphasen diskutiert wurde (Induktionstherapie, hit hard and early) [5]. Gemäß aktueller Leitlinie stützt sich dies auf einige große Kohortenstudien der letzten Jahre, die jedoch vor allem aufgrund ihres retrospektiven (nicht randomisierten) Designs kritisch zu diskutieren sind [5]. Zwei große prospektive randomisierte Studien (DELIVER-MS [54], TREAT-MS [55]) zur Untersuchung der unterschiedlichen Ansätze laufen derzeit.

Da zum Zeitpunkt des Auftragseingangs (16.07.2020) für die vorliegende Bewertung üblicherweise eine Einteilung in Basis- und Eskalationstherapie nach dem Stufentherapieschema erfolgte, wurde diese Einteilung für die Fragestellungen des Berichts gewählt. Die Wirkstoffe Alemtuzumab, Cladribin, Dimethylfumarat, Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab, Ofatumumab, Ozanimod, Ponesimod und Teriflunomid werden dabei als Eskalationstherapien bezeichnet. Andere Wirkstoffe wie Beta-Interferone oder Glatirameracetat dienen für die vorliegende Bewertung lediglich als Brückenkomparatoren in indirekten Vergleichen bzw. Netzwerken. Ein Wechsel innerhalb der Basistherapeutika der Wirksamkeitskategorie 1 (z. B. von Dimethylfumarat auf Teriflunomid) wird gemäß aktueller AWMF-Leitlinie zwar nicht mehr empfohlen [5], kann allerdings je nach individuellem Krankheitsverlauf und Präferenz der Patientinnen und Patienten eine Therapieoption darstellen und ist auch von der Zulassung der jeweiligen Wirkstoffe umfasst. Unabhängig davon, ob ein solcher Wechsel in der klinischen Praxis üblich ist, ist die Frage nach möglichen Vor- oder Nachteilen für Patientinnen und Patienten weiterhin offen und wird daher in der vorliegenden Bewertung untersucht.

Anforderungen an Studien in der Indikation RRMS

In den letzten Jahren wird zunehmend die Notwendigkeit einer patientenindividuellen Therapie der MS diskutiert [5,56,57]. Neben der Schubreduktion sind dabei auch Schwere der Schübe, Behinderungsprogression, Nebenwirkungen sowie patientenberichtete Endpunkte zu den Symptomen der MS und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu berücksichtigen, da sie auch unabhängig voneinander Anlass für Therapieentscheidungen sein können [45].

Behandlungsentscheidungen zwischen Betroffenen und behandelnden Ärzten hängen von einer Vielzahl von Faktoren ab, die neben Wirksamkeit und Sicherheit einzelner Arzneimittel auch die Lebensumstände und persönlichen Präferenzen der Betroffenen umfassen [57]. Studien zu Patientenpräferenzen zeigten außerdem, dass keineswegs nur die Reduktion der Schubrate und die Behinderungsprogression für Betroffene bedeutsam sind, sondern maßgeblich auch Nebenwirkungen, Symptome der Erkrankung und die gesundheitsbezogene Lebensqualität [58-62].

Das Spektrum klinischer Studien sollte die zuvor genannten Anforderungen widerspiegeln, um patientenrelevante Aussagen für den Versorgungsalltag zu ermöglichen. Zu berücksichtigen sind dabei unterschiedliche Therapiestrategien [63]. Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs), die eine Eskalationstherapie (z. B. Fingolimod, Ocrelizumab) mit einer Basistherapie (z. B. Interferon, Glatirameracetat) bei starrem Therapieschema vergleichen, erfüllen diese Anforderung allein nicht [64]. Vielmehr wäre anhand von Schubrate, Schwere der Schübe, allgemeiner Symptomatik, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen für einzelne Patientinnen und Patienten zu prüfen, ob eine dauerhafte Eskalationstherapie überhaupt angebracht ist. Auch in der aktuellen AWMF-Leitlinie zur MS wird für verschiedene

Wirkstoffe empfohlen, bei Fehlen von Krankheitsaktivität eine Therapiepause zu erwägen, die Therapie auszusetzen und die Betroffenen über Nutzen und Risiken verschiedener Strategien (Fortführung, Aussetzen, Deeskalation) aufzuklären [5]. Daraus ergeben sich Anforderungen an Studiendesigns, die nicht nur den Vergleich einzelner Wirkstoffe, sondern den Vergleich ganzer Therapiestrategien ermöglichen (siehe Kapitel 2).

Aufgrund der Vielgestaltigkeit der Symptome und ihrer Wirkung auf den Alltag der Betroffenen kommt patientenberichteten Endpunkten (PROs) eine besondere Bedeutung bei der Nutzenbewertung zu. Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Symptomlast müssen gemeinsam betrachtet werden, um Aussagen über den Nutzen von MS-Therapien zu treffen. Hinzu kommt die Schwere der Schübe im Sinne (bleibender) funktioneller Beeinträchtigung, die über die bloße Erfassung der Schubrate nicht abgebildet wird.

Da RRMS eine lebenslange Erkrankung ist, die mitunter erst nach Jahren eine signifikante Behinderung nach sich zieht, sind Beobachtungen über mehrere Jahre notwendig. Dies gilt insbesondere für die Erhebung der Behinderungsprogression. Zwar wird häufig bereits nach 12 bis 24 Wochen eine sogenannte „bestätigte“ Progression festgestellt, allerdings kann eine zu kurze Beobachtungsdauer zu einer Überschätzung des Therapieeffekts führen, weil schubbedingte und progressionsbedingte Behinderungszunahme nicht zuverlässig unterschieden werden können [5,65].

Eine Netzwerk-Metaanalyse (NMA), die alle 10 beauftragten Wirkstoffe bei hochaktiver RRMS einbezieht, existiert bislang nicht. Bisherige Arbeiten umfassen nur Teile des Wirkstoffspektrums oder beziehen sich nicht auf die hochaktive RRMS [66-71].

2 Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

- die vergleichende Nutzenbewertung der Wirkstoffe Alemtuzumab, Cladribin, Dimethylfumarat, Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab, Ofatumumab, Ozanimod, Ponesimod und Teriflunomid untereinander

zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierender multipler Sklerose trotz vollständiger und angemessener Behandlung mit mindestens 1 krankheitsmodifizierenden Therapie. Die Bewertung erfolgt hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

Beim Vergleich des Nutzens sind aufgrund der in Kapitel 1 genannten hohen Individualität der Krankheitsverläufe verschiedene Therapiestrategien denkbar:

- Eskalation von einer Basistherapie (etwa Interferone oder Glatirameracetat) auf eine hochwirksamere Therapie (bspw. Fingolimod, Ocrelizumab)
- Deeskalation, also Aussetzen der Therapie oder Wechsel zu einer Basistherapie bei Fehlen von Krankheitsaktivität, nicht tolerierbaren Nebenwirkungen, geplanter Schwangerschaft oder hohem Alter
- Wechsel zu einer anderen Basis- bzw. Eskalationstherapie

Daraus ergeben sich folgende Fragestellungen:

Tabelle 3: Fragestellungen der Nutzenbewertung

Fragestellung	Vergleich
1	Eskalationstherapie vs. Basistherapie
2	Eskalationstherapie mit Möglichkeit der Deeskalation vs. Basistherapie
3	Eskalationstherapie vs. Eskalationstherapie mit Möglichkeit der Deeskalation
4	Vergleich verschiedener Wirkstoffe innerhalb einer Therapiestrategie

3 Methoden

Die Zielpopulation der Nutzenbewertung bildeten erwachsene Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RRMS, die eine vollständige und angemessene Vorbehandlung mit mindestens 1 krankheitsmodifizierenden Therapie erhalten haben.

Ein hochaktiver Verlauf der RRMS war dabei definiert als:

- 1) Ausschließlich klinisch: schwere Schübe mit erheblicher funktioneller Beeinträchtigung, unabhängig vom Läsionsgeschehen
- 2) Klinisch in Verbindung mit MRT-Aktivität: Schübe ohne erhebliche funktionelle Beeinträchtigung, im Verbund mit dem Auftreten neuer oder vergrößerter Läsionen
- 3) Ausschließlich MRT-basiert: in Abhängigkeit des Auftretens zahlreicher neuer oder vergrößerter Läsionen

trotz vollständiger und angemessener Vorbehandlung. Zur näheren Spezifizierung der möglichen Definitionen siehe Kapitel 1.

Alemtuzumab, Cladribin, Dimethylfumarat, Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab, Ofatumumab, Ozanimod, Ponesimod oder Teriflunomid sollten zur Behandlung dieser Patientengruppe untereinander verglichen werden und waren damit sowohl Prüf- als auch Vergleichsintervention. Um die Wirkstoffe innerhalb einer gemeinsamen Analyse auch indirekt untereinander vergleichen zu können, werden neben Studien, die 2 der genannten Wirkstoffe direkt untereinander vergleichen, auch Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen, die mindestens 1 dieser Wirkstoffe mit 1 möglichen Brückenkomparator vergleichen.

Für die Untersuchung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Gesamtmortalität
- bestätigte Krankheitsschübe
 - jährliche Schubrate
 - Patientinnen und Patienten mit bestätigtem Schub
- Behinderung
 - bestätigte Behinderungsprogression (Bestätigung nach mindestens 24 Wochen) anhand der EDSS¹

¹ Ergebnisse für die EDSS sollten durch Daten anderer Instrumente wie den MSFC ergänzt werden, um ein vollständiges Bild der Behinderungsprogression zu erhalten.

- Schweregrad der Behinderung anhand des Multiple Sclerosis Functional Composite- (MSFC)
- Gehfähigkeit, z. B. anhand des 6-Minute Walk Test
- Fatigue
- Sehstörungen
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUEs)
- Gesamtrate der Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse (UEs)
- progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)
- schwerwiegende Infektionen
- schwerwiegende Neoplasmen
- schwerwiegende sekundäre Autoimmunerkrankungen

Subjektive Endpunkte (zum Beispiel gesundheitsbezogene Lebensqualität) wurden nur dann berücksichtigt, wenn sie mit validen Messinstrumenten (zum Beispiel validierten Skalen) erfasst wurden.

Es sollten ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) und versorgungsnahe randomisierte Studien aus Registern in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden. Zudem musste in den Studien mindestens ein Teil der Studienpopulation für mindestens 24 Monate beobachtet werden.

Die Informationsbeschaffung beruht maßgeblich auf Herstelleranfragen zu den Wirkstoffen Alemtuzumab, Cladribin, Dimethylfumarat, Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab, Ofatumumab, Ozanimod, Ponesimod und Teriflunomid. Suchen in Studienregistern und eine fokussierte Recherche in MEDLINE dienten dazu, die Angaben der Hersteller auf Vollständigkeit zu überprüfen und relevante Studien von Dritten zu identifizieren. Darüber hinaus wurden die G-BA- und IQWiG-Website sowie in Stellungnahmen zum Berichtsplan und zum Vorbericht zur Verfügung gestellte Dokumente als Informationsquellen berücksichtigt. Sofern notwendig wurden auch direkte Anfragen bei Studienautorinnen und -autoren durchgeführt.

Die Selektion relevanter Studien erfolgte von 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst. Die Datenextraktion erfolgte in standardisierte Tabellen. Zur Einschätzung der qualitativen Ergebnissicherheit wurden endpunktübergreifende und endpunktspezifische Kriterien des Verzerrungspotenzials bewertet und das Verzerrungspotenzial jeweils als niedrig oder hoch eingestuft. Für Studien,

deren Kontrollintervention ausschließlich als Brückenkomparator in eine Netzwerk-Metaanalyse (NMA) einging, wurde das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial ausschließlich dann bewertet, wenn für den Endpunkt ein Vergleich von mindestens 2 der zu bewertenden Wirkstoffe unter Berücksichtigung der Studie möglich war. Die Ergebnisse der einzelnen Studien wurden nach Endpunkten geordnet beschrieben.

Über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus sollten Metaanalysen und Sensitivitätsanalysen durchgeführt sowie Effektmodifikatoren untersucht werden, sofern die methodischen Voraussetzungen erfüllt waren. Für jeden Endpunkt sollte eine Aussage zur Beleglage des (höheren) Nutzens und (höheren) Schadens in 4 Abstufungen bezüglich der jeweiligen Aussagesicherheit getroffen werden: Es sollte entweder ein Beleg (höchste Aussagesicherheit), ein Hinweis (mittlere Aussagesicherheit), ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) oder keine dieser 3 Situationen vorliegen. Der letzte Fall sollte eintreten, wenn keine Daten vorlagen oder die vorliegenden Daten keine der 3 übrigen Aussagen zuließen. In diesem Fall sollte die Aussage „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden vor“ getroffen werden.

Abschließend erfolgte eine endpunktübergreifende Bewertung des Nutzens und Schadens.

Um die Prüfinerventionen innerhalb einer gemeinsamen Analyse vergleichen zu können, wurden, wo möglich, NMAs durchgeführt. Dadurch wurden auch solche Vergleiche ermöglicht, für die keine direkt vergleichende Evidenz vorliegt. War die Durchführung einer NMA nicht möglich, beruht die Analyse ausschließlich, falls vorhanden, auf direkten Vergleichen von 2 der genannten Prüfinerventionen oder paarweisen adjustierten indirekten Vergleichen nach Bucher. Die Voraussetzung dafür, eine NMA oder indirekte Vergleiche durchzuführen und zu interpretieren, ist eine ausreichende Strukturqualität. Diese lag vor, wenn jeweils die Annahme von Ähnlichkeit, Homogenität und Konsistenz erfüllt oder nicht offensichtlich verletzt war.

Sind einzelne Aspekte der Strukturqualität nicht bewertbar, ist die Ergebnissicherheit eines indirekten Vergleichs höchstens gering. Darüber hinaus kann bei einer Datenkonstellation für einen indirekten Vergleich mit nur 1 Studie für mindestens 1 der beiden Wirkstoffe des Vergleichs kein Anhaltspunkt abgeleitet werden, wenn für diese 1 Studie ein hohes Verzerrungspotenzial vorliegt.

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Für die Informationsbeschaffung wurden zunächst potenziell relevante Studien identifiziert, die die Einschlusskriterien der vorliegenden Bewertung erfüllen. Diese Studien umfassen potenziell, aber nicht ausschließlich eine für die vorliegende Bewertung relevante Teilpopulation gemäß Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) (Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RRMS trotz vollständiger und angemessener Behandlung mit mindestens 1 krankheitsmodifizierenden Therapie). Die Identifikation von Studien mit relevanter Teilpopulation erfolgte daher anschließend über eine Datenanfrage zu Zusatzanalysen. Zudem lag nicht in allen potenziell relevanten Studien ein Direktvergleich von zu bewertenden Wirkstoffen oder ein geeigneter Brückenkomparator vor, sodass nicht alle potenziell relevanten Studien in die Analysen einbezogen werden konnten.

Die Informationsbeschaffung ergab insgesamt 29 potenziell für die vorliegende Nutzenbewertung relevante RCTs, darunter 22 Hauptstudien und 7 zugehörige Extensionsstudien. Daneben wurden 11 RCTs ohne berichtete Ergebnisse identifiziert. Es handelt sich dabei ausschließlich um Studien, die zum Zeitpunkt der letzten Recherche noch nicht beendet waren. Die Mehrheit dieser Studien (6 von 11) untersucht zudem neue Wirkstoffe ausschließlich im Vergleich mit Teriflunomid, sodass weder ein Direktvergleich von Wirkstoffen gemäß Auftrag des G-BA noch ein geeigneter Brückenkomparator vorliegt. Die letzte Suche in Studienregistern und bibliografischen Datenbanken fand am 02.11.2021 statt. Zudem erfolgte eine Prüfung von Studien ohne berichtete Ergebnisse dahin gehend, ob es Änderungen im Registereintrag gab oder mittlerweile Ergebnisse vorliegen. Die Prüfung fand am 22.07.2023 statt.

Die potenziell relevanten Studien untersuchen die Wirkstoffe Alemtuzumab, Cladribin, Dimethylfumarat, Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab, Ofatumumab, Ozanimod, Ponesimod und Teriflunomid. Bei 27 von 29 potenziell relevanten Studien waren pharmazeutische Unternehmen Studiensponsoren.

Von den 29 potenziell relevanten Studien wurden 15 nicht für die Bewertung herangezogen, da die jeweilige Kontrollintervention keinen geeigneten Brückenkomparator darstellt und auch kein direkter Vergleich von Wirkstoffen der vorliegenden Bewertung vorlag. Diese 15 Studien, die auch die 7 Extensionsstudien umfassen, wurden daher für die weiteren Schritte der Bewertung nicht berücksichtigt.

Die verbleibenden 14 relevanten Studien untersuchen jeweils die Wirkstoffe der vorliegenden Bewertung (ausgenommen Natalizumab) als Eskalationstherapie im Vergleich untereinander (3 Studien) bzw. im Vergleich zu Placebo (7 Studien) oder IFN- β 1a (4 Studien). Diese Studien sind damit für Fragestellung 4 zum Vergleich der verschiedenen Wirkstoffe innerhalb der

Eskalationstherapie relevant, wobei Placebo und IFN- β 1a geeignete Brückenkomparatoren innerhalb des Studienpools für Fragestellung 4 darstellen. Die Studien mit IFN- β 1a als Vergleichsintervention sind darüber hinaus gleichzeitig auch für Untersuchungen für den Vergleich der Therapiestrategien Eskalationstherapie vs. Basistherapie für Fragestellung 1 relevant.

Die 3 direkt vergleichenden Studien von Wirkstoffen gemäß Auftrag des G-BA gegenüber Teriflunomid können sowohl für den Vergleich der Wirkstoffe innerhalb der Eskalationstherapie (Fragestellung 4) als auch für den Vergleich der Therapiestrategien Eskalationstherapie vs. Basistherapie (Fragestellung 1) betrachtet werden. Für die vorliegende Bewertung werden diese Studien für Fragestellung 4 herangezogen, da Teriflunomid entsprechend der Zulassung als Eskalationstherapie für die Patientengruppe gemäß Auftrag des G-BA berücksichtigt wird.

Für den Wirkstoff Natalizumab liegen keine relevanten Studien vor, da in der einzigen potenziell relevanten Studie zu diesem Wirkstoff kein geeigneter Brückenkomparator vorliegt. Die Zulassungsstudien für diesen Wirkstoff, AFFIRM und SENTINEL, sind nicht relevant, weil sie bezüglich der untersuchten Patientinnen und Patienten oder der Intervention von den Einschlusskriterien der vorliegenden Bewertung abweichen. Die Studie AFFIRM ist für die vorliegende Bewertung nicht relevant, da hier nur Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, die entweder therapienaiv waren oder die zumindest 6 bis 12 Monate vor Studieneinschluss behandlungsfrei waren [72]. Eine Teilpopulation mit hochaktiver Erkrankung trotz vollständiger und angemessener Vorbehandlung gibt es in dieser Studie folglich nicht. In der Studie SENTINEL wurde ausschließlich die Behandlung mit Natalizumab in Kombination mit IFN- β 1a untersucht [73]. Eine Zulassung von Natalizumab in Kombination mit IFN- β 1a besteht jedoch explizit nicht [18,19].

Für die Fragestellungen 2 und 3, die eine Eskalationstherapie mit der Möglichkeit einer Deeskalation im Vergleich zu einer Basistherapie (Fragestellung 2) bzw. einer Eskalationstherapie ohne Möglichkeit der Deeskalation (Fragestellung 3) untersuchen, wurden jeweils keine relevanten Studien identifiziert.

Da für Fragestellung 1 im Gegensatz zu Fragestellung 4 nur ein kleiner Teil der eingeschlossenen Studien relevant ist, wird nachfolgend zunächst Fragestellung 4 zum Vergleich verschiedener Wirkstoffe innerhalb der Eskalationstherapie bearbeitet und anschließend Fragestellung 1 zum Vergleich der Therapiestrategien Eskalationstherapie vs. Basistherapie.

Alle 14 relevanten Studien wurden im Rahmen des Zulassungsverfahrens der jeweiligen Wirkstoffe durchgeführt und dementsprechend über Herstelleranfragen identifiziert.

Relevante Investigator-initiierte Studien wurden für die vorliegende Bewertung nicht identifiziert.

Zusatzanalysen zu relevanten Teilpopulationen

Die Populationen der 14 relevanten Studien waren nicht auf die Population der vorliegenden Bewertung gemäß Auftrag des G-BA beschränkt. Daher wurden bei den Herstellern jeweils Zusatzanalysen für die relevanten Teilpopulationen angefragt. Diese wurden von den Herstellern für die Mehrzahl der 14 relevanten Studien übermittelt. Für die relevanten Studien zu Dimethylfumarat und Ocrelizumab (jeweils 2 Studien) wurden seitens der Hersteller jedoch jeweils keine Zusatzanalysen übermittelt. Eine Berücksichtigung dieser Studien in den Analysen der vorliegenden Bewertung ist aufgrund dieser Berichtslücken nicht möglich. Insgesamt liegen damit aus 10 Studien zu 7 Wirkstoffen Ergebnisse für die vorliegende Bewertung vor.

4.2 Vergleich verschiedener Wirkstoffe innerhalb einer Therapiestrategie (Fragestellung 4)

4.2.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

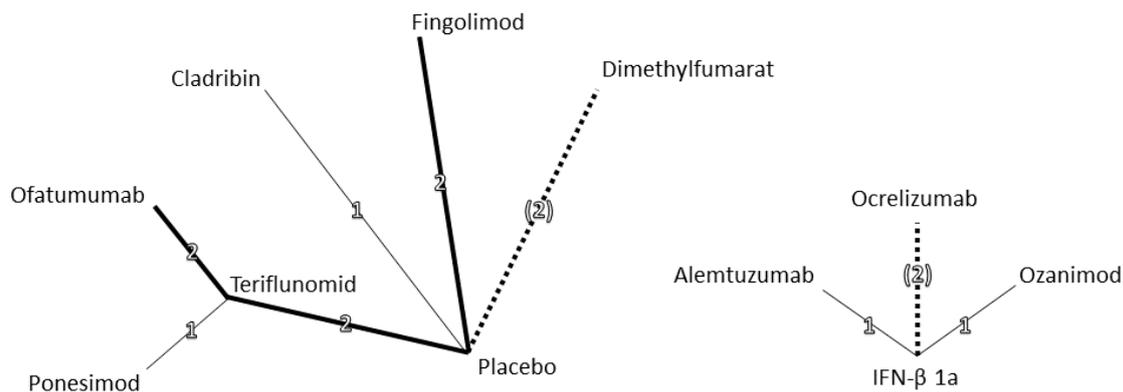
Der Vergleich verschiedener Wirkstoffe innerhalb einer Therapiestrategie war auf Basis der vorliegenden Daten nur für die Eskalationstherapie möglich. Im Rahmen dieser Fragestellung wird daher ausschließlich der Vergleich verschiedener Wirkstoffe innerhalb der Eskalationstherapie betrachtet.

Für den Vergleich verschiedener Wirkstoffe innerhalb der Eskalationstherapie sind die in der nachfolgenden Tabelle aufgeführten 14 Studien relevant, wobei zu 4 Studien zu Dimethylfumarat und Ocrelizumab seitens der Hersteller jeweils keine Zusatzanalysen zur relevanten Teilpopulation übermittelt wurden.

Tabelle 4: Studienpool zum Vergleich verschiedener Wirkstoffe innerhalb der Eskalationstherapie (Fragestellung 4)

Vergleich Wirkstoffe ^a	Studie (Studienbeginn)	Übermittlung von Zusatzanalysen	Primärpublikation
Studien mit IFN-β 1a im Vergleichsarm			
Alemtuzumab vs. IFN-β 1a	CARE-MS II (2007)	ja	[74]
Ocrelizumab vs. IFN-β 1a	OPERA I (2011)	nein	[75]
Ocrelizumab vs. IFN-β 1a	OPERA II (2011)	nein	[75]
Ozanimod vs. IFN-β 1a	RADIANCE B (2013)	ja	[76]
Placebokontrollierte Studien			
Cladribin vs. Placebo	CLARITY (2005)	ja	[77]
Dimethylfumarat vs. Placebo	CONFIRM (2007)	nein	[78]
Dimethylfumarat vs. Placebo	DEFINE (2007)	nein	[79]
Fingolimod vs. Placebo	FREEDOMS (2006)	ja	[80]
Fingolimod vs. Placebo	FREEDOMS II (2006)	ja	[81]
Teriflunomid vs. Placebo	TEMPO (2004)	ja	[82]
Teriflunomid vs. Placebo	TOWER (2008)	ja	[83]
Direktvergleiche			
Ofatumumab vs. Teriflunomid	ASCLEPIOS I (2016)	ja	[84]
Ofatumumab vs. Teriflunomid	ASCLEPIOS II (2016)	ja	[84]
Ponesimod vs. Teriflunomid	OPTIMUM (2015)	ja	[85]
a. Zu Natalizumab wurden keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien identifiziert. IFN: Interferon; vs.: versus			

Auf Basis dieses Studienpools wären die in Abbildung 1 gezeigten Vergleiche möglich, wenn die Voraussetzungen für eine gemeinsame Analyse aller Studien erfüllt wären und aus allen Studien Daten zu einem Endpunkt vorlägen. Zur Veranschaulichung der Berichtslücken sind auch die Studien abgebildet, zu denen die Hersteller keine Auswertungen für die relevante Teilpopulation der vorliegenden Bewertung übermittelt haben.



Gepunktete Linien zeigen Vergleiche, für die seitens der Hersteller keine Daten übermittelt wurden. Zahlen in Klammern geben die Anzahl der relevanten Studien für diese Vergleiche an.

IFN: Interferon

Abbildung 1: Mögliche Vergleiche unter Berücksichtigung aller relevanten Studien

Im vorliegenden Studienpool ergibt sich insgesamt die Möglichkeit, eine NMA unter Berücksichtigung der direkt vergleichenden und placebokontrollierten Studien durchzuführen sowie einen indirekten Vergleich zu den Studien mit IFN-β 1a im Vergleichsarm. Auch unter Berücksichtigung der Studien, für die keine Auswertungen für die relevanten Teilpopulationen übermittelt wurden, wäre eine gemeinsame NMA unter Berücksichtigung aller Eskalationstherapien auf Basis der vorliegenden Vergleiche nicht möglich. Dies ist einerseits darauf zurückzuführen, dass keine mehrarmigen Studien identifiziert wurden, die sowohl Vergleiche mit Placebo als auch Vergleiche mit IFN-β 1a vorgenommen haben, andererseits darauf, dass nur wenige Direktvergleiche von Eskalationstherapien vorliegen.

Studiendesign und Studienpopulationen

Die eingeschlossenen Studien zum Vergleich verschiedener Wirkstoffe innerhalb der Eskalationstherapie wurden auf Ähnlichkeit hin überprüft. Daraus ergab sich ein ausreichend ähnlicher Studienpool unter Berücksichtigung aller 10 Studien, für die Auswertungen zur relevanten Teilpopulation gemäß Auftrag des G-BA übermittelt wurden. Ein zentraler Aspekt der Prüfung war dabei die Definition der relevanten Teilpopulation, d. h. welche Kriterien Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RRMS, die eine vollständige und angemessene Vorbehandlung mit mindestens 1 krankheitsmodifizierenden Therapie erhalten haben, erfüllen mussten. Die von den Herstellern verwendeten Definitionen der hohen Krankheitsaktivität bzw. der vollständigen und angemessenen Vorbehandlung entsprachen dabei nur zum Teil den Kriterien, die in der Datenanfrage spezifiziert wurden. Dies ist insbesondere darauf zurückzuführen, dass aus den Studien weder Informationen zur funktionellen Beeinträchtigung durch Krankheitsschübe noch Informationen zum Läsionsstatus im Verlauf der Krankheitsgeschichte vorliegen. Zudem waren in den Studien zum Teil Vortherapien für einen bestimmten Zeitraum vor Studieneinschluss nicht erlaubt.

Definition der relevanten Teilpopulation

Für den überwiegenden Teil der Studien legten die Hersteller Auswertungen zu Patientinnen und Patienten vor, bei denen die hochaktive Erkrankung über eine Kombination aus klinischen Kriterien und dem Vorliegen von Gd+-Läsionen zu Studienbeginn definiert war. Dabei wurden zum Teil zusätzlich auch Patientinnen und Patienten berücksichtigt, bei denen eine rein klinische Definition ohne Berücksichtigung der funktionellen Beeinträchtigung durch die Krankheitsschübe angelegt wurde. Einer der Hersteller berücksichtigte neben der kombinierten Definition zusätzlich auch Patientinnen und Patienten, bei denen zu Studienbeginn ausschließlich Gd+-Läsionen in hoher Anzahl vorlagen.

Die meisten Hersteller haben Patientinnen und Patienten mit Vortherapien eingeschlossen, die innerhalb der letzten 12 Monate vor Studienbeginn endeten. Dies liegt zum Teil auch daran, dass in einigen Studien die Patientinnen und Patienten 3 bis 4 Monate vor Studienbeginn nicht mit Beta-Interferonen oder Glatirameracetat behandelt werden durften. Lediglich für die Teilpopulation der Studie OPTIMUM wurden Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die bis mindestens 2 Monate vor Studieneinschluss kontinuierlich behandelt wurden. Es wird jedoch angenommen, dass der Anteil an Patientinnen und Patienten mit größeren therapiefreien Intervallen vor Studienbeginn nicht so hoch ist, dass die Aussagesicherheit der Analysen dadurch eingeschränkt wird. Nach Angaben der Hersteller war für alle relevanten Teilpopulationen sichergestellt, dass die hochaktive Erkrankung nach Ablauf einer vollständigen und angemessenen Vorbehandlung unter Berücksichtigung der wirkstoffspezifischen Latenzzeit festgestellt wurde.

Die übermittelten Teilpopulationen stellen insgesamt eine hinreichende Annäherung an die Zielpopulation der vorliegenden Bewertung dar. Sie werden zudem untereinander als ausreichend ähnlich für eine gemeinsame Analyse eingeschätzt.

Studiendesign und Charakteristika der relevanten Teilpopulationen

In 3 der 10 relevanten Studien, für die Daten zur relevanten Teilpopulation übermittelt wurden, wurden Direktvergleiche zwischen Eskalationstherapien durchgeführt (jeweils Ofatumumab vs. Teriflunomid bzw. Ponesimod vs. Teriflunomid). Die weiteren Studien untersuchen den Vergleich von Wirkstoffen der vorliegenden Bewertung mit den Brückenkomparatoren Placebo (5 Studien) bzw. IFN- β 1a (2 Studien). Die Behandlungsdauer der eingeschlossenen Studien betrug gemäß Studienplanung überwiegend etwa 2 Jahre.

Das mittlere Alter der Patientinnen und Patienten lag in den relevanten Teilpopulationen zwischen 32 und 42 Jahren. In den meisten Teilpopulationen waren 65 % bis 75 % der Teilnehmenden weiblich. Die Mehrheit der Patientinnen und Patienten (meist über 70 %) stammte aus OECD-Staaten.

Gemäß den Kriterien aus der Datenanfrage waren alle Patientinnen und Patienten in den relevanten Teilpopulationen vorbehandelt. In der Mehrheit der Studien erfolgte die Vorbehandlung überwiegend mit IFN- β 1a, IFN- β 1b und / oder Glatirameracetat. Dabei zeigen sich Schwankungen in den Anteilen für die verschiedenen Wirkstoffe. Zudem kommt es aufgrund des geringen Umfangs der Teilpopulationen in einigen Studien zu Unterschieden zwischen den Studienarmen. Diese werden jedoch nicht als wesentlich für die Interpretierbarkeit der Ergebnisse angesehen. Zudem wird durch die Unterschiede die Ähnlichkeitsannahme nicht verletzt. Für 1 Studie zum Direktvergleich von Ponesimod mit Teriflunomid (OPTIMUM) wurden keine Angaben zur Vorbehandlung übermittelt.

Hinsichtlich der krankheitsspezifischen Merkmale zu Studienbeginn sind die betrachteten Teilpopulationen weitestgehend vergleichbar. Die Zeit seit der erstmaligen Diagnose einer MS-Erkrankung schwankt zwar im Mittel von etwa 4 bis knapp über 9 Jahre, dies sagt jedoch zunächst nichts über den aktuellen Krankheitszustand aus. Durch das Kriterium einer hochaktiven Erkrankung trotz Vortherapie wird davon ausgegangen, dass die Teilpopulationen unabhängig von der Erkrankungsdauer bezüglich ihres aktuellen Krankheitszustands vergleichbar sind. Die mittleren EDSS-Werte zu Studienbeginn liegen in allen Studien etwa bei 2,5 bis 3 von maximal 10 möglichen Punkten, wobei höhere Werte eine größere Schwere der Behinderung anzeigen. Bei den meisten Patientinnen und Patienten lag damit eine höchstens mäßige Behinderung vor. Die Schubaktivität stellt sich über alle Teilpopulationen hinweg als sehr einheitlich dar, überwiegend mit einem Schub im Median im letzten Jahr vor Studieneinschluss und 2 Schüben im Median innerhalb der letzten 2 Jahre. Zum Läsionsgeschehen liegen nicht für alle Studien Informationen vor. Die Zahl der Gd⁺-Läsionen zu Studienbeginn beträgt für die Studien mit verfügbaren Angaben im Median 0 bis 2 zu Studienbeginn, teils mit großen Spannweiten innerhalb der einzelnen Populationen. Dies ist vermutlich einerseits durch die unterschiedlichen Definitionen bedingt, die die Hersteller für die Bildung der Teilpopulationen jeweils angelegt haben, andererseits aber auch durch die Heterogenität der Krankheitsverläufe.

Insgesamt wird trotz einzelner fehlender Angaben bzw. beobachteter Unterschiede von einer ausreichenden Ähnlichkeit der relevanten Teilpopulationen ausgegangen, da über die Übermittlung der Zusatzanalysen durch die Hersteller insgesamt von einer hochaktiven Erkrankung trotz vollständiger und angemessener Vorbehandlung mit mindestens 1 krankheitsmodifizierender Therapie für alle Patientinnen und Patienten auszugehen ist. Unterschiede zwischen den relevanten Teilpopulationen, die zum Ausschluss einzelner Studien aus der Analyse führen oder die die Interpretierbarkeit der Ergebnisse infrage stellen, wurden bei der Überprüfung der Ähnlichkeitsannahme nicht identifiziert.

4.2.2 Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte

Aus 10 Studien zu 7 Wirkstoffen standen grundsätzlich Daten zu patientenrelevanten Endpunkten für die relevante Teilpopulation der vorliegenden Bewertung zur Verfügung. Tabelle 5 zeigt die Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte, für die Daten zu den jeweiligen Wirkstoffen in die Analysen eingehen.

Für alle 7 Wirkstoffe wurden Daten zur Gesamtmortalität berichtet, diese wurden jedoch nicht für Vergleiche zwischen Eskalationstherapien herangezogen, da in den Studien nur sehr vereinzelt Ereignisse auftraten. Daten zu bestätigten Krankheitsschüben (jährliche Schubrate sowie Patientinnen und Patienten mit bestätigtem Schub) liegen für alle 7 Wirkstoffe vor. Daten zur bestätigten Behinderungsprogression anhand der EDSS wurden ebenfalls für alle 7 Wirkstoffe berichtet, davon konnte 1 Wirkstoff (Cladribin) jedoch nicht in die Analysen einbezogen werden, da auf Basis der vorliegenden Daten (keine Ereignisse im Interventionsarm und wenige Ereignisse im Placeboarm) ein Hazard Ratio (HR) nicht berechnet werden konnte. Die Berechnung der NMA unter Verwendung eines relativen Risikos (RR) als Annäherung wäre in dieser Datensituation mit zusätzlicher Unsicherheit behaftet. Ergebnisse zum Schweregrad der Behinderung anhand des MSFC aus placebokontrollierten Studien wurden nicht in die Analysen einbezogen, da nur für 1 Wirkstoff (Fingolimod) Auswertungen zu placebokontrollierten Studien übermittelt wurden. Damit stellte Placebo für diesen Endpunkt keinen geeigneten Brückenkomparator dar. Gleiches gilt für den Endpunkt Gehfähigkeit anhand des Timed 25-Foot Walk Test (T25FW), eines der Bestandteile des MSFC.

Zum Endpunkt Sehstörungen wurden nur für vereinzelte Vergleiche Daten übermittelt, sodass insgesamt kein geeigneter Brückenkomparator für einen Vergleich von Eskalationstherapien vorlag. Für den Endpunkt Fatigue lagen zu keinem Wirkstoff verwertbare Daten vor, da entweder keine Auswertungen für die relevante Teilpopulation übermittelt wurden oder die übermittelten Auswertungen nicht verwertbar waren. Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität waren ausschließlich Daten zu 1 Direktvergleich verwertbar, da für weitere Vergleiche entweder keine Auswertungen für die relevante Teilpopulation übermittelt wurden, die übermittelten Auswertungen nicht verwertbar waren oder keine vergleichbaren Auswertungen vorlagen.

Für die Endpunkte SUEs und Abbrüche wegen UEs wurden jeweils für alle 7 Wirkstoffe Daten berichtet. Für den Endpunkt SUEs konnte mangels Ereignissen in den Studien kein adjustierter indirekter Vergleich von Alemtuzumab mit Ozanimod durchgeführt werden. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs wurden aus Gründen der Vergleichbarkeit Studien zu den 2 Wirkstoffen Alemtuzumab und Cladribin nicht berücksichtigt, da diese im Gegensatz zu den weiteren Wirkstoffen in den Studien zum Vergleich mit IFN- β 1a bzw. Placebo sogenannte Intervalltherapien darstellen, die nur während kurzer Behandlungsphasen im Abstand von ca.

1 Jahr verabreicht werden. Aufgrund von bedeutsamer Heterogenität für den Vergleich von Teriflunomid mit Placebo und sehr unpräziser Schätzungen in den NMAs konnte zudem für Wirkstoffe, zu denen ausschließlich placebokontrollierte Studien vorliegen, auf Basis der verfügbaren Daten keine Aussage zu diesem Endpunkt getroffen werden. Insgesamt konnten daher ausschließlich die Direktvergleiche für die Analyse dieses Endpunkts herangezogen werden.

Für spezifische UEs (PML, schwerwiegende Infektionen, schwerwiegende Neoplasmen, schwerwiegende sekundäre Autoimmunerkrankungen) wurden jeweils nur vereinzelt Daten übermittelt oder es traten keine Ereignisse auf, sodass Vergleiche zwischen den Eskalationstherapien für diese Endpunkte nur vereinzelt möglich waren.

Tabelle 5: Matrix der für Vergleiche zur Verfügung stehenden patientenrelevanten Endpunkte je Wirkstoff (mehrsseitige Tabelle)

Vergleiche Wirkstoff	Endpunkte														
	Mor- talität	Morbidität							LQ	Nebenwirkungen					
		Gesamtmortalität	Bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate)	Bestätigte Krankheitsschübe (Patientinnen und Patienten mit bestätigtem Schub)	Bestätigte Behinderungsprogression anhand der EDSS, bestätigt nach 24 Wochen	Schweregrad der Behinderung anhand des MSFC	Gehfähigkeit ^a	Sehstörungen		Fatigue	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUE	Abbruch wegen UE	PML	Schwerwiegende Infektionen
Vergleiche mit IFN-β 1a															
Alemtuzumab	(●)	●	●	●	●	●	x	–	(●)	(●)	(●) ^b	x	x	x	x
Ocrelizumab	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Ozanimod	(●)	●	●	●	●	●	(●)	–	(●)	(●)	(●)	(●)	(●)	(●)	–
Vergleiche mit Placebo															
Cladribin	(●)	●	●	(●)	–	–	–	–	x	●	(●) ^b	(●)	(●)	(●)	(●)
Dimethylfumarat	x	x	x	x	x	x	x	–	x	x	x	x	x	x	x
Fingolimod	(●)	●	●	●	(●)	(●)	(●)	–	x	●	(●) ^c	(●)	x	x	x
Teriflunomid	(●)	●	●	●	x	x	–	○	○	●	(●) ^c	x	x	x	x
Direktvergleiche															
Ofatumumab vs. Teriflunomid	(●)	●	●	●	●	●	–	–	–	●	●	●	x	x	x
Ponesimod vs. Teriflunomid	(●)	●	●	●	●	●	–	○	●	●	●	●	●	●	x

Tabelle 5: Matrix der für Vergleiche zur Verfügung stehenden patientenrelevanten Endpunkte je Wirkstoff (mehrsseitige Tabelle)

Vergleiche Wirkstoff	Endpunkte													
	Mor- talität	Morbidität						LQ	Nebenwirkungen					
		Gesamtmortalität	Bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate)	Bestätigte Krankheitsschübe (Patientinnen und Patienten mit bestätigtem Schub)	Bestätigte Behinderungsprogression anhand der EDSS, bestätigt nach 24 Wochen	Schweregrad der Behinderung anhand des MSFC	Gehfähigkeit ^a		Sehstörungen	Fatigue	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUE	Abbruch wegen UE	PML
Natalizumab	Es wurden keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien identifiziert.													
<p>●: Daten wurden übermittelt und sind verwertbar. (●): Daten wurden übermittelt und sind grundsätzlich verwertbar, können in den Auswertungen der vorliegenden Bewertung aber nicht berücksichtigt werden, da kein Vergleich von 2 Wirkstoffen möglich ist, die Homogenitätsannahme verletzt wird oder in den Studien keine oder nur in 1 Arm wenige Ereignisse für den Endpunkt aufgetreten sind. ○: Daten wurden übermittelt, sind jedoch für die Nutzenbewertung nicht verwertbar. x: Für die relevante Teilpopulation wurden vom Hersteller keine Daten zum Wirkstoff übermittelt. –: Der Endpunkt wurde nicht erhoben. a. Erhoben anhand des T25FW des MSFC b. Vergleich mit anderen Wirkstoffen aufgrund des Behandlungsregimes nicht sinnvoll. c. Die Ableitung der Beleglage erfolgt für den Endpunkt aufgrund von sehr unpräzisen Schätzungen bei Berücksichtigung der placebokontrollierten Studien in NMAs ausschließlich über die Ergebnisse der Direktvergleiche.</p> <p>EDSS: Expanded Disability Status Scale; IFN: Interferon; LQ: gesundheitsbezogene Lebensqualität; MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite; MSIS: Multiple Sclerosis Impact Scale; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; PML: progressive multifokale Leukenzephalopathie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; T25FW: Timed 25-Foot Walk; UE: unerwünschtes Ereignis</p>														

4.2.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Das Verzerrungspotenzial wurde endpunktübergreifend für alle 10 Studien, für die Zusatzanalysen zur relevanten Teilpopulation übermittlelt wurden, als niedrig eingestuft.

Eine Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials erfolgte nur dann, wenn auf Basis der Studie für einen Endpunkt ein Vergleich von mindestens 2 der zu bewertenden Wirkstoffe möglich war. In diesen Fällen wurde das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für alle Studien mit vorliegenden Ergebnissen zu diesem Endpunkt bewertet, unabhängig davon, ob es für die Ableitung der Beleglage ausschlaggebend war. Wenn auf Basis einer Studie kein Vergleich mit anderen Eskalationstherapien möglich war, wurde dagegen auf eine Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials verzichtet.

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wurde anhand der Angaben für die relevanten Teilpopulationen für die Mehrheit der Studien und Endpunkte, für die nicht auf die Bewertung verzichtet wurde, als hoch bewertet. Ein endpunktspezifisch niedriges Verzerrungspotenzial lag nur für die Ergebnisse der Studien RADIANCE B (für fast alle Endpunkte ausgenommen Schweregrad der Behinderung und Gefährlichkeit) und OPTIMUM (nur für die Endpunkte Schweregrad der Behinderung und Gefährlichkeit) vor. Ein hohes Verzerrungspotenzial der Ergebnisse war in allen Fällen durch hohe und ggf. differenzielle Anteile von Patientinnen und Patienten begründet, die nicht in den Auswertungen berücksichtigt wurden, oder dadurch, dass unklar bleibt, wie viele Patientinnen und Patienten im Studienverlauf in den Auswertungen berücksichtigt wurden.

4.2.4 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Ergebnisse der Prüfung der Homogenitäts- und Konsistenzannahme

Eine Prüfung der Homogenitätsannahme war nur für die Vergleiche möglich, für die mehr als 1 Studie vorlag. Dies war im vorliegenden Studienpool zum Vergleich verschiedener Wirkstoffe innerhalb der Eskalationstherapie für die Vergleiche von Fingolimod und Teriflunomid (jeweils mit Placebo) und den Vergleich von Ofatumumab mit Teriflunomid der Fall. Für weitere Vergleiche entfiel die Prüfung der Homogenitätsannahme, da jeweils nur 1 Studie vorlag.

Die Prüfung der Homogenitätsannahme für die vorläufige Analyse zeigte nur für den Vergleich von Teriflunomid mit Placebo in paarweisen Metaanalysen bedeutsame Heterogenität, und zwar jeweils für die Endpunkte bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate) und Abbruch wegen UEs. Die möglichen Gründe für Heterogenität wurden für jeden Endpunkt separat untersucht. Für beide Endpunkte zeigten sich im Placeboarm der Studie TEMSO jeweils wesentlich höhere Ereignisraten bzw. -häufigkeiten als in allen anderen Studien des Studienpools. Vor diesem Hintergrund wird davon ausgegangen, dass für die Studie TEMSO eine Abweichung von den anderen Studien im Studienpool für diese Endpunkte besteht, die

auf Basis der vorliegenden Merkmale der relevanten Teilpopulationen nicht identifiziert werden konnte. Für beide Endpunkte wurde jeweils 1 NMA unter Ausschluss der Studie TEMSO und 1 NMA unter Ausschluss der Studie TOWER durchgeführt. Die Ergebnisse beider NMAs wurden anschließend auf Übereinstimmung geprüft. Bei qualitativ unterschiedlichen Ergebnissen wurde die NMA unter Ausschluss der Studie TEMSO als ausschlaggebend für die Ableitung der Beleglage angesehen. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigten beide NMAs allerdings jeweils mehrere sehr unpräzise Schätzungen, sodass für diesen Endpunkt ausschließlich die Ergebnisse der direkt vergleichenden Studien herangezogen wurden.

Die Prüfung der Konsistenzannahme ist im vorliegenden Studienpool nicht möglich, da keine geschlossenen Schleifen vorliegen. Das bedeutet, dass für keinen der Vergleiche von 2 Eskalationstherapien Studien vorliegen, die gleichzeitig einen direkten und einen indirekten Vergleich der gleichen Wirkstoffe miteinander ermöglichen, oder Studien, die unabhängig voneinander 2 indirekte Vergleiche der gleichen Wirkstoffe über verschiedene Brückenkomparatoren ermöglichen.

Mögliche Beleglage auf Basis der verfügbaren Daten

Direkter Vergleich verfügbar

Für den direkten Vergleich zweier Wirkstoffe sind auf Basis der verfügbaren Daten maximal Belege für einen höheren oder geringeren Nutzen beziehungsweise Schaden ableitbar. Für die Ableitung eines Belegs müssen in der Regel folgende Voraussetzungen erfüllt sein: Vorliegen einer Metaanalyse von Studien mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit, die einen entsprechenden statistisch signifikanten Effekt zeigt, oder, falls eine Metaanalyse nicht durchführbar ist, Vorliegen von mindestens 2 voneinander unabhängig durchgeführten Studien mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit und einem statistisch signifikanten Effekt, deren Ergebnis nicht durch weitere vergleichbare ergebnissichere Studien infrage gestellt wird. Eine Metaanalyse von Studien mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit oder eine einzelne Studie mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit kann trotz statistisch signifikanten Effekts in der Regel nur einen Hinweis liefern [29].

Kein direkter Vergleich verfügbar

Falls kein direkter Vergleich von Eskalationstherapien vorliegt, sind auf Basis der vorliegenden Daten maximal Anhaltspunkte für einen höheren oder geringeren Nutzen beziehungsweise Schaden ableitbar. Der Grund ist, dass bei Fehlen direkter Vergleiche die Prüfung der Konsistenzannahme grundsätzlich nicht möglich ist. Darüber hinaus kann bei einer Datenkonstellation für einen indirekten Vergleich mit nur 1 Studie für mindestens 1 der beiden Wirkstoffe des Vergleichs kein Anhaltspunkt abgeleitet werden, wenn für diese 1 Studie ein hohes Verzerrungspotenzial vorliegt.

Berücksichtigte Zeitpunkte

Für die 10 Studien, zu denen Zusatzanalysen zur relevanten Teilpopulation vorliegen, wurden Ergebnisse zu Woche 96, zu Woche 108 bzw. zu Monat 24 berichtet. Die Zeiträume werden als ausreichend ähnlich angesehen, um gemeinsam betrachtet zu werden.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Neben den Ergebnissen für die relevanten Teilpopulationen wurden bei den Herstellern für diese Populationen auch Subgruppenanalysen zu den Merkmalen Alter, Geschlecht, Schweregrad der Erkrankung, Definition hochaktiver Erkrankung und geografische Region angefragt. Zusätzlich wurden für Studien mit IFN- β 1a-Behandlung im Vergleichsarm auch Subgruppenanalysen zur Vorbehandlung mit IFN- β 1a im Gegensatz zu anderen Vortherapien angefragt.

Subgruppenanalysen wurden von den jeweiligen Herstellern für alle Studien übermittelt, für die grundsätzliche Daten zur relevanten Teilpopulation vorgelegt wurden. Für die untersuchten Merkmale zeigen sich über alle Studien und Endpunkte hinweg 6 Interaktionen auf Basis der Ergebnisse der einzelnen Studien. Diese Interaktionen zeigen sich in den einzelnen Studien zudem über unterschiedliche Merkmale hinweg (Vorbehandlung, Alter, Schweregrad nach EDSS, geografische Region). Vergleichende Analysen der Endpunkte auf Subgruppenebene sind vor diesem Hintergrund nicht sinnvoll. Die Ableitung der Beleglage erfolgt daher auf Ebene der relevanten Teilpopulationen ohne Berücksichtigung von Subgruppenmerkmalen.

Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse

Tabelle 6 zeigt eine Übersicht der Datenlage für die Vergleiche verschiedener Wirkstoffe innerhalb der Eskalationstherapie. Dabei wird zwischen Vergleichen unterschieden, die auf Basis des vorliegenden Studienpools möglich sind, und solchen, die nicht möglich sind, weil die vorliegenden Studien keinen Vergleich erlauben. Für Vergleiche, die grundsätzlich möglich sind, ist zudem aufgeführt, ob für die Wirkstoffe des Vergleichs Daten übermittelt wurden bzw. ob im indirekten Vergleich für mindestens einen der Endpunkte Ergebnisse mit ausreichender Ergebnissicherheit vorliegen.

Tabelle 6: Übersicht der Datenlage zum Vergleich verschiedener Wirkstoffe innerhalb der Eskalationstherapie

Vergleich: Wirkstoff 1 vs. Wirkstoff 2	Alemtuzumab	Cladribin	Dimethylfumarat	Fingolimod	Natalizumab	Ocrelizumab	Ofatumumab	Ozanimod	Ponesimod	Teriflunomid
Alemtuzumab										
Cladribin	–									
Dimethylfumarat	–	x								
Fingolimod	–	o	x							
Natalizumab	–	–	–	–						
Ocrelizumab	x	–	–	–	–					
Ofatumumab	–	o	x	●	–	–				
Ozanimod	o	–	–	–	–	x	–			
Ponesimod	–	o	x	o	–	–	●	–		
Teriflunomid	–	o	x	●	–	–	● ^a	–	● ^a	

Zur optischen Darstellung der möglichen Vergleiche siehe Abbildung 1.

- : Analysen zum Vergleich sind auf Basis der vorliegenden Studien möglich; für mindestens einen der Endpunkte liegen Ergebnisse mit ausreichender Ergebnissicherheit vor.
- o: Analysen zum Vergleich sind auf Basis der vorliegenden Studien möglich; für keinen der untersuchten Endpunkte liegen Ergebnisse mit ausreichender Ergebnissicherheit vor.
- : Vergleich ist auf Basis der vorliegenden Studien nicht möglich.
- x: Vergleich wäre auf Basis der vorliegenden Studien möglich, kann allerdings nicht durchgeführt werden, da für mindestens 1 Wirkstoff vom Hersteller keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt wurden.
- a. In den Analysen zum Vergleich zeigen sich für mindestens einen Endpunkt positive oder negative Effekte für einen der Wirkstoffe.

Tabelle 7 zeigt für die Vergleiche, die auf Basis des Studienpools grundsätzlich möglich sind, eine Zusammenfassung der Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte. Dargestellt sind dabei die vorliegenden Ergebnisse mit ausreichender Ergebnissicherheit.

Tabelle 7: Übersicht der Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte zum Vergleich verschiedener Wirkstoffe innerhalb der Eskalationstherapie auf Basis der relevanten Studien (mehreseitige Tabelle)

Vergleiche ^a Wirkstoff	Endpunkt, Effektmaß: Effektschätzung [95 %-KI] (erstgenannter vs. zweitgenannter Wirkstoff)	
	Direkter Vergleich	NMA
Alemtuzumab vs.		
Ocrelizumab	– ^b	x
Ozanimod	– ^b	– ^c
Cladribin vs.		
Dimethylfumarat	– ^b	x
Fingolimod	– ^b	– ^c
Ofatumumab	– ^b	– ^c
Ponesimod	– ^b	– ^c
Teriflunomid	– ^b	– ^c
Dimethylfumarat vs.		
Cladribin	– ^b	x
Fingolimod	– ^b	x
Ofatumumab	– ^b	x
Ponesimod	– ^b	x
Teriflunomid	– ^b	x
Fingolimod vs.		
Cladribin	– ^b	– ^c
Dimethylfumarat	– ^b	x
Ofatumumab	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtmortalität –^b –^d ▪ bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate), Ratenverhältnis: –^b 1,03 [0,45; 2,39]^e / 2,41 [0,98; 5,93]^f ▪ bestätigte Krankheitsschübe (Patientinnen und Patienten mit bestätigtem Schub), RR: –^b 1,08 [0,55; 2,12] ▪ bestätigte Behinderungsprogression anhand der EDSS, bestätigt nach 24 Wochen, HR: –^b 2,09 [0,44; 10,00] ▪ Schweregrad der Behinderung anhand des MSFC, Gehfähigkeit –^b x ▪ Sehstörungen, Fatigue, gesundheitsbezogene Lebensqualität –^b –^g ▪ SUEs, RR: –^b 1,83 [0,60; 5,60] 	

Tabelle 7: Übersicht der Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte zum Vergleich verschiedener Wirkstoffe innerhalb der Eskalationstherapie auf Basis der relevanten Studien (mehreseitige Tabelle)

Vergleiche ^a Wirkstoff	Endpunkt, Effektmaß: Effektschätzung [95 %-KI] (erstgenannter vs. zweitgenannter Wirkstoff)	
	Direkter Vergleich	NMA
Fingolimod vs.		
Ofatumumab	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Abbruch wegen UEs _b ▪ PML, schwerwiegende Infektionen, schwerwiegende Neoplasmen, schwerwiegende sekundäre Autoimmunerkrankungen _b 	<ul style="list-style-type: none"> _h x
Ponesimod	_b	_c
Teriflunomid	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtmortalität _b ▪ bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate): _b ▪ bestätigte Krankheitsschübe (Patientinnen und Patienten mit bestätigtem Schub), RR: _b ▪ bestätigte Behinderungsprogression anhand der EDSS, bestätigt nach 24 Wochen, HR: _b ▪ Schweregrad der Behinderung anhand des MSFC, Gehfähigkeit _b ▪ Sehstörungen, Fatigue, gesundheitsbezogene Lebensqualität _b ▪ SUEs, RR: _b ▪ Abbruch wegen UEs _b ▪ PML, schwerwiegende Infektionen, schwerwiegende Neoplasmen, schwerwiegende sekundäre Autoimmunerkrankungen _b 	<ul style="list-style-type: none"> _d _i 0,65 [0,37; 1,17] 0,98 [0,25; 3,88] x _g 1,61 [0,60; 4,29] _h x
Ocrelizumab vs.		
Alemtuzumab	_b	x
Ozanimod	_b	x
Ofatumumab vs.		
Cladribin	_b	_c
Dimethylfumarat	_b	x

Tabelle 7: Übersicht der Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte zum Vergleich verschiedener Wirkstoffe innerhalb der Eskalationstherapie auf Basis der relevanten Studien (mehreseitige Tabelle)

Vergleiche ^a Wirkstoff	Endpunkt, Effektmaß: Effektschätzung [95 %-KI] (erstgenannter vs. zweitgenannter Wirkstoff)	
	Direkter Vergleich	NMA
Ofatumumab vs.		
Fingolimod	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtmortalität _b ▪ bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate), Ratenverhältnis: _b ▪ bestätigte Krankheitsschübe (Patientinnen und Patienten mit bestätigtem Schub), RR: _b ▪ bestätigte Behinderungsprogression anhand der EDSS, bestätigt nach 24 Wochen, HR: _b ▪ Schweregrad der Behinderung anhand des MSFC, Gehfähigkeit _b ▪ Sehstörungen, Fatigue, gesundheitsbezogene Lebensqualität _b ▪ SUEs, RR: _b ▪ Abbruch wegen UEs _b ▪ PML, schwerwiegende Infektionen, schwerwiegende Neoplasmen, schwerwiegende sekundäre Autoimmunerkrankungen _b 	<ul style="list-style-type: none"> _d 0,97 [0,42; 2,24]^e / 0,41 [0,17; 1,02]^f 0,92 [0,47; 1,81] 0,48 [0,10; 2,28] x _g 0,55 [0,18; 1,68] _h x
Ponesimod	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtmortalität _b ▪ bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate / Patientinnen und Patienten mit bestätigtem Schub), bestätigte Behinderungsprogression anhand der EDSS, bestätigt nach 24 Wochen _b ▪ Schweregrad der Behinderung anhand des MSFC (MSFC z-Score), MD _b ▪ Gehfähigkeit (T25FW des MSFC), MD: _b ▪ Sehstörungen, Fatigue, gesundheitsbezogene Lebensqualität _b ▪ SUEs, Abbruch wegen UEs _b 	<ul style="list-style-type: none"> _d _i -0,13 [-0,29; 0,03] 1,03 [-0,22; 2,28] _g _i

Tabelle 7: Übersicht der Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte zum Vergleich verschiedener Wirkstoffe innerhalb der Eskalationstherapie auf Basis der relevanten Studien (mehreseitige Tabelle)

Vergleiche ^a Wirkstoff	Endpunkt, Effektmaß: Effektschätzung [95 %-KI] (erstgenannter vs. zweitgenannter Wirkstoff)	
	Direkter Vergleich	NMA
Ofatumumab vs.		
Ponesimod	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PML _b ▪ schwerwiegende Infektionen, schwerwiegende Neoplasmen, schwerwiegende sekundäre Autoimmunerkrankungen _b 	<ul style="list-style-type: none"> _d x
Teriflunomid	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtmortalität _d ▪ bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate), Ratenverhältnis: 0,46 [0,33; 0,64] ▪ bestätigte Krankheitsschübe (Patientinnen und Patienten mit bestätigtem Schub), RR: 0,61 [0,46; 0,80] ▪ bestätigte Behinderungsprogression anhand der EDSS, bestätigt nach 24 Wochen, HR: 0,48 [0,27; 0,84] ▪ Schweregrad der Behinderung anhand des MSFC (MSFC z-Score), MD -0,01 [-0,10; 0,07] ▪ Gehfähigkeit (T25FW des MSFC), MD: 0,57 [-0,35; 1,48] ▪ Sehstörungen, Fatigue, gesundheitsbezogene Lebensqualität _g ▪ SUEs, RR: 0,88 [0,51;1,51] ▪ Abbruch wegen UEs, RR: 0,32 [0,13; 0,78] ▪ PML _d ▪ schwerwiegende Infektionen, schwerwiegende Neoplasmen, schwerwiegende sekundäre Autoimmunerkrankungen x 	<ul style="list-style-type: none"> _d 0,46 [0,31; 0,68] 0,60 [0,43; 0,86] 0,47 [0,22; 0,98] _j _j _g 0,88 [0,51;1,51] _k _d x
Ozanimod vs.		
Alemtuzumab	_b	_c
Ocrelizumab	_b	x

Tabelle 7: Übersicht der Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte zum Vergleich verschiedener Wirkstoffe innerhalb der Eskalationstherapie auf Basis der relevanten Studien (mehreseitige Tabelle)

Vergleiche ^a Wirkstoff	Endpunkt, Effektmaß: Effektschätzung [95 %-KI] (erstgenannter vs. zweitgenannter Wirkstoff)	
	Direkter Vergleich	NMA
Ponesimod vs.		
Cladribin	_ b	_ c
Dimethylfumarat	_ b	x
Fingolimod	_ b	_ c
Ofatumumab	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtmortalität _b ▪ bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate / Patientinnen und Patienten mit bestätigtem Schub), bestätigte Behinderungsprogression anhand der EDSS, bestätigt nach 24 Wochen _b ▪ Schweregrad der Behinderung anhand des MSFC (MSFC z-Score), MD _b ▪ Gehfähigkeit (T25FW des MSFC), MD: _b ▪ Sehstörungen, Fatigue, gesundheitsbezogene Lebensqualität _b ▪ SUEs, Abbruch wegen UEs _b ▪ PML _b ▪ schwerwiegende Infektionen, schwerwiegende Neoplasmen, schwerwiegende sekundäre Autoimmunerkrankungen _b 	<ul style="list-style-type: none"> _d _i 0,13 [-0,03; 0,29] -1,03 [-2,28; 0,22] _g _i _d x
Teriflunomid	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtmortalität _d ▪ bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate), Ratenverhältnis: 0,45 [0,22; 0,92] ▪ bestätigte Krankheitsschübe (Patientinnen und Patienten mit bestätigtem Schub), RR: 0,61 [0,35; 1,09] ▪ bestätigte Behinderungsprogression anhand der EDSS, bestätigt nach 24 Wochen, HR: 0,17 [0,02; 1,34] ▪ Schweregrad der Behinderung anhand des MSFC (MSFC z-Score), MD 0,12 [-0,02; 0,25] 	<ul style="list-style-type: none"> _d 0,45 [0,21; 0,97] 0,61 [0,32; 1,17] 0,17 [0,02; 1,47] _j

Tabelle 7: Übersicht der Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte zum Vergleich verschiedener Wirkstoffe innerhalb der Eskalationstherapie auf Basis der relevanten Studien (mehreseitige Tabelle)

Vergleiche ^a Wirkstoff	Endpunkt, Effektmaß: Effektschätzung [95 %-KI] (erstgenannter vs. zweitgenannter Wirkstoff)	
	Direkter Vergleich	NMA
Ponesimod vs.		
Teriflunomid	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gehfähigkeit (T25FW des MSFC), MD: -0,46 [-1,31; 0,40] _j ▪ Sehstörungen _g ▪ Fatigue x ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels SF-36v2), RR: <ul style="list-style-type: none"> ▫ MCS, Verbesserung um ≥ 10,8 Punkte: 1,58 [0,69; 3,65] _j ▫ PCS, Verbesserung um ≥ 10,05 Punkte: 1,93 [0,40; 9,19] ▫ MCS, Verschlechterung um ≥ 10,8 Punkte: 0,66 [0,23; 1,94] ▫ PCS, Verschlechterung um ≥ 10,05 Punkte: 0,30 [0,06; 1,41] ▪ SUEs, RR: 1,63 [0,41; 6,44] 1,36 [0,43; 4,33] ▪ Abbruch wegen UEs, RR: 4,77 [1,06; 21,52] _k ▪ PML, schwerwiegende Infektionen, schwerwiegende Neoplasmen _d ▪ schwerwiegende sekundäre Autoimmunerkrankungen x 	
Teriflunomid vs.		
Cladribin	_b	_c
Dimethylfumarat	_b	x
Fingolimod	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtmortalität _d ▪ bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate): _i ▪ bestätigte Krankheitsschübe (Patientinnen und Patienten mit bestätigtem Schub), RR: 1,53 [0,86; 2,72] ▪ bestätigte Behinderungsprogression anhand der EDSS, bestätigt nach 24 Wochen, HR: 1,02 [0,26; 4,06] ▪ Schweregrad der Behinderung anhand des MSFC, Gehfähigkeit x 	

Tabelle 7: Übersicht der Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte zum Vergleich verschiedener Wirkstoffe innerhalb der Eskalationstherapie auf Basis der relevanten Studien (mehreseitige Tabelle)

Vergleiche ^a Wirkstoff	Endpunkt, Effektmaß: Effektschätzung [95 %-KI] (erstgenannter vs. zweitgenannter Wirkstoff)	
	Direkter Vergleich	NMA
Teriflunomid vs.		
Fingolimod	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sehstörungen, Fatigue, gesundheitsbezogene Lebensqualität _b ▪ SUEs, RR: _b ▪ Abbruch wegen UEs _b ▪ PML, schwerwiegende Infektionen, schwerwiegende Neoplasmen, schwerwiegende sekundäre Autoimmunerkrankungen _b 	<ul style="list-style-type: none"> _g 0,62 [0,23; 1,66] _h x
Ofatumumab	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtmortalität _d ▪ bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate), Ratenverhältnis: 2,18 [1,57; 3,02] ▪ bestätigte Krankheitsschübe (Patientinnen und Patienten mit bestätigtem Schub), RR: 1,65 [1,25; 2,18] ▪ bestätigte Behinderungsprogression anhand der EDSS, bestätigt nach 24 Wochen, HR: 2,08 [1,18; 3,64] ▪ Schweregrad der Behinderung anhand des MSFC (MSFC z-Score), MD 0,01 [-0,07; 0,10] ▪ Gehfähigkeit (T25FW des MSFC), MD: -0,57 [-1,48; 0,35] ▪ Sehstörungen, Fatigue, gesundheitsbezogene Lebensqualität _g ▪ SUEs, RR: 1,13 [0,66;1,94] ▪ Abbruch wegen UEs, RR: 3,14 [1,29; 7,64] ▪ PML _d ▪ schwerwiegende Infektionen, schwerwiegende Neoplasmen, schwerwiegende sekundäre Autoimmunerkrankungen x 	<ul style="list-style-type: none"> _d 2,18 [1,48; 3,21] 1,65 [1,17; 2,34] 2,14 [1,02; 4,49] _j _j _g 1,14 [0,66;1,95] _k _d x

Tabelle 7: Übersicht der Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte zum Vergleich verschiedener Wirkstoffe innerhalb der Eskalationstherapie auf Basis der relevanten Studien (mehreseitige Tabelle)

Vergleiche ^a Wirkstoff	Endpunkt, Effektmaß: Effektschätzung [95 %-KI] (erstgenannter vs. zweitgenannter Wirkstoff)	
	Direkter Vergleich	NMA
Teriflunomid vs.		
Ponesimod	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtmortalität _d ▪ bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate), Ratenverhältnis: 2,22 [1,09; 4,55] ▪ bestätigte Krankheitsschübe (Patientinnen und Patienten mit bestätigtem Schub), RR: 1,64 [0,92; 2,86] ▪ bestätigte Behinderungsprogression anhand der EDSS, bestätigt nach 24 Wochen, HR: 6,02 [0,75; 47,62] ▪ Schweregrad der Behinderung anhand des MSFC (MSFC z-Score), MD -0,12 [-0,25; 0,02] ▪ Gehfähigkeit (T25FW des MSFC), MD: 0,46 [-0,40; 1,31] ▪ Sehstörungen _g ▪ Fatigue x ▪ Gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels SF-36v2), RR: <ul style="list-style-type: none"> ▫ MCS, Verbesserung um ≥ 10,8 Punkte: 0,63 [0,27; 1,45] ▫ PCS, Verbesserung um ≥ 10,05 Punkte: 0,52 [0,11; 2,50] ▫ MCS, Verschlechterung um ≥ 10,8 Punkte: 1,52 [0,52; 4,35] ▫ PCS, Verschlechterung um ≥ 10,05 Punkte: 3,33 [0,71; 16,67] ▪ SUEs, RR: 0,61 [0,16; 2,44] ▪ Abbruch wegen UEs, RR: 0,21 [0,05; 0,94] ▪ PML, schwerwiegende Infektionen, schwerwiegende Neoplasmen _d ▪ schwerwiegende sekundäre Autoimmunerkrankungen x 	<ul style="list-style-type: none"> _d 2,22 [1,03; 4,81] 1,63 [0,86; 3,11] 6,02 [0,68; 53,39] _j _j _g _j _j 0,73 [0,23; 2,33] _k _d x
<p>Statistisch signifikante Unterschiede sind fett dargestellt. –: Kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen beziehungsweise Schaden x: Ein Vergleich der Wirkstoffe ist nicht möglich, da für mindestens 1 Wirkstoff vom Hersteller keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt wurden.</p>		

Tabelle 7: Übersicht der Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte zum Vergleich verschiedener Wirkstoffe innerhalb der Eskalationstherapie auf Basis der relevanten Studien (mehrseitige Tabelle)

Vergleiche ^a Wirkstoff	Endpunkt, Effektmaß: Effektschätzung [95 %-KI] (erstgenannter vs. zweitgenannter Wirkstoff)	
	Direkter Vergleich	NMA
<p>a. Effekte werden für beide Richtungen angegeben und sind daher doppelt aufgeführt. b. Es wurden keine direkt vergleichenden Studien identifiziert. c. Für keinen der untersuchten Endpunkte liegt im indirekten Vergleich eine ausreichende Ergebnissicherheit vor. Daher wird auf eine zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten für den Vergleich verzichtet (für detaillierte Informationen, zu welchen Endpunkten Daten für den Vergleich vorlagen, siehe Tabelle 9). d. Ein Vergleich ist nicht möglich bzw. nicht sinnvoll interpretierbar, da in den Studien Ereignisse für diesen Endpunkt nur vereinzelt bzw. nur in einem Studienarm aufgetreten sind. e. Ergebnisse der NMA unter Ausschluss der Studie TEMSO f. Ergebnisse der NMA unter Ausschluss der Studie TOWER g. Für mindestens 1 der Wirkstoffe des Vergleichs wurden keine Daten zum Endpunkt erhoben bzw. liegen keine verwertbaren Daten zum Endpunkt vor. h. Auf Basis der NMAs können keine validen Aussagen zum Vergleich der Eskalationstherapien abgeleitet werden. i. Im indirekten Vergleich liegt keine ausreichende Ergebnissicherheit vor. Daher wird auf eine Darstellung der Ergebnisse für den Endpunkt bzw. die Endpunkte verzichtet. j. Für den Endpunkt war auf Basis der verfügbaren Daten keine NMA möglich. k. Die Ableitung der Beleglage erfolgt für den Endpunkt aufgrund von sehr unpräzisen Schätzungen bei Berücksichtigung der placebokontrollierten Studien in NMAs ausschließlich über die Ergebnisse der Direktvergleiche.</p> <p>EDSS: Expanded Disability Status Scale; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; MD: Mittelwertdifferenz; MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; PCS: Physical Component Summary; PML: progressive multifokale Leukenzephalopathie; RR: relatives Risiko; SF-36v2: Short Form 36 Health Survey, Version 2; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; T25FW: Timed 25-Foot Walk; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

Positive und negative Effekte für den Vergleich verschiedener Wirkstoffe innerhalb der Eskalationstherapie (Fragestellung 4)

Tabelle 8 zeigt für den Vergleich verschiedener Wirkstoffe innerhalb der Eskalationstherapie, für welche Endpunkte positive oder negative Effekte vorlagen, auf deren Basis Aussagen für einen höheren oder geringeren Nutzen beziehungsweise Schaden abgeleitet wurden.

Tabelle 8: Vergleich verschiedener Wirkstoffe innerhalb der Eskalationstherapie, positive und negative Effekte in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte (mehrseitige Tabelle)

Vergleiche ^a Wirkstoff	Endpunkt, Effektmaß: Effektschätzung [95 %-KI] (erstgenannter vs. zweitgenannter Wirkstoff)			
	Zum Vorteil des erstgenannten Wirkstoffs		Zum Nachteil des erstgenannten Wirkstoffs	
	Direkter Vergleich	NMA	Direkter Vergleich	NMA
Alemtuzumab vs.				
Cladribin	–		–	
Dimethylfumarat	–		–	
Fingolimod	–		–	
Natalizumab	–		–	
Ocrelizumab	x		x	
Ofatumumab	–		–	
Ozanimod	_b		_b	
Ponesimod	–		–	
Teriflunomid	–		–	
Cladribin vs.				
Alemtuzumab	–		–	
Dimethylfumarat	x		x	
Fingolimod	_b		_b	
Natalizumab	–		–	
Ocrelizumab	–		–	
Ofatumumab	_b		_b	
Ozanimod	–		–	
Ponesimod	_b		_b	
Teriflunomid	_b		_b	
Dimethylfumarat vs.				
Alemtuzumab	–		–	
Cladribin	x		x	
Fingolimod	x		x	
Natalizumab	–		–	
Ocrelizumab	–		–	
Ofatumumab	x		x	
Ozanimod	–		–	
Ponesimod	x		x	
Teriflunomid	x		x	

Tabelle 8: Vergleich verschiedener Wirkstoffe innerhalb der Eskalationstherapie, positive und negative Effekte in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte (mehrsseitige Tabelle)

Vergleiche ^a Wirkstoff	Endpunkt, Effektmaß: Effektschätzung [95 %-KI] (erstgenannter vs. zweitgenannter Wirkstoff)			
	Zum Vorteil des erstgenannten Wirkstoffs		Zum Nachteil des erstgenannten Wirkstoffs	
	Direkter Vergleich	NMA	Direkter Vergleich	NMA
Fingolimod vs.				
Alemtuzumab	–		–	
Cladribin	– ^b		– ^b	
Dimethylfumarat	x		x	
Natalizumab	–		–	
Ocrelizumab	–		–	
Ofatumumab ^c	– ^b		– ^b	
Ozanimod	–		–	
Ponesimod	– ^b		– ^b	
Teriflunomid ^c	– ^b		– ^b	
Natalizumab vs.				
Alemtuzumab	–		–	
Cladribin	–		–	
Dimethylfumarat	–		–	
Fingolimod	–		–	
Ocrelizumab	–		–	
Ofatumumab	–		–	
Ozanimod	–		–	
Ponesimod	–		–	
Teriflunomid	–		–	
Ocrelizumab vs.				
Alemtuzumab	x		x	
Cladribin	–		–	
Dimethylfumarat	–		–	
Fingolimod	–		–	
Natalizumab	–		–	
Ofatumumab	–		–	
Ozanimod	x		x	
Ponesimod	–		–	
Teriflunomid	–		–	

Tabelle 8: Vergleich verschiedener Wirkstoffe innerhalb der Eskalationstherapie, positive und negative Effekte in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte (mehreseitige Tabelle)

Vergleiche ^a Wirkstoff	Endpunkt, Effektmaß: Effektschätzung [95 %-KI] (erstgenannter vs. zweitgenannter Wirkstoff)			
	Zum Vorteil des erstgenannten Wirkstoffs		Zum Nachteil des erstgenannten Wirkstoffs	
	Direkter Vergleich	NMA	Direkter Vergleich	NMA
Ofatumumab vs.				
Alemtuzumab	–		–	
Cladribin	_b		_b	
Dimethylfumarat	x		x	
Fingolimod ^c	_b		_b	
Natalizumab	–		–	
Ocrelizumab	–		–	
Ozanimod	–		–	
Ponesimod ^c	_b		_b	
Teriflunomid ^d	<ul style="list-style-type: none"> ▪ bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate), Ratenverhältnis: 0,46 [0,33; 0,64] 0,46 [0,31; 0,68] ▪ bestätigte Krankheitsschübe (Patientinnen und Patienten mit bestätigtem Schub), RR: 0,61 [0,46; 0,80] 0,60 [0,43; 0,86] ▪ bestätigte Behinderungsprogression anhand der EDSS, bestätigt nach 24 Wochen, HR: 0,48 [0,27; 0,84] 0,47 [0,22; 0,98] ▪ Abbruch wegen UEs, RR: 0,32 [0,13; 0,78] –^e 		_f	
Ozanimod vs.				
Alemtuzumab	_b		_b	
Cladribin	–		–	
Dimethylfumarat	–		–	
Fingolimod	–		–	
Natalizumab	–		–	
Ocrelizumab	x		x	
Ofatumumab	–		–	
Ponesimod	–		–	
Teriflunomid	–		–	

Tabelle 8: Vergleich verschiedener Wirkstoffe innerhalb der Eskalationstherapie, positive und negative Effekte in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte (mehrseitige Tabelle)

Vergleiche ^a Wirkstoff	Endpunkt, Effektmaß: Effektschätzung [95 %-KI] (erstgenannter vs. zweitgenannter Wirkstoff)			
	Zum Vorteil des erstgenannten Wirkstoffs		Zum Nachteil des erstgenannten Wirkstoffs	
	Direkter Vergleich	NMA	Direkter Vergleich	NMA
Ponesimod vs.				
Alemtuzumab	–		–	
Cladribin	– ^b		– ^b	
Dimethylfumarat	x		x	
Fingolimod	– ^b		– ^b	
Natalizumab	–		–	
Ocrelizumab	–		–	
Ofatumumab ^c	– ^b		– ^b	
Ozanimod	–		–	
Teriflunomid ^d	<ul style="list-style-type: none"> ▪ bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate), Ratenverhältnis: 0,45 [0,22; 0,92] 0,45 [0,21; 0,97] 		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Abbruch wegen UEs, RR: 4,77 [1,06; 21,52] –^e 	
Teriflunomid vs.				
Alemtuzumab	–		–	
Cladribin	– ^b		– ^b	
Dimethylfumarat	x		x	
Fingolimod ^c	– ^b		– ^b	
Natalizumab	–		–	
Ocrelizumab	–		–	
Ofatumumab ^d	– ^g		<ul style="list-style-type: none"> ▪ bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate), Ratenverhältnis: 2,18 [1,57; 3,02] 2,18 [1,48; 3,21] ▪ bestätigte Krankheitsschübe (Patientinnen und Patienten mit bestätigtem Schub), RR: 1,65 [1,25; 2,18] 1,65 [1,17; 2,34] ▪ bestätigte Behinderungsprogression anhand der EDSS, bestätigt nach 24 Wochen, HR: 2,08 [1,18; 3,64] 2,14 [1,02; 4,49] ▪ Abbruch wegen UEs, RR: 3,14 [1,29; 7,64] –^f 	
Ozanimod	–		–	
Ponesimod ^d	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Abbruch wegen UEs, RR: 0,21 [0,05; 0,94] –^e 		<ul style="list-style-type: none"> ▪ bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate), Ratenverhältnis: 2,22 [1,09; 4,55] 2,22 [1,03; 4,81] 	

Tabelle 8: Vergleich verschiedener Wirkstoffe innerhalb der Eskalationstherapie, positive und negative Effekte in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte (mehrsseitige Tabelle)

Vergleiche ^a Wirkstoff	Endpunkt, Effektmaß: Effektschätzung [95 %-KI] (erstgenannter vs. zweitgenannter Wirkstoff)			
	Zum Vorteil des erstgenannten Wirkstoffs		Zum Nachteil des erstgenannten Wirkstoffs	
	Direkter Vergleich	NMA	Direkter Vergleich	NMA
<p>–: Kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen beziehungsweise Schaden; sofern nicht anders angegeben, ist dies dadurch begründet, dass ein Vergleich zwischen den Wirkstoffen nicht möglich ist, da für mindestens 1 Wirkstoff keine relevante Studie identifiziert wurde oder kein Brückenkompator für einen indirekten Vergleich vorliegt.</p> <p>x: Ein Vergleich der Wirkstoffe ist nicht möglich, da für mindestens 1 Wirkstoff vom Hersteller keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt wurden.</p> <p>a. Effekte werden für beide Richtungen angegeben und sind daher doppelt aufgeführt.</p> <p>b. Ein Vergleich der Wirkstoffe ist für einzelne Endpunkte möglich, da zu 1 oder mehr Endpunkten Daten zu beiden Wirkstoffen vorliegen; auf Basis der vorliegenden Daten ergibt sich jedoch kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen beziehungsweise Schaden eines der Wirkstoffe (für Informationen, zu welchen Endpunkten Daten vorliegen, siehe Tabelle 9).</p> <p>c. Für diesen Wirkstoffvergleich lagen zu einigen Endpunkten Daten vor sowie eine ausreichende Ergebnissicherheit im indirekten Vergleich. Es zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zum Vor- oder Nachteil eines der Wirkstoffe (Details zu den Ergebnissen, siehe Tabelle 7).</p> <p>d. Für diesen Wirkstoffvergleich lagen zu weiteren Endpunkten Daten aus dem Direktvergleich vor. Es zeigen sich keine weiteren statistisch signifikanten Unterschiede zum Vor- oder Nachteil eines der Wirkstoffe (Details zu den Ergebnissen, siehe Tabelle 7).</p> <p>e. Die Ableitung der Beleglage erfolgt für den Endpunkt aufgrund von sehr unpräzisen Schätzungen bei Berücksichtigung der placebokontrollierten Studien in NMAs ausschließlich über die Ergebnisse der Direktvergleiche.</p> <p>f. Auf Basis der vorliegenden Daten zum Vergleich der Wirkstoffe ergeben sich keine Unterschiede zum Nachteil des erstgenannten Wirkstoffs.</p> <p>g. Auf Basis der vorliegenden Daten zum Vergleich der Wirkstoffe ergeben sich keine Unterschiede zum Vorteil des erstgenannten Wirkstoffs.</p> <p>EDSS: Expanded Disability Status Scale; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; RR: relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>				

Für den Vergleich innerhalb der Eskalationstherapie sind auf Grundlage der verfügbaren Daten positive und negative Effekte ausschließlich für direkte Vergleiche zwischen den verschiedenen Wirkstoffen ableitbar. Positive Effekte ergeben sich für Ofatumumab gegenüber Teriflunomid für die Endpunkte bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate sowie Patientinnen und Patienten mit bestätigtem Schub), bestätigte Behinderungsprogression anhand der EDSS und Abbruch wegen UEs, für Ponesimod gegenüber Teriflunomid für den Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate) sowie für Teriflunomid gegenüber Ponesimod für den Endpunkt Abbruch wegen UEs. Für alle anderen Endpunkte zeigen sich auch in den direkten Vergleichen weder positive noch negative Effekte zwischen den Eskalationstherapien.

Anhand der vorliegenden Daten ist ein höherer Nutzen eines Wirkstoffs gegenüber anderen Eskalationstherapien aus indirekten Vergleichen nicht nachweisbar. Dies ist jedoch nicht gleichbedeutend mit dem Nachweis einer Gleichwertigkeit der verglichenen Therapien. Die vorliegenden Daten aus indirekten Vergleichen sind nicht geeignet, um einen Vorteil oder Nachteil einzelner Therapien ausschließen zu können. Dies ist insbesondere auf die unzureichende Datenlage für die indirekten Vergleiche im vorliegenden Studienpool zurückzuführen. Darüber hinaus liegen häufig unpräzise Effektschätzungen vor. Zudem sind in indirekten Vergleichen die eingehenden Wirkstoffe und Brückenkomparatoren nicht in allen Fällen über mindestens 2 Studien verbunden, sondern zum Teil nur über 1 Studie mit hohem Verzerrungspotenzial. Für diese indirekten Vergleiche liegt damit keine ausreichende Ergebnissicherheit vor, sodass sich aus den verfügbaren Daten kein Anhaltspunkt, beispielsweise für einen höheren Nutzen, ableiten lässt.

4.2.5 Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse

Landkarte der Beleglage

Die folgende Tabelle 9 zeigt die Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte.

Tabelle 9: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte (mehrsseitige Tabelle)

Vergleich	Endpunkte														
	Mor- talität	Morbidität							LQ	Nebenwirkungen					
	Gesamtmortalität	Bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate)	Bestätigte Krankheitsschübe (Patientinnen und Patienten mit bestätigtem Schub)	bestätigte Behinderungsprogression anhand der EDSS, bestätigt nach 24 Wochen	Schweregrad der Behinderung anhand des MSFC	Gehfähigkeit	Sehstörungen	Fatigue	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Abbruch wegen UEs	PML	Schwerwiegende Infektionen	Schwerwiegende Neoplasmen	Schwerwiegende sekundäre Autoimmunerkrankungen
Alemtuzumab vs.															
Cladribin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dimethylfumarat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Fingolimod	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Natalizumab	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ocrelizumab	x	x	x	x	x	x	x	-	x	x	x	x	x	x	x
Ofatumumab	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ozanimod	- ^a	- ^b	- ^b	- ^b	- ^b	- ^b	x	-	- ^c	- ^a	- ^c	x	x	x	-
Ponesimod	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Teriflunomid	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabelle 9: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte (mehrsseitige Tabelle)

Vergleich	Endpunkte														
	Mor- talität	Morbidität							LQ	Nebenwirkungen					
	Gesamtmortalität	Bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate)	Bestätigte Krankheitsschübe (Patientinnen und Patienten mit bestätigtem Schub)	bestätigte Behinderungsprogression anhand der EDSS, bestätigt nach 24 Wochen	Schweregrad der Behinderung anhand des MSFC	Gehfähigkeit	Sehstörungen	Fatigue	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Abbruch wegen UEs	PML	Schwerwiegende Infektionen	Schwerwiegende Neoplasmen	Schwerwiegende sekundäre Autoimmunerkrankungen
Cladribin vs.															
Alemtuzumab	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dimethylfumarat	x	x	x	x	-	-	-	-	x	x	x	x	x	x	x
Fingolimod	- ^a	- ^b	- ^b	- ^a	-	-	-	-	x	- ^b	- ^c	- ^a	x	x	x
Natalizumab	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ocrelizumab	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ofatumumab	- ^a	- ^b	- ^b	- ^a	-	-	-	-	-	- ^b	- ^c	x	x	x	x
Ozanimod	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ponesimod	- ^a	- ^b	- ^b	- ^a	-	-	-	-	-	- ^b	- ^c	x	x	x	x
Teriflunomid	- ^a	- ^b	- ^b	- ^a	-	-	-	-	-	- ^b	- ^c	x	x	x	x

Tabelle 9: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte (mehrsseitige Tabelle)

Vergleich	Endpunkte														
	Mor- talität	Morbidität							LQ	Nebenwirkungen					
	Gesamtmortalität	Bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate)	Bestätigte Krankheitsschübe (Patientinnen und Patienten mit bestätigtem Schub)	bestätigte Behinderungsprogression anhand der EDSS, bestätigt nach 24 Wochen	Schweregrad der Behinderung anhand des MSFC	Gehfähigkeit	Sehstörungen	Fatigue	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Abbruch wegen UEs	PML	Schwerwiegende Infektionen	Schwerwiegende Neoplasmen	Schwerwiegende sekundäre Autoimmunerkrankungen
Dimethylfumarat vs.															
Alemtuzumab	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cladribin	x	x	x	x	-	-	-	-	x	x	x	x	x	x	x
Fingolimod	x	x	x	x	x	x	x	-	x	x	x	x	x	x	x
Natalizumab	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ocrelizumab	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ofatumumab	x	x	x	x	x	x	-	-	-	x	x	x	x	x	x
Ozanimod	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ponesimod	x	x	x	x	x	x	-	-	x	x	x	x	x	x	x
Teriflunomid	x	x	x	x	x	x	-	-	x	x	x	x	x	x	x

Tabelle 9: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte (mehreseitige Tabelle)

Vergleich	Endpunkte														
	Mor- talität	Morbidität							LQ	Nebenwirkungen					
	Gesamtmortalität	Bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate)	Bestätigte Krankheitsschübe (Patientinnen und Patienten mit bestätigtem Schub)	bestätigte Behinderungsprogression anhand der EDSS, bestätigt nach 24 Wochen	Schweregrad der Behinderung anhand des MSFC	Gehfähigkeit	Sehstörungen	Fatigue	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Abbruch wegen UEs	PML	Schwerwiegende Infektionen	Schwerwiegende Neoplasmen	Schwerwiegende sekundäre Autoimmunerkrankungen
Fingolimod vs.															
Alemtuzumab	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cladribin	- ^a	- ^b	- ^b	- ^a	-	-	-	-	x	- ^b	- ^c	- ^a	x	x	x
Dimethylfumarat	x	x	x	x	x	x	x	-	x	x	x	x	x	x	x
Natalizumab	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ocrelizumab	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ofatumumab	- ^a	(↔)	↔	(↔)	x	x	-	-	-	↔	- ^d	x	x	x	x
Ozanimod	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ponesimod	- ^a	- ^b	- ^b	- ^b	x	x	-	-	-	- ^b	- ^d	x	x	x	x
Teriflunomid	- ^a	- ^b	↔	(↔)	x	x	-	-	-	↔	- ^d	x	x	x	x

Tabelle 9: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte (mehrsseitige Tabelle)

Vergleich	Endpunkte														
	Mor- talität	Morbidität							LQ	Nebenwirkungen					
	Gesamtmortalität	Bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate)	Bestätigte Krankheitsschübe (Patientinnen und Patienten mit bestätigtem Schub)	bestätigte Behinderungsprogression anhand der EDSS, bestätigt nach 24 Wochen	Schweregrad der Behinderung anhand des MSFC	Gehfähigkeit	Sehstörungen	Fatigue	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Abbruch wegen UEs	PML	Schwerwiegende Infektionen	Schwerwiegende Neoplasmen	Schwerwiegende sekundäre Autoimmunerkrankungen
Natalizumab vs.															
Alemtuzumab	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cladribin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dimethylfumarat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Fingolimod	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ocrelizumab	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ofatumumab	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ozanimod	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ponesimod	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Teriflunomid	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabelle 9: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte (mehrsseitige Tabelle)

Vergleich	Endpunkte														
	Mor- talität	Morbidität							LQ	Nebenwirkungen					
	Gesamtmortalität	Bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate)	Bestätigte Krankheitsschübe (Patientinnen und Patienten mit bestätigtem Schub)	bestätigte Behinderungsprogression anhand der EDSS, bestätigt nach 24 Wochen	Schweregrad der Behinderung anhand des MSFC	Gehfähigkeit	Sehstörungen	Fatigue	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Abbruch wegen UEs	PML	Schwerwiegende Infektionen	Schwerwiegende Neoplasmen	Schwerwiegende sekundäre Autoimmunerkrankungen
Ocrelizumab vs.															
Alemtuzumab	x	x	x	x	x	x	x	-	x	x	x	x	x	x	x
Cladribin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dimethylfumarat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Fingolimod	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Natalizumab	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ofatumumab	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ozanimod	x	x	x	x	x	x	x	-	x	x	x	x	x	x	-
Ponesimod	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Teriflunomid	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabelle 9: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte (mehreseitige Tabelle)

Vergleich	Endpunkte														
	Mor- talität	Morbidität							LQ	Nebenwirkungen					
	Gesamtmortalität	Bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate)	Bestätigte Krankheitsschübe (Patientinnen und Patienten mit bestätigtem Schub)	bestätigte Behinderungsprogression anhand der EDSS, bestätigt nach 24 Wochen	Schweregrad der Behinderung anhand des MSFC	Gehfähigkeit	Sehstörungen	Fatigue	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Abbruch wegen UEs	PML	Schwerwiegende Infektionen	Schwerwiegende Neoplasmen	Schwerwiegende sekundäre Autoimmunerkrankungen
Ofatumumab vs.															
Alemtuzumab	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cladribin	- ^a	- ^b	- ^b	- ^a	-	-	-	-	-	- ^b	- ^c	x	x	x	x
Dimethylfumarat	x	x	x	x	x	x	-	-	-	x	x	x	x	x	x
Fingolimod	- ^a	(↔)	↔	(↔)	x	x	-	-	-	↔	- ^d	x	x	x	x
Natalizumab	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ocrelizumab	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ozanimod	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ponesimod	- ^a	- ^b	- ^b	- ^b	↔	↔	-	-	-	- ^b	- ^b	- ^a	x	x	x
Teriflunomid	- ^a	↑	↑	↑	↔	↔	-	-	-	↔	↑	- ^a	x	x	x

Tabelle 9: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte (mehrsseitige Tabelle)

Vergleich	Endpunkte														
	Mor- talität	Morbidität							LQ	Nebenwirkungen					
	Gesamtmortalität	Bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate)	Bestätigte Krankheitsschübe (Patientinnen und Patienten mit bestätigtem Schub)	bestätigte Behinderungsprogression anhand der EDSS, bestätigt nach 24 Wochen	Schweregrad der Behinderung anhand des MSFC	Gefähigkeit	Sehstörungen	Fatigue	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Abbruch wegen UEs	PML	Schwerwiegende Infektionen	Schwerwiegende Neoplasmen	Schwerwiegende sekundäre Autoimmunerkrankungen
Ozanimod vs.															
Alemtuzumab	_a	_b	_b	_b	_b	_b	x	-	_c	_a	_c	x	x	x	-
Cladribin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dimethylfumarat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Fingolimod	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Natalizumab	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ocrelizumab	x	x	x	x	x	x	x	-	x	x	x	x	x	x	-
Ofatumumab	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ponesimod	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Teriflunomid	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabelle 9: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte (mehreseitige Tabelle)

Vergleich	Endpunkte														
	Mor- talität	Morbidität							LQ	Nebenwirkungen					
	Gesamtmortalität	Bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate)	Bestätigte Krankheitsschübe (Patientinnen und Patienten mit bestätigtem Schub)	bestätigte Behinderungsprogression anhand der EDSS, bestätigt nach 24 Wochen	Schweregrad der Behinderung anhand des MSFC	Gehfähigkeit	Sehstörungen	Fatigue	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Abbruch wegen UEs	PML	Schwerwiegende Infektionen	Schwerwiegende Neoplasmen	Schwerwiegende sekundäre Autoimmunerkrankungen
Ponesimod vs.															
Alemtuzumab	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cladribin	- ^a	- ^b	- ^b	- ^a	-	-	-	-	-	- ^b	- ^c	x	x	x	x
Dimethylfumarat	x	x	x	x	x	x	-	-	x	x	x	x	x	x	x
Fingolimod	- ^a	- ^b	- ^b	- ^b	x	x	-	-	-	- ^b	- ^d	x	x	x	x
Natalizumab	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ocrelizumab	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ofatumumab	- ^a	- ^b	- ^b	- ^b	↔	↔	-	-	-	- ^b	- ^b	- ^a	x	x	x
Ozanimod	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Teriflunomid	- ^a	↗	↔	↔	↔	↔	-	x	↔	(↔)	↘	- ^a	- ^a	- ^a	x

Tabelle 9: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte (mehreseitige Tabelle)

Vergleich	Endpunkte														
	Mor- talität	Morbidität							LQ	Nebenwirkungen					
	Gesamtmortalität	Bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate)	Bestätigte Krankheitsschübe (Patientinnen und Patienten mit bestätigtem Schub)	bestätigte Behinderungsprogression anhand der EDSS, bestätigt nach 24 Wochen	Schweregrad der Behinderung anhand des MSFC	Gehfähigkeit	Sehstörungen	Fatigue	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Abbruch wegen UEs	PML	Schwerwiegende Infektionen	Schwerwiegende Neoplasmen	Schwerwiegende sekundäre Autoimmunerkrankungen
Teriflunomid vs.															
Alemtuzumab	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cladribin	- ^a	- ^b	- ^b	- ^a	-	-	-	-	-	- ^b	- ^c	x	x	x	x
Dimethylfumarat	x	x	x	x	x	x	-	-	x	x	x	x	x	x	x
Fingolimod	- ^a	- ^b	↔	(↔)	x	x	-	-	-	↔	- ^d	x	x	x	x
Natalizumab	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ocrelizumab	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ofatumumab	- ^a	↘	↘	↘	↔	↔	-	-	-	↔	↘	- ^a	x	x	x
Ozanimod	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ponesimod	- ^a	↘	↔	↔	↔	↔	-	x	↔	(↔)	↗	- ^a	- ^a	- ^a	x

Tabelle 9: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte (mehreseitige Tabelle)

Vergleich	Endpunkte													
	Mor- talität	Morbidität							LQ	Nebenwirkungen				
	Gesamtmortalität	Bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate)	Bestätigte Krankheitsschübe (Patientinnen und Patienten mit bestätigtem Schub)	bestätigte Behinderungsprogression anhand der EDSS, bestätigt nach 24 Wochen	Schweregrad der Behinderung anhand des MSFC	Gehfähigkeit	Sehstörungen	Fatigue	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Abbruch wegen UEs	PML	Schwerwiegende Infektionen	Schwerwiegende Neoplasmen
<p>↑: Hinweis auf einen (höheren) Nutzen oder Hinweis auf einen geringeren Schaden ↓: Hinweis auf einen geringeren Nutzen oder Hinweis auf einen (höheren) Schaden ↗: Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden ↘: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen oder Anhaltspunkt für einen (höheren) Schaden ⇔: kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg (⇔): kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg; das 95 %-Konfidenzintervall für den relativen Effekt ist so unpräzise, dass weder eine Halbierung noch eine Verdopplung des Effekts ausgeschlossen werden kann –: Ein Vergleich der Wirkstoffe ist nicht möglich, da die vorliegende Studienlage keinen Vergleich der Wirkstoffe erlaubt oder für mindestens 1 Wirkstoff keine Erhebung des Endpunkts erfolgte bzw. keine verwertbaren Daten vorliegen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg für einen (höheren) Nutzen oder geringeren Schaden. x: Ein Vergleich der Wirkstoffe wäre auf Basis der Datenlage grundsätzlich möglich, kann allerdings nicht durchgeführt werden, da für mindestens 1 Wirkstoff vom Hersteller keine Daten für die relevante Teilpopulation zu diesem Endpunkt übermittelt wurden. a. Ein Vergleich ist nicht möglich bzw. nicht sinnvoll interpretierbar, da in den Studien Ereignisse für den Endpunkt nur vereinzelt bzw. nur in einem Studienarm aufgetreten sind. b. Für den indirekten Vergleich liegt keine ausreichende Ergebnissicherheit vor, sodass sich aus den verfügbaren Daten kein Anhaltspunkt, beispielsweise für einen höheren Nutzen, ableiten lässt. c. Die Vergleichbarkeit der vorliegenden Auswertungen wird als nicht gegeben eingeschätzt. d. Auf Basis der NMAs können keine validen Aussagen zum Vergleich der Eskalationstherapien abgeleitet werden.</p> <p>EDSS: Expanded Disability Status Scale; LQ: gesundheitsbezogene Lebensqualität; MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; PML: progressive multifokale Leukenzephalopathie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>														

Bewertung des Umfangs unpublizierter Daten

Der vorliegende Bericht stützt sich maßgeblich auf unpublizierte Daten, da eine Bewertung des Nutzens und Schadens der verschiedenen Eskalationstherapien für die Population der vorliegenden Bewertung gemäß Auftrag des G-BA (Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RRMS, die eine vollständige und angemessene Vorbehandlung mit mindestens 1 krankheitsmodifizierenden Therapie erhalten haben) nur auf Basis von Zusatzanalysen möglich war. Da für die vorliegende Bewertung ausschließlich relevante Studien identifiziert wurden, bei denen pharmazeutische Unternehmen Studiensponsoren waren, erfolgten hierzu Herstelleranfragen zu Zusatzanalysen. Diese wurden von den Herstellern für die Mehrzahl der 14 relevanten Studien übermittelt.

Für die relevanten Studien zu Dimethylfumarat und Ocrelizumab (jeweils 2 Studien) wurden seitens der Hersteller jeweils keine Zusatzanalysen übermittelt. Für diese beiden Wirkstoffe können aus den durchgeführten Analysen in der vorliegenden Bewertung daher keine Aussagen zu einem höheren Nutzen oder Schaden abgeleitet werden. Insgesamt liegen damit aus 10 Studien zu 7 Wirkstoffen bislang nicht publizierte Ergebnisse aus Herstelleranfragen für die vorliegende Bewertung vor. Neben diesen Studien wurden zu einzelnen Wirkstoffen auch Studien ohne berichtete Ergebnisse identifiziert. Dabei handelt es sich ausschließlich um noch laufende Studien, zu denen noch keine Ergebnisse berichtet wurden. In welchem Umfang in diese Studien Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, die der Population der vorliegenden Bewertung gemäß Auftrag des G-BA entsprechen, ist unklar. Zudem untersucht die Mehrheit dieser Studien ausschließlich neue Wirkstoffe zur Behandlung von MS im Vergleich zu Teriflunomid. Die Studienarme zur Untersuchung der neuen Wirkstoffe stellen dabei jedoch keinen geeigneten Brückenkomparator im vorliegenden Studienpool dar.

Nutzen-Schaden-Abwägung

Ein höherer oder geringerer Nutzen beziehungsweise Schaden ist auf Basis der vorliegenden Daten ausschließlich aus den direkten Vergleichen der Eskalationstherapien ableitbar. Für den überwiegenden Teil der weiteren Vergleiche fehlen Daten gänzlich oder wurden von den zuständigen Herstellern nicht übermittelt. Teilweise wurden relevante Endpunkte in einzelnen Studien nicht erhoben oder es zeigten sich keine Vor- oder Nachteile zwischen den untersuchten Wirkstoffen.

Die vorliegenden direkt vergleichenden Studien, auf deren Basis sich ein höherer oder geringerer Nutzen beziehungsweise Schaden ableiten lässt, umfassen die Vergleiche von Ofatumumab und Ponesimod jeweils mit Teriflunomid. Dabei ergibt sich jeweils für die folgenden Endpunkte ein höherer Nutzen beziehungsweise ein geringerer Schaden:

- Hinweis auf einen höheren Nutzen bzw. geringeren Schaden von Ofatumumab gegenüber Teriflunomid:
 - bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate / Patientinnen und Patienten mit bestätigtem Schub)
 - bestätigte Behinderungsprogression anhand der EDSS
 - Abbruch wegen UEs
- Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen von Ponesimod gegenüber Teriflunomid:
 - bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate)
- Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Teriflunomid gegenüber Ponesimod:
 - Abbruch wegen UEs

Für den Vergleich von Ofatumumab gegenüber Teriflunomid ergeben sich Hinweise auf einen höheren Nutzen für die Endpunkte bestätigte Krankheitsschübe und bestätigte Behinderungsprogression anhand der EDSS. Für den Endpunkt Schweregrad der Behinderung anhand des MSFC sowie die in den MSFC eingehenden Komponenten zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied. Der höhere Nutzen von Ofatumumab bezüglich dieses Endpunkts bezieht sich daher ausschließlich auf Aspekte der Behinderung, die mit der EDSS erhoben werden. Für die Endpunkte schwerwiegende Infektionen, schwerwiegende Neoplasmen und schwerwiegende sekundäre Autoimmunerkrankungen wurden keine Zusatzanalysen für den Vergleich Ofatumumab vs. Teriflunomid übermittelt. Auf Basis der Daten zu den Gesamtpopulationen der Studien ASCLEPIOS I und II sowie der übermittelten Auswertungen zu UEs insgesamt (d. h. schwerwiegend und nicht schwerwiegend) wird jedoch davon ausgegangen, dass nur vereinzelt Ereignisse für diese Endpunkte aufgetreten sind. Dass sich Unterschiede zum Nachteil von Ofatumumab gegenüber Teriflunomid ergeben, die die beobachteten Vorteile infrage stellen, ist daher nicht plausibel. Insgesamt ergibt sich ein Hinweis auf einen höheren Nutzen von Ofatumumab gegenüber Teriflunomid in der Eskalationstherapie.

Für den Vergleich von Ponesimod gegenüber Teriflunomid ergibt sich einerseits ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen, andererseits ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Ponesimod. Dabei zeigte sich für die Operationalisierung jährliche Schubrate des Endpunkts bestätigte Krankheitsschübe ein höherer Nutzen von Ponesimod. Bei der Operationalisierung Patientinnen und Patienten mit bestätigtem Schub wies die Effektschätzung in dieselbe Richtung, allerdings ergab sich hier kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich zwar ein Nachteil von Ponesimod gegenüber Teriflunomid, allerdings sind für diesen Endpunkt insgesamt wenige Ereignisse aufgetreten. Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt stellen den Vorteil von Ponesimod, der sich für den Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate) ergibt, nicht

infrage. Anders als für den Vergleich Ofatumumab vs. Teriflunomid liegen für den Vergleich von Ponesimod mit Teriflunomid auch Daten für die Mehrheit der spezifischen schwerwiegenden UEs vor, wobei nur vereinzelt Ereignisse aufgetreten sind. In der Gesamtschau ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen von Ponesimod gegenüber Teriflunomid in der Eskalationstherapie.

4.3 Vergleich der Therapiestrategien Eskalationstherapie vs. Basistherapie (Fragestellung 1)

Für die Fragestellung 1 liegen 4 Studien vor, in denen eine Eskalationstherapie mit IFN- β 1a verglichen wird: CARE-MS II (Alemtuzumab vs. IFN- β 1a), RADIANCE B (Ozanimod vs. IFN- β 1a) sowie OPERA I und OPERA II (jeweils Ocrelizumab vs. IFN- β 1a). Wie in Abschnitt 4.1 beschrieben, wurden durch den Hersteller von Ocrelizumab keine Auswertungen zu den relevanten Teilpopulationen der Studien OPERA I und II übermittelt. Somit liegen für Fragestellung 1 ausschließlich Auswertungen zu den Studien CARE-MS II und RADIANCE B vor. Des Weiteren können auch die Studien zum Vergleich von Ofatumumab bzw. Ponesimod jeweils mit Teriflunomid als Vergleich einer Eskalationstherapie mit einer Basistherapie betrachtet werden. In der vorliegenden Bewertung werden diese Studien als Direktvergleiche von Eskalationstherapien berücksichtigt, da die Anwendung in dieser Therapiesituation von der Zulassung von Teriflunomid umfasst ist.

Um den Nutzen einer Eskalationstherapie gegenüber der Fortführung der Behandlung mit Basistherapeutika zu untersuchen, wurden für die Studien zum Vergleich mit IFN- β 1a bei den Herstellern Subgruppenanalysen zum Merkmal Vorbehandlung mit IFN- β 1a vs. andere Vortherapien angefragt. Entscheidend für Fragestellung 1 sind dabei Ergebnisse für die Subgruppe, in der zu Studienbeginn ein Wechsel auf eine andere Basistherapie, in diesem Fall der Wechsel von einer anderen Vortherapie zu IFN- β 1a, erfolgte.

Die relevante Teilpopulation der Studie zum Vergleich von Ozanimod mit IFN- β 1a (RADIANCE B) hat einen wesentlich geringeren Umfang gegenüber der Studie zum Vergleich von Alemtuzumab mit IFN- β 1a (CARE-MS II). Aussagekräftige Daten zu Fragestellung 1 liegen daher nur aus der Studie CARE-MS II vor. Dabei zeigt sich für diese Studie nur für einen Endpunkt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Vortherapie. Auf eine Darstellung der Ergebnisse für die Subgruppe „andere Vortherapien als IFN- β 1a“ wird daher verzichtet. In der Gesamtschau aller Endpunkte, für die Ergebnisse vorliegen, zeigt sich trotz einer beobachteten Effektmodifikation für 1 Endpunkt eine Überlegenheit der Eskalation auf Alemtuzumab gegenüber dem Wechsel auf die Basistherapie IFN- β 1a. Für weitere Eskalationstherapeutika sind auf Basis der vorliegenden Auswertungen keine Aussagen möglich.

4.4 Fragestellungen zu Eskalationstherapien mit Möglichkeit der Deeskalation (Fragestellungen 2 und 3)

Für folgende Fragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung wurden keine relevanten Studien identifiziert:

- Fragestellung 2: Eskalationstherapie mit Möglichkeit der Deeskalation vs. Basistherapie
- Fragestellung 3: Eskalationstherapie vs. Eskalationstherapie mit Möglichkeit der Deeskalation

Für diese beiden versorgungsrelevanten Fragenstellungen bleibt daher offen, ob sich für eine der genannten Therapiestrategien bzw. innerhalb einer der Therapiestrategien für einen der untersuchten Wirkstoffe ein Vorteil ergibt.

5 Einordnung des Arbeitsergebnisses

Die vorliegende Nutzenbewertung stellt die erste Untersuchung zum Vergleich der bis 2021 zugelassenen Wirkstoffe innerhalb der Eskalationstherapie bei Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RRMS, die eine vollständige und angemessene Vorbehandlung mit mindestens 1 krankheitsmodifizierenden Therapie erhalten haben, dar. Ein wesentliches Ergebnis dieser Untersuchung ist, dass für die Fragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung in wesentlichem Umfang Studiendaten fehlen. Dies ist zum einen dadurch begründet, dass nur wenige direkt vergleichende Studien vorliegen und indirekte Vergleiche mit den vorhandenen Studien nur begrenzt durchführbar sind, zum anderen dadurch, dass zu einzelnen versorgungsrelevanten Fragestellungen gar keine Studien durchgeführt wurden.

Alle für den vorliegenden Bericht relevanten Studien schlossen zudem weitere Patientengruppen ein (insbesondere auch nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten). Daher war jeweils die Auswertung einer Teilpopulation in Form von Zusatzanalysen erforderlich. Diese wurden bei den jeweils verantwortlichen Herstellern angefragt und mehrheitlich, aber nicht vollständig übermittelt.

Zum Vergleich der Wirkstoffe untereinander innerhalb der Eskalationstherapie lag in der vorliegenden Bewertung die umfangreichste Datenbasis vor (Fragestellung 4), wobei sich die Datenbasis für die einzelnen Wirkstoffe relevant unterscheidet. Für den Wirkstoff Natalizumab wurden keine relevanten Studien identifiziert, die die Patientengruppe der vorliegenden Bewertung und damit die des Haupteinsatzgebietes von Natalizumab untersuchen. Für die relevanten Studien zu den Wirkstoffen Dimethylfumarat und Ocrelizumab wurden von den Herstellern keine Auswertungen zu den relevanten Teilpopulationen der vorliegenden Bewertung übermittelt. Damit liegen grundsätzlich nur für 7 der 10 Wirkstoffe der vorliegenden Bewertung Ergebnisse zum Vergleich der Eskalationstherapien untereinander vor.

Darüber hinaus lagen in den Studien, zu denen grundsätzlich eine Übermittlung von Analysen erfolgte, Erhebungslücken vor, da bestimmte patientenrelevante Endpunkte nicht in allen Fällen Teil der Studienplanung waren. Dies betrifft insbesondere die patientenberichteten Endpunkte Sehstörungen, Fatigue und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Für diese Endpunkte waren auf Basis des Studienpools nur begrenzt Vergleiche einzelner Wirkstoffe möglich. Vor dem Hintergrund der hohen Relevanz von Untersuchungen zu diesen Endpunkten für Patientinnen und Patienten, die auch im Rahmen der Anhörung zum Vorbericht deutlich wurde, ist es notwendig, dass patientenberichtete Endpunkte zu Symptomatik und gesundheitsbezogener Lebensqualität in Zukunft Teil der Studienplanung im vorliegenden Anwendungsgebiet sind.

Darüber hinaus umfassen die relevanten Teilpopulationen für den überwiegenden Teil der Studien zwischen 4 % und 30 % der ursprünglichen Gesamtpopulation der einzelnen Studienarme. In diesen Studien wurde ein breites Spektrum von Patientinnen und Patienten untersucht: solche mit oder ohne Vorbehandlung sowie Patientinnen und Patienten mit oder ohne Vorliegen einer hochaktiven Erkrankung. Bei etwa der Hälfte der betrachteten Studien wird die vorliegende Fragestellung daher durch weniger als 10 % der Studienpopulation informiert.

Die Ergebnisse der Informationsbeschaffung für die vorliegende Nutzenbewertung zeigen, dass kaum direkt vergleichende Studien zu den verschiedenen Eskalationstherapeutika vorliegen und nach erfolgter Zulassung offenbar auch nicht von den Herstellern zu erwarten sind. Dies gilt zum einen für die vorliegende Population der Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Vorbehandlung im Allgemeinen. Zum anderen liegen für die für Patientinnen und Patienten wichtigen Fragestellungen einer gezielten Deeskalation der Therapie nach initialer Eskalation gar keine Studien vor. Dass Untersuchungen hierzu für Betroffene von besonderer Relevanz sind, wurde ebenfalls im Rahmen der Anhörung zum Vorbericht deutlich. Aus Sicht der Betroffenen relevante Forschungslücken, die über die vorliegende Nutzenbewertung identifiziert wurden, liegen nicht nur zu patientenberichteten Endpunkten, sondern auch für Fragestellungen zu einer gezielten Deeskalation vor. Darüber hinaus wären auch Langzeitbeobachtungen aus Sicht der Betroffenen notwendig.

Die vorliegende Bewertung unterstreicht die Notwendigkeit von ergebnissicheren, vergleichenden Untersuchungen, um die Versorgung der Patientengruppe der vorliegenden Bewertung zu informieren. Eine Möglichkeit, diese für die Versorgung notwendige Evidenz zu erzeugen, sind pragmatische, insbesondere registerbasierte RCTs, mit denen Versorgungsnahe und Ergebnissicherheit gemeinsam adressiert werden können. Es erscheint daher dringend erforderlich, die notwendigen Rahmenbedingungen zur Durchführung solcher registerbasierter RCTs in Deutschland zu verbessern. Aus der Anhörung zum Vorbericht ging hervor, dass der Durchführung solcher Studien in Deutschland derzeit verschiedene Hindernisse entgegenstehen, die nicht nur die Finanzierung der oftmals hochpreisigen Studienmedikation umfassen. Vor dem Hintergrund des Bedarfs der Betroffenen sind die zum Zeitpunkt der vorliegenden Bewertung laufenden Überlegungen zum Registergesetz positiv zu sehen. Als weiterer Ansatz zur Bearbeitung der Forschungslücken wurde im Rahmen der wissenschaftlichen Erörterung zum Vorbericht die Idee formuliert, im MS-Register der Deutschen multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG) eine pragmatische RCT zur Deeskalation mithilfe einer gemeinsamen Poolfinanzierung der Industrie umzusetzen. Vor dem Hintergrund der identifizierten Forschungslücken für die Untersuchung der vorliegenden Fragestellungen und der besonderen Bedeutung von Untersuchungen zu Fragestellungen der Deeskalation ist es sinnvoll, auch diesen Ansatz weiterzuerfolgen.

6 Fazit

Vergleich der Therapiestrategien Eskalationstherapie vs. Basistherapie (Fragestellung 1)

Für die Fragestellung 1 liegen nur für 1 Studie, in der eine Eskalationstherapie mit Alemtuzumab mit Interferon-beta 1a verglichen wird, aussagekräftige Daten vor. Entscheidend für die Fragestellung sind dabei Ergebnisse für die Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn von einer anderen Basistherapie auf Interferon-beta 1a wechselten. In der Gesamtschau aller Endpunkte, für die Ergebnisse vorliegen, zeigt sich für diese Patientinnen und Patienten eine Überlegenheit der Eskalation auf Alemtuzumab gegenüber dem Wechsel auf die Basistherapie Interferon-beta 1a. Für weitere Eskalationstherapeutika sind auf Basis der vorliegenden Daten keine Aussagen möglich.

Fragestellungen zu Eskalationstherapien mit Möglichkeit der Deeskalation (Fragestellungen 2 und 3)

Für folgende Fragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung wurden keine relevanten Studien identifiziert:

- Fragestellung 2: Eskalationstherapie mit Möglichkeit der Deeskalation vs. Basistherapie
- Fragestellung 3: Eskalationstherapie vs. Eskalationstherapie mit Möglichkeit der Deeskalation

Für diese beiden versorgungsrelevanten Fragestellungen bleibt daher offen, ob sich für eine der genannten Therapiestrategien bzw. innerhalb einer der Therapiestrategien für einen der untersuchten Wirkstoffe ein Vorteil ergibt.

Vergleich verschiedener Wirkstoffe innerhalb einer Therapiestrategie (Fragestellung 4)

Der Vergleich verschiedener Wirkstoffe innerhalb einer Therapiestrategie war auf Basis der vorliegenden Daten nur für die Eskalationstherapie möglich. Innerhalb der Eskalationstherapie lagen Studiendaten zu den Wirkstoffen Alemtuzumab, Cladribin, Fingolimod, Ofatumumab, Ozanimod, Ponesimod und Teriflunomid vor. Für die Wirkstoffe Dimethylfumarat und Ocrelizumab wurden seitens der Hersteller keine Daten für die vorliegende Bewertung übermittelt. Für den Wirkstoff Natalizumab wurden keine relevanten Studien identifiziert.

Direkt vergleichende Studien lagen für die Wirkstoffe Ofatumumab und Ponesimod vor, jeweils im Vergleich mit Teriflunomid. Ein höherer oder geringerer Nutzen beziehungsweise Schaden ist auf Basis der vorliegenden Daten ausschließlich aus den direkten Vergleichen der Eskalationstherapien ableitbar. Für den überwiegenden Teil der weiteren Vergleiche fehlen Daten gänzlich oder wurden von den zuständigen Herstellern nicht übermittelt. Teilweise wurden relevante Endpunkte in einzelnen Studien nicht erhoben oder es zeigten sich keine Vor- oder Nachteile zwischen den untersuchten Wirkstoffen.

Für den Vergleich von Ofatumumab gegenüber Teriflunomid zeigen sich ausschließlich Hinweise zum Vorteil von Ofatumumab, und zwar in den Endpunkten bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate, Patientinnen und Patienten mit bestätigtem Schub), bestätigte Behinderungsprogression sowie Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse. Insgesamt ergibt sich ein Hinweis auf einen höheren Nutzen von Ofatumumab gegenüber Teriflunomid.

Für den Vergleich von Ponesimod gegenüber Teriflunomid zeigt sich einerseits ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen im Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate), andererseits ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Ponesimod im Endpunkt Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse. Beim Endpunkt Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse sind allerdings insgesamt nur wenige Ereignisse aufgetreten. In der Gesamtschau ergibt sich daher ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen von Ponesimod gegenüber Teriflunomid.

Details des Berichts

A1 Projektverlauf

A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 16.07.2020 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung von Alemtuzumab, Cladribin, Dimethylfumarat, Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab und Teriflunomid zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RRMS beauftragt.

In die Bearbeitung des Projekts wurden externe Sachverständige eingebunden.

Am 24.09.2020 wurden Betroffene zur Diskussion von patientenrelevanten Endpunkten und relevanten Subgruppen konsultiert.

Der Berichtsplan in der Version 1.0 vom 18.12.2020 wurde am 28.12.2020 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 26.01.2021 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Die Dokumentation der Anhörung zum Berichtsplan ist auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

Im Anschluss an die Anhörung wurde ein überarbeiteter Berichtsplan (Version 2.0 vom 12.08.2021) publiziert. Der Berichtsplan in der Version 2.0 beinhaltet die Änderungen, die sich aus der Anhörung ergeben haben.

Der G-BA hat den Auftrag an das IQWiG am 19.11.2021 um die Bewertung der Wirkstoffe Ofatumumab, Ozanimod und Ponesimod zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RRMS erweitert. In der Folge wurde ein Update des Berichtsplans (Version 2.1 vom 03.12.2021) erstellt.

Der Berichtsplan in der Version 2.1 beinhaltet die Änderungen, die sich aus der Auftragerweiterung um die 3 genannten Wirkstoffe ergeben. Da diese Auftragerweiterung keine Auswirkung auf die grundsätzliche Methodik der Nutzenbewertung hatte, wurde der Berichtsplan in der Version 2.1 nicht erneut zur Anhörung gestellt.

Die vorläufige Bewertung, der Vorbericht in der Version 1.0 vom 06.04.2023, wurde am 12.04.2023 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 11.05.2023 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Unklare Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen zum Vorbericht wurden am 29.06.2023 in einer wissenschaftlichen Erörterung mit den Stellungnehmenden diskutiert. Die wesentlichen Argumente aus den Stellungnahmen werden in Kapitel A3.4 „Kommentare“ des vorliegenden Abschlussberichts gewürdigt.

Der vorliegende Abschlussbericht beinhaltet die Änderungen, die sich aus der Anhörung ergeben haben.

Im Anschluss an die Anhörung erstellte das IQWiG den vorliegenden Abschlussbericht, der 4 Wochen nach Übermittlung an den G-BA auf der Website des IQWiG veröffentlicht wird. Die zum Vorbericht eingegangenen Stellungnahmen und das Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung werden in einem gesonderten Dokument „Dokumentation der Anhörung zum Vorbericht“ zeitgleich mit dem Abschlussbericht auf der Website des IQWiG bereitgestellt.

A1.2 Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf

Berichtsplan 2.0 im Vergleich zum Berichtsplan 1.0

Aus den Stellungnahmen zum Berichtsplan 1.0 ergaben sich folgende Änderungen:

- Erweiterung der Operationalisierung der hochaktiven Erkrankung, um auch Patientinnen und Patienten mit schwerer, d. h. funktionell erheblich beeinträchtigender Schubaktivität, aber ohne auffällige MRT-Befunde sowie Patientinnen und Patienten, bei denen ausschließlich eine hohe MRT-Aktivität vorliegt, in der Bewertung zu berücksichtigen
- Spezifizierung der Angaben zur vollständigen und angemessenen Vorbehandlung anhand der Latenzzeiten der spezifischen Wirkstoffe im Zusammenhang mit der Operationalisierung der hochaktiven Erkrankung
- Referenzierung der nach Veröffentlichung des Berichtsplans 1.0 erschienenen aktuellen AWMF-Leitlinie zu Diagnostik und Therapie der multiplen Sklerose und entsprechende Anpassung der Neuerungen (Wechsel von Stufentherapieschema auf die Einteilung in Wirksamkeitskategorien)
- Konkretisierungen zu den Fragestellungen der Bewertung (Erläuterung zur Untersuchung des Wechsels innerhalb der Basistherapien als relevante Fragestellung für Patientinnen und Patienten)
- Aufnahme des Endpunkts schwerwiegende sekundäre Autoimmunerkrankungen
- Konkretisierung, dass auch versorgungsnahe, randomisierte Registerstudien für die Bewertung relevant sind
- Verlängerung der Studiendauer für den Einschluss in die Bewertung von mindestens 12 Monaten auf mindestens 24 Monate für mindestens einen Teil der Studienpopulation, um dem chronischen Charakter der Erkrankung Rechnung zu tragen und Veränderungen, vor allem der Behinderung der Patientinnen und Patienten, besser erfassen zu können
- Spezifizierung, dass für binäre Endpunkte auch andere Effektmaße als das relative Risiko herangezogen werden können

- Anpassung der Operationalisierung des möglichen Effektmodifikators Schweregrad der Erkrankung: Anstelle des Fortschreitens der Erkrankung wird der EDSS-Status für die Unterteilung herangezogen, da für die Einteilung in rasch fortschreitende schwere RRMS vs. sonstige hochaktive RRMS keine allgemein anerkannte Definition verfügbar ist
- Ergänzung von Subgruppenanalysen nach Definition der hochaktiven Erkrankung, um die Auswirkungen der verschiedenen Definitionen auf die Ergebnisse der Bewertung zu untersuchen (ausschließlich klinisch vs. klinisch mit MRT-Aktivität vs. ausschließlich MRT-basiert)

Berichtsplan 2.1 im Vergleich zum Berichtsplan 2.0

- Ergänzung der Wirkstoffe Ofatumumab, Ozanimod und Ponesimod
Aus der Ergänzung der Wirkstoffe ergeben sich keine weiteren Anpassungen der Methodik. Diese bleibt gegenüber dem Berichtsplan 2.0 somit unverändert.

Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan 2.1

Neben redaktionellen Änderungen ergaben sich folgende Spezifizierungen oder Änderungen im Vorbericht:

- Spezifizierung zu Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung (Abschnitt A2.1.1):
 - Studien wurden nur dann in die Nutzenbewertung eingeschlossen, wenn zusätzlich zu den in Abschnitt A2.1.1 zur Population beschriebenen Kriterien die relevante Teilpopulation einer Studie mindestens 10 Patientinnen und Patienten in einem Studienarm umfasste.
- Spezifizierung zu Informationsquellen (Abschnitt A2.2.1)
 - Für die vorliegende Bewertung wurden neben Studien aus Herstellerunterlagen keine weiteren relevanten Studien identifiziert. Für die identifizierten Studien entsprach jedoch jeweils nur ein Teil der Population der von der vorliegenden Bewertung umfassten Population gemäß Auftrag des G-BA (Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RRMS trotz vollständiger und angemessener Behandlung mit mindestens 1 krankheitsmodifizierender Therapie). Daher wurden bei den Herstellern Zusatzanalysen zu dieser Patientengruppe angefragt. Für Studien, auf deren Basis kein Vergleich mit mindestens 1 anderen der zu bewertenden Wirkstoffe möglich war, wurden keine Zusatzanalysen angefragt. Dies war dann der Fall, wenn ein Wirkstoff in der Studie weder mit einem der anderen zu bewertenden Wirkstoffe noch mit einem Brückenkomparator verglichen wurde.

Die Hersteller erhielten eine detaillierte Beschreibung zum Inhalt der Datenübermittlung. Konkret wurden die Studien benannt und die Anforderung an die

relevante Teilpopulation bezüglich der Definition der hochaktiven Erkrankung trotz vollständiger und angemessener Behandlung mit mindestens 1 krankheitsmodifizierenden Therapie näher beschrieben. Darüber hinaus wurden die notwendigen Analysen zu den patientenrelevanten Endpunkten näher spezifiziert. Hinzu kamen zudem Angaben, die für die Beurteilung der Ähnlichkeit der übermittelten Populationen (z. B. Patientencharakteristika) sowie der Ergebnissicherheit der übermittelten Daten (z. B. Angaben zu Behandlungs- und Beobachtungsdauer) erforderlich waren. Die detaillierte Beschreibung zum Inhalt der Datenübermittlung ist in Kapitel A7 abgebildet.

- Spezifizierung zur Darstellung der Einzelstudien (Abschnitt A2.3.1)
 - Für Studien ohne geeigneten Brückenkomparator, die außerdem keinen direkten Vergleich von 2 der zu bewertenden Wirkstoffe untersuchen, wurde auf eine detaillierte Darstellung von Interventionscharakteristika in einer separaten Tabelle verzichtet. Angaben dazu, welche Interventionen in diesen Studien miteinander verglichen wurden, sind den Tabellen zur Charakterisierung der Studien zu entnehmen.
- Spezifizierung zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse (Abschnitt A2.3.2)
 - Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wurde ausschließlich dann bewertet, wenn für einen Endpunkt ein Vergleich von mindestens 2 der zu bewertenden Wirkstoffe möglich war. In diesen Fällen wurde das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für alle Studien mit vorliegenden Ergebnissen zu diesem Endpunkt bewertet, unabhängig davon, ob es für die Ableitung der Beleglage ausschlaggebend war.
- Spezifizierung zu Subgruppenmerkmalen und anderen Effektmodifikatoren (Abschnitt A2.3.5)
 - Neben den gemäß Berichtsplan 2.1 spezifizierten Merkmalen wurden bei den Herstellern für die relevanten Teilpopulationen bei Studien mit IFN- β 1a-Behandlung im Vergleichsarm zusätzlich Subgruppenanalysen zur Vorbehandlung mit IFN- β 1a im Gegensatz zu anderen Vortherapien angefragt. Dies dient der getrennten Betrachtung von Patientinnen und Patienten, die eine unwirksame Therapie mit IFN- β 1a fortführen, im Gegensatz zu Patientinnen und Patienten, bei denen ein Wechsel einer unwirksamen Therapie auf IFN- β 1a als wirksame Therapie erfolgte. Die Subgruppe mit Therapiewechsel ist dabei für Fragestellung 1 der vorliegenden Bewertung relevant.

Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht

Neben redaktionellen Änderungen ergaben sich folgende Spezifizierungen oder Änderungen im Abschlussbericht:

- Im Hintergrund (Kapitel 1) ergaben sich aufgrund der Stellungnahmen zum Vorbericht Änderungen:
 - Korrektur zu den Diagnosekriterien der SPMS sowie zur Einteilung in SPMS und RRMS auf Basis von schubabhängiger Progression bzw. von Schubaktivität unabhängiger Progression
 - Korrektur in der Herleitung der rein MRT-basierten Definition der hochaktiven Population (in den Fachinformationen von Cladribin und Dimethylfumarat werden ≥ 9 T2-Läsionen als Definition einer hochaktiven Erkrankung zugrunde gelegt, unabhängig davon ob sie neu aufgetreten sind oder vergrößert waren)
 - Referenzierung der nach Veröffentlichung des Vorberichts erschienenen aktuellen Version der AWMF-Leitlinie zu Diagnostik und Therapie der multiplen Sklerose und entsprechende Anpassung der Neuerungen
 - Erläuterung zur Verwendung der Begriffe Basis- und Eskalationstherapie
- In der Ergebnisdarstellung zum Vergleich verschiedener Wirkstoffe innerhalb einer Therapiestrategie (Fragestellung 4) ergaben sich aufgrund der Stellungnahmen zum Vorbericht Änderungen (Abschnitte 4.2 und A3.2):
 - Präzisierung der Einnahmeschemata von Alemtuzumab und Cladribin (Abschnitte 4.2.2, A3.2.2, und A3.2.13) (Einnahme im Rahmen von kurzzeitigen jährlichen Behandlungsphasen)
 - Ergänzung von Tabellen zur zusammenfassenden Darstellung der Ergebnisse (Abschnitt 4.2.4) (Übersicht der Datenlage für die Vergleiche verschiedener Wirkstoffe innerhalb der Eskalationstherapie, aus der hervorgeht, für welche Vergleiche Analysen auf Basis des Studienpools möglich waren [Tabelle 6]; Zusammenfassung der Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte mit ausreichender Ergebnissicherheit [Tabelle 7])
- In der Einordnung des Arbeitsergebnisses (Kapitel 5) und der Kommentare zu Datenlücken (Abschnitt A4.2.2) und registerbasierten RCTs für versorgungsrelevante Fragestellungen (Abschnitt A4.2.5) wurden aufgrund der Stellungnahmen zum Vorbericht weitere Aspekte zu Forschungslücken und zur Durchführung versorgungsnaher randomisierter Studien ergänzt.
- In der Beschreibung der umfassenden Informationsbeschaffung (Abschnitt A3.1) ergaben sich aufgrund der Stellungnahmen zum Vorbericht Änderungen:

- Klarstellung, dass potenziell relevante Studien aus Herstelleranfragen ausgeschlossen wurden, falls die vom Hersteller angegebene Größe der relevanten Teilpopulation unterhalb der spezifizierten Mindestgröße für die angefragten Zusatzauswertungen lag (Abschnitt A3.1.1)
- Ergänzung zur unvollständigen Datenübermittlung für die Wirkstoffe Dimethylfumarat und Ocrelizumab im Nachgang der wissenschaftlichen Erörterung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Abschnitt A3.1.1)
- Ergänzung einer Autorenanfrage zur Studie DISCOMS (Abschnitte A3.1.2.4 und A3.1.2.5)
- Aktualisierung des Status der Studien ohne berichtete Ergebnisse (Abschnitt A3.1.4)
- In der Dokumentation zum Vergleich verschiedener Wirkstoffe innerhalb der Eskalationstherapie (Fragestellung 4) (Kapitel A9) ergaben sich aufgrund der Stellungnahmen zum Vorbericht Änderungen:
 - Ergänzung von Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Therapie- bzw. Studienabbruch zur Studie RADIANCE B (Tabelle 53 in Abschnitt A9.1)
 - Konkretisierung von eigenen Berechnungen zu Hedges' g (Abschnitte A9.3.6.2 und A9.3.7.2)

A2 Methodik gemäß Berichtsplan 2.1

Die folgenden Abschnitte geben den Wortlaut der Berichtsmethodik aus dem Berichtsplan wieder. Über diese Methodik hinausgehende Spezifizierungen oder Änderungen der Methoden im Projektverlauf werden in Abschnitt A1.2 erläutert. Im folgenden Text wird an den entsprechenden Stellen auf diesen Abschnitt verwiesen.

Diese Bewertung wird auf Grundlage der Allgemeinen Methoden 6.0 [29] erstellt.

A2.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

A2.1.1 Population

In die Bewertung werden Studien mit Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RRMS aufgenommen, die eine vollständige und angemessene Vorbehandlung mit mindestens 1 krankheitsmodifizierenden Therapie erhalten haben.

Ein hochaktiver Verlauf der RRMS ist dabei definiert als:

- 1) Ausschließlich klinisch: schwere Schübe mit erheblicher funktioneller Beeinträchtigung, unabhängig vom Läsionsgeschehen
- 2) Klinisch in Verbindung mit MRT-Aktivität: Schübe ohne erhebliche funktionelle Beeinträchtigung, im Verbund mit dem Auftreten neuer oder vergrößerter Läsionen
- 3) Ausschließlich MRT-basiert: in Abhängigkeit des Auftretens zahlreicher neuer oder vergrößerter Läsionen

trotz vollständiger und angemessener Vorbehandlung. Zur näheren Spezifizierung der möglichen Definitionen siehe Kapitel 1.

(Zu diesem Vorgehen gab es eine Spezifizierung im Projektverlauf, siehe Abschnitt A1.2)

A2.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Alemtuzumab, Cladribin, Dimethylfumarat, Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab, Ofatumumab, Ozanimod, Ponesimod und Teriflunomid sollen miteinander verglichen werden und sind damit sowohl Prüf- als auch Vergleichsintervention.

Um die Wirkstoffe innerhalb einer gemeinsamen Analyse auch indirekt untereinander vergleichen zu können, werden neben Studien, die 2 der genannten Wirkstoffe direkt untereinander vergleichen, auch Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen, die mindestens 1 dieser Wirkstoffe mit 1 möglichen Brückenkomparator vergleichen. Als mögliche Brückenkomparatoren kommen Brückenkomparatoren 1. Grades infrage. Ein Brückenkomparator 1. Grades ist eine Intervention (inklusive Placebo), für die ein direkter Vergleich

sowohl mit einer Prüf- / Vergleichsintervention als auch in einer weiteren Studie mit einer anderen Prüf- / Vergleichsintervention vorliegt. Ein solcher Brückenkomparator leistet damit einen Beitrag zur Bildung eines Netzwerks für einen indirekten Vergleich. Die konkrete Festlegung von Brückenkomparatoren, die für die Nutzenbewertung herangezogen werden, ergibt sich daher anhand des Studienpools der relevanten Studien zu den 10 zu bewertenden Wirkstoffen. Studien, die ausschließlich mögliche Brückenkomparatoren miteinander vergleichen, werden dagegen nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

Die Wirkstoffe Alemtuzumab, Cladribin, Dimethylfumarat, Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab, Ofatumumab, Ozanimod, Ponesimod und Teriflunomid werden unter Berücksichtigung einer jeweiligen Therapiestrategie untereinander in einer NMA verglichen. Auf Grundlage dieser Analyse werden die in Kapitel 2 genannten Fragestellungen einzeln beantwortet. Studien, die mittels der in Tabelle 10 beschriebenen Einschlusskriterien als relevant identifiziert werden, werden anhand der geführten Vergleiche den Fragestellungen zugeordnet.

Die 10 Wirkstoffe müssen gemäß des für Deutschland gültigen Zulassungsstatus eingesetzt werden. Bei Nichtansprechen auf eine vollständige und angemessene Vortherapie ist ein Therapiewechsel bei Studieneinschluss erforderlich (unter Beachtung der Latenzzeit der Wirkstoffe), damit die Intervention nicht mit einer unwirksamen Behandlung verglichen wird (siehe Tabelle 10). Unterschiedliche Applikationsformen und Dosierungen innerhalb eines Wirkstoffs, z. B. Interferon beta-1a subkutan und Interferon beta-1a intramuskulär, werden dabei nicht unterschieden (siehe z. B. [86,87]).

A2.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Gesamtmortalität
- bestätigte Krankheitsschübe
 - jährliche Schubrate
 - Patientinnen und Patienten mit bestätigtem Schub
- Behinderung
 - bestätigte Behinderungsprogression (Bestätigung nach mindestens 24 Wochen) anhand der EDSS²

² Ergebnisse für die EDSS sollten durch Daten anderer Instrumente wie den MSFC ergänzt werden, um ein vollständiges Bild der Behinderungsprogression zu erhalten.

- Schweregrad der Behinderung anhand des Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC)
- Gehfähigkeit, z. B. anhand des 6-Minute Walk Test
- Fatigue
- Sehstörungen
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUEs)
- Gesamtrate der Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse (UEs)
- progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)
- schwerwiegende Infektionen
- schwerwiegende Neoplasmen
- schwerwiegende sekundäre Autoimmunerkrankungen

Subjektive Endpunkte (zum Beispiel gesundheitsbezogene Lebensqualität) werden nur dann berücksichtigt, wenn sie mit validen Messinstrumenten (zum Beispiel validierten Skalen) erfasst wurden.

A2.1.4 Studientypen

RCTs sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention.

Für alle unter A2.1.2 genannten Interventionen und alle unter A2.1.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von RCTs möglich und praktisch durchführbar.

Für den zu erstellenden Bericht werden daher RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen. Darunter fallen auch versorgungsnahe, randomisierte Studien aus Registern.

A2.1.5 Studiendauer

Eingeschlossen werden Studien, in denen mindestens ein Teil der Studienpopulation für mindestens 24 Monate beobachtet wurde.

A2.1.6 Publikationssprache

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein.

A2.1.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

In der folgenden Tabelle sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen müssen, um in die Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 10: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RRMS trotz angemessener und vollständiger Vorbehandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie (siehe auch Abschnitt A2.1.1)
E2	Prüfintervention: Behandlung mit Alemtuzumab, Cladribin, Dimethylfumarat, Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab, Ofatumumab, Ozanimod, Ponesimod oder Teriflunomid gemäß Zulassung in mindestens 1 Studienarm (siehe auch Abschnitt A2.1.2)
E3	Vergleichsintervention: jegliche andere medikamentöse Therapie einschließlich der unter E2 genannten Prüfinterventionen oder Placebo (siehe auch Abschnitt A2.1.2)
E4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt A2.1.3 formuliert
E5	RCT
E6	Studiendauer von mindestens 24 Monaten für mindestens einen Teil der Studienpopulation
E7	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
E8	Vollpublikation verfügbar ^a
<p>a. Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [88] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [89] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RRMS: schubförmig remittierende multiple Sklerose</p>	

A2.1.8 Vorgehen im Falle einer Zulassungsänderung im Projektverlauf

Sofern sich im Projektverlauf Änderungen im Zulassungsstatus der zu bewertenden Interventionen ergeben, werden die Kriterien für den Studieneinschluss gegebenenfalls an die neuen Zulassungsbedingungen angepasst. Die jeweils vorgenommenen Änderungen werden im Vorbericht beziehungsweise im Abschlussbericht explizit vermerkt.

A2.1.9 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Für die Einschlusskriterien E1 (Population), E2 (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie) und E3 (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie) reicht es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten diese Kriterien erfüllt sind. Liegen für solche Studien Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten vor, die die Einschlusskriterien erfüllen, wird auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen die Einschlusskriterien E1, E2 und E3 bei weniger als 80 % erfüllt sind, werden nur dann eingeschlossen, wenn Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten vorliegen, die die Einschlusskriterien erfüllen.

A2.2 Informationsbeschaffung

Die Informationsbeschaffung beruht maßgeblich auf Herstelleranfragen zu den Wirkstoffen Alemtuzumab, Cladribin, Dimethylfumarat, Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab, Ofatumumab, Ozanimod, Ponesimod und Teriflunomid. Suchen in Studienregistern und bibliografischen Datenbanken dienen dazu, die Angaben der Hersteller auf Vollständigkeit zu überprüfen und relevante Studien von Dritten zu identifizieren. Es ist nicht das Ziel der Informationsbeschaffung, alle öffentlich verfügbaren Dokumente zu einer relevanten Studie zu identifizieren.

A2.2.1 Informationsquellen

Primäre Informationsquelle

- Herstelleranfragen

Die Herstelleranfragen ermöglichen den Überblick über alle von Herstellern durchgeführten Studien unabhängig vom Publikationsstatus. Für potenziell relevante Studien aus dieser Übersicht werden vollständige Studienunterlagen (i. d. R. vollständige Studienberichte) angefordert und in die Bewertung einbezogen. Sofern erforderlich werden Zusatzanalysen angefordert. Alle Informationen zur Methodik und zu Ergebnissen, die in die Nutzenbewertung eingehen, werden im Bericht des IQWiG veröffentlicht. Angefragt werden folgende Hersteller:

- Biogen GmbH (Dimethylfumarat, Natalizumab)
- Bristol Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (Ozanimod)
- Janssen-Cilag GmbH (Ponesimod)
- Merck Serono GmbH (Cladribin)
- Novartis Pharma GmbH (Fingolimod, Ofatumumab)
- Roche Pharma AG (Ocrelizumab)
- Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Alemtuzumab, Teriflunomid)

Generikahersteller werden in diesem Kontext nicht berücksichtigt, da regelhaft ausschließlich Äquivalenzstudien zu erwarten sind.

(Zu diesem Vorgehen gab es eine Spezifizierung im Projektverlauf, siehe Abschnitt A1.2)

Informationsquellen zur Identifikation weiterer Studien

Die Überprüfung der Vollständigkeit der Herstellerunterlagen erfolgt vorrangig anhand einer Suche in Studienregistern, da Studien neuerer Arzneimittel nahezu vollständig registriert sind.

Für ältere Studien (vor 2005) und Studien Dritter ohne Herstellerbeteiligung trifft dies jedoch nur eingeschränkt zu. Daher wird für alle Wirkstoffe zusätzlich zur Suche in Studienregistern eine fokussierte Recherche in MEDLINE durchgeführt.

Zur Überprüfung der Vollständigkeit der Herstellerunterlagen und Identifikation weiterer relevanter Studien werden daher folgende Informationsquellen durchsucht:

- Studienregister
 - U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov
 - World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
 - European Medicines Agency. EU Clinical Trials Register
- bibliografische Datenbanken
 - MEDLINE
- G-BA-Website und IQWiG-Website

Darüber hinaus werden Stellungnahmen auf Informationen zu relevanten Studien gesichtet. Gegebenenfalls können auch Anfragen bei Studienautoren direkt erfolgen.

A2.2.2 Selektion relevanter Studien

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus den Ergebnissen der bibliografischen Recherche

Die in bibliografischen Datenbanken identifizierten Treffer werden in einem 1. Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts in Bezug auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der Einschlusskriterien (siehe Tabelle 10) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Dokumente werden in einem 2. Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgen durch 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

Alle Bewertungen erfolgen durch 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus weiteren Informationsquellen

Rechercheergebnisse aus Studienregistern werden von 2 Personen unabhängig voneinander in Bezug auf ihre Relevanz bewertet. Rechercheergebnisse aus den darüber hinaus berücksichtigten Informationsquellen werden von 1 Person in Bezug auf Studien gesichtet. Die identifizierten Studien werden dann auf ihre Relevanz geprüft. Der gesamte Prozess wird anschließend von einer 2. Person überprüft. Sofern in einem der genannten Selektionsschritte

Diskrepanzen auftreten, werden diese jeweils durch Diskussion zwischen den beiden Personen aufgelöst.

A2.3 Informationsbewertung und Synthese

A2.3.1 Darstellung der Einzelstudien

Alle für die Nutzenbewertung notwendigen Informationen werden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert. Studien, deren Vergleichsintervention keinen geeigneten Brückenkomparator 1. Grades darstellt, werden nicht in die weiteren Prüf- und Analyseschritte einbezogen. Für solche Studien werden ausschließlich Studien- und Interventionscharakteristika dargestellt.

(Zu diesem Vorgehen gab es eine Spezifizierung im Projektverlauf, siehe Abschnitt A1.2)

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten werden im Bericht vergleichend beschrieben.

Die relevanten Ergebnisse werden endpunktspezifisch pro Studie auf ihr jeweiliges Verzerrungspotenzial überprüft (siehe Abschnitt A2.3.2). Anschließend werden die Informationen zusammengeführt und analysiert. Wenn möglich werden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die unter A2.3.3 bis A2.3.5 beschriebenen Verfahren eingesetzt. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgt in jedem Fall.

Ergebnisse fließen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patientinnen und Patienten basieren, das heißt, wenn der Anteil der Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt werden, größer als 30 % ist.

Die Ergebnisse werden auch dann nicht in die Nutzenbewertung einbezogen, wenn der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Patientinnen und Patienten zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte ist.

A2.3.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wird endpunktspezifisch für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet. Für Studien, die ausschließlich einen indirekten Vergleich von Prüfinterventionen ermöglichen, erfolgt die Bewertung des Verzerrungspotenzials nur dann, wenn es als Faktor bei der Überprüfung der Strukturqualität zu untersuchen oder für die Ableitung der Beleglage ausschlaggebend ist. Ausschlaggebend für die Beleglage ist das Verzerrungspotenzial bei einem statistisch signifikanten Unterschied

auf Basis eines indirekten Vergleichs, bei dem für mindestens 1 Prüfintervention nur 1 Studie vorliegt.

(Zu diesem Vorgehen gab es eine Spezifizierung im Projektverlauf, siehe Abschnitt A1.2)

Zur Bewertung des Verzerrungspotenzials werden insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Kriterien systematisch extrahiert und bewertet:

A: Kriterien zur endpunktübergreifenden Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung der Patientin oder des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisunabhängige Berichterstattung

B: Kriterien zur endpunktspezifischen Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-treat(ITT)-Prinzips
- ergebnisunabhängige Berichterstattung

Für die Ergebnisse randomisierter Studien wird das Verzerrungspotenzial zusammenfassend als niedrig oder hoch eingestuft. Wird bereits hinsichtlich der unter (A) aufgeführten Kriterien ein endpunktübergreifend hohes Verzerrungspotenzial festgestellt, gilt dieses damit für alle Ergebnisse aller Endpunkte als hoch, unabhängig von der Bewertung endpunktspezifischer Aspekte. Andernfalls finden anschließend die unter (B) genannten Kriterien pro Endpunkt Berücksichtigung.

A2.3.3 Netzwerk-Metaanalysen

Um die Prüfinterventionen innerhalb einer gemeinsamen Analyse vergleichen zu können, werden bevorzugt NMAs eingesetzt. Dadurch werden auch solche Vergleiche ermöglicht, für die keine direkt vergleichende Evidenz vorliegt. Ist die Durchführung einer NMA nicht möglich, beruht die Analyse ausschließlich, falls vorhanden, auf direkten Vergleichen von 2 der genannten Prüfinterventionen. Sollte keine NMA möglich sein und sollten keine direkten Vergleiche von Prüfinterventionen vorliegen, werden paarweise adjustierte indirekte Vergleiche nach der Methode von Bucher [90] durchgeführt. Für die statistische Auswertung werden die Ergebnisse aus ITT-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet.

Die Voraussetzung dafür, eine NMA oder indirekte Vergleiche durchzuführen und zu interpretieren, ist eine ausreichende Strukturqualität. Diese liegt vor, wenn jeweils die Annahme von Ähnlichkeit, Homogenität und Konsistenz erfüllt ist:

1) Überprüfung der Ähnlichkeitsannahme

Ähnlichkeit liegt vor, wenn Faktoren mit möglichem Einfluss auf die Effektschätzungen in allen Studien vergleichbar ausgeprägt sind. Dazu zählen:

- Studiencharakteristika (z. B. Studiendauer)
- Patientencharakteristika (z. B. Alter, Geschlecht)
- Krankheitscharakteristika (z. B. Schubrate und EDSS-Score, jeweils zu Studienbeginn)
- Interventionscharakteristika (z. B. Begleittherapien)
- Endpunktoperationalisierung (z. B. Effektmaß)

Sind Faktoren, die auf Ähnlichkeit geprüft werden, in einem bedeutsamen Ausmaß unterschiedlich ausgeprägt, wird nicht mehr von einer ausreichenden Ähnlichkeit ausgegangen und es erfolgt keine gemeinsame Analyse. Stattdessen werden für Teilmengen von Studien, in denen vergleichbare Ausprägungen vorliegen, jeweils Analysen durchgeführt. Beispielsweise können Teilnetzwerke oder nur einzelne Vergleiche betrachtet werden.

2) Überprüfung der Homogenitätsannahme

Homogenität liegt vor, wenn für jeden Vergleich die Ergebnisse der direkt vergleichenden Studien (Vergleich einer Prüfintervention mit 1 oder mehreren anderen Prüfinerventionen oder mit einem Brückenkomparator) homogen sind. Von homogenen Effekten wird ausgegangen, wenn durch den entsprechenden statistischen Test [91] keine bedeutsame Heterogenität angezeigt wird. Falls heterogene Effekte vorliegen, wird untersucht, welche Faktoren (unter anderem klinische und methodische) diese Heterogenität möglicherweise erklären können (siehe Aufzählungspunkt 4). Es können außerdem weitere Ergebnisse aus Regressions- und Subgruppenanalysen einbezogen werden, wenn entsprechende Daten verfügbar sind. Gegebenenfalls erfolgen eigene Analysen in Form von Metaregressionen oder Metaanalysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Einflussfaktoren.

3) Überprüfung der Konsistenzannahme

Für valide Ergebnisse ist die Konsistenz innerhalb des Netzwerks notwendig. Diese liegt vor, wenn die Schätzungen aus direkten und indirekten Vergleichen übereinstimmen. Die Konsistenz wird mit der Methode der Knotenteilung (Node Splitting [92]) überprüft: Wenn für einen Vergleich von 2 Prüfinerventionen direkte Evidenz vorliegt, der diesbezügliche Effekt aber auch indirekt geschätzt werden kann, dann werden 2

Effektschätzungen betrachtet: Die Effektschätzung aus direkter Evidenz wird mit der Effektschätzung verglichen, die sich aus der NMA unter Ausschluss dieser direkten Evidenz ergibt. Falls ein Test auf Gleichheit beider Effekte keinen statistisch signifikanten Unterschied (Niveau $\alpha = 0,05$) nachweist, wird davon ausgegangen, dass an der betrachteten Stelle des Netzwerks keine Inkonsistenz vorliegt.

Werden Unterschiede festgestellt, wird die Ähnlichkeit der Studien nochmals überprüft und das Netzwerk gegebenenfalls angepasst (siehe Aufzählungspunkt 4).

4) Vorgehen bei bedeutsamer Heterogenität oder Inkonsistenz

Liegt bedeutsame Heterogenität oder Inkonsistenz vor, wird in den ersten Schritten untersucht, ob Faktoren, für die bei Überprüfung der Ähnlichkeit der Studien Unsicherheiten entstanden, erklärende Faktoren für bedeutsame Heterogenität oder Inkonsistenz sein können. Diese Faktoren werden nacheinander untersucht (zum Beispiel Alter, den Krankheitsverlauf beeinflussende Faktoren). Sind diese Faktoren keine mögliche Erklärung für bedeutsame Heterogenität oder Inkonsistenz, werden nachfolgend weitere Faktoren separat und nacheinander untersucht, die im Berichtsplan für die Prüfung der Ähnlichkeit der Studien spezifiziert waren. Ist keiner der Faktoren, die für die Prüfung der Ähnlichkeit der Studien berücksichtigt wurden, eine mögliche Erklärung für bedeutsame Heterogenität oder Inkonsistenz, wird das Verzerrungspotenzial als möglicher erklärender Faktor untersucht. Wird mindestens 1 Studie in einem Prüfschritt ausgeschlossen, wird für den so reduzierten Studienpool erneut die Homogenitäts- und Konsistenzannahme (sofern auf Basis der Studienlage möglich) geprüft.

NMAs und indirekte Vergleiche werden zwar auch durchgeführt, wenn nicht alle Annahmen der Strukturqualität überprüfbar sind, weil beispielsweise keine ausreichende Anzahl von Studien vorliegt. In keinem Fall sollte aber eine der Annahmen offensichtlich verletzt sein.

NMAs werden vorzugsweise mit frequentistischen Methoden (Modelle mit zufälligen Effekten) berechnet [93]. Bayessche Verfahren werden ersatzweise verwendet. Die Auswahl der Modelle für die jeweiligen Metaanalysen erfolgt gemäß den Kriterien, die in den Allgemeinen Methoden 6.0 [29] genannt sind. Als Ergebnisse der jeweiligen Analysen werden die resultierenden gemeinsamen (gepoolten) geschätzten Effekte inklusive Konfidenzintervallen dargestellt.

Als Effektmaß wird für stetige Variablen die Mittelwertdifferenz herangezogen. Wenn aus der finalen NMA mindestens 1 statistisch signifikanter Effekt resultiert und keine validierte bzw. etablierte skalenspezifische Irrelevanzschwelle vorliegt, wird in einer anschließenden Analyse als Effektmaß die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD, in Form von Hedges' g) verwendet. In diese anschließende Analyse werden dieselben Studien der finalen NMA

einbezogen. Dabei wird von einem relevanten Effekt ausgegangen, wenn das 95 %-Konfidenzintervall (KI) eines Effekts vollständig unterhalb von $-0,2$ beziehungsweise vollständig oberhalb von $0,2$ liegt.

Bei binären Variablen werden Analysen primär anhand des relativen Risikos durchgeführt. In begründeten Fällen kommen auch andere Effektmaße zum Einsatz. Bei kategorialen Variablen wird ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und von den verfügbaren Daten verwendet [94]. Falls die für eine Analyse notwendigen Schätzungen für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, werden diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt.

In der Regel werden für die vorliegende Nutzenbewertung ausreichend ähnliche Operationalisierungen, Analysearten und Zeitpunkte berücksichtigt, die mehrheitlich in den eingeschlossenen Studien vorliegen.

Im Kontext der NMAs werden folgende Begriffe verwendet:

- Vorläufige Analyse: 1. Analyse auf Basis eines Studienpools, der aus der Ähnlichkeitsprüfung hervorgegangen ist und für den keine bedeutsame Heterogenität oder Inkonsistenz beobachtet wird (sofern die Prüfungen möglich sind). An die vorläufige Analyse können sich Sensitivitätsanalysen anschließen (Abschnitt A2.3.4).
- NMA: finale Analyse für einen Endpunkt, auf der die Ableitung der Beleglage basiert

Forest Plots werden für die vorläufige Analyse dargestellt, allerdings ausschließlich bei bedeutsamer Heterogenität. Der verwendete Programmcode wird im Vorbericht veröffentlicht.

A2.3.4 Sensitivitätsanalysen

Bestehen Zweifel an der Robustheit von Ergebnissen wegen methodischer Faktoren, die beispielsweise durch die Wahl bestimmter Cut-off-Werte, Ersetzungsstrategien für fehlende Werte, Erhebungszeitpunkte oder Effektmaße begründet sein können, ist geplant, den Einfluss solcher Faktoren in Sensitivitätsanalysen zu untersuchen. Das Ergebnis solcher Sensitivitätsanalysen kann die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestufteffekt kann zum Beispiel dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen (höheren) Nutzen attestiert wird (zur Ableitung von Aussagen zur Beleglage siehe Abschnitt A2.3.6).

A2.3.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Ziel ist es, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte ist die auf einem Homogenitäts- beziehungsweise Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung. In die Untersuchung werden die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen. Außerdem erfolgen eigene Analysen in Form von Metaregressionen oder Metaanalysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren. Subgruppenanalysen werden nur durchgeführt, falls jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in 1 der Subgruppen aufgetreten sind. Es ist vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Geschlecht
- Alter
- Schweregrad der Erkrankung (anhand des EDSS-Status)
- Definition hochaktiver Erkrankung (ausschließlich klinisch vs. klinisch mit MRT-Aktivität vs. ausschließlich MRT-basiert)
- geografische Region

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

(Zu diesem Vorgehen gab es eine Spezifizierung im Projektverlauf, siehe Abschnitt A1.2)

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren erfolgt gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen. Beispielsweise kann der Beleg eines (höheren) Nutzens auf eine spezielle Subgruppe von Patientinnen und Patienten eingeschränkt werden (zur Ableitung von Aussagen zur Beleglage siehe Abschnitt A2.3.6).

A2.3.6 Aussagen zur Beleglage

Für jeden Endpunkt wird eine Aussage zur Beleglage des (höheren) Nutzens und (höheren) Schadens getroffen. Dabei sind 4 Abstufungen der Aussagesicherheit möglich: Es liegt entweder ein Beleg (höchste Aussagesicherheit), ein Hinweis (mittlere Aussagesicherheit), ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) oder keine dieser 3 Situationen vor. Der letzte Fall tritt ein, wenn keine Daten vorliegen oder die vorliegenden Daten keine der 3 übrigen Aussagen zulassen. In diesem Fall wird die Aussage „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden vor“ getroffen.

Die Aussagesicherheit für den Nachweis eines höheren Nutzens oder höheren Schadens wird bei einer NMA für jeden Vergleich der genannten Wirkstoffe unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit der direkten und der indirekten Evidenz bewertet.

Die Aussagesicherheit eines direkten Vergleichs richtet sich nach der Anzahl verfügbarer Studien, der qualitativen und quantitativen Sicherheit ihrer Ergebnisse sowie der Homogenität der Ergebnisse bei mehreren Studien. Die qualitative Ergebnissicherheit ist abhängig vom Design der Studie. Ergebnisse randomisierter Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial haben eine hohe, Ergebnisse randomisierter Studien mit hohem Verzerrungspotenzial eine mäßige qualitative Ergebnissicherheit.

Die Aussagesicherheit eines Vergleichs aus einer NMA hängt neben den vorhergehend beschriebenen Aspekten von der Strukturqualität ab. Indirekte Vergleiche, die ausschließlich auf Basis indirekter Evidenz erfolgen, weisen bei guter Strukturqualität und einer ausreichenden Zahl von Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial höchstens eine mäßige Aussagesicherheit auf. Sind einzelne Aspekte der Strukturqualität nicht bewertbar, ist die Ergebnissicherheit eines indirekten Vergleichs höchstens gering.

Abschließend erfolgt eine endpunktübergreifende Bewertung des Nutzens. In diese übergreifende Bewertung wird auch die Datenvollständigkeit und die sich daraus möglicherweise ergebende Verzerrung aufgrund von Publikationsbias einbezogen, die zur Einschränkung des Fazits führen kann.

A3 Details der Ergebnisse

A3.1 Umfassende Informationsbeschaffung

A3.1.1 Primäre Informationsquelle

Die Informationsbeschaffung beruht maßgeblich auf Herstelleranfragen zu den Wirkstoffen Alemtuzumab, Cladribin, Dimethylfumarat, Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab, Ofatumumab, Ozanimod, Ponesimod und Teriflunomid. Alle Hersteller unterschrieben die Vereinbarung zur Regelung der vollständigen Informationsübermittlung.

Die Unterlagen der Hersteller dienten in einem 1. Schritt zur Identifikation von Studien, die die in Tabelle 10 genannten Einschlusskriterien erfüllen. Diese Studien umfassen potenziell, aber nicht ausschließlich eine für die vorliegende Bewertung relevante Teilpopulation gemäß Auftrag des G-BA (Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RRMS trotz vollständiger und angemessener Behandlung mit mindestens 1 krankheitsmodifizierenden Therapie). Die Identifikation von Studien mit relevanter Teilpopulation erfolgte anschließend in einem 2. Schritt über eine Datenanfrage zu Zusatzanalysen (siehe Abschnitt A1.2). Anhand der übermittelten Informationen wurden Studien ausgeschlossen, deren relevante Teilpopulation laut Herstellerangaben unterhalb der spezifizierten Mindestgröße für die angefragten Zusatzanalysen lag (siehe Abschnitt A1.2 und Kapitel A7) und die damit das Einschlusskriterium E1 zur Population nicht erfüllten. Solche Studien sind in den nachfolgenden Tabellen nicht dargestellt. Zudem lag nicht in allen potenziell relevanten Studien ein Direktvergleich von zu bewertenden Wirkstoffen oder ein geeigneter Brückenkomparator vor, sodass nicht alle potenziell relevanten Studien in die Analysen einbezogen werden konnten. Studien, die aus diesem Grund nicht in die Analysen der vorliegenden Bewertung eingehen, werden in den nachfolgenden Tabellen mit den identifizierten Dokumenten dargestellt.

Auf Basis der Herstelleranfragen wurden folgende Dokumente zu potenziell relevanten Studien übermittelt (Tabelle 11):

Tabelle 11: Durch Hersteller übermittelte Dokumente zu potenziell relevanten Studien
(mehreseitige Tabelle)

Wirkstoff Studie	Hersteller	Verfügbare Dokumente ^a
Alemtuzumab		
CARE-MS II	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	Studienbericht [95], Zusatzanalysen [96]
Cladribin		
CLARITY	Merck Serono GmbH	Studienbericht [97], Zusatzanalysen [98]
Dimethylfumarat		
CONFIRM	Biogen GmbH	Studienbericht [99], angefragte Zusatzanalysen wurden vom Hersteller nicht übermittelt
Extensionsstudie: ENDORSE		Studienbericht [100] ^b
DEFINE		Studienbericht [101], angefragte Zusatzanalysen wurden vom Hersteller nicht übermittelt
Extensionsstudie: ENDORSE		Studienbericht [100] ^b
Fingolimod		
CFTY720D1201	Novartis Pharma GmbH	Studienbericht [102] ^b
Extensionsstudie: CFTY720D1201E1		Studienbericht [103] ^b
FREEDOMS		Studienbericht [104], Zusatzanalysen [105]
Extensionsstudie: CFTY720D2301E1		Studienbericht [106] ^b
FREEDOMS II		Studienbericht [107], Zusatzanalysen [108]
Extensionsstudie: CFTY720D2309E1	Studienbericht [109] ^b	
TRANSFORMS		Studienbericht [110] ^b
Extensionsstudie: CFTY720D2302E1		Studienbericht [111] ^b
Ocrelizumab		
OPERA I	Roche Pharma AG	Studienbericht [112]; angefragte Zusatzanalysen wurden vom Hersteller nicht übermittelt
OPERA II		Studienbericht [113], angefragte Zusatzanalysen wurden vom Hersteller nicht übermittelt
WA21493		Studienbericht [114] ^b
Ofatumumab		
ASCLEPIOS I	Novartis Pharma GmbH	Studienbericht [115], Zusatzanalysen [116]
ASCLEPIOS II		Studienbericht [117], Zusatzanalysen [118]

Tabelle 11: Durch Hersteller übermittelte Dokumente zu potenziell relevanten Studien (mehreseitige Tabelle)

Wirkstoff Studie	Hersteller	Verfügbare Dokumente ^a
Ozanimod		
RADIANCE B	Bristol Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	Studienbericht [119], Zusatzanalysen [120]
Ponesimod		
OPTIMUM	Janssen-Cilag GmbH	Studienbericht [121], Zusatzanalysen [122]
Teriflunomid		
HMR1726D/2001 Extensionsstudie: LTS6048	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	Studienbericht [123] ^b Studienbericht [124] ^b
TEMSO Extensionsstudie: LTS6050		Studienbericht [125], Zusatzanalysen [126] Studienbericht [127] ^b
TOWER		Studienbericht [128], Zusatzanalysen [129]
<p>a. Zusatzanalysen beziehen sich jeweils auf die in Abschnitt A1.2 beschriebene Datenanfrage an Studiensponsoren.</p> <p>b. Zusatzanalysen wurden nicht angefragt, da kein Direktvergleich der zu bewertenden Wirkstoffe vorliegt und die jeweilige Kontrollintervention dieser Studien keinen geeigneten Brückenkomparator darstellt. (Keine andere Studie untersucht eine ausreichend ähnliche Vergleichsintervention.)</p>		

Studienberichte zu potenziell relevanten Studien

Anhand der von Herstellern übermittelten Unterlagen wurden 25 potenziell relevante Studien identifiziert, darunter 18 Hauptstudien und 7 zugehörige Extensionsstudien. Für alle diese Studien wurden von den Herstellern Studienberichte übermittelt.

Zusatzanalysen zu relevanten Teilpopulationen

Die Populationen der potenziell relevanten Studien waren wie bereits oben beschrieben nicht auf die Population der vorliegenden Bewertung gemäß Auftrag des G-BA beschränkt. Daher wurden jeweils Auswertungen zu einer für die vorliegende Bewertung relevanten Teilpopulation angefragt (siehe auch Abschnitt A1.2 und Kapitel A7).

Für folgende Studien wurden keine Zusatzanalysen angefragt, da die jeweilige Kontrollintervention dieser Studien keinen geeigneten Brückenkomparator darstellt und kein Direktvergleich von 2 der zu bewertenden Wirkstoffe untersucht wurde:

- Dimethylfumarat (Biogen GmbH): ENDORSE
- Fingolimod (Novartis Pharma GmbH): CFTY720D1201 / CFTY720D1201E1, CFTY720D2301E1, CFTY720D2309E1, TRANSFORMS / CFTY720D2302E1
- Ocrelizumab (Roche Pharma AG): WA21493

- Teriflunomid (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH): HMR1726D/2001 / LTS6048, LTS6050

Bei den Studien CFTY720D1201 / CFTY720D1201E1, TRANSFORMS / CFTY720D2302E1 und HMR1726D/2001 / LTS6048 handelt es sich jeweils um Kombinationen aus einer Haupt- und der zugehörigen Extensionsstudie, in denen die Hauptstudien nicht das Einschlusskriterium der notwendigen Studiendauer erfüllen (E6). Sie sind jeweils nur in Kombination mit ihrer Extension potenziell relevant, allerdings stellen die Vergleichsarme dieser Studien bei gemeinsamer Betrachtung von Haupt- und Extensionsstudie keinen geeigneten Brückenkomparator dar, da keine andere Studie eine ausreichend ähnliche Vergleichsintervention untersucht.

Bei den Studien ENDORSE, CFTY720D2301E1, CFTY720D2309E1 und LTS6050 handelt es sich um Extensionsstudien von Studien, die die in Tabelle 10 genannten Einschlusskriterien erfüllen (CONFIRM, DEFINE, FREEDOMS, FREEDOMS II und TEMSO). Die jeweiligen Hauptstudien umfassen in ihren Vergleichsarmen jeweils einen Brückenkomparator, der Vergleiche mit anderen Wirkstoffen gemäß Auftrag des G-BA innerhalb des Studienpools ermöglicht, und sind damit für die Nutzenbewertung relevant. Da in den Vergleichsarmen der Extensionsstudien jeweils ein Wechsel auf die Intervention erfolgte, sind diese für die vorliegende Bewertung dagegen nicht relevant. Hier liegt kein geeigneter Brückenkomparator vor, da keine andere Studie eine ausreichend ähnliche Vergleichsintervention untersucht und einen Vergleich mit anderen Wirkstoffen der vorliegenden Bewertung ermöglicht.

In der Studie WA21493 wurde Ocrelizumab für 24 Wochen mit Placebo und IFN- β 1a verglichen, danach erfolgte in den Vergleichsarmen eine Umstellung auf Ocrelizumab. Die Vergleichsarme stellen keinen geeigneten Brückenkomparator dar, da keine andere Studie eine ausreichend ähnliche Vergleichsintervention untersucht (Placebo bzw. IFN- β 1a mit anschließender Umstellung auf Ocrelizumab).

Studien, für die keine Zusatzanalysen zu relevanten Teilpopulationen übermittelt wurden

Für folgende Studien wurden Zusatzanalysen angefragt, da jeweils ein geeigneter Brückenkomparator vorliegt, der Vergleiche mit anderen vom Auftrag des G-BA umfassten Wirkstoffen ermöglicht. Sie sind damit für die vorliegende Nutzenbewertung relevant. Zusatzanalysen wurden jedoch aus den nachfolgend dokumentierten Begründungen der Hersteller nicht übermittelt:

- Dimethylfumarat (Biogen GmbH): CONFIRM, DEFINE

Der Hersteller hat trotz mehrfacher Nachfragen keine Auswertungen zu den relevanten Teilpopulationen der Studien CONFIRM und DEFINE übermittelt. Zur Begründung gab der Hersteller an, dass Dimethylfumarat nach seinem Verständnis in der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion eindeutig als nicht indiziert / empfohlen in der Teilpopulation

vorbehandelter Erwachsener mit hochaktiver RRMS verstanden wird. Er verweist dazu auf die S2k-Leitlinie mit Stand vom 17.02.2021 [130]. Unbenommen davon werde zudem der angefragte Teilpopulationszuschnitt mit maximal 72 Patientinnen und Patienten (5,8 % der Studienpopulation der Studie DEFINE) bzw. maximal 79 (5,5 % der Studienpopulation der Studie CONFIRM) als nicht geeignet eingestuft, um belastbare Aussagen treffen zu können.

Hierzu ist anzumerken, dass vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit hochaktiver Erkrankung von der Zulassung von Dimethylfumarat umfasst sind [20]. Dimethylfumarat ist daher Teil des Auftrags der vorliegenden Bewertung. Die vom Hersteller angegebene Größe der relevanten Teilpopulation liegt zudem oberhalb der spezifizierten Mindestgröße für die angefragten Zusatzauswertungen (siehe Abschnitt A1.2 und Kapitel A7).

- Ocrelizumab (Roche Pharma AG): OPERA I, OPERA II

Der Hersteller hat trotz mehrfacher Nachfragen keine Auswertungen zu den relevanten Teilpopulationen der Studien OPERA I und II übermittelt. Zur Begründung gab der Hersteller an, dass die Definition des IQWiG offenlasse, ob eine Patientin oder ein Patient einen Therapiewechsel aufgrund eines Schubs erfahre. Es bestehe die Möglichkeit, dass auch Patientinnen und Patienten mit einem Schub vor Beginn der Vortherapie eingeschlossen werden. Zeitliche Abfolge, Vortherapie, Schubereignis und daraus resultierende Therapieumstellung seien nicht eindeutig gegeben. Zudem sei die sich klinisch präsentierende Schwere eines Schubs nicht geeignet, um über die Aktivität der Krankheit eine Aussage zu treffen. Der Hersteller verwies stattdessen auf das Verfahren zur frühen Nutzenbewertung zu Ocrelizumab (Dossierbewertung zum Auftrag A18-06 [131]). Der Hersteller sieht die Definition der hohen Krankheitsaktivität, wie sie im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens angewendet wurde, als eindeutig und geeignet an, die zur Definition der Teilpopulation entscheidende zeitliche Abfolge – Vortherapie, Schubereignis und daraus resultierende Therapieumstellung – abzubilden. Auf Grundlage dieser Definition seien die Ergebnisse für Ocrelizumab im Nutzenbewertungsverfahren umfassend dargestellt.

Die oben genannte vom Hersteller verwendete Definition der Teilpopulation entspricht jedoch nicht der Definition einer hochaktiven Erkrankung, die sich für den vorliegenden Bericht auch aus der Anhörung zum Berichtsplan ergeben hat, und ist zu dieser auch nicht ausreichend ähnlich. Sie ist daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet. Insbesondere die Kriterien zur Feststellung des hochaktiven Verlaufs der Erkrankung wurden vom Hersteller deutlich weiter gefasst als in den angefragten Zusatzauswertungen (Vorliegen von ≥ 1 Schub und / oder ≥ 1 Gd anreichernden Läsion innerhalb der letzten 12 Monate). Da dadurch bei der vom Hersteller angewendeten Definition auch Patientinnen und Patienten berücksichtigt werden, bei denen ausschließlich ≥ 1 Gd anreichernde Läsion vorliegt, ist die Abgrenzung einer hohen Krankheitsaktivität nicht gegeben. Davon unabhängig ist für diese Definition auch keine

ausreichende Ähnlichkeit zu den relevanten Teilpopulationen gegeben, die andere Hersteller für die vorliegende Bewertung übermittelt haben.

Im Nachgang zur Diskussion unklarer Aspekte aus den Stellungnahmen zum Vorbericht in der wissenschaftlichen Erörterung wurde beiden Herstellern erneut die Möglichkeit eingeräumt, die angefragten Auswertungen zur Verfügung zu stellen. Diese Option wurde von den Herstellern jedoch jeweils nicht wahrgenommen, sodass für die vorliegende Bewertung weiterhin eine unvollständige Datenübermittlung für die Wirkstoffe Dimethylfumarat und Ocrelizumab besteht (siehe Abschnitt A4.3.2.7).

Studien, zu denen Zusatzanalysen zu relevanten Teilpopulationen übermittelt wurden

Für die weiteren Studien wurden von den jeweiligen Herstellern Zusatzauswertungen zu den relevanten Teilpopulationen übermittelt. Die übermittelten Auswertungen weisen jedoch zum Teil Datenlücken auf. Dies ist zum einen darauf zurückzuführen, dass einzelne Endpunkte nicht in allen Studien erhoben wurden (Erhebungslücken), zum anderen aber auch darauf, dass zu einigen laut Studienunterlagen erhobenen Endpunkten keine oder nur ungeeignete Auswertungen übermittelt wurden (Berichtslücken). Ein Überblick über Erhebungs- und Berichtslücken zu einzelnen Endpunkten findet sich in Tabelle 17 in Abschnitt A3.2. Darüber hinaus wurden für die meisten Studien ausschließlich Angaben zur Behandlungsdauer sowie zur endpunktübergreifenden Beobachtungsdauer übermittelt. Angaben zur endpunktspezifischen Beobachtungsdauer wurden ausschließlich für die Studien CLARITY und OPTIMUM übermittelt. Zudem wurden nicht für alle Studien vollständige Angaben zu den für die vorliegende Bewertung relevanten Patientencharakteristika übermittelt. Zu den entsprechenden Berichtslücken siehe Abschnitte A9.1 und A9.3.1.

Studien ohne verfügbare Ergebnisse aus Herstelleranfragen

Durch Herstelleranfragen wurden 6 laufende Studien ohne berichtete Ergebnisse identifiziert (siehe Abschnitt A3.1.4).

A3.1.2 Informationsquellen zur Identifikation weiterer Studien

A3.1.2.1 Studienregister

Durch die Suche in Studienregistern wurden folgende potenziell relevante Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert (Tabelle 12):

Tabelle 12: In Studienregistern identifizierte potenziell relevante Studien bzw. Dokumente (mehreseitige Tabelle)

Wirkstoff Studie	Studienregister-ID	Studienregister	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
Alemtuzumab			
CARE-MS II	NCT00548405	ClinicalTrials.gov [132]	ja [132]
	2007-001162-32	EU Clinical Trials Register [133]	ja [133]
Cladribin			
CLARITY	NCT00213135	ClinicalTrials.gov [134]	ja [134]
	2004-005148-28	EU Clinical Trials Register [135]	ja [135]
Dimethylfumarat			
CONFIRM	NCT00451451	ClinicalTrials.gov [136]	ja [136]
	2006-003697-10	EU Clinical Trials Register [137]	ja [137]
	CTRI/2009/091/000117	Clinical Trials Registry India [138]	nein
DEFINE	NCT00420212	ClinicalTrials.gov [139]	ja [139]
	2006-003696-12	EU Clinical Trials Register [140]	ja [140]
	CTRI/2009/091/000088	Clinical Trials Registry India [141]	nein
	ACTRN12607000124437	Australian New Zealand Clinical Trial Registry [142]	nein
Extensionsstudie zu CONFIRM und DEFINE: ENDORSE	NCT00835770	ClinicalTrials.gov [143]	ja [143]
	2008-004753-14	EU Clinical Trials Register [144]	ja [144]
RIFUND-MS	NCT02746744	ClinicalTrials.gov [146]	nein
	2015-004116-38	EU Clinical Trials Register [147]	nein
Fingolimod			
CFTY720D1201	NCT00537082	ClinicalTrials.gov [148]	ja [148]
	Extensionsstudie: CFTY720D1201E1	NCT00670449 ClinicalTrials.gov [149]	ja [149]
FREEDOMS	NCT00289978	ClinicalTrials.gov [150]	ja [150]
	2005-000365-19	EU Clinical Trials Register [151]	ja [151]
Extensionsstudie: CFTY720D2301E1	2007-004122-24	EU Clinical Trials Register [152]	ja [152]
FREEDOMS II	NCT00355134	ClinicalTrials.gov [153]	ja [153]
	2008-002096-27	EU Clinical Trials Register [154]	ja [154]
Extensionsstudie: CFTY720D2309E1	NCT00355134	ClinicalTrials.gov [153]	ja [153]
TRANSFORMS	NCT00340834	ClinicalTrials.gov [155]	ja [155]
	2006-000704-17	EU Clinical Trials Register [156]	ja [156]
Extensionsstudie: CFTY720D2302E1	NCT00340834 2006-000704-17	ClinicalTrials.gov [155] EU Clinical Trials Register [156]	ja [155] ja [156]
Natalizumab			
IQUALYSEP	NCT01065727	ClinicalTrials.gov [157]	nein

Tabelle 12: In Studienregistern identifizierte potenziell relevante Studien bzw. Dokumente (mehreseitige Tabelle)

Wirkstoff Studie	Studienregister-ID	Studienregister	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
Ocrelizumab			
OPERA I	NCT01247324 2010-020337-99 PER-024-14 PER-128-11	ClinicalTrials.gov [158] EU Clinical Trials Register [159] Clinical Trials Peruvian Registry [160,161]	ja [158] ja [159] nein
OPERA II	NCT01412333 2010-020315-36	ClinicalTrials.gov [162] EU Clinical Trials Register [163]	ja [162] ja [163]
WA21493	NCT00676715 2007-006338-32	ClinicalTrials.gov [164] EU Clinical Trials Register [165]	ja [164] ja [165]
Ofatumumab			
ASCLEPIOS I	NCT02792218 2015-005418-31 CTRI/2017/03/008181	ClinicalTrials.gov [166] EU Clinical Trials Register [167] Clinical Trials Registry India [168]	ja [166] ja [167] nein
ASCLEPIOS II	NCT02792231 2015-005419-33 CTRI/2017/03/008166 PER-049-16	ClinicalTrials.gov [169] EU Clinical Trials Register [170] Clinical Trials Registry India [171] Clinical Trials Peruvian Registry [172]	ja [169] ja [170] nein nein
Ozanimod			
RADIANCE B	NCT02047734 2012-002714-40	ClinicalTrials.gov [173] EU Clinical Trials Register [174]	ja [173] ja [174]
Ponesimod			
OPTIMUM	NCT02425644 2012-000540-10	ClinicalTrials.gov [175] EU Clinical Trials Register [176]	ja [175] ja [176]
Teriflunomid			
HMR1726D/2001	NCT01487096	ClinicalTrials.gov [177]	nein
Extensionsstudie: LTS6048	NCT00228163	ClinicalTrials.gov [178]	nein
TEMSO	NCT00134563 2004-000555-42	ClinicalTrials.gov [179] EU Clinical Trials Register [180]	ja [179] ja [180]
Extensionsstudie: LTS6050	2006-003361-14	EU Clinical Trials Register [181]	ja [181]
TOWER	NCT00751881 2007-004452-36 PER-111-08	ClinicalTrials.gov [182] EU Clinical Trials Register [183] Clinical Trials Peruvian Registry [184]	ja [182] ja [183] nein
ULTIMATE 1	NCT03277261 2017-000638-75	ClinicalTrials.gov [185] EU Clinical Trials Register [186]	ja [185] ja [186]
ULTIMATE 2	NCT03277248 2017-000639-15	ClinicalTrials.gov [187] EU Clinical Trials Register [188]	ja [187] ja [188]

Über die Studienregisterrecherche wurden 4 potenziell relevante Studien zu 3 Wirkstoffen identifiziert, die nicht über Herstelleranfragen identifiziert wurden. Es handelt sich zum einen um die Studien ULTIMATE 1 und ULTIMATE 2 zum Vergleich von Ublituximab mit Teriflunomid. Weiterhin wurden die Studien RIFUND-MS zum Vergleich von Rituximab mit Dimethylfumarat sowie IQUALYSEP zum Vergleich von Mitoxantron mit Natalizumab identifiziert. In keiner dieser 4 Studien liegt ein Brückenkomparator vor, der einen Vergleich der Wirkstoffe Teriflunomid, Dimethylfumarat und Natalizumab mit anderen Wirkstoffen gemäß Auftrag des G-BA erlaubt. Die Studien konnten aus diesem Grund in den Analysen der vorliegenden Bewertung nicht berücksichtigt werden. Anfragen bei Studienautorinnen und –autoren zu diesen Studien erfolgten daher nicht.

In den Studienregistern wurden darüber hinaus Studien ohne berichtete Ergebnisse identifiziert (siehe Abschnitt A3.1.4). Von diesen insgesamt 11 laufenden Studien wurden 6 auch bereits über die Herstelleranfragen identifiziert.

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Abschnitt A11.1. Die letzte Suche in Studienregistern fand am 02.11.2021 statt.

A3.1.2.2 Bibliografische Datenbanken

Abbildung 2 zeigt das Ergebnis der fokussierten Recherche in MEDLINE und der Studienselektion gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss. Die Suchstrategie für die Suche in MEDLINE findet sich in Abschnitt A11.1. Die letzte Suche fand am 02.11.2021 statt.

Die Referenzen der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A6.1.

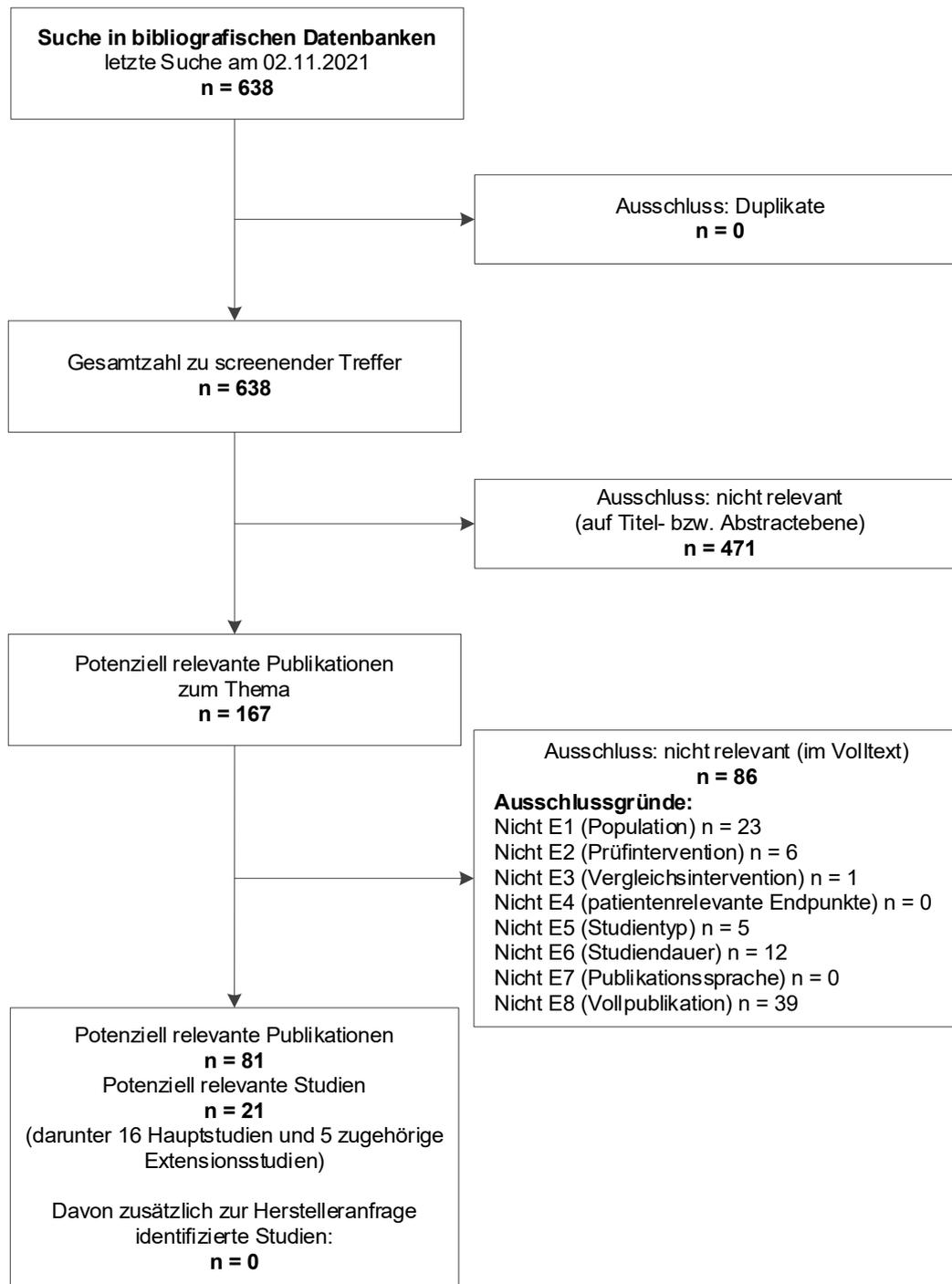


Abbildung 2: Ergebnis der fokussierten Recherche in MEDLINE und der Studienselektion

Über die bibliografische Literaturrecherche wurden keine potenziell relevanten Studien identifiziert, die nicht bereits durch Herstelleranfragen identifiziert wurden.

A3.1.2.3 G-BA-Website und IQWiG-Website

Auf den Websites des G-BA und des IQWiG wurden keine relevanten Studien identifiziert, die nicht über andere Rechenschritte gefunden wurden.

A3.1.2.4 Anhörung

Im Rahmen der Anhörung zum Berichtsplan wurden keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente genannt, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert wurden.

Im Rahmen der Anhörung zum Vorbericht wurde die Studie DISCOMS [189] als Studie zu Deeskalationsfragestellungen benannt, mit dem Hinweis darauf, dass zu dieser Studie zwar noch keine Daten publiziert worden waren, erste Daten jedoch bereits 2022 auf Kongressen vorgestellt worden waren (siehe Abschnitt A4.3.2.5). Da sich aus den vorliegenden Angaben nicht entnehmen ließ, ob sich aus der Studie eine relevante Teilpopulation für die vorliegende Bewertung abgrenzen lässt, wurde hierzu eine Autorenanfrage gestellt (siehe Abschnitt A3.1.2.5).

A3.1.2.5 Autorenanfragen

Im Rahmen der Anhörung zum Vorbericht wurde die Studie DISCOMS [189,190] als Studie zu Deeskalationsfragestellungen benannt (siehe Abschnitte A3.1.2.4 und A4.3.2.5). Aus der Rückmeldung zur Autorenanfrage ging hervor, dass sich aus der Studie keine relevante Teilpopulation für die vorliegende Bewertung abgrenzen lässt. Die Studie ist für die vorliegende Bewertung daher nicht relevant (siehe Abschnitt A4.3.2.5).

A3.1.3 Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Rechenschritte wurden insgesamt 29 potenziell für die Nutzenbewertung relevante Studien identifiziert, darunter 22 Hauptstudien und 7 zugehörige Extensionsstudien. Bei 27 der 29 potenziell relevanten Studien waren pharmazeutische Unternehmen Studiensponsoren.

Eine Übersicht über die potenziell relevanten Studien ist in Tabelle 13 aufgeführt.

Tabelle 13: Übersicht der potenziell für die Nutzenbewertung relevanten Studien aus allen Rechenschritten (mehrseitige Tabelle)

Wirkstoff Studie	Verfügbare Dokumente			
	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern	Studienbericht aus Herstellerunterlagen (nicht öffentlich zugänglich)	Sonstige Dokumente
Alemtuzumab				
CARE-MS II	ja [74,191-194]	ja [132,133] / ja [132,133]	ja [95]	nein
Cladribin				
CLARITY	ja [77,195-207]	ja [134,135] / ja [134,135]	ja [97]	ja [208]
Dimethylfumarat				
CONFIRM	ja [78,209-213]	ja [136-138] / ja [136,137]	ja [99]	ja [214]
DEFINE	ja [79,212,213,215- 218]	ja [139-142] / ja [139,140]	ja [101]	ja [214]
Extensionsstudie zu CONFIRM und DEFINE: ENDORSE ^a	ja [219-221]	ja [143-145] / ja [143,144]	ja [100]	ja [214]
RIFUND-MS ^a	nein ^b	ja [146,147] / nein	nein	nein
Fingolimod				
CFTY720D1201 ^a	nein	ja [148] / ja [148]	ja [102]	ja [222,223]
Extensionsstudie: CFTY720D1201E1 ^a	nein	ja [149] / ja [149]	ja [103]	ja [222,223]
FREEDOMS	ja [80,213,224-235]	ja [150,151] / ja [150,151]	ja [104]	ja [222,223]
Extensionsstudie: CFTY720D2301E1 ^a	ja [234,236]	ja [152] / ja [152]	ja [106]	ja [222,223]
FREEDOMS II	ja [81,231,232,235,237]	ja [153,154] / ja [153,154]	ja [107]	ja [222,223]
Extensionsstudie: CFTY720D2309E1 ^a	nein	ja [153] / ja [153]	ja [109]	ja [222,223]
TRANSFORMS ^a	ja [232,233,238-244]	ja [155,156] / ja [155,156]	ja [110]	ja [222,223]
Extensionsstudie: CFTY720D2302E1 ^a	ja [243,245-247]	ja [155,156] / ja [155,156]	ja [111]	ja [222,223]
Natalizumab				
IQUALYSEP ^a	nein	ja [157] / nein	nein	nein
Ocrelizumab				
OPERA I	ja [7,75,248-251]	ja [158-161] / ja [158,159]	ja [112]	ja [252]
OPERA II	ja [7,75,248-251,253]	ja [162,163] / ja [162,163]	ja [113]	ja [252]
Ocrelizumab				
WA21493 ^a	nein	ja [164,165] / ja [164,165]	ja [114]	ja [252]
Ofatumumab				
ASCLEPIOS I	ja [84]	ja [166-168] / ja [166,167]	ja [115]	nein
ASCLEPIOS II	ja [84]	ja [169-172] / ja [169,170]	ja [117]	nein

Tabelle 13: Übersicht der potenziell für die Nutzenbewertung relevanten Studien aus allen Rechenschritten (mehrsseitige Tabelle)

Wirkstoff Studie	Verfügbare Dokumente			
	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern	Studienbericht aus Herstellerunterlagen (nicht öffentlich zugänglich)	Sonstige Dokumente
Ozanimod				
RADIANCE B	ja [76,254]	ja [173,174] / ja [173,174]	ja [119]	ja [255]
Ponesimod				
OPTIMUM	ja [85]	ja [175,176] / ja [175,176]	ja [121]	ja [256]
Teriflunomid				
HMR1726D/2001 ^a	ja [257]	ja [177] / nein	ja [123]	ja [258]
Extensionsstudie: LTS6048 ^a	ja [257]	ja [178] / nein	ja [124]	ja [258]
TEMSO	ja [82,259-262]	ja [179,180] / ja [179,180]	ja [125]	ja [258]
Extensionsstudie: LTS6050 ^a	ja [263]	ja [181] / ja [181]	ja [127]	ja [258]
TOWER	ja [83,213,264-266]	ja [182-184] / ja [182,183]	ja [128]	ja [258]
ULTIMATE 1 ^a	nein ^c	ja [185,186] / ja [185,186]	nein	nein
ULTIMATE 2 ^a	nein ^c	ja [187,188] / ja [187,188]	nein	nein
<p>a. Die Studien werden nicht zur Nutzenbewertung herangezogen, da kein Direktvergleich der zu bewertenden Wirkstoffe vorliegt und die jeweilige Kontrollintervention dieser Studien keinen geeigneten Brückenkomparator darstellt. (Keine andere Studie untersucht eine ausreichend ähnliche Vergleichsintervention.)</p> <p>b. Zu der über die Suche in Studienregistern identifizierten Studie RIFUND-MS erschien nach der letzten Suche in bibliografischen Datenbanken eine Vollpublikation [267]. Da kein Direktvergleich der zu bewertenden Wirkstoffe und kein geeigneter Brückenkomparator vorliegt, erfolgte für diese Studie keine Autorenanfrage.</p> <p>c. Zu den über die Suche in Studienregistern identifizierten Studien ULTIMATE 1 und ULTIMATE 2 erschien nach der letzten Suche in bibliografischen Datenbanken eine Vollpublikation [268]. Da kein Direktvergleich der zu bewertenden Wirkstoffe und kein geeigneter Brückenkomparator vorliegt, erfolgten für diese Studien keine Herstelleranfragen.</p>				

Zuordnung der identifizierten Studien zu den Fragestellungen

Von den 29 als potenziell relevant identifizierten Studien werden 15 Studien nicht für die Bewertung herangezogen, da die jeweilige Kontrollintervention dieser Studien keinen geeigneten Brückenkomparator darstellt. (Keine andere Studie im Studienpool untersucht eine ausreichend ähnliche Vergleichsintervention.) Darunter fallen wie bereits in Abschnitt A3.1.1 beschrieben die identifizierten Extensionsstudien, da im Rahmen der Extension von der Vergleichsintervention auf den zu bewertenden Wirkstoff umgestellt wurde und damit kein Vergleich mit anderen Wirkstoffen der vorliegenden Bewertung möglich war. Zudem lag in den Studien ohne geeigneten Brückenkomparator auch kein direkter Vergleich

von Wirkstoffen der vorliegenden Bewertung vor. Details zur Charakterisierung der Studien ohne geeigneten Brückenkomparator und der jeweils eingesetzten Interventionen finden sich in Tabelle 49 in Anhang A8.

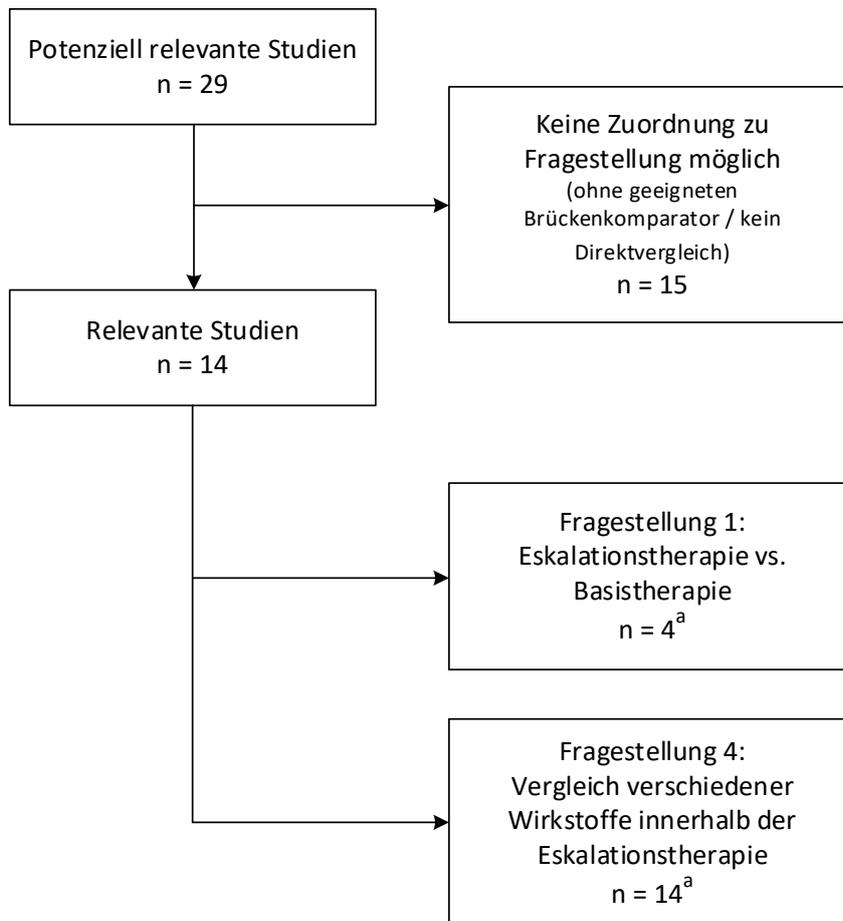
Die verbleibenden 14 relevanten Studien untersuchen jeweils verschiedene Wirkstoffe als Eskalationstherapie im direkten Vergleich (3 Studien) bzw. im Vergleich zu Placebo (7 Studien) oder IFN- β 1a (4 Studien). Diese Studien sind damit für Fragestellung 4 zum Vergleich der verschiedenen Wirkstoffe innerhalb der Eskalationstherapie relevant, wobei Placebo und IFN- β 1a geeignete Brückenkomparatoren innerhalb des Studienpools für Fragestellung 4 darstellen.

Die Studien mit IFN- β 1a als Vergleichsintervention sind darüber hinaus gleichzeitig auch für Untersuchungen für den Vergleich der Therapiestrategien Eskalationstherapie vs. Basistherapie für Fragestellung 1 relevant.

Die 3 direkt vergleichenden Studien von Wirkstoffen gemäß Auftrag des G-BA gegenüber Teriflunomid können sowohl für den Vergleich der Wirkstoffe innerhalb der Eskalationstherapien (Fragestellung 4) als auch für den Vergleich der Therapiestrategien Eskalationstherapie vs. Basistherapie (Fragestellung 1) betrachtet werden. Für die vorliegende Bewertung werden diese Studien für Fragestellung 4 herangezogen, da Teriflunomid entsprechend der Zulassung als Eskalationstherapie für die Patientengruppe gemäß Auftrag des G-BA berücksichtigt wird (siehe Kapitel 1 und Abschnitt A4.3.1.3).

Für den Wirkstoff Natalizumab liegen keine relevanten Studien vor, da in der einzigen potenziell relevanten Studie zu diesem Wirkstoff kein geeigneter Brückenkomparator vorliegt.

Abbildung 3 zeigt das Flussdiagramm für die Zuordnung der Studien zu den Fragestellungen.



a: Doppelnennung von 4 Studien, die sowohl für Fragestellung 1 als auch für Fragestellung 4 relevant sind

Abbildung 3: Zuordnung der Studien zu Fragestellungen

Für die Fragestellungen 2 und 3, die die für Patientinnen und Patienten relevante Fragestellung einer Eskalationstherapie mit der Möglichkeit einer Deeskalation im Vergleich zu einer Basistherapie (Fragestellung 2) bzw. einer Eskalationstherapie ohne Möglichkeit der Deeskalation (Fragestellung 3) untersuchen, wurden jeweils keine relevanten Studien identifiziert.

Da für Fragestellung 1 im Gegensatz zur Fragestellung 4 nur ein kleiner Teil der eingeschlossenen Studien relevant ist, wird nachfolgend zunächst Fragestellung 4 zum Vergleich verschiedener Wirkstoffe innerhalb der Eskalationstherapie bearbeitet und anschließend Fragestellung 1 zum Vergleich der Therapiestrategien Eskalationstherapie vs. Basistherapie. Eine tabellarische Übersicht aller zu Fragestellung 4 eingeschlossenen Studien findet sich in der nachfolgenden Tabelle.

Tabelle 14: Studienpool zum Vergleich verschiedener Wirkstoffe innerhalb der Eskalationstherapie (Fragestellung 4)

Vergleich Wirkstoffe ^a	Studie	Übermittlung von Zusatzanalysen
Studien mit IFN-β 1a im Vergleichsarm		
Alemtuzumab vs. IFN-β 1a	CARE-MS II	ja
Ocrelizumab vs. IFN-β 1a	OPERA I	nein
Ocrelizumab vs. IFN-β 1a	OPERA II	nein
Ozanimod vs. IFN-β 1a	RADIANCE B	ja
Placebokontrollierte Studien		
Cladribin vs. Placebo	CLARITY	ja
Dimethylfumarat vs. Placebo	CONFIRM	nein
Dimethylfumarat vs. Placebo	DEFINE	nein
Fingolimod vs. Placebo	FREEDOMS	ja
Fingolimod vs. Placebo	FREEDOMS II	ja
Teriflunomid vs. Placebo	TEMPO	ja
Teriflunomid vs. Placebo	TOWER	ja
Direktvergleiche		
Ofatumumab vs. Teriflunomid	ASCLEPIOS I	ja
Ofatumumab vs. Teriflunomid	ASCLEPIOS II	ja
Ponesimod vs. Teriflunomid	OPTIMUM	ja
a. Zu Natalizumab wurden keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien identifiziert. IFN: Interferon; vs.: versus		

A3.1.4 Studien ohne berichtete Ergebnisse

In Tabelle 15 sind alle durch die Informationsbeschaffung identifizierten Studien ohne bisher berichtete Ergebnisse dargestellt. Es handelt sich dabei ausschließlich um Studien, die zum Zeitpunkt der Recherche noch nicht beendet waren. Die Mehrheit dieser Studien (6 von 11) untersucht zudem neue Wirkstoffe ausschließlich im Vergleich mit Teriflunomid, sodass weder ein Direktvergleich von Wirkstoffen gemäß Auftrag des G-BA noch ein geeigneter Brückenkomparator vorliegt. Abgesehen von 2 dieser Studien zum Vergleich des neuen Wirkstoffs Tolebrutinib mit Teriflunomid (GEMINI 1 und GEMINI 2) ist für keine weitere Studie zeitnah mit der Publikation von Ergebnissen zu rechnen.

Tabelle 15: In der Informationsbeschaffung identifizierte Studien ohne berichtete Ergebnisse

Studie	Dokumentart, Studienregister-ID, Zitat	Studientyp	Geplante Fallzahl	Status ^a (ggf. geplantes Studienende)
Cladribin				
ChariotMS	Studienregistereintrag, NCT04695080 [269], 2018-005038-39 [270]	RCT	200	laufend (31.12.2027)
NOR-MS	Studienregistereintrag, NCT04121403 [271], 2019-001505-24 [272]	RCT	264	laufend (12/2024)
Ocrelizumab				
BN42082	Studienregistereintrag, NCT04544436 [273], 2020-000893-69 [274], PER-056-20 [275]	RCT	865	laufend (31.08.2028)
DanNORMS	Studienregistereintrag, NCT04688788 [276], 2020-002981-15 [277]	RCT	594	laufend (28.04.2028)
Teriflunomid				
BCD-132-2	Studienregistereintrag, NCT04056897 [278]	RCT	270	unklar ^b
evolutionRMS 1 (MS200527_0080)	Studienregistereintrag, NCT04338022 [279], 2019-004972-20 [280], CTRI/2020/10/028457 [281]	RCT	1124	laufend (26.06.2026)
evolutionRMS 2 (MS200527_0082)	Studienregistereintrag, NCT04338061 [282], 2019-004980-36 [283], CTRI/2020/10/028183 [284]	RCT	1124	laufend (26.06.2026)
FENhance (GN41851)	Studienregistereintrag, NCT04586010 [285], 2019-004857-10 [286], PER-076-20 [287]	RCT	736	laufend (27.11.2025)
FENhance 2 (GN42272)	Studienregistereintrag, NCT04586023 [288], 2020-001168-28 [289], CTRI/2021/03/031904 [290]	RCT	736	laufend (27.11.2025)
GEMINI 1	Studienregistereintrag, NCT04410978 [291], 2020-000637-41 [292]	RCT	900	laufend (06.09.2023)
GEMINI 2	Studienregistereintrag, NCT04410991 [293], 2020-000644-55 [294], CTRI/2020/11/029237 [295]	RCT	900	laufend (08/2023)
<p>a. Abgleich mit Angaben im Studienregister am 22.07.2023 b. Registereintrag im Juli 2023 überprüft, letzte Aktualisierung erfolgte 2021, die Studie ist weiterhin als laufend gekennzeichnet k. A.: keine Angabe; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>				

A3.2 Vergleich verschiedener Wirkstoffe innerhalb einer Therapiestrategie (Fragestellung 4)

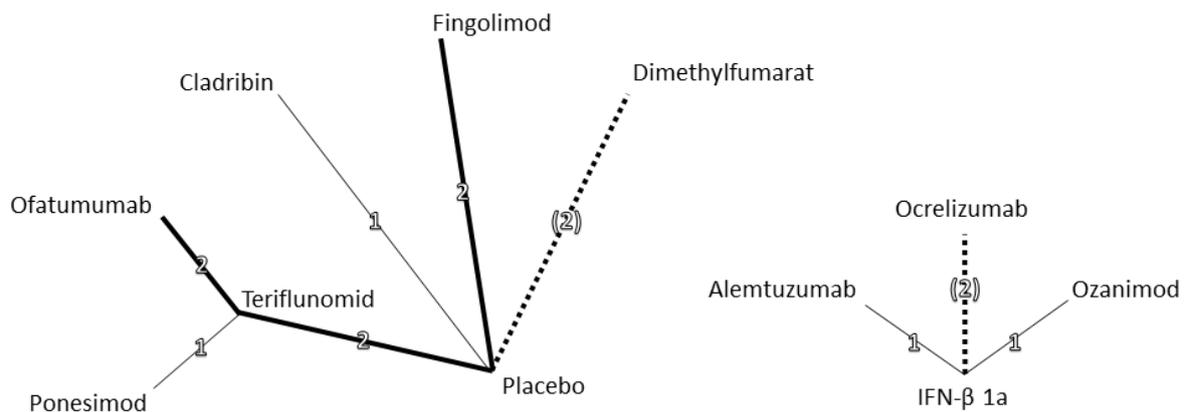
Der Vergleich verschiedener Wirkstoffe innerhalb einer Therapiestrategie war auf Basis der vorliegenden Daten nur für die Eskalationstherapien möglich. Im Rahmen dieser Fragestellung wird daher ausschließlich der Vergleich verschiedener Wirkstoffe innerhalb der Eskalationstherapie betrachtet.

Für den Vergleich der verschiedenen Wirkstoffe innerhalb der Eskalationstherapie wurden insgesamt 14 relevante Studien identifiziert (zum Studienpool siehe Tabelle 14 in Abschnitt A3.1.3).

Für alle Wirkstoffe der vorliegenden Bewertung ausgenommen Natalizumab wurden relevante Studien identifiziert. Alle Studien im Studienpool wurden im Rahmen des Zulassungsverfahrens der jeweiligen Wirkstoffe durchgeführt und dementsprechend über Herstelleranfragen identifiziert. Für einige der kürzlich zugelassenen Wirkstoffe (Ofatumumab und Ponesimod) wurden dabei direkt vergleichende Studien gegenüber Teriflunomid identifiziert. Für die meisten Wirkstoffe, die bereits vor längerer Zeit zugelassen wurden, wie z. B. Cladribin oder Fingolimod, wurden dagegen ausschließlich placebokontrollierte Studien identifiziert. Außerdem wurden für einige Wirkstoffe Studien mit IFN- β 1a im Vergleichsarm identifiziert. Relevante Investigator-initiierte Studien wurden für die vorliegende Bewertung nicht identifiziert.

Wie bereits in Abschnitt A3.1.1 beschrieben wurden zu den Studien zum Vergleich von Ocrelizumab vs. IFN- β 1a sowie Dimethylfumarat vs. Placebo von den jeweiligen Herstellern (Roche Pharma AG, Biogen GmbH) keine Auswertungen für die relevanten Teilpopulationen übermittelt. Eine Berücksichtigung dieser Studien in den Analysen der vorliegenden Bewertung ist aufgrund dieser Berichtslücken nicht möglich.

Auf Basis des Studienpools insgesamt wären die in Abbildung 4 gezeigten Vergleiche möglich, wenn die Voraussetzungen für eine gemeinsame Analyse aller Studien erfüllt wären und aus allen Studien Daten zu einem Endpunkt vorlägen. Zur Veranschaulichung der Berichtslücken sind auch die Studien abgebildet, zu denen die Hersteller keine Auswertungen für die relevante Teilpopulation übermittelt haben.



Gepunktete Linien zeigen Vergleiche, für die seitens der Hersteller keine Daten übermittelt wurden. Zahlen in Klammern geben die Anzahl der relevanten Studien für diese Vergleiche an.

IFN: Interferon

Abbildung 4: Mögliche Vergleiche unter Berücksichtigung aller relevanten Studien

Im vorliegenden Studienpool ergibt sich insgesamt die Möglichkeit, eine NMA unter Berücksichtigung der direkt vergleichenden und placebokontrollierten Studien durchzuführen sowie einen indirekten Vergleich zu den Studien mit IFN- β 1a im Vergleichsarm. Auch unter Berücksichtigung der Studien, für die keine Auswertungen für die relevanten Teilpopulationen übermittelt wurden, wäre eine gemeinsame NMA unter Berücksichtigung aller Eskalationstherapien auf Basis der vorliegenden Vergleiche nicht möglich. Dies ist einerseits darauf zurückzuführen, dass keine mehrarmigen Studien identifiziert wurden, die sowohl Vergleiche mit Placebo als auch Vergleiche mit IFN- β 1a vorgenommen haben, andererseits darauf, dass nur wenige Direktvergleiche von Eskalationstherapien vorliegen.

A3.2.1 Prüfung der Ähnlichkeitsannahme der Studien

Die eingeschlossenen Studien zum Vergleich verschiedener Wirkstoffe innerhalb der Eskalationstherapie wurden anhand der in Abschnitt A2.3.3 definierten Faktoren auf Ähnlichkeit hin überprüft. Daraus ergab sich ein ausreichend ähnlicher Studienpool unter Berücksichtigung aller 10 Studien, für die Auswertungen zur relevanten Teilpopulation übermittelt wurden. Details zum vorliegenden Studienpool sind in Abschnitt A3.2 beschrieben.

Informationen, die zur Prüfung der Ähnlichkeit der Studien herangezogen wurden, sind in den Tabellen in Abschnitt A9.1 dargestellt (Tabellen zur Charakterisierung der eingeschlossenen Studien, zur Charakterisierung der Interventionen, zur Beschreibung der Populationen gemäß Studienplanung sowie zur Charakterisierung der relevanten Teilpopulationen, insbesondere der krankheitsspezifischen Merkmale und der Vorbehandlung zu Studienbeginn).

Definition der relevanten Teilpopulation

Ein zentraler Aspekt der Ähnlichkeitsprüfung ist die Bildung der für die Bewertung relevanten Teilpopulation gemäß Auftrag des G-BA: Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RRMS, die eine vollständige und angemessene Vorbehandlung mit mindestens 1 krankheitsmodifizierenden Therapie erhalten haben. In der Datenanfrage wurden hierzu Kriterien zur näheren Spezifizierung der Definition der Population gemäß Berichtsplan 2.1 formuliert (siehe Abschnitt A1.2 und Kapitel A7). Die Hersteller wurden dabei auf die Möglichkeit hingewiesen, unter Angabe einer entsprechenden Begründung andere geeignete Kriterien anzuwenden, sofern die in der Datenanfrage genannten Kriterien aufgrund des jeweiligen Studiendesigns nicht unverändert umsetzbar waren. Voraussetzung für die Berücksichtigung der Auswertungen mit angepassten Kriterien war eine ausreichende inhaltliche Annäherung an die in Kapitel A7 beschriebene Definition einer hochaktiven Erkrankung nach ausreichender Vorbehandlung.

Die Hersteller haben unterschiedliche Definitionen gewählt, teilweise ausschließlich auf klinischen Kriterien basierend, teils anhand klinischer und MRT-basierter Kriterien, teils ausschließlich anhand von MRT-Daten oder Kombinationen dieser Kriterien. Die von den Herstellern verwendeten Definitionen für die einzelnen Studien sind in Tabelle 16 dargestellt.

Tabelle 16: Definition der Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RRMS, die eine vollständige und angemessene Vorbehandlung mit mindestens 1 krankheitsmodifizierenden Therapie erhalten haben (mehrsseitige Tabelle)

Vergleich Studie	Definition angemessener und vollständiger Vorbehandlung	Feststellung der hochaktiven Erkrankung nach Vorbehandlung	Definition hochaktiver Erkrankung		
			nach ausschließlich klinischen Kriterien	nach klinischen und MRT-basierten Kriterien	nach ausschließlich MRT-basierten Kriterien
Studien mit IFN-β 1a im Vergleichsarm					
CARE-MS II	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Vortherapie ≥ 3 Monate (IFN) oder ≥ 6 Monate (GA) innerhalb des letzten Jahres vor Feststellung des hochaktiven Verlaufs 	ja	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 1 Schub in letzten 12 Monaten oder ≥ 2 Schübe in letzten 24 Monaten vor Randomisierung ▪ keine Angaben zur Schubschwere 	≥ 1 Schub in letzten 12 Monaten und ≥ 1 neue Gd+-Läsion zu Studienbeginn	–
RADIANCE B	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Vortherapie ≥ 3 Monate (IFN) oder ≥ 6 Monate (andere Wirkstoffe) ▪ Vollständige Behandlung erfolgte innerhalb von 12 Monaten vor Studienbeginn. 	ja	–	≥ 1 Schub in den letzten 12 Monaten und ≥ 1 Gd+-Läsion zu Studienbeginn	–
Placebokontrollierte Studien					
CLARITY	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Vortherapie ≥ 3 Monate (IFN) oder ≥ 6 Monate (GA) ▪ Enddatum innerhalb von 12 Monaten vor Studienbeginn 	ja	–	≥ 1 Schub in den letzten 12 Monaten und zusätzlich ≥ 1 Gd+-Läsion in einem MRT	≥ 9 Gd+-Läsionen innerhalb der letzten 12 Monate in einem MRT

Tabelle 16: Definition der Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RRMS, die eine vollständige und angemessene Vorbehandlung mit mindestens 1 krankheitsmodifizierenden Therapie erhalten haben (mehrsseitige Tabelle)

Vergleich Studie	Definition angemessener und vollständiger Vorbehandlung	Feststellung der hochaktiven Erkrankung nach Vorbehandlung	Definition hochaktiver Erkrankung		
			nach ausschließlich klinischen Kriterien	nach klinischen und MRT-basierten Kriterien	nach ausschließlich MRT-basierten Kriterien
Placebokontrollierte Studien					
FREEDOMS I / FREEDOMS II	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Vortherapie von ≥ 90 Tagen bzw. 180 Tagen vor Schub ▪ Enddatum innerhalb 12 Monaten vor Studienbeginn (sofern Schubdatum vorliegt) 	ja	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 1 Schub innerhalb von 12 Monaten oder ≥ 2 Schübe innerhalb von 24 Monaten vor Studieneinschluss ▪ keine Angaben zur funktionellen Beeinträchtigung 	–	–
TEMSO	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Vortherapie ≥ 3 Monate (IFN) oder ≥ 6 Monate (GA) innerhalb des letzten Jahres vor Feststellung des hochaktiven Verlaufs ▪ für Dauer der Vortherapie letzte 365 Tage vor Screening berücksichtigt 	ja	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 1 Schub in letzten 12 Monaten oder ≥ 2 Schübe in letzten 24 Monaten vor Randomisierung ▪ keine Angaben zur Schubschwere 	≥ 1 Schub in letzten 12 Monaten und ≥ 1 neue Gd+-Läsion zu Studienbeginn	–
TOWER	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Vortherapie ≥ 3 Monate (IFN) oder ≥ 6 Monate (GA) innerhalb des letzten Jahres vor Feststellung des hochaktiven Verlaufs ▪ für Dauer der Vortherapie letzte 365 Tage vor Screening berücksichtigt 	ja	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 1 Schub in letzten 12 Monaten oder ≥ 2 Schübe in letzten 24 Monaten vor Randomisierung ▪ keine Angaben zur Schubschwere 	–	–

Tabelle 16: Definition der Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RRMS, die eine vollständige und angemessene Vorbehandlung mit mindestens 1 krankheitsmodifizierenden Therapie erhalten haben (mehrsseitige Tabelle)

Vergleich Studie	Definition angemessener und vollständiger Vorbehandlung	Feststellung der hochaktiven Erkrankung nach Vorbehandlung	Definition hochaktiver Erkrankung		
			nach ausschließlich klinischen Kriterien	nach klinischen und MRT- basierten Kriterien	nach ausschließlich MRT- basierten Kriterien
Direktvergleiche					
ASCLEPIOS I / ASCLEPIOS II	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Vortherapie von ≥ 90 Tagen bzw. 180 Tagen vor Schub; ▪ Enddatum innerhalb 12 Monaten vor Studienbeginn (sofern Schubdatum vorliegt) 	ja	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 1 Schub innerhalb von 12 Monaten oder ≥ 2 Schübe innerhalb von 24 Monaten vor Studieneinschluss ▪ keine Angaben zur funktionellen Beeinträchtigung 	–	–
OPTIMUM	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Vortherapie ≥ 6 Monate im Jahr vor Studieneinschluss; endete maximal 2 Monate vor Schub 	ja	–	≥ 1 Schub im Jahr vor Beginn und ≥ 1 Gd+-Läsion zu Studienbeginn	–
GA: Glatirameracetat; Gd+: Gadolinium anreichernd; IFN: Interferon; MRT: Magnetresonanztomografie					

Definition hochaktiver Erkrankung

Die von den Herstellern verwendeten Definitionen der hohen Krankheitsaktivität entsprachen nur zum Teil den Kriterien, die in der Datenanfrage spezifiziert wurden.

Für rein klinische Kriterien wurde die Anforderung formuliert, dass ein Schub mit einer schwerwiegenden funktionellen Beeinträchtigung einhergehen muss. In der Regel erfolgt in klinischen Studien zu multipler Sklerose die Erhebung der Schübe vor Studieneinschluss jedoch ausschließlich anhand der Krankheitsgeschichte, weshalb in der Regel keine Informationen zur funktionellen Beeinträchtigung durch die Schübe verfügbar sind. Dies traf nach Rückmeldung der Hersteller auch auf den überwiegenden Teil der eingeschlossenen Studien zum Vergleich verschiedener Wirkstoffe innerhalb der Eskalationstherapie zu.

Wenn die Anzahl von Läsionen allein oder zusätzlich zu klinischen Kriterien herangezogen wurde, sollten laut Datenanfrage neue oder vergrößerte Läsionen zu Studienbeginn herangezogen werden. Hierfür sind Informationen zum Läsionsstatus vor Studieneinschluss erforderlich. Nach Angaben der Hersteller lagen dazu jedoch in keinem Fall lückenlose Informationen aus der Krankheitsgeschichte vor. Es konnte also nicht beurteilt werden, ob etwa zu Studienbeginn festgestellte T2-Läsionen bereits zu einem früheren Zeitpunkt bestanden hatten. Allein auf Grundlage der vorliegenden T2-Läsionen zu Studienbeginn kann jedoch keine Aussage zur aktuellen Krankheitsaktivität getroffen werden, da diese Läsionen persistieren. Für Gd⁺-T1-Läsionen trifft dies nicht zu, da diese transient sind und den aktuellen Status der Krankheitsaktivität damit besser abbilden als T2-Läsionen. Die Anzahl der Gd⁺-Läsionen zu Studienbeginn in Kombination mit Schubereignissen kann daher trotz fehlender Informationen zum Läsionsstatus vor Studieneinschluss zur Beurteilung der Krankheitsaktivität herangezogen werden.

Für den überwiegenden Teil der Studien legten die Hersteller Auswertungen zu Patientinnen und Patienten vor, bei denen die hochaktive Erkrankung über eine Kombination aus klinischen Kriterien und dem Vorliegen von Gd⁺-Läsionen zu Studienbeginn definiert war (siehe Tabelle 16). Dabei wurden zum Teil zusätzlich auch Patientinnen und Patienten berücksichtigt, bei denen eine rein klinische Definition ohne Berücksichtigung der funktionellen Beeinträchtigung durch die Krankheitsschübe angelegt wurde. Einer der Hersteller berücksichtigte neben der kombinierten Definition zusätzlich auch Patientinnen und Patienten, bei denen zu Studienbeginn ausschließlich Gd⁺-Läsionen in hoher Anzahl vorlagen.

Definition einer vollständigen und angemessenen Vortherapie

Ähnlich wie bei der Definition hochaktiver Erkrankung wichen auch die Definitionen einer vollständigen und angemessenen Vortherapie teilweise von den Kriterien in der Datenanfrage ab. Insbesondere war dort spezifiziert, dass die Vortherapie bis unmittelbar vor Einschluss in die Studie erfolgen sollte. Dies ist nicht in allen Teilpopulationen der Fall. Wie in Tabelle 16

aufgeführt haben die meisten Hersteller Vortherapien eingeschlossen, die innerhalb der letzten 12 Monate vor Studienbeginn endeten. Dies liegt zum Teil auch daran, dass in einigen Studien die Patientinnen und Patienten 3 bis 4 Monate vor Studienbeginn nicht mit Beta-Interferonen oder Glatirameracetat behandelt werden durften. Lediglich für die Teilpopulation der Studie OPTIMUM wurden Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die bis mindestens 2 Monate vor Studieneinschluss kontinuierlich behandelt worden waren.

Grundsätzlich stellt dieses Vorgehen eine hinreichende Annäherung an eine vollständige und angemessene Vortherapie dar. Aufgrund der kurzen Halbwertszeiten von Beta-Interferonen und Glatirameracetat ist allerdings nicht ausgeschlossen, dass sich bei Therapiepausen von mehreren Monaten Schubereignisse einstellen, die fälschlich als hochaktive Erkrankung trotz Vorbehandlung interpretiert werden. Angaben zur Dauer von therapiefreien Intervallen vor Studienbeginn oder Anteile von Patientinnen und Patienten je Intervalldauer liegen nicht vor. Es wird jedoch angenommen, dass der Anteil an Patientinnen und Patienten mit größeren therapiefreien Intervallen vor Studienbeginn nicht so hoch ist, dass die Aussagesicherheit der Analysen dadurch eingeschränkt wird. Nach Angaben der Hersteller war für alle relevanten Teilpopulationen sichergestellt, dass die hochaktive Erkrankung nach Ablauf einer vollständigen und angemessenen Vorbehandlung unter Berücksichtigung der wirkstoffspezifischen Latenzzeit festgestellt wurde.

Zusammenfassung

Die übermittelten Teilpopulationen stellen insgesamt eine hinreichende Annäherung an die Zielpopulation der vorliegenden Bewertung dar. Sie werden zudem untereinander als ausreichend ähnlich für eine gemeinsame Analyse eingeschätzt.

Studiendesign und Charakteristika der relevanten Teilpopulationen

Die Behandlungsdauer der eingeschlossenen Studien betrug gemäß Studienplanung überwiegend etwa 2 Jahre. Die ältesten Studien begannen im Zeitraum 2004 bis 2007, die jüngsten Studien begannen 2015 bis 2016. Die Diagnose der MS erfolgte in allen Fällen nach den McDonald-Kriterien, in den meisten Fällen nach der Version von 2005 oder 2010, entsprechend dem Studienbeginn, in einem Fall (Studie TEMSO) nach der Version von 2001.

Das mittlere Alter der Patientinnen und Patienten lag in den relevanten Teilpopulationen zwischen 32 und 42 Jahren. In den meisten Teilpopulationen waren 65 % bis 75 % der Teilnehmenden weiblich (Spanne von 58 % bis 84 %). Die Mehrheit der Patientinnen und Patienten (meist über 70 %) stammte aus Mitgliedsstaaten der Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (OECD).

Die Auswahl der Studienpopulationen erfolgte in allen Studien nach ähnlichen Kriterien. Abgesehen von der Studie CARE-MS II war eine Schubaktivität unter Vorbehandlung zwar in keiner weiteren Studie ein zwingendes Einschlusskriterium, sie wird jedoch durch die Kriterien

zur Bildung der relevanten Teilpopulation berücksichtigt (siehe Erläuterung im vorliegenden Abschnitt oben). Eine Schubaktivität entweder im letzten Jahr oder in den letzten 2 Jahren vor Studienbeginn wurde in fast allen Studien als Einschlusskriterium vorausgesetzt. Eine Ausnahme stellen die direkt vergleichenden Studien dar, bei denen alternativ auch eine Aktivität von Gd⁺-Läsionen innerhalb von 6 oder 12 Monaten vor Studienbeginn für den Einschluss in die Studie ausreichend war. Der Grad der Behinderung wurde in allen Fällen nach oben begrenzt, höhere EDSS-Werte als 5,0 oder 5,5 führten zum Ausschluss aus der Studie.

Gemäß den Kriterien aus der Datenanfrage waren alle Patientinnen und Patienten in den relevanten Teilpopulationen vorbehandelt. In der Mehrheit der Studien wurden die Patientinnen und Patienten überwiegend mit IFN- β 1a, IFN- β 1b und / oder Glatirameracetat vorbehandelt. Dabei zeigen sich Schwankungen in den Anteilen für die verschiedenen Wirkstoffe. So waren beispielsweise in der Studie RADIANCE B 18 % bzw. 29 % der Patientinnen und Patienten mit IFN- β 1a vorbehandelt, in der Studie CLARITY über 60 %. Für IFN- β 1b schwanken die Anteile in ähnlicher Weise (z. B. 9 % bzw. 15 % in der Studie TEMSO bis > 50 % in RADIANCE B), ebenso für Glatirameracetat (z. B. 7 % in CLARITY, 35 % bzw. 42 % in FREEDOMS II). Für andere Vortherapien liegen nicht zu allen Teilpopulationen Angaben vor. Aufgrund des geringen Umfangs der Teilpopulationen kommt es hier in einigen Studien zu Unterschieden zwischen den Studienarmen. Diese werden jedoch nicht als wesentlich für die Interpretierbarkeit der Ergebnisse angesehen. Zudem wird durch die Unterschiede die Ähnlichkeitsannahme nicht verletzt. Für die Studie OPTIMUM wurden keine Angaben zur Vorbehandlung übermittelt.

Hinsichtlich der krankheitsspezifischen Merkmale zu Studienbeginn sind die betrachteten Teilpopulationen weitestgehend vergleichbar. Die Zeit seit der erstmaligen Diagnose einer MS-Erkrankung schwankt zwar im Mittel von etwa 4 bis knapp über 9 Jahre, dies sagt jedoch zunächst nichts über den aktuellen Krankheitszustand aus. Durch das Kriterium einer hochaktiven Erkrankung trotz Vortherapie wird davon ausgegangen, dass die Teilpopulationen unabhängig von der Erkrankungsdauer bezüglich ihres aktuellen Krankheitszustands vergleichbar sind. Die mittleren EDSS-Werte zu Studienbeginn schwanken unwesentlich und liegen in allen Studien etwa bei 2,5 bis 3. Bei den meisten Patientinnen und Patienten lag damit eine höchstens mäßige Behinderung vor. Die Schubaktivität stellt sich über alle Teilpopulationen hinweg als sehr einheitlich dar, überwiegend mit 1 Schub im Median im letzten Jahr vor Studieneinschluss und 2 Schüben im Median innerhalb der letzten 2 Jahre. Zum Läsionsgeschehen liegen nicht für alle Studien Informationen vor. Die Zahl der Gd⁺-Läsionen zu Studienbeginn beträgt für die Studien mit verfügbaren Angaben im Median 0 bis 2 zu Studienbeginn, teils mit großen Spannweiten innerhalb der einzelnen Populationen. Dies ist vermutlich einerseits durch die unterschiedlichen Definitionen bedingt, die die Hersteller für die Bildung der Teilpopulationen jeweils angelegt haben, andererseits aber auch durch die Heterogenität der Krankheitsverläufe.

Insgesamt wird trotz einzelner fehlender Angaben bzw. beobachteter Unterschiede von einer ausreichenden Ähnlichkeit der relevanten Teilpopulationen ausgegangen, da über die Übermittlung der Zusatzanalysen durch die Hersteller insgesamt von einer hochaktiven Erkrankung trotz vollständiger und angemessener Vorbehandlung mit mindestens 1 krankheitsmodifizierender Therapie für alle Patientinnen und Patienten auszugehen ist. Unterschiede zwischen den relevanten Teilpopulationen, die zum Ausschluss einzelner Studien aus der Analyse führen oder die die Interpretierbarkeit der Ergebnisse infrage stellen, wurden bei der Überprüfung der Ähnlichkeitsannahme nicht identifiziert.

Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials

Das Verzerrungspotenzial wurde endpunktübergreifend für alle Studien, für die Zusatzanalysen zur relevanten Teilpopulation übermittelt wurden, als niedrig eingestuft (siehe Tabelle 55 in Abschnitt A9.2).

A3.2.2 Übersicht der bewertungsrelevanten Endpunkte

Für 10 der 14 Studien im Studienpool für den Vergleich verschiedener Wirkstoffe innerhalb der Eskalationstherapie wurden Auswertungen für die relevante Teilpopulation der vorliegenden Bewertung übermittelt. Tabelle 17 zeigt die Matrix der Endpunkte, zu denen für die relevanten Teilpopulationen grundsätzlich Daten zur Verfügung stehen. Dabei werden auch Berichtslücken für Endpunkte dargestellt, für die durch fehlende Übermittlung von Daten zu einzelnen Operationalisierungen oder ganzen Studien keine Ergebnisse verfügbar sind.

Tabelle 17: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte (mehrseitige Tabelle)

Vergleiche Wirkstoffe Studie	Endpunkte														
	Mor- talität	Morbidität							LQ	Nebenwirkungen					
	Gesamtmortalität	Bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate)	Bestätigte Krankheitsschübe (Patientinnen und Patienten mit bestätigtem Schub)	bestätigte Behinderungsprogression anhand der EDSS, bestätigt nach 24 Wochen	Schweregrad der Behinderung anhand des MSFC	Gefährlichkeit ^a	Sehstörungen	Fatigue	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUE	Abbruch wegen UE	PML	schwerwiegende Infektionen	schwerwiegende Neoplasmen	schwerwiegende sekundäre Autoimmunerkrankungen
Studien mit IFN-β 1a im Vergleichsarm															
Alemtuzumab vs. IFN-β 1a															
CARE-MS II	●	●	●	●	●	●	x ^b	–	● ^c	●	●	x	x	x	x
Ocrelizumab vs. IFN-β 1a															
OPERA I	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
OPERA II	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Ozanimod vs. IFN-β 1a															
RADIANCE B	●	●	●	●	●	●	● ^d	–	● ^e	●	●	●	●	●	┌ ^f
Placebokontrollierte Studien															
Cladribin vs. Placebo															
CLARITY	●	●	●	●	–	–	–	–	x ^g	●	●	●	●	●	●

Tabelle 17: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte (mehrseitige Tabelle)

Vergleiche Wirkstoffe Studie	Endpunkte														
	Mor- talität	Morbidität							LQ	Nebenwirkungen					
	Gesamtmortalität	Bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate)	Bestätigte Krankheitsschübe (Patientinnen und Patienten mit bestätigtem Schub)	bestätigte Behinderungsprogression anhand der EDSS, bestätigt nach 24 Wochen	Schweregrad der Behinderung anhand des MSFC	Gefährlichkeit ^a	Sehstörungen	Fatigue	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUE	Abbruch wegen UE	PML	schwerwiegende Infektionen	schwerwiegende Neoplasmen	schwerwiegende sekundäre Autoimmunerkrankungen
Placebokontrollierte Studien															
Dimethylfumarat vs. Placebo															
CONFIRM	x	x	x	x	x	x	x	–	x	x	x	x	x	x	x
DEFINE	x	x	x	x	x	x	x	–	x	x	x	x	x	x	x
Fingolimod vs. Placebo															
FREEDOMS	•	•	•	•	•	•	• ^h	–	–	•	•	•	x ⁱ	x ⁱ	x ⁱ
FREEDOMS II	•	•	•	•	•	•	• ^h	–	x ^j	•	•	•	x ⁱ	x ⁱ	x ⁱ
Teriflunomid vs. Placebo															
TEMPO	•	•	•	•	x	x	–	o ^k	o ^l	•	•	x	x	x	x
TOWER	•	•	•	•	–	–	–	o ^k	o ^l	•	•	x	x ⁱ	x	x

Tabelle 17: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte (mehrseitige Tabelle)

Vergleiche Wirkstoffe Studie	Endpunkte														
	Mor- talität	Morbidität							LQ	Nebenwirkungen					
		Gesamtmortalität	Bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate)	Bestätigte Krankheitsschübe (Patientinnen und Patienten mit bestätigtem Schub)	bestätigte Behinderungsprogression anhand der EDSS, bestätigt nach 24 Wochen	Schweregrad der Behinderung anhand des MSFC	Gefähigkeit ^a	Sehstörungen		Fatigue	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUE	Abbruch wegen UE	PML	schwerwiegende Infektionen
Direktvergleiche															
Ofatumumab vs. Teriflunomid															
ASCLEPIOS I	● ^m	●	●	●	●	●	–	–	–	●	●	●	x ⁱ	x ⁱ	x ⁱ
ASCLEPIOS II	● ^m	●	●	●	●	●	–	–	–	●	●	●	x ⁱ	x ⁱ	x ⁱ
Ponesimod vs. Teriflunomid															
OPTIMUM	●	●	●	●	●	●	–	○ ⁿ	● ^o	●	●	●	●	●	x
Natalizumab	Es wurden keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien identifiziert.														
<p>●: Daten wurden übermittelt und sind verwertbar. ○: Daten wurden übermittelt, sind jedoch für die Nutzenbewertung nicht verwertbar. x: Für die relevante Teilpopulation wurden vom Hersteller keine Daten übermittelt. –: Der Endpunkt wurde nicht erhoben.</p>															

Tabelle 17: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte (mehreseitige Tabelle)

Vergleiche Wirkstoffe Studie	Endpunkte													
	Mor- talität	Morbidität						LQ	Nebenwirkungen					
		Gesamtmortalität	Bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate)	Bestätigte Krankheitsschübe (Patientinnen und Patienten mit bestätigtem Schub)	bestätigte Behinderungsprogression anhand der EDSS, bestätigt nach 24 Wochen	Schweregrad der Behinderung anhand des MSFC	Gehfähigkeit ^a		Sehstörungen	Fatigue	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUE	Abbruch wegen UE	PML
<p>a. Erhoben anhand des T25FW des MSFC.</p> <p>b. Erhoben anhand von Sloan-Charts; Auswertungen für die relevante Teilpopulation wurden vom Hersteller nicht übermittelt.</p> <p>c. Erhoben anhand des SF-36 Version 2; in der Studie wurde zudem die krankheitsspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität über den FAMS erhoben, Auswertungen hierzu für die relevante Teilpopulation wurden vom Hersteller nicht übermittelt.</p> <p>d. Erhoben anhand des LCLA; ausgewertet als mittlere Veränderung gegenüber Studienbeginn.</p> <p>e. Erhoben anhand des MSQOL-54.</p> <p>f. Eine Auswertung auf Basis der SMQ Imm unvermittelte / autoimmune Erkrankungen ist in der Studie RADIANCE B aufgrund der verwendeten MedDRA Version (18.1) nach Angaben des Herstellers nicht durchführbar. Eine andere geeignete Operationalisierung ist laut Angaben des Herstellers nicht verfügbar.</p> <p>g. In der Studie CLARITY war die Erhebung anhand des MSQOL-54 und des SF-36 geplant. Auswertungen für die relevante Teilpopulation wurden nach Angaben des Herstellers nicht übermittelt, da beide Instrumente erst nach Inkrafttreten von Amendment 6 verwendet wurden und für < 15% der Studienpopulation Daten zu Studienbeginn vorliegen.</p> <p>h. Eine ausgeprägte Sehstörung ist definiert als Sehschärfe (dezimal) von $\leq 0,2$ ($\log\text{MAR} \geq 0,7$) in mindestens einem Auge.</p> <p>i. Für die relevante Teilpopulation wurde vom Hersteller keine Auswertung zu spezifischen SUEs übermittelt, sondern ausschließlich zu spezifischen UEs.</p> <p>j. Erhoben anhand des PRIMUS, Auswertungen für die relevante Teilpopulation wurden vom Hersteller nicht übermittelt.</p>														

Tabelle 17: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte (mehreseitige Tabelle)

Vergleiche Wirkstoffe Studie	Endpunkte													
	Mor- talität	Morbidität						LQ	Nebenwirkungen					
		Gesamtmortalität	Bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate)	Bestätigte Krankheitsschübe (Patientinnen und Patienten mit beständigem Schub)	bestätigte Behinderungsprogression anhand der EDSS, bestätigt nach 24 Wochen	Schweregrad der Behinderung anhand des MSFC	Gehfähigkeit ^a		Sehstörungen	Fatigue	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUE	Abbruch wegen UE	PML
<p>k. Erhoben anhand des FIS; es liegen keine verwertbaren Daten vor, da ein zu hoher Anteil an Patientinnen und Patienten (> 30 %) nicht in der Auswertung berücksichtigt wurde.</p> <p>l. Erhoben anhand des SF-36 Version 1; es liegen keine verwertbaren Daten vor, da ein zu hoher Anteil an Patientinnen und Patienten (> 30 %) nicht in der Auswertung berücksichtigt wurde.</p> <p>m. Auswertungen zur Gesamtmortalität wurden vom Hersteller für die relevante Teilpopulation nicht übermittelt; laut Studienunterlagen ist in der Studie jedoch kein Todesfall aufgetreten.</p> <p>n. Erhoben anhand des PGI-S, für die relevante Teilpopulation wurden vom Hersteller ausschließlich Auswertungen zur mittleren Veränderung gegenüber Studienbeginn übermittelt. Auswertungen zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verbesserung bzw. Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite wurden vom Hersteller nicht übermittelt.</p> <p>o. Erhoben anhand des SF-36 Version 2.</p>														

Tabelle 17: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte (mehreseitige Tabelle)

Vergleiche Wirkstoffe Studie	Endpunkte														
	Mor- talität	Morbidität						LQ	Nebenwirkungen						
	Gesamtmortalität	Bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate)	Bestätigte Krankheitsschübe (Patientinnen und Patienten mit bestätigtem Schub)	bestätigte Behinderungsprogression anhand der EDSS, bestätigt nach 24 Wochen	Schweregrad der Behinderung anhand des MSFC	Gehfähigkeit ^a	Sehstörungen	Fatigue	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUE	Abbruch wegen UE	PML	schwerwiegende Infektionen	schwerwiegende Neoplasmen	schwerwiegende sekundäre Autoimmunerkrankungen
EDSS: Expanded Disability Status Scale; FAMS: Functional Assessment of Multiple Sclerosis; FIS: Fatigue Impact Scale; LCLA: Low Contrast Letter Acuity Test; logMAR: Logarithm of the Minimum Angle of Resolution; LQ: gesundheitsbezogene Lebensqualität; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; mFIS: modified Fatigue Index Scale; MS: multiple Sklerose; MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite; MSIS: Multiple Sclerosis Impact Scale; MSQOL-54: Multiple Sclerosis Quality of Life-54; PASAT-3: Paced Serial Addition Test; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; PML: progressive multifokale Leukenzephalopathie; PRIMUS: Patient Reported Indices in Multiple Sclerosis; SDMT: Symbol Digit Modalities Test; SF-36: Short Form 36 Health Survey; SMQ: Standardised MedDRA Query; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; T25FW: Timed 25-Foot Walk; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus															

Tabelle 18 zeigt die Matrix der Studien, die für die jeweiligen Endpunkte in die Auswertungen zum Vergleich verschiedener Wirkstoffe innerhalb der Eskalationstherapie eingehen. Aus dieser Tabelle geht hervor, welche Studien trotz verfügbarer Daten in den nachfolgenden Analysen nicht berücksichtigt werden.

Tabelle 18: Matrix der für Vergleiche zur Verfügung stehenden patientenrelevanten Endpunkte (mehrseitige Tabelle)

Vergleiche Wirkstoff Studie	Endpunkte														
	Mor- talität	Morbidität							LQ	Nebenwirkungen					
	Gesamtmortalität	Bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate)	Bestätigte Krankheitsschübe (Patientinnen und Patienten mit bestätigtem Schub)	Bestätigte Behinderungsprogression anhand der EDSS, bestätigt nach 24 Wochen	Schweregrad der Behinderung anhand des MSFC	Gehfähigkeit ^a	Sehstörungen	Fatigue	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUE	Abbruch wegen UE	PML	Schwerwiegende Infektionen	Schwerwiegende Neoplasmen	Schwerwiegende sekundäre Autoimmunerkrankungen
Studien mit IFN-β 1a im Vergleichsarm															
Alemtuzumab vs. IFN-β 1a															
CARE-MS II	(●) ^b	●	●	●	●	●	x ^c	–	(●) ^d	(●) ^e	(●) ^f	x	x	x	x
Ocrelizumab vs. IFN-β 1a															
OPERA I	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
OPERA II	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Ozanimod vs. IFN-β 1a															
RADIANCE B	(●) ^g	●	●	●	●	●	(●) ^{h, i}	–	(●) ^j	(●) ^g	(●) ^f	(●) ^{g, h}	(●) ^{g, h}	(●) ^{g, h}	– ^k
Placebokontrollierte Studien															
Cladribin vs. Placebo															
CLARITY	(●) ^g	● ^l	●	(●) ^m	–	–	–	–	x ⁿ	●	(●) ^o	(●) ^g	(●) ^{g, h}	(●) ^{g, h}	(●) ^{g, h}

Tabelle 18: Matrix der für Vergleiche zur Verfügung stehenden patientenrelevanten Endpunkte (mehrseitige Tabelle)

Vergleiche Wirkstoff Studie	Endpunkte														
	Mor- talität	Morbidität							LQ	Nebenwirkungen					
	Gesamtmortalität	Bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate)	Bestätigte Krankheitsschübe (Patientinnen und Patienten mit bestätigtem Schub)	Bestätigte Behinderungsprogression anhand der EDSS, bestätigt nach 24 Wochen	Schweregrad der Behinderung anhand des MSFC	Gehfähigkeit ^a	Sehstörungen	Fatigue	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUE	Abbruch wegen UE	PML	Schwerwiegende Infektionen	Schwerwiegende Neoplasmen	Schwerwiegende sekundäre Autoimmunerkrankungen
Placebokontrollierte Studien															
Dimethylfumarat vs. Placebo															
CONFIRM	x	x	x	x	x	x	x	–	x	x	x	x	x	x	x
DEFINE	x	x	x	x	x	x	x	–	x	x	x	x	x	x	x
Fingolimod vs. Placebo															
FREEDOMS	(●) ^g	● ^l	●	●	(●) ^h	(●) ^h	(●) ^{h, p}	–	–	●	(●) ^{l, q}	(●) ^g	x ^r	x ^r	x ^r
FREEDOMS II	(●) ^g	● ^l	●	●	(●) ^h	(●) ^h	(●) ^{h, p}	–	x ^s	●	(●) ^{l, q}	(●) ^g	x ^r	x ^r	x ^r
Teriflunomid vs. Placebo															
TEMSO	(●) ^g	● ^l	●	●	x	x	–	o ^t	o ^u	●	(●) ^{l, q}	x	x	x	x
TOWER	(●) ^b	● ^l	●	●	–	–	–	o ^t	o ^u	●	(●) ^{l, q}	x	x ^r	x	x

Tabelle 18: Matrix der für Vergleiche zur Verfügung stehenden patientenrelevanten Endpunkte (mehrseitige Tabelle)

Vergleiche Wirkstoff Studie	Endpunkte														
	Mor- talität	Morbidität							LQ	Nebenwirkungen					
	Gesamtmortalität	Bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate)	Bestätigte Krankheitsschübe (Patientinnen und Patienten mit bestätigtem Schub)	Bestätigte Behinderungsprogression anhand der EDSS, bestätigt nach 24 Wochen	Schweregrad der Behinderung anhand des MSFC	Gehfähigkeit ^a	Sehstörungen	Fatigue	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUE	Abbruch wegen UE	PML	Schwerwiegende Infektionen	Schwerwiegende Neoplasmen	Schwerwiegende sekundäre Autoimmunerkrankungen
Direktvergleiche															
Ofatumumab vs. Teriflunomid															
ASCLEPIOS I	(●) ^v	● ^l	●	●	●	●	–	–	–	●	● ^{l, q}	● ^g	x ^r	x ^r	x ^r
ASCLEPIOS II	(●) ^v	● ^l	●	●	●	●	–	–	–	●	● ^{l, q}	● ^g	x ^r	x ^r	x ^r
Ponesimod vs. Teriflunomid															
OPTIMUM	(●) ^b	● ^l	●	●	●	●	–	○ ^w	● ^x	●	● ^{l, q}	● ^g	● ^g	● ^b	x
Natalizumab	Es wurden keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien identifiziert.														

Tabelle 18: Matrix der für Vergleiche zur Verfügung stehenden patientenrelevanten Endpunkte (mehrseitige Tabelle)

Vergleiche Wirkstoff Studie	Endpunkte													
	Mor- talität	Morbidität							LQ	Nebenwirkungen				
		Gesamtmortalität	Bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate)	Bestätigte Krankheitsschübe (Patientinnen und Patienten mit bestätigtem Schub)	Bestätigte Behinderungsprogression anhand der EDSS, bestätigt nach 24 Wochen	Schweregrad der Behinderung anhand des MSFC	Gehfähigkeit ^a	Sehstörungen		Fatigue	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUE	Abbruch wegen UE	PML
<p>●: Daten wurden übermittelt und sind verwertbar. (●): Daten wurden übermittelt und sind grundsätzlich verwertbar, können in den Auswertungen der vorliegenden Bewertung aber nicht berücksichtigt werden, da kein Vergleich von 2 Wirkstoffen möglich ist, die Homogenitätsannahme verletzt wird oder in den Studien keine oder nur in 1 Arm wenige Ereignisse für den Endpunkt aufgetreten sind ○: Daten wurden übermittelt, sind jedoch für die Nutzenbewertung nicht verwertbar. x: Für die relevante Teilpopulation wurden vom Hersteller keine Daten übermittelt. –: Der Endpunkt wurde nicht erhoben.</p>														

Tabelle 18: Matrix der für Vergleiche zur Verfügung stehenden patientenrelevanten Endpunkte (mehrseitige Tabelle)

Vergleiche Wirkstoff Studie	Endpunkte													
	Mor- talität	Morbidität						LQ	Nebenwirkungen					
		Gesamtmortalität	Bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate)	Bestätigte Krankheitsschübe (Patientinnen und Patienten mit bestätigtem Schub)	Bestätigte Behinderungsprogression anhand der EDSS, bestätigt nach 24 Wochen	Schweregrad der Behinderung anhand des MSFC	Gehfähigkeit ^a		Sehstörungen	Fatigue	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUE	Abbruch wegen UE	PML
<p>a. Erhoben anhand des T25FW des MSFC.</p> <p>b. Für den Endpunkt sind in der Studie nur in 1 Arm wenige Ereignisse aufgetreten.</p> <p>c. Erhoben anhand von Sloan-Charts; Auswertungen für die relevante Teilpopulation wurden vom Hersteller nicht übermittelt.</p> <p>d. Erhoben anhand des SF-36 Version 2, ein Vergleich mit anderen Wirkstoffen ist auf Basis der vorliegenden Auswertungen nicht möglich; in der Studie wurde zudem die krankheitsspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität über den FAMS erhoben, Auswertungen hierzu für die relevante Teilpopulation wurden vom Hersteller nicht übermittelt.</p> <p>e. Ein Vergleich mit Ozanimod ist nicht möglich, da in der Studie RADIANCE B zu Ozanimod keine Ereignisse auftraten.</p> <p>f. Ein Vergleich mit anderen Wirkstoffen ist nicht sinnvoll, da Alemtuzumab im Gegensatz zu anderen Wirkstoffen (abgesehen von Cladribin) nur während kurzer Behandlungsphasen im Abstand von ca. 1 Jahr verabreicht wird.</p> <p>g. In der relevanten Teilpopulation trat kein Ereignis für diesen Endpunkt auf.</p> <p>h. Auf Basis der vorliegenden Daten ist kein Vergleich mit anderen Wirkstoffen möglich.</p> <p>i. Erhoben anhand des LCLA; ausgewertet als mittlere Veränderung gegenüber Studienbeginn.</p> <p>j. Erhoben anhand des MSQOL-54; ein Vergleich mit anderen Wirkstoffen ist auf Basis der vorliegenden Auswertungen nicht möglich.</p>														

Tabelle 18: Matrix der für Vergleiche zur Verfügung stehenden patientenrelevanten Endpunkte (mehreseitige Tabelle)

Vergleiche Wirkstoff Studie	Endpunkte													
	Mor- talität	Morbidität							LQ	Nebenwirkungen				
		Gesamtmortalität	Bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate)	Bestätigte Krankheitsschübe (Patientinnen und Patienten mit bestätigtem Schub)	Bestätigte Behinderungsprogression anhand der EDSS, bestätigt nach 24 Wochen	Schweregrad der Behinderung anhand des MSFC	Gehfähigkeit ^a	Sehstörungen		Fatigue	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUE	Abbruch wegen UE	PML
<p>k. Eine Auswertung auf Basis der SMQ Immunvermittelte / autoimmune Erkrankungen ist in der Studie RADIANCE B aufgrund der verwendeten MedDRA-Version (18.1) nach Angaben des Herstellers nicht durchführbar. Eine andere geeignete Operationalisierung ist laut Angaben des Herstellers nicht verfügbar.</p> <p>l. Aufgrund von bedeutsamer Heterogenität für den Vergleich von Teriflunomid mit Placebo wurden separate Analysen unter Berücksichtigung der Studie TEMSO bzw. TOWER durchgeführt.</p> <p>m. In der relevanten Teilpopulation traten ausschließlich Ereignisse in der Placebogruppe auf.</p> <p>n. In der Studie CLARITY war die Erhebung anhand des MSQOL-54 und des SF-36 geplant. Auswertungen für die relevante Teilpopulation wurden nach Angaben des Herstellers nicht übermittelt, da beide Instrumente erst nach Inkrafttreten von Amendment 6 verwendet wurden und für < 15 % der Studienpopulation Daten zu Studienbeginn vorliegen.</p> <p>o. Ein Vergleich mit anderen Wirkstoffen ist nicht sinnvoll, da Cladribin im Gegensatz zu anderen Wirkstoffen (abgesehen von Alemtuzumab) nur während kurzer Behandlungsphasen im Abstand von ca. 1 Jahr verabreicht wird.</p> <p>p. Eine ausgeprägte Sehstörung ist definiert als Sehschärfe (dezimal) von $\leq 0,2$ ($\log\text{MAR} \geq 0,7$) in mindestens einem Auge.</p> <p>q. Die Betrachtung der Ergebnisse der NMAs zeigt mehrere sehr unpräzise Schätzungen. Auf Basis der NMAs können daher keine Aussagen zum Vergleich der Eskalationstherapien abgeleitet werden. Der Vergleich von Teriflunomid mit Placebo wird daher in den Analysen zum Endpunkt nicht berücksichtigt. Die Ableitung der Beleglage erfolgt für den Endpunkt ausschließlich über die Ergebnisse der direkt vergleichenden Studien.</p>														

Tabelle 18: Matrix der für Vergleiche zur Verfügung stehenden patientenrelevanten Endpunkte (mehrseitige Tabelle)

Vergleiche Wirkstoff Studie	Endpunkte													
	Mor- talität	Morbidität							LQ	Nebenwirkungen				
		Gesamtmortalität	Bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate)	Bestätigte Krankheitsschübe (Patientinnen und Patienten mit bestätigtem Schub)	Bestätigte Behinderungsprogression anhand der EDSS, bestätigt nach 24 Wochen	Schweregrad der Behinderung anhand des MSFC	Gehfähigkeit ^a	Sehstörungen		Fatigue	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUE	Abbruch wegen UE	PML
<p>r. Für die relevante Teilpopulation wurde vom Hersteller keine Auswertung zu spezifischen SUEs übermittelt, sondern ausschließlich zu spezifischen UEs.</p> <p>s. Erhoben anhand des PRIMUS, Auswertungen für die relevante Teilpopulation wurden vom Hersteller nicht übermittelt.</p> <p>t. Erhoben anhand des FIS; es liegen keine verwertbaren Daten vor, da ein zu hoher Anteil an Patientinnen und Patienten (> 30 %) nicht in der Auswertung berücksichtigt wurde.</p> <p>u. Erhoben anhand des SF-36 Version 1; es liegen keine verwertbaren Daten vor, da ein zu hoher Anteil an Patientinnen und Patienten (> 30 %) nicht in der Auswertung berücksichtigt wurde.</p> <p>v. Auswertungen zur Gesamtmortalität wurden vom Hersteller für die relevante Teilpopulation nicht übermittelt; laut Studienunterlagen ist in der Studie jedoch kein Todesfall aufgetreten.</p> <p>w. Erhoben anhand des PGI-S, für die relevante Teilpopulation wurden vom Hersteller ausschließlich Auswertungen zur mittleren Veränderung gegenüber Studienbeginn übermittelt. Auswertungen zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verbesserung bzw. Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite wurden vom Hersteller nicht übermittelt.</p> <p>x. Erhoben anhand des SF-36 Version 2.</p>														

Tabelle 18: Matrix der für Vergleiche zur Verfügung stehenden patientenrelevanten Endpunkte (mehrseitige Tabelle)

Vergleiche Wirkstoff Studie	Endpunkte													
	Mor- talität	Morbidität							LQ	Nebenwirkungen				
		Gesamtmortalität	Bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate)	Bestätigte Krankheitsschübe (Patientinnen und Patienten mit bestätigtem Schub)	Bestätigte Behinderungsprogression anhand der EDSS, bestätigt nach 24 Wochen	Schweregrad der Behinderung anhand des MSFC	Gehfähigkeit ^a	Sehstörungen		Fatigue	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUE	Abbruch wegen UE	PML
EDSS: Expanded Disability Status Scale; FAMS: Functional Assessment of Multiple Sclerosis; FIS: Fatigue Impact Scale; LCLA: Low Contrast Letter Acuity Test; logMAR: Logarithm of the Minimum Angle of Resolution; LQ: gesundheitsbezogene Lebensqualität; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; mFIS: modified Fatigue Index Scale; MS: multiple Sklerose; MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite; MSIS: Multiple Sclerosis Impact Scale; MSQOL-54: Multiple Sclerosis Quality of Life-54; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; PASAT-3: Paced Serial Addition Test; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; PML: progressive multifokale Leukenzephalopathie; PRIMUS: Patient Reported Indices in Multiple Sclerosis; SDMT: Symbol Digit Modalities Test; SF-36: Short Form 36 Health Survey; SMQ: Standardised MedDRA Query; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; T25FW: Timed 25-Foot Walk; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus														

Insgesamt sind auf Basis der verfügbaren Daten Analysen zu patientenberichteten Endpunkten nur in sehr begrenztem Umfang für einzelne direkt vergleichende Studien möglich. Dies ist unter anderem darauf zurückzuführen, dass diese Endpunkte in einem großen Teil der Studien nicht erhoben wurden. Außerdem wurden für einige Studien keine oder nur ungeeignete Auswertungen für diese Endpunkte übermittelt. Weitere Berichtslücken zeigen sich neben den Studien, für die die Hersteller keine Auswertungen für die relevanten Teilpopulationen übermittelt haben, insbesondere bei einigen Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen, die in der vorliegenden Indikation von besonderer Bedeutung sind.

Details zu den Gründen, warum verfügbare Daten in den Auswertungen zum Vergleich verschiedener Wirkstoffe innerhalb der Eskalationstherapie nicht berücksichtigt werden, werden in den Abschnitten zu den einzelnen Endpunkten beschrieben.

A3.2.3 Übersicht der Ergebnisse der Prüfung der Homogenitäts- und Konsistenzannahme

Ergebnisse der Prüfung der Homogenitätsannahme

Eine Übersicht über die Ergebnisse der Prüfung der Homogenitätsannahme ist für alle Endpunkte in Tabelle 19 dargestellt. Ergebnisse im Detail befinden sich in den Abschnitten zu den einzelnen Endpunkten.

Tabelle 19: Ergebnisse der Prüfung der Homogenitätsannahme pro Endpunkt für Vergleiche mit mehreren Studien

Vergleich	Heterogenität ^a : p-Werte auf Basis von paarweisen Metaanalysen (Q-Test)														
	Mor- talität	Morbidität							LQ	Nebenwirkungen					
	Gesamtmortalität	Bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate)	Bestätigte Krankheitsschübe (Patientinnen und Patienten mit bestätigtem Schub)	Bestätigte Behinderungsprogression anhand der EDSS	Schweregrad der Behinderung anhand des MSFC	Gefährigkeit	Sehstörungen	Fatigue	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUE	Abbruch wegen UE	PML	Schwerwiegende Infektionen	Schwerwiegende Neoplasmen	Schwerwiegende sekundäre Autoimmunerkrankungen
Fingolimod vs. Placebo	n. b. ^b	0,118	0,058	0,187	n. b. ^c	n. b. ^c	n. b. ^c	–	n. b. ^d	0,995	0,909	n. b. ^b	n. b. ^e	n. b. ^e	n. b. ^e
Teriflunomid vs. Placebo	n. b. ^f	0,023	0,600	0,223	n. b. ^d	n. b. ^d	–	n. b. ^g	n. b. ^g	0,353	0,005	n. b. ^e	n. b. ^e	n. b. ^e	n. b. ^e
Ofatumumab vs. Teriflunomid	n. b. ^b	0,695	0,526	0,314	0,213	0,136	–	–	–	0,713	0,193	n. b. ^b	n. b. ^e	n. b. ^e	n. b. ^e

a. In **Fettdruck** sind Ereignisse hervorgehoben, für die eine bedeutsame Heterogenität vorlag ($p < 0,05$).

b. Für den Endpunkt traten in den Studien keine Ereignisse auf.

c. Nicht berechnet, da für den Endpunkt kein Vergleich mit anderen Eskalationstherapien möglich war.

d. Für den Endpunkt wurden keine Daten übermittelt. Zudem wurden nur in 1 Studie zum Vergleich Daten für den Endpunkt erhoben.

e. Für den Endpunkt wurden für die Studien zum Vergleich keine Daten übermittelt.

f. Für den Endpunkt ist nur in 1 Studie in 1 Arm 1 Ereignis aufgetreten.

g. Für den Endpunkt liegen keine verwertbaren Daten vor.

EDSS: Expanded Disability Status Scale; LQ: gesundheitsbezogene Lebensqualität; MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite; n. b.: nicht berechnet; PML: progressive multifokale Leukenzephalopathie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Die Prüfung der Homogenitätsannahme für die vorläufige Analyse zeigt für den Vergleich von Teriflunomid mit Placebo in paarweisen Metaanalysen bedeutsame Heterogenität, und zwar für die Endpunkte bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate) und Abbruch wegen UEs. Die möglichen Gründe für Heterogenität werden für jeden Endpunkt separat untersucht. Die Darstellung dieser Untersuchungen befindet sich in den Abschnitten mit den Ergebnissen der jeweiligen Endpunkte. Die Prüfung der Homogenitätsannahme entfällt für alle Vergleiche, für die nur 1 Studie zum entsprechenden Endpunkt vorliegt.

Ergebnisse der Prüfung der Konsistenzannahme

Die Prüfung der Konsistenzannahme ist im vorliegenden Studienpool nicht möglich, da keine geschlossenen Schleifen vorliegen. Das bedeutet, dass für keinen der Vergleiche von 2 Eskalationstherapien Studien vorliegen, die gleichzeitig einen direkten und einen indirekten Vergleich der gleichen Wirkstoffe miteinander ermöglichen, oder Studien, die unabhängig voneinander 2 indirekte Vergleiche der gleichen Wirkstoffe über verschiedene Brückenkomparatoren ermöglichen.

Mögliche Beleglage auf Basis der verfügbaren Daten

Direkter Vergleich verfügbar

Für den direkten Vergleich zweier Wirkstoffe sind auf Basis der verfügbaren Daten maximal Belege für einen höheren oder geringeren Nutzen beziehungsweise Schaden ableitbar. Für die Ableitung eines Belegs müssen in der Regel folgende Voraussetzungen erfüllt sein: Vorliegen einer Metaanalyse von Studien mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit, die einen entsprechenden statistisch signifikanten Effekt zeigt, oder, falls eine Metaanalyse nicht durchführbar ist, Vorliegen von mindestens 2 voneinander unabhängig durchgeführten Studien mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit und einem statistisch signifikanten Effekt, deren Ergebnis nicht durch weitere vergleichbare ergebnissichere Studien infrage gestellt wird. Eine Metaanalyse von Studien mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit oder eine einzelne Studie mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit kann trotz statistisch signifikanten Effekts in der Regel nur einen Hinweis liefern [29].

Kein direkter Vergleich verfügbar

Falls kein direkter Vergleich von Eskalationstherapien vorliegt, sind auf Basis der vorliegenden Daten maximal Anhaltspunkte für einen höheren oder geringeren Nutzen beziehungsweise Schaden ableitbar. Der Grund ist, dass bei Fehlen direkter Vergleiche die Prüfung der Konsistenzannahme grundsätzlich nicht möglich ist. Darüber hinaus kann bei einer Datenkonstellation für einen indirekten Vergleich mit nur 1 Studie für mindestens 1 der beiden Wirkstoffe des Vergleichs kein Anhaltspunkt abgeleitet werden, wenn für diese 1 Studie ein hohes Verzerrungspotenzial vorliegt.

A3.2.4 Endpunkt Gesamtmortalität

Die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtmortalität aus den einzelnen Studien sind in Abschnitt A9.3.2 dargestellt.

Der Studienpool für den Endpunkt Gesamtmortalität umfasst 7 der 10 zu bewertenden Wirkstoffe, da für Natalizumab keine relevanten Studien identifiziert wurden und für Dimethylfumarat und Ocrelizumab keine Daten für die relevante Teilpopulation der vorliegenden Bewertung übermittelt wurden. Aus 10 Studien liegen verwertbare Daten für den Endpunkt vor, darunter 3 Studien mit direktem Vergleich zwischen Eskalationstherapien (siehe Tabelle 17). Allerdings traten in mehreren Studien keine Todesfälle auf und in den übrigen nur sehr wenige und nur jeweils in 1 Studienarm. Ein Vergleich der Eskalationstherapien untereinander ist daher nicht sinnvoll.

A3.2.5 Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate)

Die Ergebnisse zum Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate) aus den einzelnen Studien sind in Abschnitt A9.3.3 dargestellt.

Der Studienpool für den Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate) umfasst 7 der 10 zu bewertenden Wirkstoffe, da für Natalizumab keine relevanten Studien identifiziert wurden und für Dimethylfumarat und Ocrelizumab keine Daten für die relevante Teilpopulation der vorliegenden Bewertung übermittelt wurden. Aus 10 Studien zu den weiteren Wirkstoffen liegen verwertbare Daten für den Endpunkt vor, darunter 3 Studien mit direktem Vergleich zwischen Eskalationstherapien (siehe Tabelle 17).

Für alle 10 Studien wurden Ergebnisse zu Woche 96, zu Woche 108 bzw. zu Monat 24 berichtet. Die Zeiträume werden als ausreichend ähnlich angesehen, um gemeinsam betrachtet zu werden.

A3.2.5.1 Überprüfung der methodischen Voraussetzungen für die NMA

Prüfung der Homogenitätsannahme auf Basis von paarweisen Metaanalysen

Für den Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate) liegen für die Vergleiche Fingolimod vs. Placebo, Teriflunomid vs. Placebo und Ofatumumab vs. Teriflunomid jeweils 2 Studien vor. Für alle anderen Vergleiche liegt jeweils nur 1 Studie vor, sodass die Prüfung der Homogenitätsannahme für den paarweisen Vergleich in diesen Fällen entfällt. Für Cladribin kann auf Basis der NMA maximal eine geringe qualitative Ergebnissicherheit erreicht werden, da für diesen Wirkstoff nur 1 Studie und keine Direktvergleiche mit anderen Eskalationstherapien vorliegen.

Für die paarweisen Vergleiche mit mehr als 1 Studie zeigt sich für Teriflunomid vs. Placebo bedeutsame Heterogenität (siehe Tabelle 19). Der zugehörige Forest Plot ist in Abbildung 12 (Abschnitt A9.3.3.3) dargestellt.

Zur Untersuchung der Heterogenität wurde die Definition der relevanten Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit hochaktiver Erkrankung betrachtet, da sich diese in den Studien TEMSO und TOWER zum Vergleich von Teriflunomid vs. Placebo unterscheidet (TEMSO: ausschließlich klinisch oder kombinierte Definition klinisch mit MRT-Aktivität; TOWER: ausschließlich klinisch, siehe Tabelle 16). Hierzu wurden Subgruppenanalysen der Studie TEMSO dahin gehend untersucht, ob eine Effektmodifikation durch das Merkmal Definition der hochaktiven Erkrankung (ausschließlich klinisch vs. klinisch mit MRT-Aktivität) vorliegt. Da für die vorliegende Bewertung zur Studie TEMSO lediglich zur Subgruppe „ausschließlich klinisch“ Effektschätzung und Konfidenzintervall übermittelt wurden, erfolgten eigene Berechnungen zur Untersuchung, ob eine Effektmodifikation durch die unterschiedliche Definition vorlag unter verschiedenen Annahmen (siehe Abbildung 13 und Abbildung 14 in Abschnitt A9.3.3.3). In den Analysen zur Untersuchung auf Effektmodifikation durch das Merkmal Definition der hochaktiven Erkrankung zeigten sich keine einheitlichen Ergebnisse. Daher wird dieses Merkmal als mögliche Ursache für die Heterogenität nicht weiter betrachtet.

Auf Ebene der Ergebnisse der Einzelstudien wurde eine andere mögliche Ursache für die Heterogenität identifiziert. Für die relevante Teilpopulation der Studie TEMSO zeigt sich im Placeboarm eine wesentlich höhere Schubrate als im Placeboarm der Studie TOWER (0,79; 95 %-KI [0,47; 1,30] vs. 0,45; 95 %-KI [0,32; 0,63]). Sie ist auch deutlich höher als in den Vergleichsarmen aller anderen Teilpopulationen (Spanne von 0,30 bis 0,57). Vor diesem Hintergrund wird davon ausgegangen, dass für die Studie TEMSO eine Abweichung von den anderen Studien im Studienpool für diesen Endpunkt besteht, die auf Basis der vorliegenden Merkmale der relevanten Teilpopulationen nicht identifiziert werden konnte. Die Studie TOWER wird daher als ausschlaggebend für die Ergebnisinterpretation für diesen Endpunkt angesehen. Bei den Auswertungen zu diesem Endpunkt wurde dafür folgendermaßen vorgegangen: Es wurde jeweils 1 NMA unter Ausschluss der Studie TEMSO bzw. 1 NMA unter Ausschluss der Studie TOWER durchgeführt. Die Ergebnisse beider NMAs wurden auf Übereinstimmung geprüft. Bei qualitativ unterschiedlichen Ergebnissen wird die NMA unter Ausschluss der Studie TEMSO als ausschlaggebend für die Ableitung der Beleglage angesehen.

Für die weiteren Vergleiche mit mehr als 1 Studie zeigte sich keine bedeutsame Heterogenität.

Prüfung der Konsistenzannahme im Studienpool

Die Überprüfung der Konsistenzannahme ist auf Basis des vorliegenden Studienpools für keinen der Vergleiche von Eskalationstherapien möglich (siehe Abschnitt A3.2.3). Daher kann

auf Basis von indirekten Vergleichen in der vorliegenden Datensituation maximal eine geringe qualitative Ergebnissicherheit erreicht werden.

A3.2.5.2 Verzerrungspotenzial und Konsequenzen für Beleglage

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für den Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate) wurde für alle eingeschlossenen Studien außer RADIANCE B als hoch bewertet (siehe Tabelle 59 in Abschnitt A9.3.3.1). Bei einer Datenkonstellation für einen indirekten Vergleich mit nur 1 Studie für mindestens 1 der beiden Wirkstoffe des Vergleichs der Eskalationstherapien kann kein Anhaltspunkt abgeleitet werden, wenn für diese 1 Studie ein hohes Verzerrungspotenzial vorliegt. Daher können in der vorliegenden Situation aus indirekten Vergleichen nur dann Anhaltspunkte abgeleitet werden, wenn alle eingehenden Wirkstoffe und Brückenkompaktoren über mindestens 2 Studien verbunden sind (zur vorliegenden Datensituation siehe Abbildung 5).

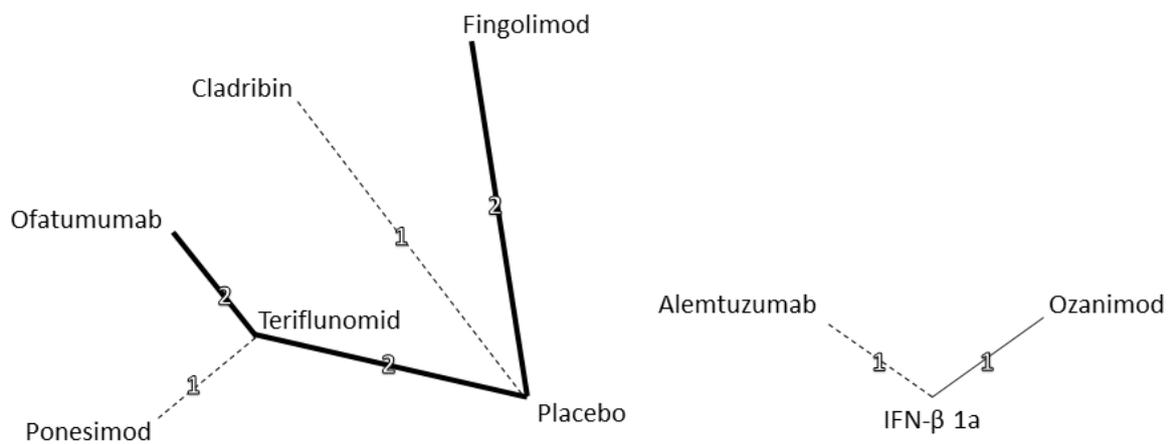
A3.2.5.3 Analysen für den Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate)

Tabelle 20 zeigt die Anzahl der Studien sowie der jeweils mit der Prüfintervention behandelten Patientinnen und Patienten, die für die Analyse des Endpunkts zur Verfügung stehen.

Tabelle 20: Anzahl verfügbarer Studien sowie mit der Prüfintervention behandelte Patientinnen und Patienten für die Analysen, Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate)

Vergleich	Anzahl Studien	N (Prüfintervention)
Eskalationstherapie vs. IFN-β 1a		
Alemtuzumab	1	363
Ozanimod	1	17
Eskalationstherapie vs. Placebo		
Cladribin	1	13
Fingolimod	2	109
Teriflunomid	2 (keine gemeinsame Analyse aufgrund von bedeutsamer Heterogenität)	TEMSO: 39 TOWER: 66
Direktvergleiche		
Ofatumumab vs. Teriflunomid	2	Ofatumumab: 256 Teriflunomid: 269
Ponesimod vs. Teriflunomid	1	Ponesimod: 33 Teriflunomid: 45
IFN: Interferon; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Auswertung; vs.: versus		

Abbildung 5 zeigt grafisch die Datenlage für den Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate).



Gestrichelte Linien zeigen Vergleiche, für die nur 1 Studie mit hohem Verzerrungspotenzial der Ergebnisse vorliegt; für indirekte Vergleiche von Eskalationstherapien, die solche Vergleiche umfassen, können keine Aussagen zur Beleglage abgeleitet werden.

IFN: Interferon

Abbildung 5: grafische Darstellung der Datenlage, Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate)

Der finale Studienpool für den Endpunkt schließt 3 Studien mit einem direkten Vergleich von Eskalationstherapien ein, und zwar für die Vergleiche Ofatumumab vs. Teriflunomid und Ponesimod vs. Teriflunomid. Damit ist Teriflunomid sowohl mit diesen beiden Wirkstoffen als auch über den Brückenkompator Placebo mit weiteren Eskalationstherapien verbunden. Es liegt keine Studie vor, die den Vergleich von Alemtuzumab und Ozanimod über den Brückenkompator IFN-β 1a mit dem Netzwerk verbindet, das die placebokontrollierten und die direkt vergleichenden Studien umfasst. Damit ergibt sich innerhalb des Studienpools einerseits ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher von Alemtuzumab und Ozanimod über den Brückenkompator IFN-β 1a und andererseits die Möglichkeit, NMAs zu den placebokontrollierten und den direkt vergleichenden Studien durchzuführen.

Tabelle 21 zeigt die Ergebnisse aus den NMAs zum Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate) für die placebokontrollierten und direkt vergleichenden Studien. Tabelle 22 zeigt die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs von Alemtuzumab und Ozanimod über den Brückenkompator IFN-β 1a nach Bucher. In Tabelle 23 sind alle vom Auftrag der Nutzenbewertung umfassten Wirkstoffe aufgeführt, für die keine Daten zum Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate) in die Analysen eingehen.

Tabelle 21: Ergebnisse der NMAs, Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schuberate) (mehrsseitige Tabelle)

Vergleiche ^a	Direktvergleich Ratenverhältnis [95 %-KI]	NMA unter Ausschluss der Studie TEMSO Ratenverhältnis [95 %-KI] ^b	NMA unter Ausschluss der Studie TOWER Ratenverhältnis [95 %-KI]	Ergebnisinterpretation		
				übereinstimmende Aussage der NMAs (ja / nein)	statistisch signifikant (ja / nein)	Ergebnissicherheit
Cladribin vs.						
Fingolimod	— ^c	0,43 [0,09; 2,08]	0,43 [0,09; 2,08]	ja	nein	nicht ausreichend
Ofatumumab	— ^c	0,44 [0,09; 2,28]	1,03 [0,19; 5,50]	ja	nein	nicht ausreichend
Ponesimod	— ^c	0,45 [0,08; 2,65]	1,05 [0,17; 6,38]	ja	nein	nicht ausreichend
Teriflunomid	— ^c	0,20 [0,04; 1,0006]	0,47 [0,09; 2,41]	ja	nein	nicht ausreichend
Fingolimod vs.						
Cladribin	— ^c	2,34 [0,48; 11,42]	2,34 [0,48; 11,42]	ja	nein	nicht ausreichend
Ofatumumab	— ^c	1,03 [0,45; 2,39]	2,41 [0,98; 5,93]	ja	nein	gering, kein Anhaltspunkt
Ponesimod	— ^c	1,05 [0,36; 3,09]	2,46 [0,80; 7,55]	ja	nein	nicht ausreichend
Teriflunomid	— ^c	0,47 [0,23; 0,9997]	1,11 [0,49; 2,49]	nein	ja (unter Ausschluss von TEMSO)	nicht ausreichend
Ofatumumab vs.						
Cladribin	— ^c	2,27 [0,44; 11,74]	0,97 [0,18; 5,19]	ja	nein	nicht ausreichend
Fingolimod	— ^c	0,97 [0,42; 2,24]	0,41 [0,17; 1,02]	ja	nein	gering, kein Anhaltspunkt
Ponesimod	— ^c	1,02 [0,43; 2,42]	1,02 [0,43; 2,42]	ja	nein	nicht ausreichend
Teriflunomid	0,46 [0,33; 0,64]	0,46 [0,31; 0,68]	0,46 [0,31; 0,68]	ja	ja	mäßig, Hinweis

Tabelle 21: Ergebnisse der NMAs, Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate) (mehrsseitige Tabelle)

Vergleiche ^a	Direktvergleich Ratenverhältnis [95 %-KI]	NMA unter Ausschluss der Studie TEMSO Ratenverhältnis [95 %-KI] ^b	NMA unter Ausschluss der Studie TOWER Ratenverhältnis [95 %-KI]	Ergebnisinterpretation		
				übereinstimmende Aussage der NMAs (ja / nein)	statistisch signifikant (ja / nein)	Ergebnissicherheit
Ponesimod vs.						
Cladribin	— ^c	2,22 [0,38; 13,12]	0,95 [0,16; 5,79]	ja	nein	nicht ausreichend
Fingolimod	— ^c	0,95 [0,32; 2,78]	0,41 [0,13; 1,25]	ja	nein	nicht ausreichend
Ofatumumab	— ^c	0,98 [0,41; 2,33]	0,98 [0,41; 2,33]	ja	nein	nicht ausreichend
Teriflunomid	0,45 [0,22; 0,92]	0,45 [0,21; 0,97]	0,45 [0,21; 0,97]	ja	ja	gering, Anhaltspunkt
Teriflunomid vs.						
Cladribin	— ^c	4,94 [0,9994; 24,43]	2,12 [0,41; 10,81]	ja	nein	nicht ausreichend
Fingolimod	— ^c	2,11 [1,0003; 4,44]	0,90 [0,40; 2,03]	nein	ja (unter Ausschluss von TEMSO)	nicht ausreichend
Ofatumumab	2,18 [1,57; 3,02]	2,18 [1,48; 3,21]	2,18 [1,48; 3,21]	ja	ja	mäßig, Hinweis
Ponesimod	2,22 [1,09; 4,55]	2,22 [1,03; 4,81]	2,22 [1,03; 4,81]	ja	ja	gering, Anhaltspunkt
<p>a. Effekte werden für beide Richtungen angegeben und sind daher doppelt aufgeführt.</p> <p>b. Bei qualitativ unterschiedlichen Ergebnissen in den NMAs ist die NMA unter Ausschluss der Studie TEMSO ausschlaggebend für die Ergebnisinterpretation.</p> <p>c. Vergleich liegt nicht vor</p> <p>KI: Konfidenzintervall; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; vs.: versus</p>						

Tabelle 22: Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher mit Brückenkomparator IFN-β 1a, Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate)

Vergleiche ^a	Indirekter Vergleich, Ratenverhältnis [95 %-KI]
Alemtuzumab vs.	
Ozanimod	1,39 [0,41; 4,69]
Ozanimod vs.	
Alemtuzumab	0,72 [0,21; 2,42]
a. Effekte werden für beide Richtungen angegeben und sind daher doppelt aufgeführt. IFN: Interferon; KI: Konfidenzintervall; vs.: versus	

Tabelle 23: Wirkstoffe ohne verwertbare Daten für den Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate)

Wirkstoff	Begründung
Dimethylfumarat	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.
Natalizumab	Es wurden keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien identifiziert.
Ocrelizumab	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen Eskalationstherapien zeigen sich zum einen für die direkten Vergleiche innerhalb des Studienpools (Ofatumumab vs. Teriflunomid und Ponesimod vs. Teriflunomid). Zum anderen zeigt sich in der NMA unter Ausschluss der Studie TEMSO für den Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate) ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Fingolimod gegenüber Teriflunomid. Aussagen zum höheren Nutzen eines Wirkstoffes können allerdings nur für die Direktvergleiche abgeleitet werden, da auf Basis des indirekten Vergleichs auch bei statistisch signifikanten Unterschieden aufgrund nicht ausreichender Ergebnissicherheit aus den verfügbaren Daten keine Aussagen zur Beleglage abgeleitet werden können. Anhand der vorliegenden Daten ist ein höherer Nutzen eines Wirkstoffs gegenüber anderen Eskalationstherapien aus indirekten Vergleichen daher nicht nachweisbar. Dies ist jedoch nicht gleichbedeutend mit dem Nachweis einer Gleichwertigkeit der verglichenen Therapien. Die vorliegenden Daten aus indirekten Vergleichen sind nicht geeignet, um einen Vorteil oder Nachteil einzelner Therapien ausschließen zu können. Dies ist insbesondere auf die unzureichende Datenlage für die indirekten Vergleiche im vorliegenden Studienpool zurückzuführen. Darüber hinaus liegen häufig unpräzise Effektschätzungen vor. Zudem sind in indirekten Vergleichen die eingehenden Wirkstoffe und Brückenkomparatoren nicht in allen Fällen über mindestens 2 Studien verbunden, sondern zum Teil nur über 1 Studie mit hohem Verzerrungspotenzial. Für diese indirekten Vergleiche liegt damit keine ausreichende Ergebnissicherheit vor, sodass sich aus den verfügbaren Daten kein Anhaltspunkt, beispielsweise für einen höheren Nutzen, ableiten lässt.

Insgesamt ergeben sich für den Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate) auf Basis der Direktvergleiche im Studienpool ein Hinweis auf einen höheren Nutzen von Ofatumumab gegenüber Teriflunomid sowie ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen von Ponesimod gegenüber Teriflunomid.

Die tabellarische Darstellung der Beleglage ist Abschnitt A3.2.16 zu entnehmen.

A3.2.6 Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe (Patientinnen und Patienten mit bestätigtem Schub)

Die Ergebnisse zum Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe (Patientinnen und Patienten mit bestätigtem Schub) aus den einzelnen Studien sind in Abschnitt A9.3.4 dargestellt.

Der Studienpool für den Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe (Patientinnen und Patienten mit bestätigtem Schub) umfasst 7 der 10 zu bewertenden Wirkstoffe, da für Natalizumab keine relevanten Studien identifiziert wurden und für Dimethylfumarat und Ocrelizumab keine Daten für die relevante Teilpopulation der vorliegenden Bewertung übermittelt wurden. Aus 10 Studien zu den weiteren Wirkstoffen liegen verwertbare Daten für den Endpunkt vor, darunter 3 Studien mit direktem Vergleich zwischen Eskalationstherapien (siehe Tabelle 17).

Für alle 10 Studien wurden Ergebnisse zu Woche 96, zu Woche 108 bzw. zu Monat 24 berichtet. Die Zeiträume werden als ausreichend ähnlich angesehen, um gemeinsam betrachtet zu werden.

A3.2.6.1 Überprüfung der methodischen Voraussetzungen für die NMA

Prüfung der Homogenitätsannahme auf Basis von paarweisen Metaanalysen

Für den Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe (Patientinnen und Patienten mit bestätigtem Schub) liegen für die Vergleiche Fingolimod vs. Placebo, Teriflunomid vs. Placebo und Ofatumumab vs. Teriflunomid jeweils 2 Studien vor. Hier zeigt sich jeweils keine bedeutsame Heterogenität zwischen den Teilpopulationen (siehe Tabelle 19). Für alle anderen Vergleiche liegt jeweils nur 1 Studie vor, sodass die Prüfung der Homogenitätsannahme für den paarweisen Vergleich in diesen Fällen entfällt. Für Cladribin kann auf Basis der NMA maximal eine geringe qualitative Ergebnissicherheit erreicht werden, da für diesen Wirkstoff nur 1 Studie und keine Direktvergleiche mit anderen Eskalationstherapien vorliegen.

Prüfung der Konsistenzannahme im Studienpool

Die Überprüfung der Konsistenzannahme ist auf Basis des vorliegenden Studienpools für keinen der Vergleiche von Eskalationstherapien möglich (siehe Abschnitt A3.2.3). Daher kann auf Basis von indirekten Vergleichen in der vorliegenden Datensituation maximal eine geringe qualitative Ergebnissicherheit erreicht werden.

A3.2.6.2 Verzerrungspotenzial und Konsequenzen für Beleglage

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für den Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe (Patientinnen und Patienten mit bestätigtem Schub) wurde für alle eingeschlossenen Studien außer RADIANCE B als hoch bewertet (siehe Tabelle 59 in Abschnitt A9.3.3.1). Bei einer Datenkonstellation für einen indirekten Vergleich mit nur 1 Studie für mindestens 1 der beiden Wirkstoffe des Vergleichs der Eskalationstherapien kann kein Anhaltspunkt abgeleitet werden, wenn für diese 1 Studie ein hohes Verzerrungspotenzial vorliegt. Daher können in der vorliegenden Situation aus indirekten Vergleichen nur dann Anhaltspunkte abgeleitet werden, wenn alle eingehenden Wirkstoffe und Brückenkomparatoren über mindestens 2 Studien verbunden sind (zur vorliegenden Datensituation siehe Abbildung 6).

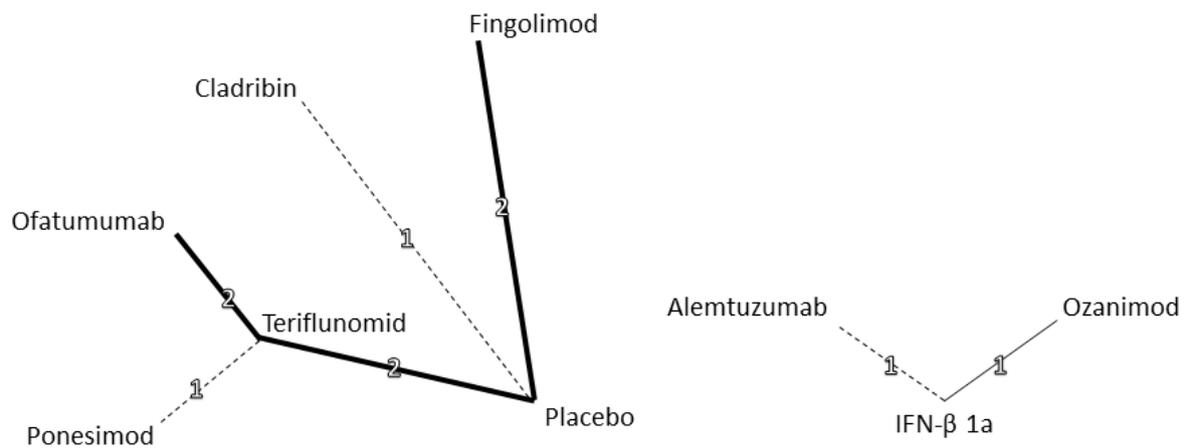
A3.2.6.3 Analysen für den Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe (Patientinnen und Patienten mit bestätigtem Schub)

Tabelle 24 zeigt die Anzahl der Studien sowie der jeweils mit der Prüfintervention behandelten Patientinnen und Patienten, die für die Analyse des Endpunkts zur Verfügung stehen.

Tabelle 24: Anzahl verfügbarer Studien sowie mit der Prüfintervention behandelte Patientinnen und Patienten für die Analysen, Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe (Patientinnen und Patienten mit bestätigtem Schub)

Vergleich	Anzahl Studien	N (Prüfintervention)
Eskalationstherapie vs. IFN-β 1a		
Alemtuzumab	1	363
Ozanimod	1	17
Eskalationstherapie vs. Placebo		
Cladribin	1	13
Fingolimod	2	109
Teriflunomid	2	105
Direktvergleiche		
Ofatumumab vs. Teriflunomid	2	Ofatumumab: 256 Teriflunomid: 269
Ponesimod vs. Teriflunomid	1	Ponesimod: 33 Teriflunomid: 45
IFN: Interferon; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Auswertung; vs.: versus;		

Abbildung 6 zeigt grafisch die Datenlage für den Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe (Patientinnen und Patienten mit bestätigtem Schub).



Gestrichelte Linien zeigen Vergleiche, für die nur 1 Studie mit hohem Verzerrungspotenzial der Ergebnisse vorliegt; für indirekte Vergleiche von Eskalationstherapien, die solche Vergleiche umfassen, können keine Aussagen zur Beleglage abgeleitet werden.

IFN: Interferon

Abbildung 6: grafische Darstellung der Datenlage, Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe (Patientinnen und Patienten mit bestätigtem Schub)

Der finale Studienpool für den Endpunkt schließt 3 Studien mit einem direkten Vergleich von Eskalationstherapien ein, und zwar für die Vergleiche Ofatumumab vs. Teriflunomid und Ponesimod vs. Teriflunomid. Damit ist Teriflunomid sowohl mit diesen beiden Wirkstoffen als auch über den Brückenkomparator Placebo mit weiteren Eskalationstherapien verbunden. Es liegt keine Studie vor, die den Vergleich von Alemtuzumab und Ozanimod über den Brückenkomparator IFN-β 1a mit dem Netzwerk verbindet, das die placebokontrollierten und die direkt vergleichenden Studien umfasst. Damit ergibt sich innerhalb des Studienpools einerseits ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher von Alemtuzumab und Ozanimod über den Brückenkomparator IFN-β 1a und andererseits eine NMA zu den placebokontrollierten und den direkt vergleichenden Studien.

Tabelle 25 zeigt die Ergebnisse aus der NMA zum Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe (Patientinnen und Patienten mit bestätigtem Schub). Tabelle 26 zeigt die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs von Alemtuzumab und Ozanimod über den Brückenkomparator IFN-β 1a nach Bucher. In Tabelle 27 sind alle vom Auftrag der Nutzenbewertung umfassten Wirkstoffe aufgeführt, für die keine Daten zum Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe (Patientinnen und Patienten mit bestätigtem Schub) in die Analysen eingehen.

Tabelle 25: Ergebnisse der NMA, Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe (Patientinnen und Patienten mit bestätigtem Schub)

Vergleiche ^a	Direktvergleich RR [95 %-KI]	NMA RR [95 %-KI]
Cladribin vs.		
Fingolimod	– ^b	0,68 [0,15; 3,00]
Ofatumumab	– ^b	0,73 [0,16; 3,31]
Ponesimod	– ^b	0,72 [0,15; 3,59]
Teriflunomid	– ^b	0,44 [0,10; 1,92]
Fingolimod vs.		
Cladribin	– ^b	1,48 [0,33; 6,55]
Ofatumumab	– ^b	1,08 [0,55; 2,12]
Ponesimod	– ^b	1,07 [0,45; 2,54]
Teriflunomid	– ^b	0,65 [0,37; 1,17]
Ofatumumab vs.		
Cladribin	– ^b	1,37 [0,30; 6,16]
Fingolimod	– ^b	0,92 [0,47; 1,81]
Ponesimod	– ^b	0,99 [0,47; 2,05]
Teriflunomid	0,61 [0,46; 0,80]	0,60 [0,43; 0,86]
Ponesimod vs.		
Cladribin	– ^b	1,38 [0,28; 6,86]
Fingolimod	– ^b	0,94 [0,39; 2,22]
Ofatumumab	– ^b	1,01 [0,49; 2,11]
Teriflunomid	0,61 [0,35; 1,09]	0,61 [0,32; 1,17]
Teriflunomid vs.		
Cladribin	– ^b	2,26 [0,52; 9,78]
Fingolimod	– ^b	1,53 [0,86; 2,72]
Ofatumumab	1,65 [1,25; 2,18]	1,65 [1,17; 2,34]
Ponesimod	1,64 [0,92; 2,86]	1,63 [0,86; 3,11]
a. Effekte werden für beide Richtungen angegeben und sind daher doppelt aufgeführt. b. Vergleich liegt nicht vor.		
KI: Konfidenzintervall; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; RR: relatives Risiko; vs.: versus		

Tabelle 26: Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher mit Brückenkomparator IFN- β 1a, Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe (Patientinnen und Patienten mit bestätigtem Schub)

Vergleiche ^a	Indirekter Vergleich, RR [95 %-KI]
Alemtuzumab vs.	
Ozanimod	1,28 [0,46; 3,58]
Ozanimod vs.	
Alemtuzumab	0,78 [0,28; 2,18]
a. Effekte werden für beide Richtungen angegeben und sind daher doppelt aufgeführt. IFN: Interferon; KI: Konfidenzintervall; RR: relatives Risiko; vs.: versus	

Tabelle 27: Wirkstoffe ohne verwertbare Daten für den Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe (Patientinnen und Patienten mit bestätigtem Schub)

Wirkstoff	Begründung
Dimethylfumarat	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.
Natalizumab	Es wurden keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien identifiziert.
Ocrelizumab	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen Eskalationstherapien zeigen sich für den Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe (Patientinnen und Patienten mit bestätigtem Schub) nur für den direkten Vergleich von Ofatumumab gegenüber Teriflunomid. Dabei zeigt sich ein Vorteil von Ofatumumab.

Anhand der vorliegenden Daten ist ein höherer Nutzen eines Wirkstoffs gegenüber anderen Eskalationstherapien aus indirekten Vergleichen nicht nachweisbar. Dies ist jedoch nicht gleichbedeutend mit dem Nachweis einer Gleichwertigkeit der verglichenen Therapien. Die vorliegenden Daten aus indirekten Vergleichen sind nicht geeignet, um einen Vorteil oder Nachteil einzelner Therapien ausschließen zu können. Dies ist insbesondere auf die unzureichende Datenlage für die indirekten Vergleiche im vorliegenden Studienpool zurückzuführen. Darüber hinaus liegen häufig unpräzise Effektschätzungen vor. Zudem sind in indirekten Vergleichen die eingehenden Wirkstoffe und Brückenkomparatoren nicht in allen Fällen über mindestens 2 Studien verbunden, sondern zum Teil nur über 1 Studie mit hohem Verzerrungspotenzial. Für diese indirekten Vergleiche liegt damit keine ausreichende Ergebnissicherheit vor, sodass sich aus den verfügbaren Daten kein Anhaltspunkt, beispielsweise für einen höheren Nutzen, ableiten lässt.

Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe (Patientinnen und Patienten mit bestätigtem Schub) auf Basis eines Direktvergleichs im Studienpool ein Hinweis auf einen höheren Nutzen von Ofatumumab gegenüber Teriflunomid.

Die tabellarische Darstellung der Beleglage ist Abschnitt A3.2.16 zu entnehmen.

A3.2.7 Endpunkt bestätigte Behinderungsprogression (Bestätigung nach mindestens 24 Wochen) anhand der EDSS

Die Ergebnisse zum Endpunkt bestätigte Behinderungsprogression aus den einzelnen Studien sind in Abschnitt A9.3.5 dargestellt. Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Studien befinden sich in Abschnitt A9.3.5.3.

Der Studienpool für den Endpunkt bestätigte Behinderungsprogression umfasst 7 der 10 zu bewertenden Wirkstoffe. Für Natalizumab wurden keine relevanten Studien identifiziert und für Dimethylfumarat und Ocrelizumab wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation der vorliegenden Bewertung übermittelt. Aus 10 Studien zu den weiteren Wirkstoffen liegen damit Daten für den Endpunkt vor, darunter 3 Studien mit direktem Vergleich zwischen Eskalationstherapien (siehe Tabelle 17). Die Studie CLARITY wurde allerdings nicht in die Auswertung einbezogen, da auf Basis der vorliegenden Daten (keine Ereignisse im Interventionsarm und wenige Ereignisse im Placeboarm) ein Hazard Ratio (HR) nicht berechnet werden konnte. Die Berechnung der NMA unter Verwendung eines relativen Risikos (RR) als Annäherung wäre in dieser Datensituation mit zusätzlicher Unsicherheit behaftet. Zum Vergleich Cladribin vs. Placebo liegen damit keine Ergebnisse vor. In den Analysen für den Endpunkt bestätigte Behinderungsprogression können daher Ergebnisse zu 6 der 10 zu bewertenden Wirkstoffe aus 9 Studien berücksichtigt werden.

Für alle 9 Studien wurden Ergebnisse zu Woche 108 bzw. zu Monat 24 berichtet. Die Zeiträume werden als ausreichend ähnlich angesehen, um gemeinsam betrachtet zu werden.

A3.2.7.1 Überprüfung der methodischen Voraussetzungen für die NMA

Prüfung der Homogenitätsannahme auf Basis von paarweisen Metaanalysen

Für den Endpunkt bestätigte Behinderungsprogression liegen für die Vergleiche Fingolimod vs. Placebo, Teriflunomid vs. Placebo und Ofatumumab vs. Teriflunomid jeweils 2 Studien vor. Hier zeigt sich jeweils keine bedeutsame Heterogenität zwischen den Teilpopulationen (siehe Tabelle 19). Für alle anderen Vergleiche liegt jeweils nur 1 Studie vor, sodass die Prüfung der Homogenitätsannahme für den paarweisen Vergleich in diesen Fällen entfällt.

Prüfung der Konsistenzannahme im Studienpool

Die Überprüfung der Konsistenzannahme ist auf Basis des vorliegenden Studienpools für keinen der Vergleiche von Eskalationstherapien möglich (siehe Abschnitt A3.2.3). Daher kann auf Basis von indirekten Vergleichen in der vorliegenden Datensituation maximal eine geringe qualitative Ergebnissicherheit erreicht werden.

A3.2.7.2 Verzerrungspotenzial und Konsequenzen für Beleglage

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für den Endpunkt bestätigte Behinderungsprogression wurde für alle eingeschlossenen Studien außer RADIANCE B als hoch bewertet (siehe Tabelle 62 in Abschnitt A9.3.5.1). Bei einer Datenkonstellation für einen indirekten Vergleich mit nur 1 Studie für mindestens 1 der beiden Wirkstoffe des Vergleichs der Eskalationstherapien kann kein Anhaltspunkt abgeleitet werden, wenn für diese 1 Studie ein hohes Verzerrungspotenzial vorliegt. Daher können in der vorliegenden Situation aus indirekten Vergleichen nur dann Anhaltspunkte abgeleitet werden, wenn alle eingehenden Wirkstoffe und Brückenkompaktoren über mindestens 2 Studien verbunden sind (zur vorliegenden Datensituation siehe Abbildung 7).

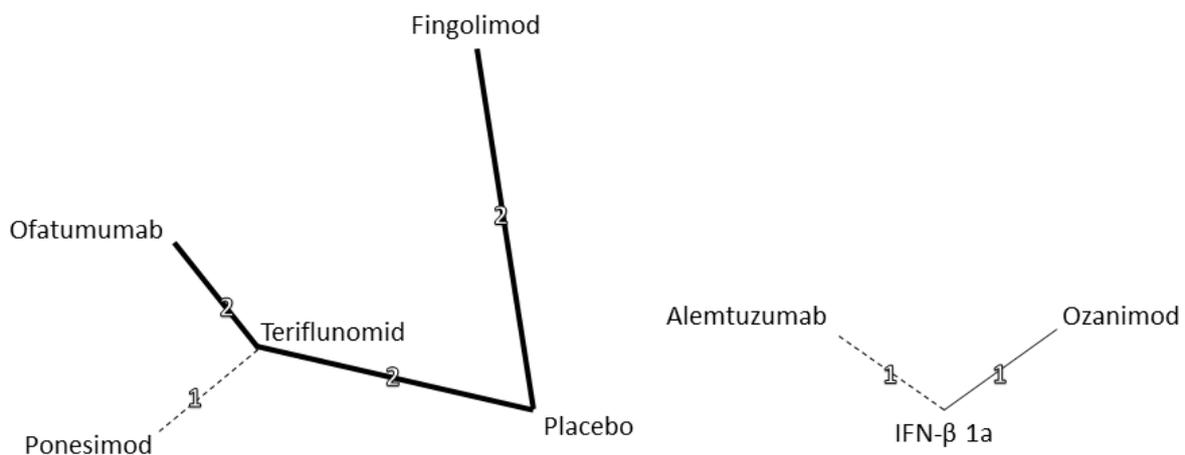
A3.2.7.3 Analysen für den Endpunkt bestätigte Behinderungsprogression (Bestätigung nach mindestens 24 Wochen) anhand der EDSS

Tabelle 28 zeigt die Anzahl der Studien sowie der jeweils mit der Prüfintervention behandelten Patientinnen und Patienten, die für die Analyse des Endpunkts zur Verfügung stehen.

Tabelle 28: Anzahl verfügbarer Studien sowie mit der Prüfintervention behandelte Patientinnen und Patienten für die Analysen, Endpunkt bestätigte Behinderungsprogression (Bestätigung nach mindestens 24 Wochen) anhand der EDSS

Vergleich	Anzahl Studien	N (Prüfintervention)
Eskalationstherapie vs. IFN-β 1a		
Alemtuzumab	1	363
Ozanimod	1	17
Eskalationstherapie vs. Placebo		
Fingolimod	2	109
Teriflunomid	2	105
Direktvergleiche		
Ofatumumab vs. Teriflunomid	2	Ofatumumab: 256 Teriflunomid: 269
Ponesimod vs. Teriflunomid	1	Ponesimod: 33 Teriflunomid: 45
IFN: Interferon; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Auswertung; vs.: versus		

Abbildung 7 zeigt grafisch die Datenlage für den Endpunkt bestätigte Behinderungsprogression.



Gestrichelte Linien zeigen Vergleiche, für die nur 1 Studie mit hohem Verzerrungspotenzial der Ergebnisse vorliegt; für indirekte Vergleiche von Eskalationstherapien, die solche Vergleiche umfassen, können keine Aussagen zur Beleglage abgeleitet werden.

IFN: Interferon

Abbildung 7: grafische Darstellung der Datenlage, Endpunkt bestätigte Behinderungsprogression (Bestätigung nach mindestens 24 Wochen) anhand der EDSS

Der finale Studienpool für den Endpunkt schließt 3 Studien mit einem direkten Vergleich von Eskalationstherapien ein, und zwar für die Vergleiche Ofatumumab vs. Teriflunomid und Ponesimod vs. Teriflunomid. Damit ist Teriflunomid sowohl mit diesen beiden Wirkstoffen als auch über den Brückenkomparator Placebo mit 1 weiteren Eskalationstherapie, Fingolimod, verbunden. Es liegt keine Studie vor, die den Vergleich von Alemtuzumab und Ozanimod über den Brückenkomparator IFN-β 1a mit dem Netzwerk verbindet, das die placebokontrollierten und die direkt vergleichenden Studien umfasst. Damit ergibt sich innerhalb des Studienpools einerseits ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher von Alemtuzumab und Ozanimod über den Brückenkomparator IFN-β 1a und andererseits eine NMA zu den placebokontrollierten und den direkt vergleichenden Studien.

Tabelle 29 zeigt die Ergebnisse aus der NMA zum Endpunkt bestätigte Behinderungsprogression. Tabelle 30 zeigt die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs von Alemtuzumab und Ozanimod über den Brückenkomparator IFN-β 1a nach Bucher. In Tabelle 31 sind alle vom Auftrag der Nutzenbewertung umfassten Wirkstoffe aufgeführt, für die keine Daten zum Endpunkt bestätigte Behinderungsprogression in die Analysen eingehen.

Tabelle 29: Ergebnisse der NMA, Endpunkt bestätigte Behinderungsprogression (Bestätigung nach mindestens 24 Wochen) anhand der EDSS

Vergleiche ^a	Direktvergleich HR [95 %-KI]	NMA HR [95 %-KI]
Fingolimod vs.		
Ofatumumab	– ^b	2,09 [0,44; 10,00]
Ponesimod	– ^b	5,88 [0,45; 77,72]
Teriflunomid	– ^b	0,98 [0,25; 3,88]
Ofatumumab vs.		
Fingolimod	– ^b	0,48 [0,10; 2,28]
Ponesimod	– ^b	2,81 [0,28; 28,16]
Teriflunomid	0,48 [0,27; 0,84]	0,47 [0,22; 0,98]
Ponesimod vs.		
Fingolimod	– ^b	0,17 [0,01; 2,24]
Ofatumumab	– ^b	0,36 [0,04; 3,56]
Teriflunomid	0,17 [0,02; 1,34]	0,17 [0,02; 1,47]
Teriflunomid vs.		
Fingolimod	– ^b	1,02 [0,26; 4,06]
Ofatumumab	2,08 [1,18; 3,64]	2,14 [1,02; 4,49]
Ponesimod	6,02 [0,75; 47,62]	6,02 [0,68; 53,39]
a. Effekte werden für beide Richtungen angegeben und sind daher doppelt aufgeführt. b. Vergleich liegt nicht vor EDSS: Expanded Disability Status Scale; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; vs.: versus		

Tabelle 30: Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher mit Brückenkomparator IFN-β 1a, Endpunkt bestätigte Behinderungsprogression (Bestätigung nach mindestens 24 Wochen) anhand der EDSS

Vergleiche ^a	Indirekter Vergleich, RR [95 %-KI] ^b
Alemtuzumab vs.	
Ozanimod	0,10 [0,005; 1,96]
Ozanimod vs.	
Alemtuzumab	10,20 [0,51; 204]
a. Effekte werden für beide Richtungen angegeben und sind daher doppelt aufgeführt. b. Für die Studie RADIANCE B (Vergleich Ozanimod vs. IFN-β 1a) lag kein HR vor. Stattdessen wurde das RR in der Berechnung des indirekten Vergleichs verwendet. EDSS: Expanded Disability Status Scale; HR: Hazard Ratio; IFN: Interferon; KI: Konfidenzintervall; RR: relatives Risiko; vs.: versus	

Tabelle 31: Wirkstoffe ohne verwertbare Daten für den Endpunkt bestätigte Behinderungsprogression (Bestätigung nach mindestens 24 Wochen) anhand der EDSS

Wirkstoff	Begründung
Cladribin	Aus der relevanten Studie liegen keine verwertbaren Daten für die Analyse vor.
Dimethylfumarat	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.
Natalizumab	Es wurden keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien identifiziert.
Ocrelizumab	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.
EDSS: Expanded Disability Status Scale	

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen Eskalationstherapien zeigen sich für den Endpunkt bestätigte Behinderungsprogression nur für den direkten Vergleich von Ofatumumab gegenüber Teriflunomid. Dabei zeigt sich ein Vorteil von Ofatumumab.

Anhand der vorliegenden Daten ist ein höherer Nutzen eines Wirkstoffs gegenüber anderen Eskalationstherapien aus indirekten Vergleichen nicht nachweisbar. Dies ist jedoch nicht gleichbedeutend mit dem Nachweis einer Gleichwertigkeit der verglichenen Therapien. Die vorliegenden Daten aus indirekten Vergleichen sind nicht geeignet, um einen Vorteil oder Nachteil einzelner Therapien ausschließen zu können. Dies ist insbesondere auf die unzureichende Datenlage für die indirekten Vergleiche im vorliegenden Studienpool zurückzuführen. Darüber hinaus liegen häufig unpräzise Effektschätzungen vor. Zudem sind in indirekten Vergleichen die eingehenden Wirkstoffe und Brückenkomparatoren nicht in allen Fällen über mindestens 2 Studien verbunden, sondern zum Teil nur über 1 Studie mit hohem Verzerrungspotenzial. Für diese indirekten Vergleiche liegt damit keine ausreichende Ergebnissicherheit vor, sodass sich aus den verfügbaren Daten kein Anhaltspunkt, beispielsweise für einen höheren Nutzen, ableiten lässt.

Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt bestätigte Behinderungsprogression anhand der EDSS auf Basis eines Direktvergleichs im Studienpool ein Hinweis auf einen höheren Nutzen von Ofatumumab gegenüber Teriflunomid.

Die tabellarische Darstellung der Beleglage ist Abschnitt A3.2.16 zu entnehmen.

A3.2.8 Endpunkt Schweregrad der Behinderung anhand des MSFC einschließlich Endpunkt Gehfähigkeit anhand des T25FW

Die Ergebnisse zum Endpunkt Schweregrad der Behinderung anhand des MSFC aus den einzelnen Studien sind in Abschnitt A9.3.6 dargestellt. Darüber hinaus finden sich in diesem Abschnitt auch die Ergebnisse zu den in den MSFC eingehenden Einzelkomponenten 9-Hole Peg Test (9-HPT) zur Untersuchung der Funktion der oberen Extremitäten und dem Paced Auditory Serial Addition Test 3 (PASAT-3) bzw. dem Symbol Digit Modalities Test (SDMT) zur Untersuchung der Kognition. Weiterhin geht in den MSFC auch der Timed 25-Foot Walk Test

(T25FW) zur Untersuchung der Gehfähigkeit ein, der für die vorliegende Bewertung als separater Endpunkt herangezogen wird. Die Ergebnisse für den Endpunkt Gehfähigkeit anhand des T25FW aus den einzelnen Studien sind in Abschnitt A9.3.7 dargestellt.

Aufgrund der gemeinsamen Erhebung im Rahmen des MSFC werden die Analysen zu den Endpunkten Schweregrad der Behinderung anhand des MSFC und Gehfähigkeit (anhand des T25FW) im vorliegenden Abschnitt gemeinsam dargestellt. Zur Information werden zusätzlich auch die Ergebnisse der weiteren in den MSFC eingehenden Einzelkomponenten 9-HPT und PASAT-3 bzw. SDMT im vorliegenden Abschnitt ergänzend dargestellt.

Zu den Einzelkomponenten des MSFC liegen für alle Studien abgesehen von der Studie zu Alemtuzumab Rohwerte vor. Für die Studie CARE-MS II wurden dagegen Auswertungen zu z-Scores der Einzelkomponenten übermittelt. Um einen indirekten Vergleich mit Ozanimod auf Basis der Studien CARE-MS II und RADIANCE B zu ermöglichen, wurden für die z-Scores bzw. Rohwerte dieser Studien jeweils standardisierte Mittelwertdifferenzen (SMD) in Form von Hedges' g berechnet. Für die Komponenten 9-HPT und T25FW sind die Effektrichtungen aus z-Scores und Rohwerten entgegengesetzt. Daher wurden für die Berechnung des indirekten Vergleichs die SMDs für jeweils 1 Studie entsprechend angepasst, sodass höhere Werte bzw. positive Veränderungen eine Verbesserung der jeweiligen Symptomatik repräsentieren.

Der Studienpool für die Endpunkte Schweregrad der Behinderung anhand des MSFC und Gehfähigkeit umfasst 6 der 10 zu untersuchenden Wirkstoffe. Für Natalizumab wurden keine relevanten Studien identifiziert und für Dimethylfumarat und Ocrelizumab wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt. Für Cladribin wurden in der vorliegenden placebokontrollierten Studie keine Daten für die Endpunkte erhoben. Aus 7 Studien zu den weiteren Wirkstoffen liegen damit Daten für den MSFC vor, darunter 3 Studien mit direktem Vergleich zwischen Eskalationstherapien (siehe Tabelle 17). Für den Vergleich Teriflunomid vs. Placebo wurden keine Daten übermittelt. Für Teriflunomid liegen daher ausschließlich Daten aus direkten Vergleichen mit Ofatumumab und Ponesimod vor. Da weder für den Vergleich Cladribin vs. Placebo noch für den Vergleich Teriflunomid vs. Placebo Auswertungen zur Verfügung stehen, liegt der Brückenkompator Placebo im Studienpool für diese Endpunkte ausschließlich in den Studien zum Wirkstoff Fingolimod vor. Damit ist für Fingolimod kein Vergleich mit anderen Eskalationstherapien möglich, und die 2 placebokontrollierten Studien zu diesem Wirkstoff können in den Analysen nicht berücksichtigt werden. In den Analysen für die Endpunkte Schweregrad der Behinderung anhand des MSFC und Gehfähigkeit können daher Ergebnisse zu 5 der 10 zu bewertenden Wirkstoffe aus 5 Studien berücksichtigt werden. Eine NMA ist auf Basis des Studienpools für diese Endpunkte nicht möglich. Stattdessen ergeben sich im Studienpool 2 separate adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher (zur vorliegenden Datensituation siehe Abbildung 8).

Für alle 5 Studien wurden Ergebnisse zu Woche 108 bzw. zu Monat 24 berichtet. Die Zeiträume werden als ausreichend ähnlich angesehen, um gemeinsam betrachtet zu werden.

Prüfung der Homogenitätsannahme auf Basis von paarweisen Metaanalysen

Für die Endpunkte Schweregrad der Behinderung anhand des MSFC und Gehfähigkeit liegen für den Vergleich Ofatumumab vs. Teriflunomid 2 Studien vor. Hier zeigt sich keine bedeutsame Heterogenität zwischen den Teilpopulationen (siehe Tabelle 19). Für alle anderen Vergleiche liegt jeweils nur 1 Studie vor, sodass die Prüfung der Homogenitätsannahme für den paarweisen Vergleich in diesen Fällen entfällt.

Prüfung der Konsistenzannahme im Studienpool

Die Überprüfung der Konsistenzannahme ist auf Basis des vorliegenden Studienpools für keinen der Vergleiche von Eskalationstherapien möglich (siehe Abschnitt A3.2.3). Daher kann auf Basis von indirekten Vergleichen in der vorliegenden Datensituation maximal eine geringe qualitative Ergebnissicherheit erreicht werden.

A3.2.8.1 Verzerrungspotenzial und Konsequenzen für Beleglage

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Schweregrad der Behinderung und Gehfähigkeit wurde für die Studie OPTIMUM als niedrig, für alle anderen Studien als hoch bewertet (siehe Tabelle 64 in Abschnitt A9.3.6.1). Bei einer Datenkonstellation für einen indirekten Vergleich mit nur 1 Studie für mindestens 1 der beiden Wirkstoffe des Vergleichs der Eskalationstherapien kann kein Anhaltspunkt abgeleitet werden, wenn für diese 1 Studie ein hohes Verzerrungspotenzial vorliegt. Dies betrifft in der vorliegenden Datensituation einen der beiden möglichen adjustierten indirekten Vergleiche nach Bucher im Studienpool (Alemtuzumab vs. Ozanimod, zur vorliegenden Datensituation siehe Abbildung 8).

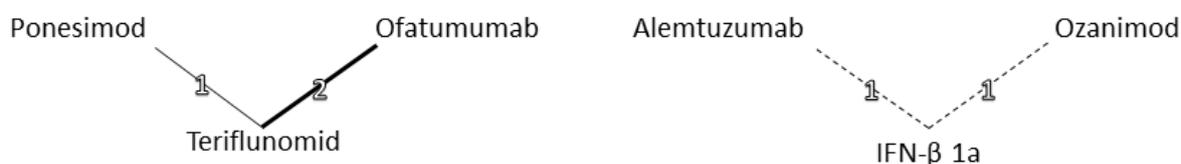
A3.2.8.2 Analysen für die Endpunkte Schweregrad der Behinderung anhand des MSFC sowie Gehfähigkeit anhand des T25FW

Tabelle 32 zeigt die Anzahl der Studien sowie der jeweils mit der Prüflintervention behandelten Patientinnen und Patienten, die für die Analyse dieser Endpunkte zur Verfügung stehen.

Tabelle 32: Anzahl verfügbarer Studien sowie mit der Prüfindervention behandelte Patientinnen und Patienten für die Analysen, Endpunkte Schweregrad der Behinderung anhand des MSFC sowie Gehfähigkeit anhand des T25FW

Vergleich	Anzahl Studien	N (Prüfintervention)
Eskalationstherapie vs. IFN-β 1a		
Alemtuzumab	1	341
Ozanimod	1	Endpunkt Schweregrad der Behinderung: 17 Endpunkt Gehfähigkeit: 15
Direktvergleiche		
Ofatumumab vs. Teriflunomid	2	Endpunkt Schweregrad der Behinderung: Ofatumumab: 108 ^a Teriflunomid: 103 ^a Endpunkt Gehfähigkeit: Ofatumumab: 111 ^a Teriflunomid: 104 ^a
Ponesimod vs. Teriflunomid	1	Ponesimod: 33 Teriflunomid: 45
a. Anzahl der zu Monat 24 in die Analyse eingehenden Patientinnen und Patienten; zu Monat 18 gingen > 80 % der Patientinnen und Patienten in die Analyse ein (siehe Tabelle 65 und Tabelle 68). IFN: Interferon; MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Auswertung; T25FW: Timed 25-Foot Walk Test; vs.: versus		

Abbildung 8 zeigt grafisch die Datenlage für die Endpunkte Schweregrad der Behinderung anhand des MSFC sowie Gehfähigkeit anhand des T25FW.



Gestrichelte Linien zeigen Vergleiche, für die nur 1 Studie mit hohem Verzerrungspotenzial der Ergebnisse vorliegt; für indirekte Vergleiche von Eskalationstherapien, die solche Vergleiche umfassen, können keine Aussagen zur Beleglage abgeleitet werden.

IFN: Interferon; MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite; T25FW: Timed 25-Foot Walk Test

Abbildung 8: grafische Darstellung der Datenlage, Endpunkt Schweregrad der Behinderung anhand des MSFC sowie Gehfähigkeit anhand des T25FW

Wie bereits oben beschrieben, ergeben sich im finalen Studienpool für die Endpunkte Schweregrad der Behinderung und Gehfähigkeit 2 adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher. Einerseits ergibt sich die Möglichkeit über die direkt vergleichenden Studien von Ofatumumab und Ponesimod jeweils mit Teriflunomid, wobei Teriflunomid als Brückenkompator dient. Andererseits ergibt sich ein Vergleich von Alemtuzumab und Ozanimod über den Brückenkompator IFN- β 1a. Darüber hinaus erlauben die direkt vergleichenden Studien Aussagen zu den Vergleichen von Ofatumumab und Ponesimod jeweils gegenüber Teriflunomid.

Tabelle 33 zeigt die Ergebnisse zum Endpunkt Schweregrad der Behinderung anhand des MSFC. Tabelle 34 zeigt die Ergebnisse zum Endpunkt Gehfähigkeit anhand des T25FW. Die Ergebnisse zu 9-HPT und PASAT-3 / SDMT, die neben dem T25FW in den MSFC eingehen, sind ergänzend in Tabelle 35 und Tabelle 36 dargestellt.

In Tabelle 37 sind alle vom Auftrag der Nutzenbewertung umfassten Wirkstoffe aufgeführt, für die keine Daten zu den Endpunkten Schweregrad der Behinderung und Gehfähigkeit in die Analysen eingehen.

Tabelle 33: Ergebnisse der adjustierten indirekten Vergleiche nach Bucher sowie der Direktvergleiche, Endpunkt Schweregrad der Behinderung anhand des MSFC (MSFC-z-Score)

Vergleiche ^a	Direktvergleich, MD [95 %-KI]	Indirekter Vergleich, MD [95 %-KI]
Alemtuzumab vs.		
Ozanimod	– ^b	0,18 [–0,09; 0,45]
Ofatumumab vs.		
Ponesimod	– ^b	–0,13 [–0,29; 0,03]
Teriflunomid	–0,01 [–0,10; 0,07]	– ^b
Ozanimod vs.		
Alemtuzumab	– ^b	–0,18 [–0,45; 0,09]
Ponesimod vs.		
Ofatumumab	– ^b	0,13 [–0,03; 0,29]
Teriflunomid	0,12 [–0,02; 0,25]	– ^b
Teriflunomid vs.		
Ofatumumab	0,01 [–0,07; 0,10]	– ^b
Ponesimod	–0,12; [–0,25; 0,02]	– ^b
a. Effekte werden für beide Richtungen angegeben und sind daher doppelt aufgeführt. b. Vergleich liegt nicht vor.		
KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite; vs.: versus		

Tabelle 34: Ergebnisse der adjustierten indirekten Vergleiche nach Bucher sowie der Direktvergleiche, Endpunkt Gehfähigkeit (T25FW des MSFC)

Vergleiche ^a	Direktvergleich, MD [95 %-KI]	Indirekter Vergleich, Effektschätzung [95 %-KI]
Alemtuzumab vs.		
Ozanimod	– ^b	SMD: –0,07 [–0,81; 0,66]
Ofatumumab vs.		
Ponesimod	– ^b	MD: 1,03 [–0,22; 2,28]
Teriflunomid	0,57 [–0,35; 1,48]	– ^b
Ozanimod vs.		
Alemtuzumab	– ^b	SMD: 0,07 [–0,66; 0,81]
Ponesimod vs.		
Ofatumumab	– ^b	MD: –1,03 [–2,28; 0,22]
Teriflunomid	–0,46 [–1,31; 0,40]	– ^b
Teriflunomid vs.		
Ofatumumab	–0,57 [–1,48; 0,35]	– ^b
Ponesimod	0,46 [–0,40; 1,31]	– ^b
<p>a. Effekte werden für beide Richtungen angegeben und sind daher doppelt aufgeführt. b. Vergleich liegt nicht vor.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; T25FW: Timed 25-Foot Walk Test; vs.: versus</p>		

Tabelle 35: Ergebnisse der adjustierten indirekten Vergleiche nach Bucher sowie der Direktvergleiche, Endpunkt Schweregrad der Behinderung anhand des MSFC (9-HPT), ergänzende Darstellung

Vergleiche ^a	Direktvergleich, MD [95 %-KI]	Indirekter Vergleich, Effektschätzung [95 %-KI]
Alemtuzumab vs.		
Ozanimod	– ^b	SMD: 0,28 [–0,44; 1,02]
Ofatumumab vs.		
Ponesimod	– ^b	MD: 0,45 [–1,19; 2,09]
Teriflunomid	–0,79 [–2,10; 0,25] ^c	– ^b
Ozanimod vs.		
Alemtuzumab	– ^b	SMD: –0,28 [–1,02; 0,44]
Ponesimod vs.		
Ofatumumab	– ^b	MD: –0,45 [–2,09; 1,19]
Teriflunomid	–1,24 [–2,38; –0,10] Hedges' g: –0,15 [–0,60; 0,30]	– ^b
Teriflunomid vs.		
Ofatumumab	0,79 [–0,25; 2,10] ^c	– ^b
Ponesimod	1,24 [0,10; 2,38] Hedges' g: 0,15 [–0,30; 0,60]	– ^b
<p>a. Effekte werden für beide Richtungen angegeben und sind daher doppelt aufgeführt. b. Vergleich liegt nicht vor. c. Ergebnis der Prüfung der Homogenitätsannahme: p = 0,319</p> <p>9-HPT: 9-Hole Peg Test; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; vs.: versus</p>		

Tabelle 36: Ergebnisse der adjustierten indirekten Vergleiche nach Bucher sowie der Direktvergleiche, Endpunkt Schweregrad der Behinderung anhand des MSFC (PASAT-3 / SDMT), ergänzende Darstellung

Vergleiche ^a	Direktvergleich, MD [95 %-KI]	Indirekter Vergleich, Effektschätzung [95 %-KI]
Alemtuzumab vs.		
Ozanimod	– ^b	SMD: 0,27 [–0,46; 1,00]
Ofatumumab vs.		
Ponesimod	– ^b	MD: –0,76 [–3,74; 2,22]
Teriflunomid	–0,14 [–2,13; 1,85] ^c	– ^b
Ozanimod vs.		
Alemtuzumab	– ^b	SMD: –0,27 [–1,00; 0,46]
Ponesimod vs.		
Ofatumumab	– ^b	MD: 0,76 [–2,22; 3,74]
Teriflunomid	0,62 [–1,60; 2,83]	– ^b
Teriflunomid vs.		
Ofatumumab	0,14 [–1,85; 2,13] ^c	– ^b
Ponesimod	–0,62 [–2,83; 1,60]	– ^b
<p>a. Effekte werden für beide Richtungen angegeben und sind daher doppelt aufgeführt. b. Vergleich liegt nicht vor. c. Ergebnis der Prüfung der Homogenitätsannahme: $p = 0,057$</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite; PASAT-3: Paced Visual Serial Addition Test 3; SDMT: Symbol Digit Modalities Test; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; vs.: versus</p>		

Tabelle 37: Wirkstoffe ohne verwertbare Daten für die Endpunkte Schweregrad der Behinderung anhand des MSFC und Gehfähigkeit (T25FW)

Wirkstoff	Begründung
Cladribin	Die Endpunkte wurden in der relevanten Studie nicht erhoben.
Dimethylfumarat	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.
Fingolimod	Ein Vergleich mit anderen Wirkstoffen ist auf Basis der vorliegenden Daten nicht möglich.
Natalizumab	Es wurden keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien identifiziert.
Ocrelizumab	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.
MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite; T25FW: Timed 25-Foot Walk Test; vs.: versus	

Für die Endpunkte Schweregrad der Behinderung anhand des MSFC und Gehfähigkeit (T25FW) zeigen sich weder aus direkten noch aus indirekten Vergleichen der Eskalationstherapien statistisch signifikante Unterschiede. Für die ergänzend dargestellten in den MSFC eingehenden Komponenten zur Funktion der oberen Extremitäten (9-HPT) bzw. zur Kognition

(PASAT-3 bzw. SDMT) zeigt sich zwar ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ponesimod gegenüber Teriflunomid im 9-HPT, allerdings liegt das 95 %-KI für Hedges' g nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von $-0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass dieser Effekt relevant ist. Dies ist jedoch nicht gleichbedeutend mit dem Nachweis einer Gleichwertigkeit der verglichenen Therapien. Insbesondere die vorliegenden Daten aus indirekten Vergleichen sind nicht geeignet, um einen Vorteil oder Nachteil einzelner Therapien ausschließen zu können. Dies ist insbesondere auf die unzureichende Datenlage für die indirekten Vergleiche im vorliegenden Studienpool zurückzuführen. Darüber hinaus liegen häufig unpräzise Effektschätzungen vor. Zudem sind in indirekten Vergleichen die eingehenden Wirkstoffe und Brückenkomparatoren nicht in allen Fällen über mindestens 2 Studien verbunden, sondern zum Teil nur über 1 Studie mit hohem Verzerrungspotenzial. Für diese indirekten Vergleiche liegt damit keine ausreichende Ergebnissicherheit vor, sodass sich aus den verfügbaren Daten kein Anhaltspunkt, beispielsweise für einen höheren Nutzen, ableiten lässt.

Insgesamt zeigt sich auf Basis der Analysen bei beiden Endpunkten für keinen der untersuchten Wirkstoffe ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen gegenüber anderen Eskalationstherapien.

Die tabellarische Darstellung der Beleglage ist Abschnitt A3.2.16 zu entnehmen.

A3.2.9 Endpunkt Sehstörungen

Die Ergebnisse zum Endpunkt Sehstörungen aus den einzelnen Studien sind in Abschnitt A9.3.8 dargestellt.

Ergebnisse liegen nur für die Studien FREEDOMS, FREEDOMS II (jeweils Vergleich von Fingolimod vs. Placebo) und RADIANCE B (Vergleich von Ozanimod vs. IFN- β 1a) vor. In den Studien FREEDOMS und FREEDOMS II wurde eine ausgeprägte Sehstörung definiert als eine Sehschärfe (dezimal) von $\leq 0,2$ ($\log\text{MAR} \geq 0,7$) in mindestens einem Auge. In der Studie RADIANCE B wurde die Sehschärfe anhand des Low Contrast Letter Acuity Test (LCLA) erhoben und als mittlere Veränderung gegenüber Studienbeginn ausgewertet. Für Natalizumab wurden keine relevanten Studien identifiziert, und für Dimethylfumarat und Ocrelizumab wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation der vorliegenden Bewertung übermittelt. In den Studien zu Cladribin, Teriflunomid, Ofatumumab und Ponesimod wurde der Endpunkt nicht erhoben. Für den Wirkstoff Alemtuzumab hat der Hersteller für diesen Endpunkt keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt, obwohl in der Studie CARE-MS II die Sehschärfe anhand von Sloan-Charts ermittelt wurde.

Die Wirkstoffe Fingolimod und Ozanimod können mangels eines geeigneten Brückenkomparators in den eingeschlossenen Studien nicht miteinander verglichen werden. Bei Vorliegen von Ergebnissen zu Dimethylfumarat wäre ggf. ein adjustierter indirekter

Vergleich von Dimethylfumarat und Fingolimod über den Brückenkomparator Placebo möglich gewesen, bei Vorliegen von Ergebnissen zu Alemtuzumab ggf. ein adjustierter indirekter Vergleich von Alemtuzumab und Ozanimod über den Brückenkomparator IFN- β 1a. Voraussetzung wäre jedoch in beiden Fällen, dass die zur Erhebung des Endpunkts verwendeten Instrumente ausreichend ähnlich für einen Vergleich sind und die Studien auf jeder Seite des indirekten Vergleichs eine ausreichende Ergebnissicherheit aufweisen. Zudem müssten Operationalisierung und Auswertungsart eine gemeinsame Analyse erlauben.

A3.2.10 Endpunkt Fatigue

Die Ergebnisse zum Endpunkt Fatigue aus den einzelnen Studien sind in Abschnitt A9.3.9 dargestellt.

Ergebnisse liegen nur für die Studie OPTIMUM (Direktvergleich von Ponesimod vs. Teriflunomid) vor. In den Studien zu Alemtuzumab, Cladribin, Dimethylfumarat, Fingolimod, Ofatumumab und Ozanimod wurde der Endpunkt nicht erhoben. In den Studien zum Vergleich von Teriflunomid mit Placebo sind die Daten zum Endpunkt nicht verwertbar. Für Natalizumab wurden keine relevanten Studien identifiziert. Zum Wirkstoff Ocrelizumab hat der Hersteller keine Daten für die relevante Teilpopulation der vorliegenden Bewertung übermittelt. Allerdings wäre auch bei Vorliegen von Ergebnissen zum Wirkstoff Ocrelizumab kein Vergleich mit Ponesimod oder Teriflunomid möglich, da in den Studien OPERA I und II Ocrelizumab mit IFN- β 1a verglichen wurde. Damit liegt für den Vergleich mit Ponesimod oder Teriflunomid im vorliegenden Studienpool kein geeigneter Brückenkomparator vor.

Für den Direktvergleich von Ponesimod mit Teriflunomid liegen aus der Studie OPTIMUM Ergebnisse zum Endpunkt Fatigue anhand des Patient Global Impression of Severity (PGI-S) vor. Allerdings wurden vom Hersteller ausschließlich Auswertungen auf Basis von Mittelwertdifferenzen übermittelt. Auswertungen zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verbesserung bzw. Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite gemäß Datenanfrage wurden vom Hersteller nicht übermittelt. In den übermittelten Auswertungen zeigt sich zwar ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen, allerdings liegt das 95 %-KI für Hedges' g nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von $-0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist (siehe Tabelle 71).

In der Studie OPTIMUM wurde Fatigue außerdem über den Fragebogen Fatigue Symptoms and Impacts Questionnaire – Relapsing Multiple Sclerosis (FSIQ-RMS) erhoben. Wie bereits im Rahmen der frühen Nutzenbewertung zu Ponesimod beschrieben, liegen für den FSIQ-RMS aufgrund von Problemen bei der Erhebung des Fragebogens im Rahmen der Studie OPTIMUM jedoch keine verwertbaren Daten vor [296]. Der FSIQ-RMS wird für die vorliegende Bewertung daher nicht herangezogen.

A3.2.11 Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität aus den einzelnen Studien sind in Abschnitt A9.3.10 dargestellt.

Der Studienpool für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität umfasst 4 der 10 zu bewertenden Wirkstoffe. Für Natalizumab wurden keine relevanten Studien identifiziert. Für Dimethylfumarat, Fingolimod und Ocrelizumab wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt. Für Cladribin wurden ebenfalls keine Auswertungen zur relevanten Teilpopulation übermittelt, da nach Angaben des Herstellers die Instrumente zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erst nach Inkrafttreten von Amendment 6 des Studienprotokolls verwendet wurden und daher für <15 % der Studienpopulation Daten zu Studienbeginn vorliegen. Für Ofatumumab wurde der Endpunkt in den vorliegenden Studien nicht erhoben. Für den Vergleich von Teriflunomid mit Placebo liegen keine verwertbaren Daten vor, da ein zu hoher Anteil an Patientinnen und Patienten nicht in den Auswertungen der Studien zu diesem Vergleich berücksichtigt wurde. Aus 3 Studien liegen damit Daten für die gesundheitsbezogene Lebensqualität vor, darunter 1 Studie mit direktem Vergleich von 2 Eskalationstherapien (Ponesimod vs. Teriflunomid) und 2 Studien zum indirekten Vergleich von Alemtuzumab mit Ozanimod (siehe Tabelle 17).

Der indirekte Vergleich von Alemtuzumab mit Ozanimod ist auf Basis der vorliegenden Ergebnisse aus den entsprechenden Studien allerdings nicht möglich. In der Studie CARE-MS II zu Alemtuzumab liegen Ergebnisse für den Short Form 36 Health Survey Version 2 (SF-36v2) vor, in der Studie RADIANCE B zu Ozanimod Ergebnisse zum Multiple Sclerosis Quality of Life-54 (MSQOL-54). Der MSQOL-54 wurde auf Basis des SF-36v1 entwickelt, und die Auswertung erfolgt in Form eines psychischen und eines körperlichen Summenscores. Allerdings gehen in die Summenscores des MSQOL-54 die verschiedenen Domänen verglichen mit den Summenscores des SF-36 mit einer anderen Gewichtung ein. Darüber hinaus zeigen sich auch Unterschiede in den jeweils eingehenden Aspekten. So gehen beispielsweise Items, die sich auf die soziale Funktion beziehen, im SF-36 mit hoher Gewichtung in den psychischen Summenscore ein, während diese im MSQOL-54 ausschließlich im körperlichen Summenscore berücksichtigt werden. Inwiefern die Summenscores von SF-36 und MSQOL-54 ausreichend ähnlich für eine gemeinsame Analyse sind, bleibt vor diesem Hintergrund unklar. Für die Studie RADIANCE B zu Ozanimod hat der Hersteller zwar zusätzlich auch Ergebnisse für den SF-36 Version 1 (SF-36v1) übermittelt, die aus den Erhebungen des MSQOL-54 generiert wurden. Allerdings hat der Hersteller bei den Auswertungen des SF-36v1 bei der Bildung der Summenscores keine Transformation der Werte vorgenommen, die gemäß Manual nicht nur für den SF-36v2, sondern auch für den SF-36v1 vorgesehen ist [297]. Unabhängig von der Frage, ob MSQOL-54 und SF-36v2 ausreichend ähnlich für eine gemeinsame Analyse sind, wäre es hier möglich gewesen, Auswertungen zum SF-36v1 gemäß Manual zur Verfügung zu stellen, für die eine gemeinsame Analyse mit dem SF-36v2 möglich gewesen wäre.

Insgesamt können in den Analysen Ergebnisse zu 2 der zu bewertenden Wirkstoffe aus 1 direkt vergleichenden Studie berücksichtigt werden. Prüfungen der Homogenitäts- und Konsistenzannahme entfallen daher.

A3.2.11.1 Verzerrungspotenzial und Konsequenzen für Beleglage

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde für die Teilpopulation der Studie OPTIMUM als hoch bewertet (siehe Tabelle 72 in Abschnitt A9.3.10.1). Daher kann für diesen Vergleich maximal ein Anhaltspunkt abgeleitet werden.

A3.2.11.2 Analysen für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität

Tabelle 38 zeigt die Anzahl der Studien sowie der jeweils mit der Prüfintervention behandelten Patientinnen und Patienten, die für die Analyse des Endpunkts zur Verfügung stehen.

Tabelle 38: Anzahl verfügbarer Studien sowie mit der Prüfintervention behandelte Patientinnen und Patienten für die Analysen, Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität

Vergleich	Anzahl Studien	N (Prüfintervention)
Direktvergleiche		
Ponesimod vs. Teriflunomid	1	Ponesimod: 33 Teriflunomid: 45
IFN: Interferon; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Auswertung		

Abbildung 9 zeigt grafisch die Datenlage für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Ponesimod -----1----- Teriflunomid

Gestrichelte Linien zeigen Vergleiche, für die nur 1 Studie mit hohem Verzerrungspotenzial der Ergebnisse vorliegt

Abbildung 9: grafische Darstellung der Datenlage, Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität

Wie bereits oben beschrieben umfasst der finale Studienpool für den Endpunkt ausschließlich den Direktvergleich der Eskalationstherapien Ponesimod mit Teriflunomid.

Tabelle 39 zeigt die Ergebnisse des direkten Vergleichs aus der Studie OPTIMUM. In Tabelle 40 sind alle vom Auftrag der Nutzenbewertung umfassten Wirkstoffe aufgeführt, für die keine Daten zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität in die Analysen eingehen.

Tabelle 39: Ergebnisse des Direktvergleichs, Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität

Vergleiche ^a Instrument	Direktvergleich RR [95 %-KI]
Ponesimod vs.	
Teriflunomid	
SF-36v2 MCS, Verbesserung um $\geq 10,8$ Punkte	1,58 [0,69; 3,65]
SF-36v2 PCS, Verbesserung um $\geq 10,05$ Punkte	1,93 [0,40; 9,19]
SF-36v2 MCS, Verschlechterung um $\geq 10,8$ Punkte	0,66 [0,23; 1,94]
SF-36v2 PCS, Verschlechterung um $\geq 10,05$ Punkte	0,30 [0,06; 1,41]
Teriflunomid vs.	
Ponesimod	
SF-36v2 MCS, Verbesserung um $\geq 10,8$ Punkte	0,63 [0,27; 1,45]
SF-36v2 PCS, Verbesserung um $\geq 10,05$ Punkte	0,52 [0,11; 2,50]
SF-36v2 MCS, Verschlechterung um $\geq 10,8$ Punkte	1,52 [0,52; 4,35]
SF-36v2 PCS, Verschlechterung um $\geq 10,05$ Punkte	3,33 [0,71; 16,67]
a. Effekte werden für beide Richtungen angegeben und sind daher doppelt aufgeführt. KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; PCS: Physical Component Summary; RR: relatives Risiko; SF-36v2: Short Form 36 Health Survey, Version 2; vs.: versus	

Tabelle 40: Wirkstoffe ohne verwertbare Daten für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität

Wirkstoff	Begründung
Alemtuzumab	Ein Vergleich mit anderen Wirkstoffen ist auf Basis der vorliegenden Auswertungen nicht möglich.
Cladribin	Daten liegen nur für < 15 % der Studienpopulation vor und wurden nach Angaben des Herstellers aus diesem Grund nicht übermittelt.
Dimethylfumarat	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.
Fingolimod	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.
Natalizumab	Es wurden keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien identifiziert.
Ocrelizumab	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.
Ofatumumab	Der Endpunkt wurde in den relevanten Studien nicht erhoben.
Ozanimod	Ein Vergleich mit anderen Wirkstoffen ist auf Basis der vorliegenden Auswertungen nicht möglich.
Teriflunomid	Aus den relevanten Studien liegen keine verwertbaren Daten für die Analyse vor.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede für den Vergleich von Ponesimod mit Teriflunomid. Für andere Vergleiche von Eskalationstherapien liegen keine geeigneten Daten vor.

Insgesamt zeigt sich auf Basis der Analysen für keinen der untersuchten Wirkstoffe ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen gegenüber anderen Eskalationstherapien.

Die tabellarische Darstellung der Beleglage ist Abschnitt A3.2.16 zu entnehmen.

A3.2.12 Endpunkt SUEs

Die Ergebnisse zum Endpunkt SUEs aus den einzelnen Studien sind in Abschnitt A9.3.11 dargestellt.

Der Studienpool für den Endpunkt SUEs umfasst 7 der 10 zu bewertenden Wirkstoffe, da für Natalizumab keine relevanten Studien identifiziert wurden und für Dimethylfumarat und Ocrelizumab keine Daten für die relevante Teilpopulation der vorliegenden Bewertung übermittelt wurden. Aus 10 Studien zu den weiteren Wirkstoffen liegen damit Daten für den Endpunkt vor, darunter 3 Studien mit direktem Vergleich zwischen Eskalationstherapien (siehe Tabelle 17). Die Studie RADIANCE B wurde allerdings nicht in die Auswertung einbezogen, da in der relevanten Teilpopulation keine Ereignisse auftraten. Zum Vergleich Ozanimod vs. IFN- β 1a liegen damit keine Ergebnisse vor. Damit liegt der Brückenkomparator IFN- β 1a im Studienpool für diesen Endpunkt ausschließlich in der Studie zum Wirkstoff Alemtuzumab vor. Für Alemtuzumab ist daher kein Vergleich mit anderen Eskalationstherapien möglich, und die Studie zu diesem Wirkstoff kann in den Analysen nicht berücksichtigt werden. In den Analysen für den Endpunkt SUEs können insgesamt Ergebnisse zu 5 der 10 zu bewertenden Wirkstoffe aus 8 Studien berücksichtigt werden.

Für alle 8 Studien wurden Ergebnisse zu Woche 96, zu Woche 108 bzw. zu Monat 24 berichtet. Die Zeiträume werden als ausreichend ähnlich angesehen, um gemeinsam betrachtet zu werden.

A3.2.12.1 Überprüfung der methodischen Voraussetzungen für die NMA

Prüfung der Homogenitätsannahme auf Basis von paarweisen Metaanalysen

Für den Endpunkt SUEs liegen für die Vergleiche Fingolimod vs. Placebo, Teriflunomid vs. Placebo und Ofatumumab vs. Teriflunomid jeweils 2 Studien vor. Hier zeigt sich jeweils keine bedeutsame Heterogenität zwischen den Teilpopulationen (siehe Tabelle 19). Für alle anderen Vergleiche liegt jeweils nur 1 Studie vor, sodass die Prüfung der Homogenitätsannahme für den paarweisen Vergleich in diesen Fällen entfällt. Für Cladribin kann auf Basis der NMA maximal eine geringe qualitative Ergebnissicherheit erreicht werden, da für diesen Wirkstoff nur 1 Studie und keine Direktvergleiche mit anderen Eskalationstherapien vorliegen.

Prüfung der Konsistenzannahme im Studienpool

Die Überprüfung der Konsistenzannahme ist auf Basis des vorliegenden Studienpools für keinen der Vergleiche von Eskalationstherapien möglich (siehe Abschnitt A3.2.3). Daher kann auf Basis von indirekten Vergleichen in der vorliegenden Datensituation maximal eine geringe qualitative Ergebnissicherheit erreicht werden.

A3.2.12.2 Verzerrungspotenzial und Konsequenzen für Beleglage

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für den Endpunkt SUEs wurde für alle eingeschlossenen Studien als hoch bewertet (siehe Tabelle 74 in Abschnitt A9.3.11.1). Bei einer Datenkonstellation für einen indirekten Vergleich mit nur 1 Studie für mindestens 1 der beiden Wirkstoffe des Vergleichs der Eskalationstherapien kann kein Anhaltspunkt abgeleitet werden, wenn für diese 1 Studie ein hohes Verzerrungspotenzial vorliegt. Daher können in der vorliegenden Situation aus indirekten Vergleichen nur dann Anhaltspunkte abgeleitet werden, wenn alle eingehenden Wirkstoffe und Brückenkomparatoren über mindestens 2 Studien verbunden sind (zur vorliegenden Datensituation siehe Abbildung 10).

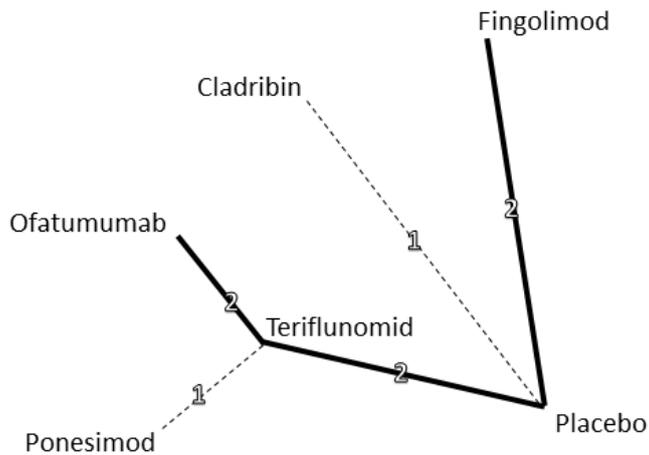
A3.2.12.3 Analysen für den Endpunkt SUEs

Tabelle 41 zeigt die Anzahl der Studien sowie der jeweils mit der Prüfintervention behandelten Patientinnen und Patienten, die für die Analyse des Endpunkts zur Verfügung stehen.

Tabelle 41: Anzahl verfügbarer Studien sowie mit der Prüfintervention behandelte Patientinnen und Patienten für die Analysen, Endpunkt SUEs

Vergleich	Anzahl Studien	N (Prüfintervention)
Eskalationstherapie vs. Placebo		
Cladribin	1	13
Fingolimod	2	109
Teriflunomid	2	106
Direktvergleiche		
Ofatumumab vs. Teriflunomid	2	Ofatumumab: 256 Teriflunomid: 269
Ponesimod vs. Teriflunomid	1	Ponesimod: 33 Teriflunomid: 45
IFN: Interferon; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Auswertung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Abbildung 10 zeigt grafisch die Datenlage für den Endpunkt SUEs.



Gestrichelte Linien zeigen Vergleiche, für die nur 1 Studie mit hohem Verzerrungspotenzial der Ergebnisse vorliegt; für indirekte Vergleiche von Eskalationstherapien, die solche Vergleiche umfassen, können keine Aussagen zur Beleglage abgeleitet werden.

SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Abbildung 10: grafische Darstellung der Datenlage, Endpunkt SUEs

Der finale Studienpool für den Endpunkt schließt 3 Studien mit einem direkten Vergleich von Eskalationstherapien ein, und zwar für die Vergleiche Ofatumumab vs. Teriflunomid und Ponesimod vs. Teriflunomid. Damit ist Teriflunomid sowohl mit diesen beiden Wirkstoffen als auch über den Brückenkompator Placebo mit weiteren Eskalationstherapien verbunden. Auf Basis des vorliegenden Studienpools ergibt sich eine NMA, die placebokontrollierte und direkt vergleichende Studien umfasst.

Tabelle 42 zeigt die Ergebnisse aus der NMA zum Endpunkt SUEs. In Tabelle 43 sind alle vom Auftrag der Nutzenbewertung umfassten Wirkstoffe aufgeführt, für die keine Daten zum Endpunkt SUEs in die Analysen eingehen.

Tabelle 42: Ergebnisse der NMA, Endpunkt SUEs

Vergleiche ^a	Direktvergleich RR [95 %-KI]	NMA RR [95 %-KI]
Cladribin vs.		
Fingolimod	– ^b	1,90 [0,17; 20,84]
Ofatumumab	– ^b	3,47 [0,30; 40,12]
Ponesimod	– ^b	2,24 [0,16; 31,79]
Teriflunomid	– ^b	3,06 [0,28; 33,27]
Fingolimod vs.		
Cladribin	– ^b	0,53 [0,05; 5,78]
Ofatumumab	– ^b	1,83 [0,60; 5,60]
Ponesimod	– ^b	1,18 [0,26; 5,37]
Teriflunomid	– ^b	1,61 [0,60; 4,29]
Ofatumumab vs.		
Cladribin	– ^b	0,29 [0,02; 3,33]
Fingolimod	– ^b	0,55 [0,18; 1,68]
Ponesimod	– ^b	0,65 [0,18; 2,31]
Teriflunomid	0,88 [0,51; 1,51]	0,88 [0,51; 1,51]
Ponesimod vs.		
Cladribin	– ^b	0,45 [0,03; 6,33]
Fingolimod	– ^b	0,85 [0,19; 3,85]
Ofatumumab	– ^b	1,55 [0,43; 5,54]
Teriflunomid	1,63 [0,41; 6,44]	1,36 [0,43; 4,33]
Teriflunomid vs.		
Cladribin	– ^b	0,33 [0,03; 3,56]
Fingolimod	– ^b	0,62 [0,23; 1,66]
Ofatumumab	1,13 [0,66; 1,94]	1,14 [0,66; 1,95]
Ponesimod	0,61 [0,16; 2,44]	0,73 [0,23; 2,33]
<p>a. Effekte werden für beide Richtungen angegeben und sind daher doppelt aufgeführt. b. Vergleich liegt nicht vor.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

Tabelle 43: Wirkstoffe ohne verwertbare Daten für den Endpunkt SUEs

Wirkstoff	Begründung
Alemtuzumab	Ein Vergleich mit anderen Wirkstoffen ist auf Basis der vorliegenden Daten nicht möglich.
Dimethylfumarat	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.
Natalizumab	Es wurden keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien identifiziert.
Ocrelizumab	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.
Ozanimod	Aus der relevanten Studie liegen keine verwertbaren Daten für die Analyse vor.
SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	

Für den Endpunkt SUEs zeigen sich weder aus direkten noch aus indirekten Vergleichen der Eskalationstherapien statistisch signifikante Unterschiede. Dies ist jedoch nicht gleichbedeutend mit dem Nachweis einer Gleichwertigkeit der verglichenen Therapien. Insbesondere die vorliegenden Daten aus indirekten Vergleichen sind nicht geeignet, um einen Vorteil oder Nachteil einzelner Therapien ausschließen zu können. Dies ist insbesondere auf die unzureichende Datenlage für die indirekten Vergleiche im vorliegenden Studienpool zurückzuführen. Darüber hinaus liegen häufig unpräzise Effektschätzungen vor. Zudem sind in indirekten Vergleichen die eingehenden Wirkstoffe und Brückenkomparatoren nicht in allen Fällen über mindestens 2 Studien verbunden, sondern zum Teil nur über 1 Studie mit hohem Verzerrungspotenzial. Für diese indirekten Vergleiche liegt damit keine ausreichende Ergebnissicherheit vor, sodass sich aus den verfügbaren Daten kein Anhaltspunkt, beispielsweise für einen höheren Nutzen, ableiten lässt.

Insgesamt zeigt sich auf Basis der Analysen für keinen der untersuchten Wirkstoffe ein Anhaltspunkt für einen geringeren oder höheren Schaden gegenüber anderen Eskalationstherapien.

Die tabellarische Darstellung der Beleglage ist Abschnitt A3.2.16 zu entnehmen.

A3.2.13 Endpunkt Abbruch wegen UEs

Die Ergebnisse zum Endpunkt Abbruch wegen UEs aus den einzelnen Studien sind in Abschnitt A9.3.12 dargestellt.

Der Studienpool für den Endpunkt Abbruch wegen UEs umfasst 7 der 10 zu bewertenden Wirkstoffe, da für Natalizumab keine relevanten Studien identifiziert wurden und für Dimethylfumarat und Ocrelizumab keine Daten für die relevante Teilpopulation der vorliegenden Bewertung übermittelt wurden. Aus 10 Studien zu den weiteren Wirkstoffen liegen damit Daten für den Endpunkt vor, darunter 3 Studien mit direktem Vergleich zwischen Eskalationstherapien (siehe Tabelle 17). Die Studien CARE-MS II und CLARITY wurden

allerdings nicht in die Auswertung einbezogen, da Alemtuzumab und Cladribin jeweils nur während kurzer Behandlungsphasen im Abstand von ca. 1 Jahr verabreicht werden und die Möglichkeit, die Behandlung abubrechen, damit nur im Rahmen der kurzzeitigen Behandlungsphasen besteht. Damit sind die Ergebnisse aus den Studien zu diesen Wirkstoffen nicht mit den Ergebnissen der Studien zu den anderen Wirkstoffen vergleichbar. Ergebnisse zu den Vergleichen Alemtuzumab vs. IFN- β 1a und Cladribin vs. Placebo werden daher nicht in die Analyse einbezogen. Damit liegt der Brückenkomparator IFN- β 1a im Studienpool für diesen Endpunkt ausschließlich in der Studie zum Wirkstoff Ozanimod vor. Für Ozanimod ist daher kein Vergleich mit anderen Eskalationstherapien möglich, und die Studie zu diesem Wirkstoff kann in den Analysen nicht berücksichtigt werden. Unabhängig davon traten in beiden Armen der Studie keine Ereignisse auf. In den Analysen für den Endpunkt Abbruch wegen UEs können insgesamt Ergebnisse zu 4 der 10 zu bewertenden Wirkstoffe aus 7 Studien berücksichtigt werden.

Für alle 7 Studien wurden Ergebnisse zu Woche 108 bzw. zu Monat 24 berichtet. Die Zeiträume werden als ausreichend ähnlich angesehen, um gemeinsam betrachtet zu werden.

A3.2.13.1 Überprüfung der methodischen Voraussetzungen für die NMA

Prüfung der Homogenitätsannahme auf Basis von paarweisen Metaanalysen

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegen für die Vergleiche Fingolimod vs. Placebo, Teriflunomid vs. Placebo und Ofatumumab vs. Teriflunomid jeweils 2 Studien vor. Für alle anderen Vergleiche liegt jeweils nur 1 Studie vor, sodass die Prüfung der Homogenitätsannahme für den paarweisen Vergleich in diesen Fällen entfällt.

Für die paarweisen Vergleiche mit mehr als 1 Studie zeigt sich für Teriflunomid vs. Placebo bedeutsame Heterogenität (siehe Tabelle 19). Der zugehörige Forest Plot ist in Abbildung 24 (Abschnitt A9.3.12.3) dargestellt.

Anders als für den Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate) ist eine Untersuchung der Heterogenität anhand der Definition hochaktiver Erkrankung nicht möglich, da für den Endpunkt Abbruch wegen UEs aufgrund der geringen Ereigniszahlen Subgruppenanalysen nicht sinnvoll sind.

Auf Ebene der Ergebnisse der Einzelstudien wurde eine andere mögliche Ursache für die Heterogenität identifiziert. Für die relevante Teilpopulation der Studie TEMSO zeigt sich im Placeboarm eine wesentlich höhere Ereignishäufigkeit als im Placeboarm der Studie TOWER (21,9 % vs. 0 %). Die Häufigkeit ist auch mehr als doppelt so hoch wie in den Vergleichsarmen aller anderen Teilpopulationen (Spanne von 0 % bis 11,6 %). Vor diesem Hintergrund wird davon ausgegangen, dass für die Studie TEMSO eine Abweichung von den anderen Studien im Studienpool für diesen Endpunkt besteht, die auf Basis der vorliegenden Merkmale der

relevanten Teilpopulationen nicht identifiziert werden konnte. Die Studie TOWER wird daher als ausschlaggebend für die Ergebnisinterpretation für diesen Endpunkt angesehen. Bei den Auswertungen zu diesem Endpunkt wurde dafür folgendermaßen vorgegangen: Es wurde jeweils 1 NMA unter Ausschluss der Studie TEMSO bzw. 1 NMA unter Ausschluss der Studie TOWER durchgeführt. Die Ergebnisse beider NMAs wurden auf Übereinstimmung geprüft. Bei qualitativ unterschiedlichen Ergebnissen wird die NMA unter Ausschluss der Studie TEMSO als ausschlaggebend für die Ableitung der Beleglage angesehen.

Für die weiteren Vergleiche mit mehr als 1 Studie zeigte sich keine bedeutsame Heterogenität.

Prüfung der Konsistenzannahme im Studienpool

Die Überprüfung der Konsistenzannahme ist auf Basis des vorliegenden Studienpools für keinen der Vergleiche von Eskalationstherapien möglich (siehe Abschnitt A3.2.3). Daher kann auf Basis von indirekten Vergleichen in der vorliegenden Datensituation maximal eine geringe qualitative Ergebnissicherheit erreicht werden.

A3.2.13.2 Verzerrungspotenzial und Konsequenzen für Beleglage

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Abbruch wegen UEs wurde für alle eingeschlossenen Studien als hoch bewertet (siehe Tabelle 76 in Abschnitt A9.3.12.1). Bei einer Datenkonstellation für einen indirekten Vergleich mit nur 1 Studie für mindestens 1 der beiden Wirkstoffe des Vergleichs der Eskalationstherapien kann kein Anhaltspunkt abgeleitet werden, wenn für diese 1 Studie ein hohes Verzerrungspotenzial vorliegt. Daher können in der vorliegenden Situation aus indirekten Vergleichen nur dann Anhaltspunkte abgeleitet werden, wenn alle eingehenden Wirkstoffe und Brückenkomparatoren über mindestens 2 Studien verbunden sind (zur vorliegenden Datensituation siehe Abbildung 11).

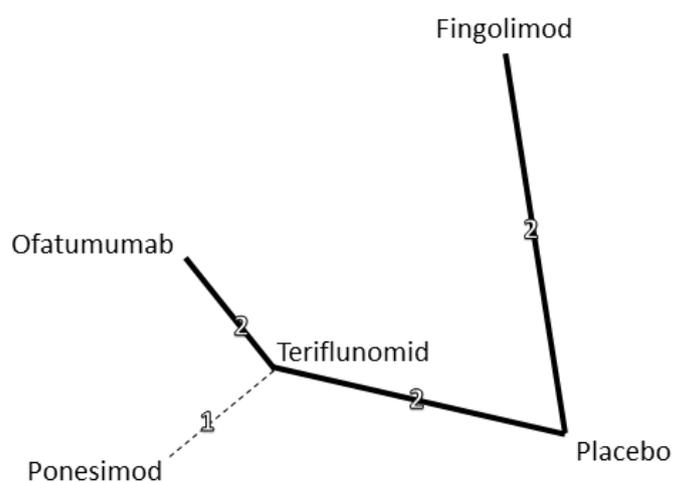
A3.2.13.3 Analysen für den Endpunkt Abbruch wegen UEs

Tabelle 44 zeigt die Anzahl der Studien sowie der jeweils mit der Prüfintervention behandelten Patientinnen und Patienten, die für die Analyse des Endpunkts zur Verfügung stehen.

Tabelle 44: Anzahl verfügbarer Studien sowie mit der Prüfintervention behandelter Patientinnen und Patienten für die Analysen, Endpunkt Abbruch wegen UEs

Vergleich	Anzahl Studien	N (Prüfintervention)
Eskalationstherapie vs. Placebo		
Fingolimod	2	109
Teriflunomid	2 (keine gemeinsame Analyse aufgrund von bedeutsamer Heterogenität)	TEMSO: 39 TOWER: 67
Direktvergleiche		
Ofatumumab vs. Teriflunomid	2	Ofatumumab: 256 Teriflunomid: 269
Ponesimod vs. Teriflunomid	1	Ponesimod: 33 Teriflunomid: 45
N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Auswertung; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Abbildung 11 zeigt grafisch die Datenlage für den Endpunkt Abbruch wegen UEs.



Gestrichelte Linien zeigen Vergleiche, für die nur 1 Studie mit hohem Verzerrungspotenzial der Ergebnisse vorliegt; für indirekte Vergleiche von Eskalationstherapien, die solche Vergleiche umfassen, können keine Aussagen zur Beleglage abgeleitet werden.

IFN: Interferon

Abbildung 11: grafische Darstellung der Datenlage, Endpunkt Abbruch wegen UEs

Der finale Studienpool für den Endpunkt schließt 3 Studien mit einem direkten Vergleich von Eskalationstherapien ein, und zwar für die Vergleiche Ofatumumab vs. Teriflunomid und Ponesimod vs. Teriflunomid. Damit ist Teriflunomid sowohl mit diesen beiden Wirkstoffen als auch über den Brückenkomparator Placebo mit weiteren Eskalationstherapien verbunden.

Auf Basis des vorliegenden Studienpools ergibt sich die Möglichkeit, NMAs durchzuführen, die placebokontrollierte und direkt vergleichende Studien umfassen.

Tabelle 45 zeigt die Ergebnisse aus den NMAs zum Endpunkt Abbruch wegen UEs. In Tabelle 46 sind alle vom Auftrag der Nutzenbewertung umfassten Wirkstoffe aufgeführt, für die keine Daten zum Endpunkt Abbruch wegen UEs in die Analysen eingehen.

Tabelle 45: Ergebnisse der NMAs, Endpunkt Abbruch wegen UEs

Vergleiche ^a	Direktvergleich RR [95 %-KI]	NMA unter Ausschluss der Studie TEMSO RR [95 %-KI]	NMA unter Ausschluss der Studie TOWER RR [95 %-KI]	adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher ^b RR [95 %-KI]
Fingolimod vs.				
Ofatumumab	– ^c	0,14 [0,01; 2,86]	4,49 [0,99; 20,39]	– ^c
Ponesimod	– ^c	0,01 [0,00; 0,28]	0,35 [0,05; 2,37]	– ^c
Teriflunomid	– ^c	0,05 [0,00; 0,91]	1,65 [0,50; 5,47]	– ^c
Ofatumumab vs.				
Fingolimod	– ^c	7,33 [0,35; 153,78]	0,22 [0,05; 1,01]	– ^c
Ponesimod	– ^c	0,08 [0,01; 0,45]	0,08 [0,01; 0,45]	0,07 [0,01; 0,38]
Teriflunomid	0,32 [0,13; 0,78]	0,37 [0,15; 0,92]	0,37 [0,15; 0,92]	– ^c
Ponesimod vs.				
Fingolimod	– ^c	95,37 [3,63; 2505,74]	2,90 [0,42; 19,88]	– ^c
Ofatumumab	– ^c	13,01 [2,23; 76,04]	13,01 [2,23; 76,04]	14,97 [2,60; 86,11]
Teriflunomid	4,77 [1,06; 21,52]	4,77 [1,06; 21,52]	4,77 [1,06; 21,52]	– ^c
Teriflunomid vs.				
Fingolimod	– ^c	19,98 [1,10; 363,53]	0,61 [0,18; 2,02]	– ^c
Ofatumumab	3,14 [1,29; 7,64]	2,73 [1,09; 6,85]	2,73 [1,09; 6,85]	– ^c
Ponesimod	0,21 [0,05; 0,94]	0,21 [0,05; 0,94]	0,21 [0,05; 0,94]	– ^c
<p>a. Effekte werden für beide Richtungen angegeben und sind daher doppelt aufgeführt. b. adjustierter indirekter Vergleich unter Berücksichtigung der direkt vergleichenden Studien von Ofatumumab und Ponesimod jeweils mit Teriflunomid c. Vergleich liegt nicht vor.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; RR: relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>				

Tabelle 46: Wirkstoffe ohne verwertbare Daten für den Endpunkt Abbruch wegen UEs

Wirkstoff	Begründung für das Fehlen von Daten
Alemtuzumab	Ein Vergleich mit anderen Wirkstoffen ist auf Basis der vorliegenden Daten nicht möglich.
Cladribin	Ein Vergleich mit anderen Wirkstoffen ist auf Basis der vorliegenden Daten nicht möglich.
Dimethylfumarat	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.
Natalizumab	Es wurden keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien identifiziert.
Ocrelizumab	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.
Ozanimod	Ein Vergleich mit anderen Wirkstoffen ist auf Basis der vorliegenden Daten nicht möglich.
UE: unerwünschtes Ereignis	

Die Ergebnisse der NMAs zeigen jeweils mehrere sehr unpräzise Schätzungen beispielsweise für den Vergleich von Fingolimod mit Ofatumumab. Dies gilt sowohl für die NMA unter Ausschluss der Studie TEMSO als auch für die NMA unter Ausschluss der Studie TOWER. Auch die Richtung der Effektschätzungen ist teilweise gegensätzlich. Auf Basis der NMAs können daher keine validen Aussagen zum Vergleich der Eskalationstherapien abgeleitet werden. Der Vergleich von Teriflunomid mit Placebo wird daher in den Analysen zum Endpunkt nicht berücksichtigt. Damit ist für Fingolimod über den Brückenkomparator Placebo kein Vergleich mit anderen Eskalationstherapien mehr möglich, und die 2 placebokontrollierten Studien zu diesem Wirkstoff können in den Analysen ebenfalls nicht berücksichtigt werden. Für den Endpunkt werden daher ausschließlich die Ergebnisse der direkt vergleichenden Studien herangezogen. Zusätzlich kann unter Berücksichtigung dieser Studien ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher für den Vergleich von Ofatumumab und Ponesimod berechnet werden. Wie Tabelle 45 zeigt, ergeben Vergleiche von Ofatumumab mit Ponesimod qualitativ übereinstimmende Schätzungen für die beiden NMAs und den adjustierten indirekten Vergleich. Für die Ableitung der Beleglage werden daher die Direktvergleiche sowie der adjustierte indirekte Vergleich von Ofatumumab und Ponesimod herangezogen. Für Vergleiche mit Fingolimod sind auf Basis der verfügbaren Daten keine Aussagen zur Beleglage möglich, da Placebo ohne Berücksichtigung des Vergleichs von Teriflunomid mit Placebo im Studienpool keinen geeigneten Brückenkomparator darstellt, für Fingolimod aber ausschließlich placebokontrollierte Studien vorliegen.

Für den Direktvergleich von Ofatumumab und Teriflunomid zeigt sich für den Endpunkt Abbruch wegen UEs ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ofatumumab. Für den Direktvergleich von Ponesimod und Teriflunomid zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Teriflunomid. Für den adjustierten indirekten Vergleich von Ofatumumab und Ponesimod zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ofatumumab. Anhand der vorliegenden Daten ist ein geringerer Schaden eines Wirkstoffs

gegenüber anderen Eskalationstherapien aus dem indirekten Vergleich aufgrund nicht ausreichender Ergebnissicherheit jedoch nicht nachweisbar. Dies ist darauf zurückzuführen, dass für den indirekten Vergleich von Ponesimod mit Ofatumumab aufseiten von Ponesimod nur 1 Studie mit hohem Verzerrungspotenzial zur Verfügung steht. Für den indirekten Vergleich dieser Wirkstoffe liegt damit keine ausreichende Ergebnissicherheit vor, sodass sich aus den verfügbaren Daten kein Anhaltspunkt, beispielsweise für einen höheren Nutzen, ableiten lässt. Dies ist jedoch nicht gleichbedeutend mit dem Nachweis einer Gleichwertigkeit der verglichenen Therapien. Die vorliegenden Daten aus dem indirekten Vergleich sind nicht geeignet, um einen Vorteil oder Nachteil einzelner Therapien ausschließen zu können.

Insgesamt ergeben sich für den Endpunkt Abbruch wegen UEs auf Basis der Direktvergleiche im Studienpool ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Ofatumumab gegenüber Teriflunomid und ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Teriflunomid gegenüber Ponesimod.

Die tabellarische Darstellung der Beleglage ist Abschnitt A3.2.16 zu entnehmen.

A3.2.14 Endpunkte zu spezifischen UEs

Neben den Endpunkten SUEs und Abbruch wegen UEs wurden bei den Herstellern auch Auswertungen zu spezifischen UEs angefragt. Diese umfassen PML, schwerwiegende Infektionen, schwerwiegende Neoplasmen und schwerwiegende sekundäre Autoimmunerkrankungen. Die Ergebnisse für diese Endpunkte sind in den Abschnitten A9.3.13, A9.3.14, A9.3.15 und A9.3.16 dargestellt.

Für alle Endpunkte zu spezifischen UEs traten, soweit Daten dazu vorliegen, nur sehr vereinzelt Ereignisse auf. Vergleiche der Eskalationstherapien untereinander sind auf dieser Grundlage nicht sinnvoll. Allerdings wurden für einige der relevanten Teilpopulationen keine oder nicht verwertbare Ergebnisse zu spezifischen UEs übermittelt (für eine Übersicht der Studien, für die Daten übermittelt wurden, siehe Tabelle 17). Die anhand der Datenlage möglichen Vergleiche zwischen Eskalationstherapien zu spezifischen UEs werden im Folgenden beschrieben.

Für den Endpunkt PML liegt jeweils ein direkter Vergleich von Ofatumumab gegenüber Teriflunomid und von Ponesimod gegenüber Teriflunomid vor. Allerdings traten in den relevanten Teilpopulationen keine Ereignisse für den Endpunkt auf. Insgesamt zeigt sich anhand der vorliegenden Daten für keinen der Wirkstoffe ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden gegenüber anderen Eskalationstherapien.

Für den Endpunkt schwerwiegende Infektionen liegt ein direkter Vergleich von Ponesimod gegenüber Teriflunomid vor. Allerdings trat in der relevanten Teilpopulation der Studie kein Ereignis für den Endpunkt auf. Insgesamt zeigt sich anhand der vorliegenden Daten für keinen

der Wirkstoffe ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden gegenüber der anderen Eskalationstherapie.

Für den Endpunkt schwerwiegende Neoplasmen liegt ein direkter Vergleich von Ponesimod gegenüber Teriflunomid vor. In der relevanten Teilpopulation trat nur im Ponesimodarm ein Ereignis auf. Insgesamt zeigt sich anhand der vorliegenden Daten für keinen der Wirkstoffe ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden gegenüber der anderen Eskalationstherapie.

Für den Endpunkt schwerwiegende sekundäre Autoimmunerkrankungen liegen keine Daten vor, die einen Vergleich zwischen Eskalationstherapien ermöglichen.

A3.2.15 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Neben den Ergebnissen für die relevanten Teilpopulationen wurden bei den Herstellern für diese Populationen auch Subgruppenanalysen zu den Merkmalen Alter, Geschlecht, Schweregrad der Erkrankung, Definition hochaktiver Erkrankung und geografische Region angefragt (siehe Abschnitt A2.3.5). Zusätzlich wurden für Studien mit IFN- β -1a-Behandlung im Vergleichsarm auch Subgruppenanalysen zur Vorbehandlung mit IFN- β 1a im Gegensatz zu anderen Vortherapien angefragt (siehe Abschnitt A1.2). Subgruppenanalysen wurden von den jeweiligen Herstellern für alle Studien übermittelt, für die grundsätzlich Daten zur relevanten Teilpopulation vorgelegt wurden.

Subgruppenergebnisse werden nur betrachtet, wenn alle Subgruppen zu einem Merkmal wenigstens 10 Patientinnen und Patienten umfassen und bei binären Endpunkten wenigstens 10 Ereignisse in 1 der Subgruppen auftraten. Für die in Abschnitt A2.3.5 beschriebenen Merkmale zeigen sich über alle Studien und Endpunkte hinweg 6 Interaktionen auf Basis der Ergebnisse der einzelnen Studien. Dabei handelt es sich um folgende Vergleiche, Endpunkte und Merkmale:

- Vergleich Alemtuzumab vs. IFN- β 1a (Studie CARE-MS II): Schweregrad der Behinderung anhand des MSFC sowie in der eingehenden Komponente 9-HPT für das Merkmal Vorbehandlung mit IFN- β 1a vs. andere Vortherapien
- Vergleich Fingolimod vs. Placebo (Studie FREEDOMS): Schweregrad der Behinderung anhand des MSFC für das Merkmal Alter
- Vergleich Ofatumumab vs. Teriflunomid (Studie ASCLEPIOS II): Schweregrad der Behinderung anhand des MSFC für das Merkmal Schweregrad anhand der EDSS sowie in der Einzelkomponente SDMT für das Merkmal geografische Region
- Vergleich Ofatumumab vs. Teriflunomid (Studie ASCLEPIOS I): Gehfähigkeit anhand des T25FW für das Merkmal geografische Region

Die beobachteten Interaktionen zeigen keine Konsistenz über Merkmale und Wirkstoffvergleiche hinweg, insbesondere zeigen auch Studien zum selben Vergleich (FREEDOMS und FREEDOMS II bzw. ASCLEPIOS I und ASCLEPIOS II) keine einheitlichen Ergebnisse. Vergleichende Analysen der Endpunkte auf Subgruppenebene sind vor diesem Hintergrund nicht sinnvoll. Die Ableitung der Beleglage erfolgt daher auf Ebene der relevanten Teilpopulationen ohne Berücksichtigung von Subgruppenmerkmalen.

Effektmodifikation durch das Merkmal Vortherapie mit IFN- β 1a in der Studie CARE-MS II

Wie oben beschrieben zeigt sich in der Studie CARE-MS II eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Vortherapie mit IFN- β 1a vs. andere Vortherapien“. Die Betrachtung der Subgruppe mit Therapiewechsel zu IFN- β 1a im Vergleichsarm ist erforderlich, um Vorteile einer Eskalationstherapie gegenüber der Behandlung mit einem Basistherapeutikum zu untersuchen. Die Effektmodifikation zeigt sich ausschließlich für den Endpunkt Schweregrad der Behinderung anhand des MSFC sowie die eingehende Komponente 9-HPT. Für den MSFC-z-Score zeigt sich ein Vorteil von Alemtuzumab gegenüber IFN- β 1a ausschließlich in der Subgruppe mit Fortführung einer vorherigen IFN- β -1a-Therapie, nicht aber bei Patientinnen und Patienten mit Wechsel von einer anderen Therapie auf IFN- β 1a (Mittelwertdifferenz zu Monat 24: 0,19; 95 %-KI [0,09; 0,29]; $p < 0,001$, bzw. 0,02; 95 %-KI [-0,09; 0,13]; $p = 0,745$). Entsprechendes gilt für die Ergebnisse zum 9-HPT.

A3.2.16 Vergleich verschiedener Wirkstoffe innerhalb der Eskalationstherapie (Fragestellung 4): Beleglage

Tabelle 47 zeigt die Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte für den Vergleich verschiedener Wirkstoffe innerhalb der Eskalationstherapie.

Tabelle 47: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte (mehrseitige Tabelle)

Vergleich	Endpunkte														
	Mor- talität	Morbidität							LQ	Nebenwirkungen					
	Gesamtmortalität	Bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate)	Bestätigte Krankheitsschübe (Patientinnen und Patienten mit bestätigtem Schub)	Bestätigte Behinderungsprogression anhand der EDSS, bestätigt nach 24 Wochen	Schweregrad der Behinderung anhand des MSFC	Gehfähigkeit	Sehstörungen	Fatigue	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Abbruch wegen UEs	PML	Schwerwiegende Infektionen	Schwerwiegende Neoplasmen	Schwerwiegende sekundäre Autoimmunerkrankungen
Alemtuzumab vs.															
Cladribin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dimethylfumarat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Fingolimod	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Natalizumab	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ocrelizumab	x	x	x	x	x	x	x	-	x	x	x	x	x	x	x
Ofatumumab	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ozanimod	- ^a	- ^b	- ^b	- ^b	- ^b	- ^b	x	-	- ^c	- ^a	- ^c	x	x	x	-
Ponesimod	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Teriflunomid	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabelle 47: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte (mehrseitige Tabelle)

Vergleich	Endpunkte														
	Mor- talität	Morbidität							LQ	Nebenwirkungen					
	Gesamtmortalität	Bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate)	Bestätigte Krankheitsschübe (Patientinnen und Patienten mit beständigem Schub)	Bestätigte Behinderungsprogression anhand der EDSS, bestätigt nach 24 Wochen	Schweregrad der Behinderung anhand des MSFC	Gehfähigkeit	Sehstörungen	Fatigue	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Abbruch wegen UEs	PML	Schwerwiegende Infektionen	Schwerwiegende Neoplasmen	Schwerwiegende sekundäre Autoimmunerkrankungen
Cladribin vs.															
Alemtuzumab	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dimethylfumarat	x	x	x	x	-	-	-	-	x	x	x	x	x	x	x
Fingolimod	- ^a	- ^b	- ^b	- ^a	-	-	-	-	x	- ^b	- ^c	- ^a	x	x	x
Natalizumab	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ocrelizumab	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ofatumumab	- ^a	- ^b	- ^b	- ^a	-	-	-	-	-	- ^b	- ^c	x	x	x	x
Ozanimod	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ponesimod	- ^a	- ^b	- ^b	- ^a	-	-	-	-	-	- ^b	- ^c	x	x	x	x
Teriflunomid	- ^a	- ^b	- ^b	- ^a	-	-	-	-	-	- ^b	- ^c	x	x	x	x

Tabelle 47: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte (mehrseitige Tabelle)

Vergleich	Endpunkte														
	Mor- talität	Morbidität							LQ	Nebenwirkungen					
	Gesamtmortalität	Bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate)	Bestätigte Krankheitsschübe (Patientinnen und Patienten mit beständigem Schub)	Bestätigte Behinderungsprogression anhand der EDSS, bestätigt nach 24 Wochen	Schweregrad der Behinderung anhand des MSFC	Gefährlichkeit	Sehstörungen	Fatigue	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Abbruch wegen UEs	PML	Schwerwiegende Infektionen	Schwerwiegende Neoplasmen	Schwerwiegende sekundäre Autoimmunerkrankungen
Dimethylfumarat vs.															
Alemtuzumab	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cladribin	x	x	x	x	-	-	-	-	x	x	x	x	x	x	x
Fingolimod	x	x	x	x	x	x	x	-	x	x	x	x	x	x	x
Natalizumab	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ocrelizumab	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ofatumumab	x	x	x	x	x	x	-	-	-	x	x	x	x	x	x
Ozanimod	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ponesimod	x	x	x	x	x	x	-	-	x	x	x	x	x	x	x
Teriflunomid	x	x	x	x	x	x	-	-	x	x	x	x	x	x	x

Tabelle 47: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte (mehreseitige Tabelle)

Vergleich	Endpunkte														
	Mor- talität	Morbidität							LQ	Nebenwirkungen					
	Gesamtmortalität	Bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate)	Bestätigte Krankheitsschübe (Patientinnen und Patienten mit beständigem Schub)	Bestätigte Behinderungsprogression anhand der EDSS, bestätigt nach 24 Wochen	Schweregrad der Behinderung anhand des MSFC	Gefährlichkeit	Sehstörungen	Fatigue	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Abbruch wegen UEs	PML	Schwerwiegende Infektionen	Schwerwiegende Neoplasmen	Schwerwiegende sekundäre Autoimmunerkrankungen
Fingolimod vs.															
Alemtuzumab	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cladribin	- ^a	- ^b	- ^b	- ^a	-	-	-	-	x	- ^b	- ^c	- ^a	x	x	x
Dimethylfumarat	x	x	x	x	x	x	x	-	x	x	x	x	x	x	x
Natalizumab	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ocrelizumab	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ofatumumab	- ^a	(↔)	↔	(↔)	x	x	-	-	-	↔	- ^d	x	x	x	x
Ozanimod	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ponesimod	- ^a	- ^b	- ^b	- ^b	x	x	-	-	-	- ^b	- ^d	x	x	x	x
Teriflunomid	- ^a	- ^b	↔	(↔)	x	x	-	-	-	↔	- ^d	x	x	x	x

Tabelle 47: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte (mehrseitige Tabelle)

Vergleich	Endpunkte														
	Mor- talität	Morbidität							LQ	Nebenwirkungen					
	Gesamtmortalität	Bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate)	Bestätigte Krankheitsschübe (Patientinnen und Patienten mit bestätigtem Schub)	Bestätigte Behinderungsprogression anhand der EDSS, bestätigt nach 24 Wochen	Schweregrad der Behinderung anhand des MSFC	Gehfähigkeit	Sehstörungen	Fatigue	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Abbruch wegen UEs	PML	Schwerwiegende Infektionen	Schwerwiegende Neoplasmen	Schwerwiegende sekundäre Autoimmunerkrankungen
Natalizumab vs.															
Alemtuzumab	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cladribin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dimethylfumarat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Fingolimod	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ocrelizumab	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ofatumumab	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ozanimod	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ponesimod	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Teriflunomid	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabelle 47: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte (mehrseitige Tabelle)

Vergleich	Endpunkte														
	Mor- talität	Morbidität							LQ	Nebenwirkungen					
	Gesamtmortalität	Bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate)	Bestätigte Krankheitsschübe (Patientinnen und Patienten mit beständigem Schub)	Bestätigte Behinderungsprogression anhand der EDSS, bestätigt nach 24 Wochen	Schweregrad der Behinderung anhand des MSFC	Gehfähigkeit	Sehstörungen	Fatigue	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Abbruch wegen UEs	PML	Schwerwiegende Infektionen	Schwerwiegende Neoplasmen	Schwerwiegende sekundäre Autoimmunerkrankungen
Ocrelizumab vs.															
Alemtuzumab	x	x	x	x	x	x	x	-	x	x	x	x	x	x	x
Cladribin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dimethylfumarat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Fingolimod	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Natalizumab	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ofatumumab	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ozanimod	x	x	x	x	x	x	x	-	x	x	x	x	x	x	-
Ponesimod	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Teriflunomid	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabelle 47: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte (mehrsseitige Tabelle)

Vergleich	Endpunkte														
	Mor- talität	Morbidität							LQ	Nebenwirkungen					
	Gesamtmortalität	Bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate)	Bestätigte Krankheitsschübe (Patientinnen und Patienten mit beständigem Schub)	Bestätigte Behinderungsprogression anhand der EDSS, bestätigt nach 24 Wochen	Schweregrad der Behinderung anhand des MSFC	Gehfähigkeit	Sehstörungen	Fatigue	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Abbruch wegen UEs	PML	Schwerwiegende Infektionen	Schwerwiegende Neoplasmen	Schwerwiegende sekundäre Autoimmunerkrankungen
Ofatumumab vs.															
Alemtuzumab	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cladribin	- ^a	- ^b	- ^b	- ^a	-	-	-	-	-	- ^b	- ^c	x	x	x	x
Dimethylfumarat	x	x	x	x	x	x	-	-	-	x	x	x	x	x	x
Fingolimod	- ^a	(↔)	↔	(↔)	x	x	-	-	-	↔	- ^d	x	x	x	x
Natalizumab	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ocrelizumab	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ozanimod	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ponesimod	- ^a	- ^b	- ^b	- ^b	↔	↔	-	-	-	- ^b	- ^b	- ^a	x	x	x
Teriflunomid	- ^a	↑	↑	↑	↔	↔	-	-	-	↔	↑	- ^a	x	x	x

Tabelle 47: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte (mehreseitige Tabelle)

Vergleich	Endpunkte														
	Mor- talität	Morbidität							LQ	Nebenwirkungen					
	Gesamtmortalität	Bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate)	Bestätigte Krankheitsschübe (Patientinnen und Patienten mit beständigem Schub)	Bestätigte Behinderungsprogression anhand der EDSS, bestätigt nach 24 Wochen	Schweregrad der Behinderung anhand des MSFC	Gehfähigkeit	Sehstörungen	Fatigue	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Abbruch wegen UEs	PML	Schwerwiegende Infektionen	Schwerwiegende Neoplasmen	Schwerwiegende sekundäre Autoimmunerkrankungen
Ozanimod vs.															
Alemtuzumab	l ^a	l ^b	l ^b	l ^b	l ^b	l ^b	x	-	l ^c	l ^a	l ^c	x	x	x	-
Cladribin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dimethylfumarat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Fingolimod	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Natalizumab	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ocrelizumab	x	x	x	x	x	x	x	-	x	x	x	x	x	x	-
Ofatumumab	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ponesimod	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Teriflunomid	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabelle 47: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte (mehreseitige Tabelle)

Vergleich	Endpunkte														
	Mor- talität	Morbidität							LQ	Nebenwirkungen					
	Gesamtmortalität	Bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate)	Bestätigte Krankheitsschübe (Patientinnen und Patienten mit beständigem Schub)	Bestätigte Behinderungsprogression anhand der EDSS, bestätigt nach 24 Wochen	Schweregrad der Behinderung anhand des MSFC	Gehfähigkeit	Sehstörungen	Fatigue	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Abbruch wegen UEs	PML	Schwerwiegende Infektionen	Schwerwiegende Neoplasmen	Schwerwiegende sekundäre Autoimmunerkrankungen
Ponesimod vs.															
Alemtuzumab	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cladribin	└ ^a	└ ^b	└ ^b	└ ^a	-	-	-	-	-	└ ^b	└ ^c	x	x	x	x
Dimethylfumarat	x	x	x	x	x	x	-	-	x	x	x	x	x	x	x
Fingolimod	└ ^a	└ ^b	└ ^b	└ ^b	x	x	-	-	-	└ ^b	└ ^d	x	x	x	x
Natalizumab	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ocrelizumab	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ofatumumab	└ ^a	└ ^b	└ ^b	└ ^b	↕	↕	-	-	-	└ ^b	└ ^b	└ ^a	x	x	x
Ozanimod	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Teriflunomid	└ ^a	↗	↕	↕	↕	↕	-	x	↕	(↕)	↘	└ ^a	└ ^a	└ ^a	x

Tabelle 47: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte (mehreseitige Tabelle)

Vergleich	Endpunkte														
	Mor- talität	Morbidität							LQ	Nebenwirkungen					
	Gesamtmortalität	Bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate)	Bestätigte Krankheitsschübe (Patientinnen und Patienten mit beständigem Schub)	Bestätigte Behinderungsprogression anhand der EDSS, bestätigt nach 24 Wochen	Schweregrad der Behinderung anhand des MSFC	Gehfähigkeit	Sehstörungen	Fatigue	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Abbruch wegen UEs	PML	Schwerwiegende Infektionen	Schwerwiegende Neoplasmen	Schwerwiegende sekundäre Autoimmunerkrankungen
Teriflunomid vs.															
Alemtuzumab	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cladribin	└ ^a	└ ^b	└ ^b	└ ^a	-	-	-	-	-	└ ^b	└ ^c	x	x	x	x
Dimethylfumarat	x	x	x	x	x	x	-	-	x	x	x	x	x	x	x
Fingolimod	└ ^a	└ ^b	↔	(↔)	x	x	-	-	-	↔	└ ^d	x	x	x	x
Natalizumab	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ocrelizumab	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ofatumumab	└ ^a	⌋	⌋	⌋	↔	↔	-	-	-	↔	⌋	└ ^a	x	x	x
Ozanimod	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ponesimod	└ ^a	⌋	↔	↔	↔	↔	-	x	↔	(↔)	↗	└ ^a	└ ^a	└ ^a	x

Tabelle 47: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte (mehreseitige Tabelle)

Vergleich	Endpunkte													
	Mor- talität	Morbidität							LQ	Nebenwirkungen				
	Gesamtmortalität	Bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate)	Bestätigte Krankheitsschübe (Patientinnen und Patienten mit bestätigtem Schub)	Bestätigte Behinderungsprogression anhand der EDSS, bestätigt nach 24 Wochen	Schweregrad der Behinderung anhand des MSFC	Gefähigkeit	Sehstörungen	Fatigue	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Abbruch wegen UEs	PML	Schwerwiegende Infektionen	Schwerwiegende Neoplasmen
<p> ↑: Hinweis auf einen (höheren) Nutzen oder Hinweis auf einen geringeren Schaden ↓: Hinweis auf einen geringeren Nutzen oder Hinweis auf einen (höheren) Schaden ↗: Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden ↘: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen oder Anhaltspunkt für einen (höheren) Schaden ⇔: kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg (⇔): Kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg; das 95 %-Konfidenzintervall für den relativen Effekt ist so unpräzise, dass weder eine Halbierung noch eine Verdopplung des Effekts ausgeschlossen werden kann. –: Ein Vergleich der Wirkstoffe ist nicht möglich, da die vorliegende Studienlage keinen Vergleich der Wirkstoffe erlaubt oder für mindestens 1 Wirkstoff keine Erhebung des Endpunkts erfolgte bzw. keine verwertbaren Daten vorliegen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg für einen (höheren) Nutzen oder geringeren Schaden. x: Ein Vergleich der Wirkstoffe wäre auf Basis der Datenlage grundsätzlich möglich, kann allerdings nicht durchgeführt werden, da für mindestens 1 Wirkstoff vom Hersteller keine Daten für die relevante Teilpopulation zu diesem Endpunkt übermittelt wurden. </p>														

Tabelle 47: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte (mehrsseitige Tabelle)

Vergleich	Endpunkte													
	Mor- talität	Morbidität							LQ	Nebenwirkungen				
	Gesamtmortalität	Bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate)	Bestätigte Krankheitsschübe (Patientinnen und Patienten mit bestätigtem Schub)	Bestätigte Behinderungsprogression anhand der EDSS, bestätigt nach 24 Wochen	Schweregrad der Behinderung anhand des MSFC	Gehfähigkeit	Sehstörungen	Fatigue	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Abbruch wegen UEs	PML	Schwerwiegende Infektionen	Schwerwiegende Neoplasmen
<p>a. Ein Vergleich ist nicht möglich bzw. nicht sinnvoll interpretierbar, da in den Studien Ereignisse für den Endpunkt nur vereinzelt bzw. nur in einem Studienarm aufgetreten sind.</p> <p>b. Für den indirekten Vergleich liegt keine ausreichende Ergebnissicherheit vor, sodass sich aus den verfügbaren Daten kein Anhaltspunkt, beispielsweise für einen höheren Nutzen, ableiten lässt.</p> <p>c. Die Vergleichbarkeit der vorliegenden Auswertungen wird als nicht gegeben eingeschätzt.</p> <p>d. Auf Basis der NMAs können keine validen Aussagen zum Vergleich der Eskalationstherapien abgeleitet werden.</p> <p>EDSS: Expanded Disability Status Scale; LQ: gesundheitsbezogene Lebensqualität; MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; PML: progressive multifokale Leukenzephalopathie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>														

Nutzen-Schaden-Abwägung

Ein höherer oder geringerer Nutzen beziehungsweise Schaden ist auf Basis der vorliegenden Daten ausschließlich aus den direkten Vergleichen der Eskalationstherapien ableitbar. Für den überwiegenden Teil der weiteren Vergleiche fehlen Daten gänzlich oder wurden von den zuständigen Herstellern nicht übermittelt. Teilweise wurden relevante Endpunkte in einzelnen Studien nicht erhoben oder es zeigten sich keine Vor- oder Nachteile zwischen den untersuchten Wirkstoffen.

Die vorliegenden direkt vergleichenden Studien, auf deren Basis sich ein höherer oder geringerer Nutzen beziehungsweise Schaden ableiten lässt, umfassen die Vergleiche von Ofatumumab und Ponesimod jeweils mit Teriflunomid. Dabei ergibt sich jeweils für die folgenden Endpunkte ein höherer Nutzen beziehungsweise ein geringerer Schaden:

- Hinweis auf einen höheren Nutzen bzw. geringeren Schaden von Ofatumumab gegenüber Teriflunomid:
 - bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate / Patientinnen und Patienten mit bestätigtem Schub)
 - bestätigte Behinderungsprogression anhand der EDSS
 - Abbruch wegen UEs
- Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen von Ponesimod gegenüber Teriflunomid:
 - bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate)
- Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Teriflunomid gegenüber Ponesimod:
 - Abbruch wegen UEs

Für den Vergleich von Ofatumumab gegenüber Teriflunomid ergeben sich Hinweise auf einen höheren Nutzen für die Endpunkte bestätigte Krankheitsschübe und bestätigte Behinderungsprogression anhand der EDSS. Für den Endpunkt Schweregrad der Behinderung anhand des MSFC sowie die in den MSFC eingehenden Komponenten zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied. Der höhere Nutzen von Ofatumumab bezüglich dieses Endpunkts bezieht sich daher ausschließlich auf Aspekte der Behinderung, die mit der EDSS erhoben werden. Für die Endpunkte schwerwiegende Infektionen, schwerwiegende Neoplasmen und schwerwiegende sekundäre Autoimmunerkrankungen wurden keine Zusatzanalysen für den Vergleich Ofatumumab vs. Teriflunomid übermittelt. Auf Basis der Daten zu den Gesamtpopulationen der Studien ASCLEPIOS I und II sowie der übermittelten Auswertungen zu UEs insgesamt (d. h. schwerwiegend und nicht schwerwiegend) wird jedoch davon ausgegangen, dass nur vereinzelt Ereignisse für diese Endpunkte aufgetreten sind. Dass sich Unterschiede zum Nachteil von Ofatumumab gegenüber Teriflunomid ergeben, die die beobachteten Vorteile infrage stellen, ist daher nicht plausibel. Insgesamt ergibt sich ein

Hinweis auf einen höheren Nutzen von Ofatumumab gegenüber Teriflunomid in der Eskalationstherapie.

Für den Vergleich von Ponesimod gegenüber Teriflunomid ergibt sich einerseits ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen, andererseits ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Ponesimod. Dabei zeigte sich für die Operationalisierung jährliche Schubrate des Endpunkts bestätigte Krankheitsschübe ein höherer Nutzen von Ponesimod. Bei der Operationalisierung Patientinnen und Patienten mit bestätigtem Schub wies die Effektschätzung in dieselbe Richtung, allerdings ergab sich hier kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen (siehe Tabelle 60 und Tabelle 61). Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich zwar ein Nachteil von Ponesimod gegenüber Teriflunomid, allerdings sind für diesen Endpunkt insgesamt wenige Ereignisse aufgetreten (siehe Tabelle 77). Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt stellen den Vorteil von Ponesimod, der sich für den Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate) ergibt, nicht infrage. Anders als für den Vergleich Ofatumumab vs. Teriflunomid liegen für den Vergleich von Ponesimod mit Teriflunomid auch Daten für die Mehrheit der spezifischen schwerwiegenden UEs vor, wobei nur vereinzelt Ereignisse aufgetreten sind. In der Gesamtschau ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen von Ponesimod gegenüber Teriflunomid in der Eskalationstherapie.

A3.3 Vergleich der Therapiestrategien Eskalationstherapie vs. Basistherapie (Fragestellung 1)

Für die Fragestellung 1 liegen 4 Studien vor, in denen eine Eskalationstherapie mit IFN- β 1a verglichen wird: CARE-MS II (Alemtuzumab vs. IFN- β 1a), RADIANCE B (Ozanimod vs. IFN- β 1a) sowie OPERA I und OPERA II (jeweils Ocrelizumab vs. IFN- β 1a). Wie in Abschnitt A3.1.1 beschrieben, wurden durch den Hersteller von Ocrelizumab (Roche Pharma AG) keine Auswertungen zu den relevanten Teilpopulationen der Studien OPERA I und II übermittelt. Somit liegen für Fragestellung 1 ausschließlich Auswertungen zu den Studien CARE-MS II und RADIANCE B vor.

Um den Nutzen einer Eskalationstherapie gegenüber der Fortführung der Behandlung mit Basistherapeutika zu untersuchen, wurden bei den Herstellern Subgruppenanalysen zum Merkmal Vorbehandlung mit IFN- β 1a vs. andere Vortherapien angefragt. Entscheidend für Fragestellung 1 sind dabei Ergebnisse für die Subgruppe, in der zu Studienbeginn ein Wechsel auf eine andere Basistherapie, in diesem Fall der Wechsel von einer anderen Vortherapie zu IFN- β 1a, erfolgte.

Da die Subgruppe „andere Vortherapien als IFN- β 1a“ der Studie RADIANCE B nur 14 vs. 12 Patientinnen und Patienten umfasst (bei insgesamt 17 vs. 17 in der relevanten Teilpopulation), verglichen mit 139 vs. 99 für die Studie CARE-MS II, ist Letztere für den Vergleich der Therapiestrategien Eskalationstherapie vs. Basistherapie maßgeblich. Wie in

Abschnitt A3.2.15 beschrieben, zeigt sich bezogen auf dieses Merkmal nur für einen Endpunkt eine Interaktion. Für den Endpunkt Schweregrad der Behinderung anhand des MSFC (sowie der eingehenden Komponente 9-HPT) zeigt sich in der Subgruppe „andere Vortherapien als IFN- β 1a“ kein Vorteil von Alemtuzumab gegenüber IFN- β 1a im Gegensatz zur Subgruppe „Vorbehandlung mit IFN- β 1a“.

Da nur für eine Studie aussagekräftige Daten zu Fragestellung 1 vorliegen und sich für diese Studie nur für einen Endpunkt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Vortherapie zeigt, wird auf eine Darstellung der Ergebnisse für die Subgruppe „andere Vortherapien als IFN- β 1a“ verzichtet. In der Gesamtschau aller Endpunkte, für die Ergebnisse vorliegen, zeigt sich trotz einer beobachteten Effektmodifikation für 1 Endpunkt eine Überlegenheit der Eskalation auf Alemtuzumab gegenüber dem Wechsel auf die Basistherapie IFN- β 1a. Für weitere Eskalationstherapeutika sind auf Basis der vorliegenden Auswertungen keine Aussagen möglich.

A3.4 Fragestellungen zu Eskalationstherapien mit Möglichkeit der Deeskalation (Fragestellungen 2 und 3)

Für folgende Fragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung wurden keine relevanten Studien identifiziert:

- Fragestellung 2: Eskalationstherapie mit Möglichkeit der Deeskalation vs. Basistherapie
- Fragestellung 3: Eskalationstherapie vs. Eskalationstherapie mit Möglichkeit der Deeskalation

Für diese beiden versorgungsrelevanten Fragestellungen bleibt daher offen, ob sich für eine der genannten Therapiestrategien bzw. innerhalb einer der Therapiestrategien für einen der untersuchten Wirkstoffe ein Vorteil ergibt.

A4 Kommentare

A4.1 Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten

Für den vorliegenden Bericht wurde keine systematische Literaturrecherche nach systematischen Übersichten durchgeführt, da die Informationsbeschaffung maßgeblich auf Herstelleranfragen beruht (siehe Abschnitt A2.2). Um die Ergebnisse des vorliegenden Berichts einzuordnen, werden 2 zum Zeitpunkt der Bewertung aktuelle systematische Übersichten aus den Jahren 2021 und 2022 betrachtet, die einen Großteil der Eskalationstherapien untersuchen, die auch Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung sind (Sladowska 2022 [70], Liu 2021 [71]). Des Weiteren wird das Metareview Sormani 2022 [298] diskutiert, das methodische Aspekte von systematischen Übersichtsarbeiten bei RRMS beleuchtet. Der Fokus der betrachteten systematischen Übersichten liegt auf dem Vergleich der eingesetzten Wirkstoffe untereinander. Unterschiedliche Therapiestrategien wie Eskalationstherapie oder Basistherapie werden in den Arbeiten nicht thematisiert.

Die systematische Übersicht Sladowska 2022 schließt RCTs ein, in denen überwiegend Patientinnen und Patienten mit RRMS untersucht wurden. Dabei beruhen die Auswertungen auf den Gesamtpopulationen der Studien, die mindestens 70 Patientinnen und Patienten je Studienarm umfassen mussten. Es erfolgte weder eine Unterscheidung nach therapienaiven und vorbehandelten Patientinnen und Patienten, noch wurden separate Analysen zu Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität durchgeführt. Die Beobachtungsdauer der eingeschlossenen Studien betrug mindestens 1 Jahr. Im Gegensatz zur vorliegenden Bewertung wurden auch Studien berücksichtigt, in denen ausschließlich therapienaive Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, sowie Studien, in denen Beta-Interferone und Glatirameracetat miteinander oder mit Placebo verglichen wurden (z. B. BEYOND, CombiRx [299,300]). Neben Studien zu diesen Interventionen wurden auch Studien zu den Wirkstoffen, die Gegenstand der vorliegenden Bewertung sind, eingeschlossen. In der Übersichtsarbeit werden allerdings ausschließlich Vergleiche der Wirkstoffe Alemtuzumab, Cladribin, Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab, Ofatumumab, Ozanimod und Ponesimod untereinander diskutiert.

Insgesamt ergibt sich aufgrund der breiteren Einschlusskriterien im Gegensatz zur vorliegenden Bewertung ein umfangreicherer Studienpool mit 33 RCTs. Da in Sladowska 2022 [70] die Fragestellungen des Berichts nicht adressiert werden, ist eine Gegenüberstellung der Ergebnisse dieser systematischen Übersicht mit denen des vorliegenden Berichts nicht sinnvoll.

Die systematische Übersichtsarbeit Liu 2021 [71] formuliert ähnliche Einschlusskriterien wie Sladowska 2022. Auch hier wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit RRMS unabhängig von Vorbehandlung und Krankheitsaktivität eingeschlossen. Die

Mindestbeobachtungsdauer betrug in dieser Arbeit 24 Monate. Auch hier wurden nicht nur Studien zu Eskalationstherapien eingeschlossen, sondern auch Studien, die ausschließlich Basistherapeutika miteinander und mit Placebo vergleichen. Untersuchte Endpunkte umfassen die jährliche Schubrate, Abbruch wegen UEs, Behinderungsprogression sowie die Anzahl von Läsionen. Studien mit einem hohen Verzerrungspotenzial wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Zusätzlich wurde eine Sensitivitätsanalyse unter Einschluss dieser Studien durchgeführt.

Insgesamt wurden in die Analysen 28 Studien eingeschlossen, wobei 7 Studien aufgrund eines hohen Verzerrungspotenzials ausschließlich in den Sensitivitätsanalysen berücksichtigt wurden. Eingeschlossen wurden mit Ausnahme von Ponesimod Studien zu allen Wirkstoffen, die Gegenstand der vorliegenden Bewertung sind. Diskutiert wird in der Übersichtsarbeit allerdings lediglich eine Rangfolge der Wirkstoffe, die Liu 2021 aus den Ergebnissen ableiten. Eine Diskussion zu den Ergebnissen des Vergleichs der einzelnen Wirkstoffe untereinander liefern die Autoren nicht. Allerdings werden die Effektschätzer der paarweisen Vergleiche aller untersuchten Wirkstoffe für die Endpunkte jährliche Schubrate und Abbruch wegen UEs dargestellt. Da auch in Liu 2021 die Fragestellungen des vorliegenden Berichts nicht adressiert werden, ist eine Gegenüberstellung der Ergebnisse dieser systematischen Übersicht mit denen des vorliegenden Berichts nicht sinnvoll.

Das Metareview Sormani 2020 [298] betrachtet methodische Unterschiede von 27 verschiedenen Mixed-Treatment Comparisons (MTC) aus dem Zeitraum von 2010 bis 2019. Die Autoren stellen fest, dass die betrachteten MTCs sich in maßgeblichen Aspekten voneinander unterscheiden. Hierzu gehören zentrale Aspekte der Fragestellungen, insbesondere die untersuchten Populationen und die Anzahl der untersuchten Wirkstoffe. So identifizierten die Autoren nur 2 MTCs, die sich mit Patientinnen und Patienten mit hochaktiver und / oder schnell fortschreitender RRMS befassen. Dabei referenzieren die Autoren nur in einem Fall auf eine Übersichtsarbeit und im anderen Fall ausschließlich auf ein Konferenzabstract. In der Übersichtsarbeit von Huismann 2017 [66] wurden Vergleiche von Fingolimod jeweils mit Natalizumab bzw. Dimethylfumarat untersucht. Damit wurden ausschließlich Wirkstoffvergleiche berücksichtigt, die auf Basis des vorliegenden Studienpools nicht untersucht werden konnten. Darüber hinaus wurden zwar Patientinnen und Patienten mit hochaktiver und / oder schnell fortschreitender RRMS eingeschlossen, allerdings erfolgte der Einschluss im Gegensatz zur vorliegenden Bewertung unabhängig davon, ob eine Vorbehandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie erfolgte. Dadurch wurden in den Vergleichen auch Studien berücksichtigt, in die vorwiegend therapienaive Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, wie z. B. die Studie AFFIRM zu Natalizumab (siehe auch Abschnitt A4.2.2). Diese Gruppe der therapienaiven Patientinnen und Patienten ist vom Auftrag der vorliegenden Bewertung jedoch nicht umfasst. Darüber hinaus wird im Metareview von Sormani 2020 auch darauf verwiesen, dass bereits in den

eingeschlossenen Primärstudien häufig Informationen nicht berichtet werden wie z. B. die Anzahl der Studienabbrecher, die Anzahl von Schüben und die Anzahl der Personenjahre, was je nach Imputationsmethode zu Verzerrungen der Ergebnisse für den Endpunkt jährliche Schubrate führen kann. Hingewiesen wird auch auf die Notwendigkeit vergleichbarer Auswertungszeiträume und Endpunktoperationalisierungen im Allgemeinen. In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde durch konkrete Vorgaben bei der Anfrage der Übermittlung von Auswertungen zu den relevanten Teilpopulationen (siehe Kapitel A7) eine gewisse Vergleichbarkeit der vorliegenden Daten der Primärstudien erreicht. Nichtsdestotrotz sind auch auf Basis des vorliegenden Studienpools nur begrenzt Aussagen zu den Vergleichen der Wirkstoffe untereinander möglich (siehe auch Abschnitt A4.2.2).

Insgesamt ist ein umfassender Vergleich der Ergebnisse der vorliegenden Bewertung mit den Ergebnissen anderer systematischer Übersichten insbesondere aufgrund von deutlichen Abweichungen in der untersuchten Patientengruppe nicht sinnvoll.

A4.2 Kritische Reflexion des Vorgehens

A4.2.1 Datenübermittlung für die vorliegende Nutzenbewertung

Daten aus Herstellerstudien

Die Populationen der eingeschlossenen Studien waren nicht auf die Population der vorliegenden Bewertung gemäß Auftrag des G-BA beschränkt (Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RRMS, die eine vollständige und angemessene Vorbehandlung mit mindestens 1 krankheitsmodifizierenden Therapie erhalten haben). Daher wurden jeweils Auswertungen zu einer für die vorliegende Bewertung relevanten Teilpopulation angefragt (siehe auch Abschnitt A1.2 und Kapitel A7). Dabei wurden u. a. einheitliche Kriterien zur Abgrenzung der relevanten Teilpopulationen formuliert. Diese Operationalisierungen entsprachen in den meisten Fällen nicht der Studienplanung, wurden jedoch von den Herstellern für die Mehrzahl der Studien übermittelt (siehe Abschnitt A3.1.1). Bei den übermittelten Auswertungen zu relevanten Teilpopulationen bestehen zum Teil jedoch Datenlücken, die für die betroffenen Studien bzw. die betroffenen einzelnen Endpunkte je Studie in Tabelle 17 zusammengefasst sind. Für relevante Studien zu Dimethylfumarat und Ocrelizumab wurden seitens der Hersteller keine Zusatzanalysen übermittelt. Die Begründungen der Hersteller finden sich in Abschnitt A3.1.1. Für den Wirkstoff Natalizumab wurden keine relevanten Studien identifiziert, die die Population der vorliegenden Bewertung gemäß Auftrag des G-BA untersuchen (siehe auch Abschnitt A4.2.2).

Für alle anderen Wirkstoffe ist positiv hervorzuheben, dass von den Herstellern grundsätzlich jeweils Auswertungen zu Teilpopulationen übermittelt wurden, die insgesamt eine hinreichende Annäherung an die Zielpopulation der vorliegenden Bewertung darstellen (siehe Abschnitt A3.2.1). Darüber hinaus wurde durch die Übermittlung der angefragten

Auswertungen eine ausreichende Ähnlichkeit der Daten für gemeinsame Analysen erreicht. Dadurch wurden Vergleiche der meisten Wirkstoffe für die Endpunkte bestätigte Krankheitsschübe, bestätigte Behinderungsprogression und SUEs ermöglicht. Für weitere Endpunkte bestehen allerdings weiterhin Datenlücken, die teils in der Studienplanung begründet sind (Erhebungslücken), teils aber auch auf fehlende Datenübermittlung zurückgehen (Berichtslücken). Darüber hinaus sind für einige Endpunkte bzw. einige Wirkstoffvergleiche keine Analysen möglich, da diese aufgrund des vorliegenden Studienpools nicht durchführbar waren, eine der Annahmen der Strukturqualität offensichtlich verletzt war oder nur vereinzelte Ereignisse in den Studien aufgetreten sind. Dies wird in Abschnitt A4.2.2 näher beschrieben.

Auffällig ist, dass alle relevanten Studien von den Herstellern bereits für die Zulassung der jeweiligen Wirkstoffe durchgeführt wurden. Das bedeutet auch, dass versorgungsrelevante, direkt vergleichende Studien von den Herstellern nach erfolgter Zulassung offenbar nicht mehr im Interesse der Hersteller liegen und deren Durchführung daher anderweitig gewährleistet werden muss.

A4.2.2 Datenlücken in der vorliegenden Nutzenbewertung

Insgesamt fehlen für die Fragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung in wesentlichem Umfang Studiendaten. Dies gilt sowohl für die allgemeine Evidenzlage zu den Fragestellungen als auch für die eingeschlossenen Studien zum Vergleich der Wirkstoffe untereinander innerhalb der Eskalationstherapie (Fragestellung 4).

Für den Vergleich von Therapiestrategien entsprechend den Fragestellungen 1 bis 3 liegen kaum relevante Studien vor. So wird der Vergleich der Therapieeskalation gegenüber der Behandlung mit Basistherapeutika im vorliegenden Studienpool in erster Linie durch 4 Studien adressiert, in denen Eskalationstherapeutika (Alemtuzumab, Ocrelizumab, Ozanimod) jeweils mit IFN- β 1a verglichen wurden. Von diesen wurden nur für 2 Studien Daten zur relevanten Teilpopulation übermittelt, wobei eine dieser Teilpopulationen nur wenige Patientinnen und Patienten umfasst. Des Weiteren können auch die Studien zum Vergleich von Ofatumumab bzw. Ponesimod jeweils mit Teriflunomid als Vergleich einer Eskalationstherapie mit einer Basistherapie betrachtet werden. In der vorliegenden Bewertung wurden diese Studien als Direktvergleiche von Eskalationstherapien berücksichtigt, da die Anwendung in dieser Therapiesituation von der Zulassung von Teriflunomid umfasst ist. Da alle anderen Studien placebokontrolliert waren, ist damit 1 Studie zum Vergleich von Alemtuzumab mit IFN- β 1a für den Vergleich der Therapiestrategien in der vorliegenden Bewertung maßgeblich. Auf dieser Basis sind ausschließlich Aussagen zur Eskalationstherapie mit Alemtuzumab gegenüber einer Basistherapie mit IFN- β 1a möglich. Generelle Aussagen, die weitere Eskalationstherapeutika umfassen, sind auf Basis der unzureichenden Datenlage im Studienpool der vorliegenden Bewertung dagegen nicht möglich. Für die Fragestellungen 2

und 3, die die Vorteile von Deeskalationsstrategien untersuchen sollten, wurden keine relevanten Studien identifiziert.

Auch im Studienpool zu Fragestellung 4 für den Vergleich verschiedener Wirkstoffe innerhalb der Eskalationstherapie zeigten sich einige Datenlücken.

Zum Wirkstoff Natalizumab wurden keine relevanten Studien identifiziert. Auch die Zulassungsstudien sind für diesen Wirkstoff für die vorliegende Bewertung nicht relevant. Für die Zulassung von Natalizumab waren insbesondere die Studien AFFIRM und SENTINEL von Bedeutung. Die Studie AFFIRM ist für die vorliegende Bewertung nicht relevant, da hier nur Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, die entweder therapienaiv waren oder die zumindest 6 bis 12 Monate vor Studieneinschluss behandlungsfrei waren [72]. Eine Teilpopulation mit hochaktiver Erkrankung trotz vollständiger und angemessener Vorbehandlung gibt es in dieser Studie folglich nicht. Im Unterschied dazu war in der Studie SENTINEL zwar eine Vorbehandlung mit IFN- β 1a von mindestens 1 Jahr verpflichtend. Ziel dieser Studie war jedoch, den Nutzen von Natalizumab in Kombination mit IFN- β 1a im Vergleich zur Fortführung einer IFN- β -1a-Monotherapie zu untersuchen [73]. Sie enthält keinen Studienarm, in dem Natalizumab gemäß Fachinformation [18,19] als Monotherapie verabreicht wurde. Laut Fachinformation ist Natalizumab zwar für Patientinnen und Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie sowie für Patientinnen und Patienten mit rasch fortschreitender RRMS zugelassen. Die pivotalen Studien AFFIRM und SENTINEL umfassen jedoch keine Patientinnen und Patienten, die die Zulassung in Bezug auf die Monotherapie bei hochaktiver Erkrankung trotz vollständiger und angemessener Vorbehandlung informieren. Eine Zulassung von Natalizumab in Kombination mit IFN- β 1a besteht explizit nicht [18,19].

Für die relevanten Studien zu den Wirkstoffen Dimethylfumarat und Ocrelizumab wurden von den Herstellern insgesamt keine Auswertungen zu den relevanten Teilpopulationen der vorliegenden Bewertung übermittelt.

Darüber hinaus lagen in den Studien, zu denen grundsätzlich eine Übermittlung von Analysen erfolgte, Erhebungslücken vor, da bestimmte patientenrelevante Endpunkte nicht in allen Fällen Teil der Studienplanung waren. Dies betrifft insbesondere die patientenberichteten Endpunkte Sehstörungen, Fatigue und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Für diese Endpunkte waren auf Basis des Studienpools lediglich Vergleiche einzelner Wirkstoffe möglich. Vor dem Hintergrund der hohen Relevanz von Untersuchungen zu diesen Endpunkten für Patientinnen und Patienten, die auch im Rahmen der Anhörung zum Vorbericht deutlich wurde (siehe Abschnitt A4.3.2.9), ist es notwendig, dass patientenberichtete Endpunkte zu Symptomatik und gesundheitsbezogener Lebensqualität in Zukunft Teil der Studienplanung im vorliegenden Anwendungsgebiet sind.

Teilweise wurden allerdings auch für Studien, zu denen grundsätzlich Daten übermittelt wurden, Auswertungen zu einzelnen Endpunkten nicht übermittelt. Für den Endpunkt Schweregrad der Behinderung führte z. B. eine Berichtslücke zum MSFC-z-Score für die Studie TEMSO dazu, dass auf Basis der verfügbaren Daten ein Vergleich nur noch für die Wirkstoffe Ofatumumab, Ponesimod und Teriflunomid untereinander möglich war. Daten zum Wirkstoff Fingolimod aus placebokontrollierten Studien wurden in den Analysen aufgrund der Berichtslücke nicht berücksichtigt. Ebenso wurden für die relevanten Teilpopulationen für den überwiegenden Teil der Studien keine Angaben zu spezifischen SUEs übermittelt, die in allen eingeschlossenen Studien dokumentiert wurden. Es bleibt daher unklar, ob bzw. in welchem Umfang entsprechende Ereignisse in den jeweiligen Teilpopulationen aufgetreten sind.

Die beschriebenen Datenlücken führen insgesamt dazu, dass ein Vergleich aller vom Auftrag des G-BA umfassten Wirkstoffe auch für Fragestellung 4 der vorliegenden Bewertung nicht möglich ist. Zudem führt die unzureichende Datenlage dazu, dass die Ergebnissicherheit insbesondere für die indirekten Vergleiche im Studienpool zum Teil nicht ausreicht, um Aussagen zum Vergleich der Wirkstoffe untereinander abzuleiten.

A4.2.3 Umfang der relevanten Teilpopulationen

In Tabelle 48 sind die Patientenzahlen der Gesamtpopulationen und der jeweils relevanten Teilpopulationen für die Studien zum Vergleich der verschiedenen Wirkstoffe innerhalb der Eskalationstherapie (Fragestellung 4) aufgeführt. Zusätzlich ist für jede Studie auch die Anzahl der Patientinnen und Patienten genannt, die mit krankheitsmodifizierenden Therapien vorbehandelt wurden.

Tabelle 48: Umfang der Studienpopulationen und der relevanten Teilpopulationen der für die Analysen relevanten Studien (Fragestellung 4)

Studie	Studienpopulation ^a				relevante Teilpopulation ^a	
	gesamt		mit DMT vorbehandelt		N _{Intervention} (%)	N _{Vergleich} (%)
	N _{Intervention}	N _{Vergleich}	N _{Intervention} (%)	N _{Vergleich} (%)		
ASCLEPIOS I	465	462	274 (59)	280 (61)	121 (26)	122 (26)
ASCLEPIOS II	481	474	286 (59)	293 (62)	135 (28)	147 (31)
CARE-MS II	436	231	426 (98)	202 (87)	363 (83)	199 (86)
CLARITY	433	437	113 (26)	142 (32)	13 (3)	17 (4)
FREEDOMS	425	418	181 (43)	169 (40)	34 (8)	28 (7)
FREEDOMS II	358	355	264 (74)	259 (73)	75 (21)	69 (19)
OPTIMUM	567	566	242 (43)	245 (43)	33 (6)	45 (8)
RADIANCE B	433	441	123 (28)	126 (27)	17 (4)	17 (4)
TEMZO	359	363	102 (28)	90 (25)	39 (11)	32 (9)
TOWER	372	389	126 (34)	135 (35)	66 (18)	68 (17)

a. Dargestellt werden die für die Nutzenbewertung relevanten Studienarme.
DMT: krankheitsmodifizierende Therapie; N: Anzahl Patientinnen und Patienten je Studienarm

Der Vergleich der Patientenzahlen von Gesamt- und Teilpopulationen zeigt, dass die für die Nutzenbewertung relevanten Studien nur eingeschränkt Daten zu Patientinnen und Patienten enthalten, die trotz angemessener und vollständiger Vortherapie eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen. Die relevanten Teilpopulationen umfassen für den überwiegenden Teil der Studien zwischen 3 % und 30 % der einzelnen Studienarme. Bei etwa der Hälfte der betrachteten Studien wird die vorliegende Fragestellung durch weniger als 10 % der Studienpopulation informiert.

Die Studie CARE-MS II weicht von den anderen relevanten Studien ab, da über 80 % der Gesamtpopulation in die relevante Teilpopulation eingehen. Bei allen anderen Studien liegt dieser Wert bei maximal 30 %. Die Studie CARE-MS II unterscheidet sich von allen anderen Studien dadurch, dass hier ausschließlich Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, die nach einer mindestens 6 Monate andauernden Behandlung mit Interferonen oder Glatirameracetat noch Schubaktivität aufwiesen. In allen anderen Studien war eine Vorbehandlung mit krankheitsmodifizierenden Therapien dagegen keine Bedingung für den Einschluss. Dies ist möglicherweise eine Erklärung dafür, warum die relevante Teilpopulation der Studie CARE-MS II deutlich größer ist als diejenigen der weiteren Studien, da in dieser Studie bereits gemäß Einschlusskriterium die Feststellung der aktiven Erkrankung mit Krankheitsschüben unter Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie in ausreichender Dauer erfolgen musste und damit ein Kriterium für die relevante Teilpopulation

bereits für die gesamte Studienpopulation erfüllt ist. Dies bestätigt sich auch bei Betrachtung der Angaben zur Vorbehandlung mit krankheitsmodifizierenden Therapien.

Der Anteil der mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie vorbehandelten Patientinnen und Patienten je Studienarm liegt für die Mehrheit der Studien zwischen 25 % und 60 % je Studienarm. Für die Studie CARE-MS II ist auch der Anteil der insgesamt vorbehandelten Patientinnen und Patienten mit etwa 94 % bereits deutlich höher als in der Mehrheit der anderen Studien, die überwiegend nicht mit krankheitsmodifizierenden Therapien vorbehandelte Patientinnen und Patienten untersuchten.

Für die relevante Teilpopulation wurde gegenüber der überhaupt mit krankheitsmodifizierenden Therapien vorbehandelten Population noch eine weitere Reduktion der Größe beobachtet, die sich aus verschiedenen Aspekten ergeben kann. Zum einen durch die Umsetzung der angemessenen und vollständigen Vorbehandlung sowie über die Kriterien, die jeweils für die Feststellung des hochaktiven Krankheitsverlaufs angelegt wurden. Diese unterschieden sich für die einzelnen Hersteller aufgrund der in den Studien erhobenen Daten zum Teil (siehe Abschnitt A3.2.1). Zum anderen allerdings auch dadurch, dass eine hochaktive Erkrankung erst nach Ablauf einer angemessenen und vollständigen Vortherapie diagnostiziert werden kann. Dieses Kriterium für die relevante Teilpopulation war auf Basis der verfügbaren Studiendaten für alle Hersteller, die Daten übermittelt haben, umsetzbar. Alle diese Kriterien führen insgesamt zu einer weiteren Reduktion des Umfangs der relevanten Teilpopulationen. Auf Basis der im Umfang stark reduzierten relevanten Teilpopulationen ergeben sich zum Teil sehr unpräzise Effektschätzungen. Neben der unzureichenden Datenlage im Studienpool insgesamt (siehe Abschnitt A4.2.2) trägt dies ebenfalls dazu bei, dass insbesondere aus indirekten Vergleichen im Studienpool keine Aussagen zum Vergleich der Wirkstoffe untereinander abgeleitet werden können.

A4.2.4 Mangel an Langzeitstudien und direkt vergleichenden Studien

Für die vorliegende Nutzenbewertung waren ausschließlich Zulassungsstudien der jeweiligen Wirkstoffe relevant. In keiner der relevanten Studien betrug die Beobachtungsdauer mehr als ca. 2 Jahre. Sie erfüllten damit zwar das Minimum der Beobachtungsdauer, das für die vorliegende Bewertung als Einschlusskriterium festgelegt wurde. Vergleichende Langzeitdaten zu Nutzen und Schaden der Eskalationstherapeutika liegen damit allerdings nicht vor. Zudem sind auf Basis dieser Beobachtungsdauer nur begrenzt Aussagen insbesondere zur Behinderungsprogression durch die Erkrankung möglich, da Progressionsereignisse eher langfristig im Krankheitsverlauf auftreten.

Die beschriebene Datenlage bestätigt frühere Befunde zu Langzeitdaten in der Indikation multiple Sklerose. In der Übersichtsarbeit Gerardi 2018 wurde die zum damaligen Zeitpunkt bekannte Evidenz zu Prä- und Post-Zulassungsstudien zusammengetragen und analysiert

[301]. Dabei wurden unter anderem auch Studien zu den Wirkstoffen Alemtuzumab, Dimethylfumarat, Fingolimod, Natalizumab und Teriflunomid betrachtet. Weitere Wirkstoffe der vorliegenden Bewertung wurden nicht untersucht. Stattdessen wurden zudem die Wirkstoffe Daclizumab, Fampridin und Peginterferon- β -1a berücksichtigt. Die Autoren stellten fest, dass nur 2 von 16 für die europäische Zulassung pivotalen Studien zu den untersuchten Wirkstoffen die Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer länger als 2 Jahre beobachteten. Bei der Hälfte dieser Studien betrug die Beobachtungsdauer 2 Jahre, in den übrigen Studien 1 Jahr oder weniger. Die Autoren untersuchten auch RCTs, die für die europäische Zulassung nicht maßgeblich waren. Insgesamt wurden 52 solche Studien identifiziert, von denen allerdings nur für 24 finale Ergebnisse vorlagen, darunter für 5 Extensionsstudien der pivotalen Zulassungsstudien. Von den Autoren wurde nur 1 direkt vergleichende Studie identifiziert, die allerdings frühzeitig beendet wurde.

Wie die Zulassungsstudien zu den kürzlich zugelassenen Wirkstoffen Ofatumumab (ASCLEPIOS I und II) und Ponesimod (OPTIMUM) zeigen, werden inzwischen zwar auch direkt vergleichende Zulassungsstudien durchgeführt, jedoch bisher ausschließlich mit Teriflunomid als Komparator. Weitere direkt vergleichende Studien wurden für die vorliegende Bewertung nicht identifiziert. Die Ergebnisse der Bewertung zeigen zudem, dass für die Patientengruppe gemäß Auftrag des G-BA indirekte Vergleiche in der vorliegenden Datenkonstellation keine hinreichend ergebnissicheren Daten liefern, auf deren Grundlage ein Vergleich von Nutzen und Schaden verschiedener Eskalationstherapien möglich wäre. Der überwiegende Teil der interpretierbaren Effekte aus dem Vergleich einzelner Wirkstoffe stammt aus Studien mit Direktvergleichen. Die Mängel in der Datenlage lassen sich durch eine NMA mit dem vorhandenen Datenmaterial demnach nicht beheben [302].

A4.2.5 Registerbasierte RCTs für versorgungsrelevante Fragestellungen

Die Ergebnisse der Informationsbeschaffung für die vorliegende Nutzenbewertung zeigen, dass kaum direkt vergleichende Studien zu den verschiedenen Eskalationstherapeutika vorliegen und auch nicht zu erwarten sind. Dies gilt zum einen für die vorliegende Population der Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Vorbehandlung im Allgemeinen. Zum anderen liegen für die für Patientinnen und Patienten wichtigen Fragestellungen einer gezielten Deeskalation der Therapie nach initialer Eskalation gar keine Studien vor. Solche versorgungsrelevanten, direkt vergleichenden Langzeitstudien stehen demnach offenbar nicht im Fokus der Forschung der pharmazeutischen Industrie. Dass solche versorgungsnahen Untersuchungen für Betroffene dagegen von besonderer Relevanz sind, wurde im Rahmen der Anhörung zum Vorbericht deutlich (siehe Abschnitt A4.3.2.9). Insbesondere zu Fragestellungen der Deeskalation, aber auch zu patientenberichteten Endpunkten, die neben der reinen Erhebung von Schüben und Behinderungsprogression Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Symptomatik umfassen, bestehen aus Sicht der Betroffenen relevante Forschungslücken, die auch über die vorliegende

Nutzenbewertung identifiziert wurden. Darüber hinaus wären aus Sicht der Betroffenen Langzeitbeobachtungen notwendig. Da diese Aspekte offenbar bislang nicht im Fokus der Forschung der pharmazeutischen Industrie stehen, stellt sich die Frage, wie diese für die Versorgung notwendige Evidenz herstellerunabhängig generiert werden kann.

Eine Möglichkeit sind pragmatische, insbesondere registerbasierte RCTs, mit denen Versorgungsnahe und Ergebnissicherheit gemeinsam adressiert werden können [303-306]. In krankheitsbezogenen Registern werden Daten von großen Patientenkollektiven erhoben und dokumentiert, die grundsätzlich die Durchführung von Studien mit den notwendigen Fallzahlen erlauben. Insbesondere ist hier auch die Beobachtung einer ausreichenden Anzahl vorbehandelter Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität möglich. Darüber hinaus kann das Register selbst zur Identifikation, Rekrutierung und Durchführung der Randomisierung genutzt werden. Zur Datenerhebung kann auf bestehende Datenstrukturen des Registers zurückgegriffen werden, ggf. mit Anpassungen zum Zweck der spezifischen Registerstudie, sofern die für die Registerstudie notwendigen Daten in ausreichender Qualität erhoben werden [307]. Anders als in den meisten bislang für die Zulassung durchgeführten RCTs ist die Datenerhebung in Registern nicht von vornherein zeitlich begrenzt, sodass Patientenkohorten hier über mehrere Jahre hinweg beobachtet werden könnten. Der Aufwand für eine registerbasierte RCT ist gegenüber einer spezifisch für eine klinische Studie aufgesetzten Datenstruktur erheblich reduziert, wenn auf ein oder mehrere bestehende Register guter Qualität zurückgegriffen werden kann [305].

Ein Beispiel für eine pragmatische RCT, die sowohl Eskalations- als auch Deeskalationsfragestellungen bei einer chronischen Erkrankung adressiert, ist die in Glinatsi 2017 beschriebene mehrarmige RCT bei rheumatoider Arthritis [308]. Sie wird in den Ländern, in denen ein Register ausreichender Qualität zur Verfügung steht, unter Verwendung dieses Register durchgeführt. Allgemein werden registerbasierte, pragmatische RCTs aktuell als bessere Alternative zu nicht randomisierten Studien diskutiert, da mit diesen Studien Versorgungsnahe, Ergebnissicherheit und Machbarkeit gleichermaßen adressiert werden [306,309]. Es erscheint daher dringend erforderlich, die notwendigen Rahmenbedingungen zur Durchführung solcher registerbasierten RCTs in Deutschland zu verbessern. Aus der Anhörung zum Vorbericht ging hervor, dass der Durchführung solcher Studien in Deutschland derzeit verschiedene Hindernisse entgegenstehen, die nicht nur die Finanzierung der oftmals hochpreisigen Studienmedikation umfassen. Vor dem Hintergrund des Bedarfs der Betroffenen sind die zum Zeitpunkt der vorliegenden Bewertung laufenden Überlegungen zum Registergesetz positiv zu sehen (siehe Abschnitt A4.3.2.9).

Als weiterer Ansatz zur Bearbeitung der Forschungslücken wurde im Rahmen der wissenschaftlichen Erörterung zum Vorbericht die Idee formuliert, im MS-Register der DMSG eine pragmatische RCT zur Deeskalation mithilfe einer gemeinsamen Poolfinanzierung der

Industrie umzusetzen. Vor dem Hintergrund der identifizierten Forschungslücken für die Untersuchung der vorliegenden Fragestellungen und der besonderen Bedeutung von Untersuchungen zu Fragestellungen der Deeskalation ist es sinnvoll, auch diesen Ansatz weiterzuverfolgen (siehe Abschnitt A4.3.2.9).

A4.3 Würdigung der Anhörung

A4.3.1 Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan

Insgesamt wurden 7 Stellungnahmen zum Berichtsplan frist- und formgerecht eingereicht.

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente überprüft. Die wesentlichen Argumente werden im Folgenden diskutiert. Neben projektspezifischen wissenschaftlichen Aspekten wurden auch übergeordnete Punkte, z. B. zu rechtlichen Vorgaben für das Institut, angesprochen. Auf solche Punkte wird im Rahmen dieser projektspezifischen Würdigung der Anhörung nicht weiter eingegangen.

Die Zusammenfassung aller Änderungen des Berichtsplans 2.0 gegenüber dem Berichtsplan 1.0, die sich u. a. durch die Anhörung zum Berichtsplan ergeben haben, ist in Abschnitt A1.2 dargestellt.

A4.3.1.1 Population: Definition hochaktiver Erkrankung

In mehreren Stellungnahmen wurde angemerkt, dass die Definition der hochaktiven RRMS gemäß Berichtsplan 1.0 nicht geeignet sei, die entsprechende Patientenpopulation zu erfassen. In diesem Zusammenhang wurden in den Stellungnahmen verschiedene Aspekte thematisiert und Vorschläge für unterschiedliche Anpassungen der Definition genannt.

Gemäß Berichtsplan 1.0 war eine hochaktive RRMS definiert als das Auftreten von ≥ 1 Schub in den letzten 12 Monaten und zusätzlich ≥ 3 neue oder vergrößerte T2-Läsionen oder ≥ 1 neue Gd+-Läsion. In einigen der Stellungnahmen wurde vorgeschlagen, diese Definition zu erweitern, sodass auch Patientinnen und Patienten berücksichtigt werden, bei denen der hochaktive Verlauf der RRMS nicht über eine Kombination aus Schubaktivität und dem Auftreten von neuen oder vergrößerten Läsionen im MRT-Befund, sondern auch ausschließlich über jeweils eines dieser beiden Kriterien festgestellt wurde. 1 Stellungnehmender merkte in diesem Zusammenhang an, dass MRT-Veränderungen auch mit einer verdeckten klinischen Symptomatik einhergehen könnten, ohne dass diese dokumentiert bzw. diagnostiziert wurden. Zudem führe die Streuung der Entzündungsherde über das ZNS zu einer Vielfalt von möglichen Symptomen, die sich über den Krankheitsverlauf verändern könnten. In 1 weiteren Stellungnahme wurde angemerkt, dass schwere Schübe nicht mit einem vermehrten Auftreten von Läsionen einhergehen müssten und neue Läsionen im Bereich des Rückenmarks mitunter nicht durch Scans erfasst würden. Aus der

Stellungnahme geht jedoch nicht hervor, in welchem Umfang spinale MRTs bei Verlaufsuntersuchungen üblicherweise durchgeführt werden.

Darüber hinaus wurde in 1 Stellungnahme vorgeschlagen, dass die Voraussetzungen der MRT-Aktivität weniger spezifisch definiert werden sollten als im Berichtsplan 1.0, da eindeutige Evidenz zu den Anforderungen an Art und Anzahl der Läsionen nicht vorliege. Ein anderer Stellungnehmender forderte dagegen eine nähere Spezifizierung der Definition der hochaktiven RRMS über eine sehr hohe MRT-Aktivität als alleiniges Kriterium.

2 Stellungnehmende merkten zudem an, dass die Definition hochaktiver Erkrankung in den Verfahren zu frühen Nutzenbewertungen im Anwendungsgebiet unterschiedlich gehandhabt wurde. Einer der Stellungnehmenden schlug eine Spezifizierung zum Umgang mit heterogenen Definitionen im Rahmen der NMA vor.

Wie in Kapitel 1 beschrieben existiert derzeit keine allgemein anerkannte Definition hochaktiver RRMS. Auch in den Verfahren der frühen Nutzenbewertungen im Anwendungsgebiet wurde die hochaktive RRMS, wie von den Stellungnehmenden beschrieben, nicht einheitlich definiert. Unabhängig vom Vorgehen in den Verfahren der frühen Nutzenbewertung ist eine einheitliche Definition für die vorliegende Bewertung notwendig, um die Ähnlichkeit der Patientenpopulationen für den Vergleich der Wirkstoffe untereinander zu gewährleisten. Auf Basis der Vorschläge der Stellungnehmenden wurde die Definition im Berichtsplan 2.0 um zusätzliche Kriterien erweitert. Zum einen wurde ein Kriterium ergänzt, das Patientinnen und Patienten mit schweren klinischen Schüben umfasst, bei denen das Auftreten neuer Läsionen nicht dokumentiert wurde. Der hochaktive Verlauf der Erkrankung wurde für dieses Kriterium darüber definiert, dass die Schübe mit einer erheblichen funktionellen Beeinträchtigung einhergehen. Zum anderen wurde ein Kriterium zu Patientinnen und Patienten ergänzt, bei denen ausschließlich eine hohe MRT-Aktivität vorliegt, um auch Patientinnen und Patienten mit ausgebliebener Schubanamnese zu berücksichtigen. Dabei wurde die hohe MRT-Aktivität für die vorliegende Bewertung zudem näher spezifiziert. Um eine mögliche Heterogenität zwischen den unterschiedlichen Definitionen zu untersuchen, wurden zudem Subgruppenanalysen zur Art der Definition der hochaktiven Erkrankung (ausschließlich klinisch vs. klinisch mit MRT-Aktivität vs. ausschließlich MRT-basiert) ergänzt.

2 Stellungnehmende nahmen in den Anmerkungen zur Definition der hochaktiven RRMS zudem Bezug auf Patientinnen und Patienten ohne vorherige krankheitsmodifizierende Therapie. Solche Patientinnen und Patienten sind vom Auftrag der vorliegenden Bewertung jedoch nicht umfasst, sondern ausschließlich Patientinnen und Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz vollständiger und angemessener Behandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie. Daher ist für die vorliegende Bewertung keine

Festlegung einer Definition der hochaktiven RRMS für therapienaive Patientinnen und Patienten erforderlich.

A4.3.1.2 Population: Definition einer vollständigen und angemessenen Vorbehandlung

Einige Stellungnehmende schlugen eine Anpassung der Definition der vollständigen und angemessenen Vorbehandlung gemäß Berichtsplan 1.0 vor. Anstelle eines Behandlungszeitraums von mindestens 12 Monaten wurde dabei neben kürzeren Behandlungszeiträumen von etwa 3 bis 6 Monaten von einigen Stellungnehmenden vorgebracht, als Voraussetzung für eine vollständige und angemessene Vorbehandlung die Latenzzeit des jeweiligen Wirkstoffs zugrunde zu legen. Aus den Stellungnahmen geht hervor, dass nach Ablauf der Latenzzeit bei offensichtlich nicht ausreichend wirksamer Behandlung eine möglichst frühzeitige Umstellung der Therapie angestrebt wird. Einer der Stellungnehmenden forderte darüber hinaus Sensitivitätsanalysen ohne Berücksichtigung der Vorbehandlungsdauer. Weitere Stellungnehmende merkten in diesem Zusammenhang darüber hinaus an, dass die Kriterien gemäß Berichtsplan 1.0 nicht für alle Wirkstoffe zutreffend seien bzw. dass für bestimmte Wirkstoffe Behandlungszyklen zu berücksichtigen seien.

Gegenstand der vorliegenden Bewertung sind Patientinnen und Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz vollständiger und angemessener Behandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie. Bevor die hochaktive Erkrankung festgestellt wird, muss die Vorbehandlung bei den relevanten Patientinnen und Patienten demnach die volle Wirksamkeit erreicht haben. Dies sollte bei Verabreichung in ausreichender und stabiler Dosierung jeweils nach Ablauf der Latenzzeit der einzelnen Wirkstoffe gewährleistet sein. Im Berichtsplan 2.0 wurde daher eine Anpassung der Definition der vollständigen und angemessenen Vorbehandlung vorgenommen, die die Latenzzeiten der Wirkstoffe berücksichtigt. Da als Vortherapie insbesondere Interferon beta, Glatirameracetat, Teriflunomid und Dimethylfumarat in Betracht kommen, ergeben sich auf Basis der Latenzzeiten ca. 3 bis 6 Monate Therapiedauer für eine vollständige und angemessene Vortherapie. Dies wurde im Berichtsplan 2.0 entsprechend konkretisiert. Dabei wurde zudem die Art der Vortherapie spezifiziert.

Analysen, die einen Zeitraum einbeziehen, in dem die volle Wirksamkeit des jeweiligen Wirkstoffs noch nicht erreicht wurde, adressieren dagegen nicht die Patientenpopulation, die vom Auftrag der vorliegenden Bewertung umfasst ist. Daher erfolgte keine Ergänzung von Sensitivitätsanalysen ohne Berücksichtigung der Vorbehandlungsdauer.

A4.3.1.3 Stellenwert von Basis- und Eskalationstherapie für die Fragestellungen der Nutzenbewertung

In einigen Stellungnahmen wurden Anmerkungen zu den Therapiestrategien und den sich daraus ergebenden Fragestellungen der Nutzenbewertung gemäß Berichtsplan 1.0 vorgebracht. Dabei wurde in mehreren Stellungnahmen angemerkt, dass zum einen die Unterscheidung von Basis- und Eskalationstherapien unklar sei und zum anderen ein Wechsel innerhalb der Basistherapien (z. B. von Interferon zu Glatirameracetat) nicht mehr der aktuellen klinischen Praxis bzw. den aktuellen Leitlinienempfehlungen entspreche. Auch im Rahmen der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie werde der Wechsel innerhalb der Basistherapie seit dem Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ozanimod für die Patientenpopulation der vorliegenden Nutzenbewertung nicht mehr berücksichtigt. Zudem seien Dimethylfumarat und Teriflunomid eher als Alternative für eine primäre Therapie anzusehen denn als Eskalationstherapie. Diese Therapien sollten nach Einschätzung einzelner Stellungnehmender daher in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden. Stattdessen sei der Vergleich einer Eskalationstherapie mit einer Basistherapie bei therapienaiven Patientinnen und Patienten relevant. In 1 Stellungnahme wurde vorgeschlagen, die MS-Therapien in Anlehnung an das Stufentherapieschema nach ihrem Einsatz bei milden / moderaten und (hoch-)aktiven Verlaufsformen zu unterteilen.

In Version 2.0 des Berichtsplans wurde präzisiert, dass unter Basistherapien für die vorliegende Bewertung Beta-Interferone, Glatirameracetat, Dimethylfumarat und Teriflunomid verstanden werden. Gemäß der Einteilung in Wirksamkeitskategorien nach der AWMF-Leitlinie mit Stand vom 17.02.2021 werden Dimethylfumarat und Teriflunomid zusammen mit Beta-Interferonen und Glatirameracetat in die niedrigste von 3 Wirksamkeitskategorien eingeordnet [130]. Darüber hinaus sind Dimethylfumarat und Teriflunomid jedoch auch zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RRMS trotz vollständiger und angemessener Vorbehandlung zugelassen und als Therapien für diese Patientengruppe vom Auftrag der vorliegenden Nutzenbewertung umfasst. Dementsprechend werden Dimethylfumarat und Teriflunomid für die vorliegende Bewertung als Eskalationstherapien für diese Patientengruppe berücksichtigt. Im Gegensatz dazu sind weitere Basistherapien wie Beta-Interferone und Glatirameracetat nicht vom Auftrag umfasst. Untersuchungen zum Wechsel innerhalb dieser Basistherapien sind damit nicht Gegenstand der vorliegenden Bewertung. Die Zuordnung der Therapieoptionen zu Basistherapien und Eskalationstherapien sowie die Formulierung der Fragestellungen zum Vergleich der unterschiedlichen Therapiestrategien wurden im Berichtsplan 2.0 entsprechend konkretisiert.

Für Fragestellung 1 wurde klargestellt, dass der Vergleich des Konzepts der Eskalationstherapie mit einer Basistherapie untersucht wird. Bei unwirksamer Vortherapie wird für diesen Vergleich zwar vorausgesetzt, dass auf der Vergleichsseite ein Wechsel auf eine andere Basistherapie erfolgt, die Fragestellung bezieht sich jedoch darauf, ob sich für die

Eskalationstherapie beispielsweise ein höherer Nutzen gegenüber der Fortführung der Behandlung mit Basistherapeutika ergibt. Von 1 Stellungnehmenden wurde in diesem Zusammenhang angemerkt, dass der Wechsel innerhalb von Basistherapien zwar nicht mehr dem Therapiekonzept in der aktuellen Praxis entspreche, die Untersuchung der Fragestellung jedoch das Konzept der Eskalation anhand der verfügbaren Daten überprüfen könne. Darüber hinaus wurde die Fragestellung im Rahmen der Einbindung von Betroffenen als für Patientinnen und Patienten relevante Fragestellung identifiziert und daher in die vorliegende Bewertung aufgenommen.

Die von einigen Stellungnehmenden vorgeschlagene Betrachtung von therapienaiven Patientinnen und Patienten bzw. von milden / moderaten Verlaufsformen entspricht nicht der Population der vorliegenden Fragestellung (Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RRMS trotz vollständiger und angemessener Vorbehandlung) und wird daher für die Bewertung nicht berücksichtigt.

A4.3.1.4 Berücksichtigung von Besonderheiten unterschiedlicher Wirkstoffe / Therapiestrategien

In einigen Stellungnahmen wurden Anmerkungen zur Differenzierung der Fragestellungen vorgebracht, um Besonderheiten von unterschiedlichen Therapiestrategien für einzelne Wirkstoffe zu berücksichtigen. So wurde in 1 Stellungnahme angemerkt, dass die zu untersuchenden Wirkstoffe teils als Dauertherapie, teils als Impulstherapien (z. B. Cladribin, Alemtuzumab) verabreicht werden. Die Fragestellungen der Nutzenbewertung sind aus Sicht des Stellungnehmenden nicht differenziert genug, um den Besonderheiten der unterschiedlichen Therapiestrategien gerecht zu werden. Darüber hinaus würden die beschriebenen Anforderungen nicht zu dem Therapieschema einer Impulstherapie passen. Dabei wird unter anderem darauf abgestellt, dass Langzeiteffekte nicht ausreichend abgedeckt würden. Darüber hinaus wurde in 1 Stellungnahme angemerkt, dass unterschiedliche Applikationsformen eines Wirkstoffs berücksichtigt werden sollten, da es zu Unterschieden hinsichtlich der Sicherheit der Arzneimittel kommen könnte. 1 Stellungnehmender merkte zudem an, dass Therapiepausen sowie Deeskalationsstrategien bei ausbleibender Krankheitsaktivität bisher kaum in Studien bearbeitet wurden. Zu beachten sei zudem, dass bei den Impulstherapien Alemtuzumab und Cladribin Therapiepausen von mehreren Jahren ohnehin vorgesehen sind, sodass sinnvolle Vergleiche zwischen den unterschiedlichen Eskalationstherapien kaum möglich scheinen. Von diesem Stellungnehmenden wurde eine Präzisierung der Vergleiche nach unterschiedlichen Therapiestrategien vorgeschlagen.

Besonderheiten, die sich aus unterschiedlichen Therapieschemata der einzelnen Wirkstoffe ergeben, wurden im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung geprüft und ggf. berücksichtigt. Auf eine entsprechende Konkretisierung der Fragestellungen im Berichtsplan

wurde jedoch verzichtet und die Prüfung erfolgte auf Basis der vorliegenden Datensituation. Wie von den Stellungnehmenden angemerkt, ist bei Impulstherapien beispielsweise zu berücksichtigen, dass eine spontane Deeskalation nicht möglich ist. Für die vorliegende Bewertung blieb dies jedoch ohne Konsequenz, da keine relevanten Studien zu Fragestellungen der Deeskalation identifiziert wurden.

Um Langzeiteffekte sowohl von Impulstherapien als auch weiterer Wirkstoffe angemessen abzubilden, wurde im Berichtsplan 2.0 die notwendige Mindestbeobachtungsdauer auf 24 Monate für zumindest einen Teil der Studienpopulation angepasst (siehe auch Abschnitt A4.3.1.7).

Für unterschiedliche Applikationsformen eines Wirkstoffs waren separate Auswertungen gemäß Berichtsplan für die vorliegende Bewertung zwar nicht vorgesehen, jedoch bestand bei Unterschieden, die sich beispielsweise bei der Überprüfung der Homogenitätsannahme zeigten, dennoch die Möglichkeit getrennter Auswertungen. Dies blieb für die vorliegende Bewertung allerdings ohne Konsequenz.

A4.3.1.5 Patientenrelevante Endpunkte

Mehrere Stellungnehmende schlugen die Aufnahme zusätzlicher Endpunkte vor. In 2 Stellungnahmen wurde vorgeschlagen, neben der jährlichen Schubrate und dem Anteil der Patientinnen und Patienten mit bestätigtem Schub auch die Zeit bis zum Schub heranzuziehen. Begründet wurde dies mit der hohen Relevanz des Auftretens von Schüben für die Patientinnen und Patienten und weil das Hinauszögern eines bzw. des ersten Schubes unter Behandlung auch das Fortschreiten der Behinderung hinauszögere. Jeweils 1 weiterer Stellungnehmender regte die Aufnahme des Endpunkts No Evidence of Disease Activity (NEDA)-3 bzw. des Endpunkts schwerwiegende sekundäre Autoimmunerkrankungen an.

Die Operationalisierung Zeit bis zum Schub erlaubt keine Aussage zur Gesamtzahl der Schübe und ist zudem von der jährlichen Schubrate abhängig. Diese Operationalisierung wird für die vorliegende Bewertung daher nicht berücksichtigt. Beim Endpunkt NEDA-3 handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der neben der Schubaktivität und der Behinderungsprogression auch nicht unmittelbar patientenrelevante Aspekte wie die MRT-Aktivität umfasst und daher in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt wird. Im Endpunkt NEDA-3 enthaltene patientenrelevante Aspekte werden zudem bereits über Endpunkte zu bestätigten Krankheitsschüben und Behinderung in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Das NEDA-3-Konzept gilt in der klinischen Beurteilung der Wirksamkeit einer Immuntherapie bzw. der Abschätzung der Krankheitsstabilität und in der klinischen Forschung bereits als wieder überholt, da die Langzeitaussagekraft gering ist und ganz wesentliche patientenberichtete Aspekte wie Kognition, Fatigue, gesundheitsbezogene Lebensqualität etc. darin keine Berücksichtigung finden [310,311]. Der Endpunkt schwerwiegende sekundäre

Autoimmunerkrankungen wurde im Berichtsplan 2.0 als patientenrelevanter Endpunkt ergänzt.

A4.3.1.6 Studientypen

In 2 Stellungnahmen wurde angemerkt, dass neben RCTs auch sogenannte „Real-World-Daten“ bzw. „Real-World-Evidenz“ herangezogen werden sollten, um Langzeitbeobachtungen in die Analyse einfließen zu lassen. Die Stellungnehmenden nennen Registerdaten, Extensionsstudien von RCTs und Beobachtungsstudien.

Entgegen der in den Stellungnahmen geäußerten Ansicht ist eine versorgungsnahe Datenerhebung nicht auf nicht randomisierte Studien beschränkt. National und international wird daher die Verwendung des Begriffs „Real-World-Evidenz“ als Gegensatz zu RCTs kritisiert [303,312]. Für die Nutzenbewertung sind randomisierte, vergleichende Studien sinnvoll, notwendig und im vorliegenden Anwendungsgebiet auch durchführbar. In diese Kategorie fallen auch versorgungsnahe, randomisierte kontrollierte Registerstudien. Im Berichtsplan 2.0 wurde entsprechend konkretisiert, dass auch solche Studien für die vorliegende Bewertung eingeschlossen werden.

A4.3.1.7 Studiendauer

2 Stellungnehmende wiesen darauf hin, dass die gemäß Berichtsplan 1.0 definierte Mindeststudiendauer von 12 Monaten zu kurz sei. Die meisten zulassungsrelevanten Studien hätten eine Dauer von 2 Jahren und selbst dies sei für die Bewertung der Behinderungsprogression möglicherweise zu kurz. Zudem sei bei Therapien mit Alemtuzumab und Cladribin die erwartete volle Wirksamkeit nach 12 Monaten noch nicht abgeschlossen und damit eine Beurteilung dieser Therapien über diesen Zeitraum nicht möglich. Die Stellungnehmenden machten in diesem Zusammenhang mit einer Mindeststudiendauer von 24 Monaten bzw. einer Mindestbehandlungsdauer von 24 Monaten und einer Mindestbeobachtungsdauer von 4 Jahren unterschiedliche Vorschläge zur Anpassung des Einschlusskriteriums.

Grundsätzlich sind Langzeitbeobachtungen in der vorliegenden Indikation wünschenswert. Vor dem Hintergrund, dass auch die Stellungnehmenden selbst anmerken, dass die meisten zulassungsrelevanten Studien eine Dauer von 2 Jahren aufweisen, erscheint eine vergleichende Nutzenbewertung mit dem Einschlusskriterium einer Mindeststudiendauer von 4 Jahren allerdings nicht umsetzbar. Im Berichtsplan 2.0 wurde die für den Einschluss von Studien notwendige Mindestbeobachtungsdauer daher auf 24 Monate für zumindest einen Teil der Studienpopulation erhöht.

A4.3.1.8 Netzwerk-Metaanalysen

Mehrere Stellungnehmende haben Anmerkungen zur Methodik der NMAs vorgebracht. Dabei wurde unter anderem kritisiert, dass ggf. Teilpopulationen aus den Studien betrachtet werden, die der Population des vorliegenden Auftrags entsprechend eine hochaktive RRMS trotz angemessener und vollständiger Vorbehandlung aufweisen. Hierzu wurde angemerkt, dass die Betrachtung von Teilpopulationen ggf. geringer Größe dazu führen könnte, dass die Aussagekraft der Ergebnisse herabgesetzt sei. 1 Stellungnehmende hat in diesem Zusammenhang unter anderem vorgeschlagen, Analysen nur durchzuführen, wenn die zu betrachtende Teilpopulation mindestens 10 Personen umfasst.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden ausschließlich für solche Studien Zusatzanalysen angefragt, deren relevante Teilpopulationen mindestens 10 Patientinnen und Patienten in einem Studienarm umfassen. Dies wurde im Rahmen der Anfrage zur Datenübermittlung während der Erstellung des Vorberichts spezifiziert (siehe auch Kapitel A7).

A4.3.2 Würdigung der Anhörung zum Vorbericht

Insgesamt wurden 11 Stellungnahmen zum Vorbericht frist- und formgerecht eingereicht.

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente überprüft. Die wesentlichen Argumente werden im Folgenden diskutiert. Neben projektspezifischen wissenschaftlichen Aspekten wurden auch übergeordnete Punkte, z. B. zu rechtlichen Vorgaben für das Institut, angesprochen. Auf solche Punkte wird im Rahmen dieser projektspezifischen Würdigung der Anhörung nicht weiter eingegangen.

Verschiedene Stellungnahmen bezogen sich auf Punkte der projektspezifischen Methodik, die bereits im Rahmen der Anhörung zum Berichtsplan ausführlich diskutiert wurden (siehe Vorbericht A20-60 [313] bzw. Abschnitt A4.3.1 des vorliegenden Abschlussberichts). Auf diese wird nicht erneut eingegangen.

Die Zusammenfassung aller Änderungen des Abschlussberichts gegenüber dem Vorbericht, die sich u. a. durch die Anhörung zum Vorbericht ergeben haben, ist in Abschnitt A1.2 dargestellt.

A4.3.2.1 Spezifische Korrekturhinweise

Die in den Stellungnahmen genannten relevanten, spezifischen Korrekturhinweise zum Vorbericht (Kapitel 1, Abschnitt 4.2.2, Tabelle 53 und Tabelle 67) wurden überprüft und bei Bedarf im Abschlussbericht angepasst. Sofern zu den Anmerkungen Korrekturen in weiteren

Abschnitten des Abschlussberichts notwendig waren, wurden entsprechende analoge Anpassungen vorgenommen (siehe Abschnitt A1.2).

A4.3.2.2 Population: Definition hochaktiver Erkrankung

Bereits in der Anhörung zum Berichtsplan gab es in einigen Stellungnahmen Anmerkungen zur Definition der hochaktiven RRMS trotz angemessener und vollständiger Vorbehandlung. Diese Anmerkungen wurden im Rahmen der Anhörung zum Berichtsplan bereits umfassend gewürdigt und führten zu einigen Anpassungen der Definition (siehe A4.3.1). In den Stellungnahmen zum Vorbericht wurde dieses Thema nun erneut aufgebracht. Dabei gab es in den Stellungnahmen unterschiedliche Anmerkungen zu den in der vorliegenden Bewertung angelegten Kriterien. Einerseits wurden die Kriterien in 1 Stellungnahme als nachvollziehbar und weitgehend im Einklang mit den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie sowie der allgemeinen Literatur zur Definition einer hochaktiven RRMS beschrieben. Andererseits wurde die Definition in 1 anderen Stellungnahme kritisch diskutiert, insbesondere aufgrund der Qualität der zugrunde liegenden Erhebungen sowohl im MRT als auch bei der Erfassung von Schüben sowie Unsicherheiten bei der Definition einer funktionellen Beeinträchtigung durch Schübe.

Wie in Abschnitt A4.3.1.1 beschrieben war für die vorliegende Bewertung eine einheitliche Definition der Teilpopulation für die vorliegende Bewertung notwendig. Vor dem Hintergrund, dass derzeit keine allgemein anerkannte Definition hochaktiver RRMS trotz angemessener und vollständiger Vorbehandlung vorliegt, wurde für die vorliegende Nutzenbewertung eine breit angelegte Definition gewählt, die verschiedene mögliche Operationalisierungen umfasst. Zusätzlich waren Subgruppenanalysen zu den verschiedenen möglichen Operationalisierungen geplant, um die Eignung der unterschiedlichen Kriterien zu untersuchen. Ziel der vorliegenden Bewertung war auch, Unterschiede zwischen verschiedenen Definitionen der hochaktiven RRMS zu untersuchen. Die Datenlage für die vorliegende Bewertung war jedoch insgesamt unzureichend, sodass umfassende Untersuchungen zu den verschiedenen möglichen Operationalisierungen nicht möglich waren.

Aus der Anhörung zum Vorbericht ergibt sich zur Definition der Population mit hochaktiver RRMS keine Änderung für den Abschlussbericht.

A4.3.2.3 Fragestellungen der Nutzenbewertung

In einigen Stellungnahmen zum Vorbericht wurden Anmerkungen zu den Fragestellungen der Nutzenbewertung vorgebracht. Einige Aspekte wie beispielsweise der Stellenwert von Dimethylfumarat und Teriflunomid im vorliegenden Anwendungsgebiet wurden dabei bereits in den Stellungnahmen zum Berichtsplan thematisiert und entsprechend gewürdigt (siehe

Abschnitt A4.3.1.3). Darüber hinaus wurden zu dieser Thematik in den Stellungnahmen zum Vorbericht Argumente zu weiteren Aspekten genannt.

In 1 Stellungnahme wurde darauf hingewiesen, dass Interferone ebenso wie Dimethylfumarat und Teriflunomid im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen seien. Damit müssten Interferone für die vorliegende Bewertung ebenfalls berücksichtigt werden. Zudem wurde in mehreren Stellungnahmen vorgebracht, dass der Auftrag der vorliegenden Bewertung keine Vergleiche von unterschiedlichen Therapiestrategien umfasse, sondern ausschließlich den Vergleich der Wirkstoffe untereinander. Zu Fragestellungen der Deeskalation wurde in 1 Stellungnahme außerdem kritisiert, dass diese näher konkretisiert werden müssten. Darüber hinaus wurde in der Stellungnahme angemerkt, dass die Zuordnung von Dimethylfumarat und Teriflunomid zu den Eskalationstherapien der Behandlungsrealität widerspreche und somit die Aussagekraft des vorliegenden Berichts verschlechtert sei. Zusätzlich wurde darauf hingewiesen, dass die Einteilung im Bericht nicht konsequent durchgehalten worden sei, da die Studie TENERE nicht berücksichtigt worden sei. In mehreren Stellungnahmen wurde außerdem darauf hingewiesen, dass über Teriflunomid bei Berücksichtigung als Brückenkomparator indirekte Vergleiche beispielsweise von Ponesimod und Ofatumumab möglich gewesen wären.

Wie bereits in Abschnitt A4.3.1.3 beschrieben sind die Wirkstoffe gemäß Auftrag des G-BA Gegenstand der vorliegenden Bewertung. Interferone sind im Gegensatz zu Dimethylfumarat und Teriflunomid vom Auftrag jedoch nicht umfasst. Darüber hinaus ist anzumerken, dass der Auftrag des G-BA zwar auf den Vergleich der 10 genannten Wirkstoffe untereinander abzielt, dies jedoch nicht ausschließt, dass verschiedene versorgungsrelevante Therapiestrategien untersucht werden. Im Rahmen der Diskussion unklarer Aspekte aus den Stellungnahmen in der wissenschaftlichen Erörterung wurde darüber hinaus deutlich, dass insbesondere Fragestellungen zu Deeskalationsstrategien auch in der vorliegenden Therapiesituation von großem Interesse für Patientinnen und Patienten sind. Die Relevanz für die Versorgung ist damit unmittelbar gegeben.

Zur weiteren Konkretisierung der Fragestellungen zu Deeskalationsstrategien ist anzumerken, dass auf Basis der Einschlusskriterien zu diesen Fragestellungen keine für die Bewertung relevanten Studien identifiziert wurden. Grundsätzlich wären für diese Fragestellungen Studien relevant, in denen zu Studienbeginn in beiden Armen eine Eskalation erfolgt und die dann im weiteren Studienverlauf in einem Studienarm, beispielsweise bei Fehlen von Krankheitsaktivität, die Möglichkeit zur Deeskalation eröffnen, im anderen Studienarm dagegen nicht. Eine weitere Konkretisierung von Therapiedauer bzw. Ablauf der Deeskalation für diese Fragestellungen wäre auf Basis von verfügbaren Studien im Einzelfall zu prüfen. Das Einschlusskriterium zur Studiendauer der vorliegenden Bewertung (siehe Abschnitt A2.1.5)

wird zudem auch für Studien zu den Fragestellungen zu Deeskalationsstrategien zugrunde gelegt.

Die Ergebnisse zu Vergleichen mit Teriflunomid, die im vorliegenden Bericht dargestellt sind, lassen sich sowohl als Vergleich von Teriflunomid mit anderen Eskalationstherapien als auch als Vergleich von Teriflunomid als Basistherapie mit Eskalationstherapien interpretieren. Bei Vermeidung der gemäß der aktuellen Leitlinie [5] nicht mehr gängigen Einteilung in Basis- und Eskalationstherapie kann man die Vergleiche z. B. von Teriflunomid mit Ofatumumab auch als Vergleich von Wirkstoffen verschiedener Wirksamkeitskategorien betrachten. Eine Einschränkung der Aussagekraft des Berichts ergibt sich durch die Berücksichtigung von Teriflunomid als Eskalationstherapie in der vorliegenden Bewertung nicht, da die relevanten Ergebnisse dargestellt wurden, unabhängig davon, für welchen Vergleich diese betrachtet werden.

Zudem dient Teriflunomid in den NMAs zum Vergleich der Eskalationstherapien untereinander zusätzlich auch als Brückenkomparator, um Vergleiche anderer Eskalationstherapien zu ermöglichen (z. B. den Vergleich von Ofatumumab mit Ponesimod). Entgegen den Anmerkungen in den Stellungnahmen wurden für die vorliegende Bewertung indirekte Vergleiche über den Brückenkomparator Teriflunomid in den NMAs zum Vergleich der Eskalationstherapien untereinander durchgeführt. Allerdings ergaben sich aus den durchgeführten indirekten Vergleichen keine Anhaltspunkte beispielsweise für einen höheren Nutzen der jeweils verglichenen Wirkstoffe. Dies ist für den Großteil der durchgeführten Vergleiche darauf zurückzuführen, dass im indirekten Vergleich keine ausreichende Ergebnissicherheit vorlag. Für indirekte Vergleiche mit ausreichender Ergebnissicherheit zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede im Vergleich der Wirkstoffe. Um klarzustellen, für welche Vergleiche Analysen möglich waren bzw. für welche Vergleiche im indirekten Vergleich eine ausreichende Ergebnissicherheit vorlag, wurden in Abschnitt 4.2.4 des Abschlussberichts zusammenfassende Ergebnisdarstellungen ergänzt. Neben einer Übersicht der Datenlage, aus der hervorgeht, für welche Wirkstoffvergleiche innerhalb der Eskalationstherapie Analysen auf Basis des Studienpools möglich waren, wurde eine Übersicht aller Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte mit ausreichender Ergebnissicherheit ergänzt.

Zur Studie TENERE ist anzumerken, dass für die vorliegende Bewertung Angaben zur relevanten Teilpopulation beim Hersteller angefragt wurden. Die Studie wurde jedoch nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen, da sie nach Rückmeldung aus der Herstelleranfrage nur einzelne Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation gemäß Auftrag des G-BA umfasst und damit das Einschlusskriterium E1 der vorliegenden Bewertung zur Population nicht erfüllt ist. Die Studie ist aus diesem Grund in Abschnitt A6.1 unter dem entsprechenden

Kriterium gelistet. Zur Klarstellung wurde eine entsprechende Erläuterung zum Vorgehen in Abschnitt A3.1.1 des Abschlussberichts ergänzt.

Insgesamt führten die Anmerkungen zu den Fragestellungen der Bewertung zur Ergänzung von zusammenfassenden Ergebnisdarstellungen in Abschnitt 4.2.4 sowie einer Erläuterung zum Vorgehen bei der Informationsbeschaffung in Abschnitt A3.1.1.

A4.3.2.4 Operationalisierung der patientenrelevanten Endpunkte

In 1 Stellungnahme wurde angemerkt, dass für den Endpunkt schwerwiegende Neoplasien die Operationalisierung unklar geblieben sei.

Die Operationalisierung für den Endpunkt schwerwiegende Neoplasien wurde für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen der detaillierten Beschreibung zum Inhalt der Datenübermittlung zur Datenanfrage näher spezifiziert als SUEs aus dem standardisierten Query des medizinischen Wörterbuchs für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) „Malignancies“ oder, sofern dieser für die in den Studien verwendete MedDRA-Version nicht verfügbar ist, als SUEs aus der MedDRA-Systemorganklasse (SOC) „Neoplasms benign, malignant and unspecified (inkl. cysts and polyps)“ (siehe Kapitel A7).

In 1 Stellungnahme wurde vorgeschlagen, neben der jährlichen Schubrate und dem Anteil der Patientinnen und Patienten mit bestätigtem Schub auch die Zeit bis zum Schub heranzuziehen. Dies wurde bereits im Rahmen der Anhörung zum Berichtsplan vorgebracht und gewürdigt (siehe Abschnitt A4.3.1.5). Der Stellungnehmende führt als Begründung die Bedeutung von Schubereignissen für die Behinderungsprogression an und verweist hierzu auf Hirst et al. 2008 [314]. Eine unvollständige Rückbildung von Schüben kann zwar zu einer Behinderungsprogression führen, jedoch wird diese in der vorliegenden Bewertung bereits direkt als patientenrelevanter Endpunkt berücksichtigt, wobei auch die zeitliche Komponente eingeht (siehe Abschnitt A3.2.7). Darüber hinaus geht aus der vom Stellungnehmenden zitierten Publikation hervor, dass auf einen bedeutenden Anteil der Schübe keine anhaltende Behinderungsprogression folgt.

Insgesamt ergibt sich aus der Anhörung zum Vorbericht zu patientenrelevanten Endpunkten keine Änderung für den Abschlussbericht.

A4.3.2.5 Informationsbeschaffung

In den Stellungnahmen wurde vereinzelt auf RCTs und weitere klinische Studien hingewiesen, die in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt wurden. Konkret wurden dabei die Studien AFFIRM [72], TENERE [315], RIFUND-MS [267] und DISCOMS [190] benannt.

Wie in den Abschnitten 4.1 und A4.3.2.3 beschrieben ist für die Studien TENERE und AFFIRM das Einschlusskriterium E1 der vorliegenden Bewertung zur Population nicht erfüllt. Diese

Studien wurden daher nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen und sind in Abschnitt A6.1 unter dem entsprechenden Kriterium gelistet.

Die Studie RIFUND-MS wurde, wie in Abschnitt A3.1.2.1 beschrieben, für die Nutzenbewertung zwar als potenziell relevant identifiziert, untersucht jedoch den Vergleich von Dimethylfumarat mit Rituximab. Rituximab wird für die vorliegende Nutzenbewertung ausschließlich als möglicher Brückenkompator betrachtet, da der Wirkstoff für die Behandlung der MS nicht zugelassen und nicht vom Auftrag der vorliegenden Bewertung umfasst ist. Für die vorliegende Bewertung liegt zudem keine weitere relevante Studie mit Rituximab als Vergleichstherapie vor, sodass Rituximab im vorliegenden Studienpool auch keinen geeigneten Brückenkompator darstellt. Die Studie wurde folglich nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen, da sie keinen Vergleich von Dimethylfumarat mit anderen Wirkstoffen gemäß Auftrag des G-BA erlaubt. Gemäß Beschluss des G-BA vom 20.04.2023 wurde jedoch die Expertengruppe Off-Label mit der Bewertung zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse über die Anwendung von Rituximab bei RRMS beauftragt, wobei insbesondere auf die Studie RIFUND-MS Bezug genommen wurde [316,317].

Zur Studie DISCOMS wurde in 1 Stellungnahme darauf hingewiesen, dass zu dieser Deeskalationsstudie zwar noch keine Daten publiziert worden waren, erste Daten jedoch bereits 2022 auf Kongressen vorgestellt worden waren. In der Stellungnahme wurde angemerkt, dass der Anteil von Patientinnen und Patienten mit einer hochaktiven RRMS und hochaktiver Immuntherapie gering gewesen sei, sodass wahrscheinlich auch diese Studie zur Beantwortung der Fragen nicht beitragen könne. Da sich aus den vorliegenden Angaben jedoch nicht entnehmen ließ, ob sich aus der Studie eine relevante Teilpopulation für die vorliegende Bewertung abgrenzen lässt, wurde hierzu eine Autorenanfrage gestellt. Inzwischen liegt zu dieser Studie außerdem eine Publikation vor [190]. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten unter krankheitsmodifizierender Therapie, aber ohne Krankheitsaktivität entweder zur Fortführung oder zum Absetzen dieser Therapie randomisiert. Aus den vorliegenden Informationen zur Studie geht hervor, dass die laufende Therapie zum Zeitpunkt der Randomisierung dabei mehrheitlich aus Interferonen oder Glatirameracetat bestand. Eine Teilpopulation von 70 Patientinnen und Patienten erhielt eine Therapie mit Natalizumab, Fingolimod, Dimethylfumarat oder Teriflunomid. Von dieser Teilpopulation wären für die vorliegende Nutzenbewertung Patientinnen und Patienten mit RRMS relevant, die an einem früheren Punkt der Krankheitsgeschichte einen Therapiewechsel aufgrund hochaktiver Erkrankung hatten. Da auf Basis der verfügbaren Angaben unklar blieb, ob sich eine entsprechende Teilpopulation abgrenzen lässt, wurden bei den Autoren Informationen zur letzten Therapie vor Studieneinschluss, zu Therapiewechseln in der Krankheitsgeschichte sowie zur Krankheitsaktivität im Vorfeld des Therapiewechsels angefragt. Aus der Rückmeldung geht hervor, dass detaillierte Informationen zur Vorbehandlung in der Krankheitsgeschichte sowie zur Aktivität der RRMS im Vorfeld des letzten Therapiewechsels für

die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten jedoch nicht vorliegen. Auf Basis der verfügbaren Informationen lässt sich daher keine für die vorliegende Bewertung relevante Teilpopulation abgrenzen. Die Studie ist für die vorliegende Bewertung daher nicht relevant.

In 1 Stellungnahme wird beschrieben, dass sich die Informationsbeschaffung der vorliegenden Nutzenbewertung maßgeblich auf die Angaben der Hersteller stütze und vom IQWiG nur selektiv überprüft, aber nicht in systematischer Form komplett unabhängig durchgeführt worden wäre. Die Gefahr, relevante Studien nicht erkannt zu haben, beschreibt der Stellungnehmende dabei als gering.

Zu diesem Aspekt ist anzumerken, dass wie in Abschnitt A2.2.1 beschrieben die Überprüfung der Vollständigkeit der durch die Hersteller übermittelten Angaben auf Basis einer systematischen Recherche in Studienregistern erfolgte. Dies wird als ausreichend eingeschätzt, da Studien neuerer Arzneimittel nahezu vollständig registriert sind, wobei die vorliegende Bewertung Wirkstoffe umfasst, die seit 2005 zugelassen wurden. Darüber hinaus erfolgte für alle Wirkstoffe eine fokussierte Recherche in MEDLINE, um ältere Studien (vor 2005) und Studien Dritter ohne Herstellerbeteiligung zu identifizieren. Zusätzlich wurden die auf der G-BA- und IQWiG-Website veröffentlichten Dossiers und Dossierbewertungen hinsichtlich relevanter Studien gesichtet. Darüber hinaus wurden in Stellungnahmen zum Berichtsplan und zum Vorbericht zur Verfügung gestellte Dokumente als Informationsquellen berücksichtigt. Sofern notwendig wurden auch direkte Anfragen bei Studienautorinnen und -autoren durchgeführt.

In 1 Stellungnahme wurde darüber hinaus auf mehrere laufende Studien verwiesen, die nach Erteilung der Zulassung für den Wirkstoff Ofatumumab mit Stand April 2023 noch laufend waren, darunter 3 RCTs. Dabei blieb unklar, um welche Studien es sich konkret handelt, ob sie für die vorliegende Bewertung relevant sind und ob aus diesen Studien bereits Ergebnisse vorliegen. Auf Nachfrage wurde in der wissenschaftlichen Erörterung zu den Stellungnahmen klargestellt, dass aus den RCTs, auf die in der Stellungnahme verwiesen wurde, vor 2025 keine Ergebnisse zu erwarten sind. Zudem adressieren die Studien nicht die Fragestellung der vorliegenden Bewertung. Auch von den weiteren teilnehmenden Stellungnehmenden in der mündlichen Erörterung der Stellungnahmen wurden auf Nachfrage keine zusätzlichen aktuellen Studien benannt, die für die Beantwortung der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung relevant sind.

Insgesamt wurden in den vorliegenden Stellungnahmen keine aktuellen, relevanten Studien benannt, die im Vorbericht unberücksichtigt sind. Auch aus der Überprüfung des aktuellen Stands der durch die Informationsbeschaffung identifizierten Studien ohne bisher berichtete Ergebnisse ergaben sich keine weiteren relevanten Studien (siehe Abschnitt A3.1.4).

Zur Klarstellung zum Ausschluss der Studie TENERE wurde eine entsprechende Erläuterung zum Vorgehen in Abschnitt A3.1.1 des Abschlussberichts ergänzt. Darüber hinaus wurden der Hinweis auf die Studie DISCOMS und die zugehörige Autorenanfrage in den Abschnitten A3.1.2.4 und A3.1.2.5 des Abschlussberichts ergänzt.

A4.3.2.6 Studientypen

Bereits in der Anhörung zum Berichtsplan gab es in einigen Stellungnahmen Anmerkungen dazu, dass in der vorliegenden Nutzenbewertung neben den in Abschnitt A2.1.4 aufgeführten auch weitere Studientypen berücksichtigt werden sollten (zu den Anmerkungen im Rahmen der Anhörung zum Berichtsplan siehe Abschnitt A4.3.1.6). Dabei wurden u. a. erneut sogenannte Real-World-Daten bzw. Real-World-Evidenz benannt. In 1 Stellungnahme wurde in diesem Zusammenhang darauf hingewiesen, dass die Adhärenz gegenüber immunmodulativen Therapien der multiplen Sklerose in der Versorgung sehr viel geringer sei als in RCTs und die Aussagen der NMAs daher auf unrealistischen Adhärenzraten beruhten. Für eine realistische Bewertung braucht es aus Sicht des Stellungnehmenden „Real-World-Daten“ bzw. Annahmen über die erzielbaren Adhärenzen.

Die Berücksichtigung nicht randomisierter Studien wurde auch in der Diskussion unklarer Aspekte in der wissenschaftlichen Erörterung von einigen Stellungnehmenden erneut vorgebracht. Der spezifische Aspekt der erzielbaren Adhärenzen wurde dabei ebenfalls bereits adressiert [318]. Aus der Diskussion ging u. a. hervor, dass ein Konsens dazu besteht, dass nicht randomisierte Studien gewisse Anforderungen erfüllen müssen, damit sich auf dieser Basis Aussagen beispielsweise zu einem höheren Nutzen eines Wirkstoffs im Vergleich zu einem anderen Wirkstoff ableiten lassen. Dabei wurde u. a. auf das Problem der systematischen Identifikation von Störgrößen und deren Berücksichtigung in den Analysen hingewiesen. Den Stellungnehmenden wurde im Nachgang der Diskussion die Möglichkeit gegeben, Studien zu benennen, die die qualitativen Anforderungen für die vergleichende Nutzenbewertung aus ihrer Sicht erfüllen können.

1 Stellungnehmender hat diese Möglichkeit wahrgenommen und auf 12 Publikationen verwiesen [267,319-329]. Von diesen Publikationen beziehen sich 5 auf Studien, in die ausschließlich therapienaive Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden [319,320,324,326,329]. Darüber hinaus bezieht sich 1 Publikation auf 1 Studie, in die ausschließlich Kinder und Jugendliche im Alter von 10 bis 17 Jahren eingeschlossen wurden [322]. Insgesamt untersuchen damit 6 der 12 Studien nicht die Population der vorliegenden Fragestellung.

1 der weiteren 6 Publikationen bezieht sich auf 1 Studie, die aus der vorliegenden Bewertung ausgeschlossen wurde, da das Einschlusskriterium zur Studiendauer der vorliegenden Bewertung nicht erfüllt ist [323], siehe Abschnitt A6.1. 2 weitere Publikationen beziehen sich

auf Vergleiche von Rituximab gegenüber anderen Wirkstoffen. Dabei bezieht sich 1 der Quellen auf 1 Studie zum Vergleich von Rituximab mit IFN- β oder Glatirameracetat [328]. Für diese Studie liegt damit in keinem der Studienarme ein Wirkstoff vor, der Gegenstand der vorliegenden Bewertung ist. Die andere Publikation bezieht sich auf die Studie RIFUND-MS [267], die in Abschnitt A4.3.2.5 diskutiert wird. 2 der Publikationen beziehen sich auf registerbasierte Untersuchungen zum Vergleich von Dimethylfumarat und Teriflunomid [321,327]. In beiden Studien wurden jeweils sowohl mit krankheitsmodifizierenden Therapien vorbehandelte als auch unvorbehandelte Patientinnen und Patienten eingeschlossen, wobei der Anteil derjenigen ohne Vorbehandlung in den Studienarmen zwischen 36 % und 66 % liegt. Getrennte Untersuchungen zu Patientinnen und Patienten mit und ohne Vorbehandlung liegen in den Publikationen nicht vor. Darüber hinaus lassen die vorliegenden Angaben keine Rückschlüsse darauf zu, ob bei den Patientinnen und Patienten mit Vorbehandlung zu Studienbeginn eine hochaktive RRMS vorlag. Unabhängig von der methodischen Qualität der Untersuchungen sind daher keine Ergebnisse verfügbar, die die Fragestellung der vorliegenden Bewertung adressieren. 1 weitere Publikation bezieht sich auf eine retrospektive Kohortenstudie im schwedischen MS-Register [325]. In dieser Studie wird neben Untersuchungen zu therapie-naiven Patientinnen und Patienten zwar auch die Behandlung mit Dimethylfumarat und Fingolimod bei Patientinnen und Patienten verglichen, die mit Interferonen oder Glatirameracetat vorbehandelt waren. Jedoch geht aus der Quelle nicht hervor, dass die Analysen mögliche Störgrößen in irgendeiner Weise adressieren. Die Autoren diskutieren als Limitation ihrer Analyse zudem selbst das nicht randomisierte Studiendesign. Dieses Design erschwert es aus Sicht der Autoren auszuschließen, dass Störgrößen, die in den Analysen nicht berücksichtigt wurden, die Ergebnisse beeinflussen. Vor diesem Hintergrund sind die Ergebnisse der Studie nicht interpretierbar.

Insgesamt wurden in der Anhörung zum Vorbericht keine nicht randomisierten Studien genannt, die für die vorliegende Bewertung relevant sind und die methodischen Anforderungen erfüllen, um Aussagen für die vergleichende Nutzenbewertung abzuleiten. Es ergibt sich keine Änderung für den Abschlussbericht.

A4.3.2.7 Datenübermittlung für die vorliegende Nutzenbewertung

In den Stellungnahmen der Biogen GmbH und der Roche Pharma AG wurde jeweils um eine Anpassung der Darstellung zur unvollständigen Datenübermittlung für die Wirkstoffe Dimethylfumarat bzw. Ocrelizumab gebeten. Dies wurde von den Stellungnehmenden jeweils mit Argumenten begründet, die bereits im Rahmen der Korrespondenz zur Datenanfrage im Rahmen der Erstellung des Vorberichts vorgebracht und in Abschnitt A3.1.1 des Vorberichts adressiert wurden [313].

Im Nachgang zur Diskussion unklarer Aspekte aus den Stellungnahmen zum Vorbericht in der wissenschaftlichen Erörterung wurde beiden Herstellern erneut die Möglichkeit eingeräumt,

die angefragten Auswertungen zur Verfügung zu stellen. Diese Option wurde von den Herstellern jedoch jeweils nicht wahrgenommen.

Insgesamt ergibt sich aus der Anhörung zum Vorbericht für die Darstellung zur unvollständigen Datenübermittlung zu den Wirkstoffen Dimethylfumarat bzw. Ocrelizumab keine Änderung für den Abschlussbericht. Eine Erläuterung dazu, dass die Möglichkeit, die angefragten Auswertungen im Nachgang zur wissenschaftlichen Erörterung der Stellungnahmen zur Verfügung zu stellen, von den Herstellern jeweils nicht wahrgenommen wurde, wurde in Abschnitt A3.1.1 ergänzt.

A4.3.2.8 Ergebnisse zum Vergleich verschiedener Wirkstoffe innerhalb der Eskalationstherapie

Zu den Ergebnissen zum Vergleich verschiedener Wirkstoffe innerhalb der Eskalationstherapie gab es in den Stellungnahmen unterschiedliche Einschätzungen.

Während die Kriterien der Ähnlichkeitsannahme und das Ergebnis eines ausreichend ähnlichen Studienpools von 1 Stellungnehmenden als nachvollziehbar beschrieben wurden, beschreibt 1 anderer Stellungnehmender, dass infrage zu stellen sei, ob die übermittelten Teilpopulationen untereinander ausreichend ähnlich für eine gemeinsame Analyse sind. Dafür führt der Stellungnehmende u. a. Unterschiede in den McDonald-Kriterien, die den Studien als Einschlusskriterium zugrunde lagen, sowie Unterschiede in den Definitionen der hochaktiven RRMS sowie der angemessenen und vollständigen Vorbehandlung für die übermittelten Teilpopulationen als Begründung an. Zudem setzen aus Sicht des Stellungnehmenden Abweichungen der Patientenzahlen, die in die Analyse eingehen, die statistische Aussagekraft der Studien mit sehr kleinen Patientenpopulationen herab und führten zu einem Ungleichgewicht bei der Ergebnisinterpretation.

Zur Aussagekraft der NMAs wurde in 1 Stellungnahme angemerkt, dass das Krankheitsbild der RRMS eine hohe Variabilität aufweise, was der Rekrutierung einer homogenen Patientenpopulation Grenzen setze. Der Stellungnehmende postuliert vor dem Hintergrund der sehr individuell verlaufenden Erkrankung eine deutlich verringerte Aussagekraft. Andere Stellungnehmende merken an, dass die Einschlusskriterien der vorliegenden Bewertung und die methodischen Anforderungen aus ihrer Sicht dazu führen, dass die Aussagekraft des Berichts limitiert sei. Dies bringt ein Teil der Stellungnehmenden auch mit dem geringen Umfang der relevanten Teilpopulationen in Verbindung. Demgegenüber beschreiben andere Stellungnehmende die Einschlusskriterien und die Ergebnisse der vorliegenden Bewertung als plausibel bzw. nachvollziehbar.

Die Vergleichbarkeit der relevanten Teilpopulationen wurde im Rahmen der vorliegenden Bewertung anhand der verfügbaren Informationen geprüft, die umfassend in den Abschnitten A3.2.1 und A9.1 dargestellt sind. Wie in Abschnitt A3.2.1 beschrieben wurde die

Ähnlichkeit der Populationen anhand der Definition der relevanten Teilpopulationen, der Charakteristika der eingeschlossenen Studien sowie der Patientencharakteristika der Teilpopulationen zu Studienbeginn, insbesondere der krankheitsspezifischen Merkmale und der Vorbehandlungen sowie der Beschreibung der Populationen gemäß Studienplanung geprüft. Die Teilpopulationen wurden auf Basis der vorliegenden Informationen als ausreichend ähnlich eingeschätzt. Die McDonald-Kriterien sind für diese Einschätzung nicht maßgeblich, da in der hier betrachteten Zielpopulation keine Neudiagnosen zu betrachten sind. Die Patientinnen und Patienten sind mehrheitlich bereits seit mehreren Jahren diagnostiziert. Darüber hinaus wurde eine Population mit hochaktiver Erkrankung nach Vorbehandlung betrachtet. Die Abgrenzung der hochaktiven Population erfolgte eher konservativ, weshalb davon ausgegangen wird, dass die Teilpopulationen der Studien bei den vorgeschlagenen unterschiedlichen Definitionen dennoch ausreichend vergleichbare hochaktive Patientinnen und Patienten umfassen. Aus den vorgelegten Daten ergeben sich zudem keine Hinweise auf Heterogenität der unterschiedlichen Definitionen. Insgesamt war für die vorliegende Bewertung die Datenlage jedoch nicht ausreichend, um die Eignung der unterschiedlichen Kriterien vergleichend zu untersuchen (siehe Abschnitt A4.3.2.2).

Die Einschränkungen der Ergebnissicherheit für die Auswertungen auf die Einschlusskriterien der vorliegenden Bewertung, die methodischen Anforderungen oder die betrachtete spezifische Erkrankungssituation zurückzuführen, ist nicht sachgerecht. Die Kriterien bzw. Anforderungen ergeben sich aus der betrachteten Patientenpopulation gemäß Auftrag des G-BA, der sich an der Zulassung der zu bewertenden Wirkstoffe orientiert, bedingen jedoch keine limitierte Aussagekraft bzw. eingeschränkte Ergebnissicherheit. Dass für den Großteil der untersuchten Fragestellungen bzw. Wirkstoffvergleiche keine bzw. unzureichende Daten vorliegen, ist vielmehr darauf zurückzuführen, dass keine umfassenden Untersuchungen zur Patientenpopulation der vorliegenden Bewertung vorliegen. Zudem entsprechen die nachgeforderten Analysen für die Zielpopulation methodisch in der Regel den im Rahmen des Studienberichts durchgeführten Analysen. Allein der Fokus auf eine spezifische Population führt nicht zu einer Limitation für die Aussagekraft des Berichts.

Darüber hinaus ist bezüglich der Einschränkungen der Ergebnissicherheit anzumerken, dass diese in der vorliegenden Bewertung nicht in erster Linie vom Umfang der relevanten Teilpopulationen abhängt. Ausschlaggebend ist hier vielmehr, dass für die meisten Studienergebnisse auf Endpunktebene ein hohes Verzerrungspotenzial vorliegt. Wie in Abschnitt A3.2.3 beschrieben, kann bei einer Datenkonstellation für einen indirekten Vergleich mit nur 1 Studie für mindestens 1 der beiden Wirkstoffe des Vergleichs kein Anhaltspunkt abgeleitet werden, wenn für diese 1 Studie ein hohes Verzerrungspotenzial vorliegt. Die Gründe für ein hohes Verzerrungspotenzial liegen jedoch nicht in erster Linie im Umfang der Teilpopulationen, sondern überwiegend in Verletzungen des ITT-Prinzips. In diesen Fällen liegen in der Regel differenzielle Anteile von Patientinnen und Patienten in den

Teilpopulationen vor, die die Studien vorzeitig beendet haben, oder Abbruchraten sind nicht ausreichend bekannt. Für Patientinnen und Patienten mit vorzeitigem Abbruch ist dabei anzunehmen, dass sie nicht vollständig in der Auswertung berücksichtigt werden.

Darüber hinaus gab es in 1 Stellungnahme Anmerkungen zu Details der Ergebnisse, die sich auf die Darstellung der Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials und die Vergleichbarkeit der Ergebnisse von Impulstherapien und Dauertherapien für den Endpunkt SUEs beziehen.

Zum endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial wird angegeben, dass die Bewertung nicht nachvollziehbar sei, wobei der Stellungnehmende sich konkret auf die Einschätzungen zur Studie CLARITY für die Endpunkte bestätigte Krankheitsschübe und bestätigte Behinderungsprogression bezieht.

Die Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials ist in der vorliegenden Bewertung umfassend in Abschnitt A9.3 dargestellt. In den meisten Fällen, in denen endpunktspezifisch ein hohes Verzerrungspotenzial vorliegt, ist dies dadurch bedingt, dass hohe und differenzielle Anteile von Patientinnen und Patienten die Studie abbrachen und diese vermutlich nicht vollständig in der Auswertung berücksichtigt wurden bzw. für diese unklar blieb, ob unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen vorliegen. Falls solche Aspekte vorliegen, sind sie in den Tabellen zum endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial in Abschnitt A9.3 entsprechend erläutert. So wird beispielsweise für die Studie CLARITY für den Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe in Tabelle 59 beschrieben, dass das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt wurde, da die adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips unklar blieb. In der entsprechenden Fußnote dazu wird erläutert, dass diese Einschätzung daraus resultiert, dass hohe und differenzielle Anteile von Patientinnen und Patienten die Studie abbrachen und vermutlich nicht vollständig in der Auswertung berücksichtigt wurden. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials wurde dabei anhand der von den Herstellern übermittelten Angaben zum Studienverlauf gemäß der Datenanfrage von Zusatzanalysen zu den relevanten Teilpopulationen vorgenommen (siehe Kapitel A7). Angaben zur Anzahl und zum prozentualen Anteil an Patientinnen und Patienten mit Studienabbruch finden sich in Tabelle 53. Bei Vorliegen von unvollständigen Angaben wurde die Umsetzung des ITT-Prinzips als unklar eingeschätzt.

Zur Vergleichbarkeit von Impulstherapien und Dauertherapien für den Endpunkt SUEs merkt der Stellungnehmende an, dass diese aus seiner Sicht nicht gegeben sei. Hierzu gibt der Stellungnehmende zunächst an, dass in Abschnitt A4.3.5 des Vorberichts darauf hingewiesen würde, dass aufgrund der Therapiepausen bei Impulstherapien von mehreren Jahren sinnvolle Vergleiche zwischen den unterschiedlichen Eskalationstherapien kaum möglich seien.

Hierzu ist zunächst anzumerken, dass sich entgegen der Angabe in der Stellungnahme im Vorbericht kein entsprechender Hinweis findet. An der Textstelle, auf die sich der Stellungnehmende bezieht, wird dagegen eine Aussage aus den Stellungnahmen zum Berichtsplan wiedergegeben (siehe Abschnitt A4.3.1.4 des Abschlussberichts bzw. Abschnitt A4.3.5 des Vorberichts [313]). Grundsätzlich sind Vergleiche zwischen den unterschiedlichen Eskalationstherapien sinnvoll möglich, allerdings können sich für einzelne Endpunkte Einschränkungen ergeben. Wie in Abschnitt A3.2.13 beschrieben besteht die Möglichkeit, die Behandlung mit Alemtuzumab oder Cladribin abubrechen, durch die Verabreichung während kurzer Behandlungsphasen im Abstand von ca. 1 Jahr im Gegensatz zu den kontinuierlich verabreichten Wirkstoffen nur während der kurzen jährlichen Behandlungsphasen. Aus diesem Grund wurden die Ergebnisse zu diesen beiden Wirkstoffen für den Endpunkt Abbruch wegen UEs als nicht vergleichbar mit den Ergebnissen der kontinuierlich verabreichten Wirkstoffe eingeschätzt.

Der Stellungnehmende merkt an, dass die Nichtvergleichbarkeit der Studien zu den Wirkstoffen Alemtuzumab und Cladribin mit den Studien zu den kontinuierlichen Therapien aus seiner Sicht nicht nur den Endpunkt Abbruch wegen UEs betreffe, sondern auch den Endpunkt SUEs. Dies begründet er mit dem geringen Umfang der relevanten Teilpopulationen, der auch bei wenigen Ereignissen in einer der Vergleichsgruppen einen prozentualen Peak generiere, ohne dass dies unmittelbar von klinischer Relevanz sei. Der Stellungnehmende schlägt vor, die Analysen zu UEs und SUEs auf Grundlage expositionsadjustierter Inzidenzen durchzuführen.

Ebenso wie für die kontinuierlichen Therapien ist, wie der Stellungnehmende selbst erläutert, auch für die Impulstherapien davon auszugehen, dass die Wirkstoffexposition über den in der vorliegenden Bewertung betrachteten Beobachtungszeitraum von 2 Jahren gegeben ist. Für Teilpopulationen mit geringem Umfang zeigen sich in den vorliegenden Ergebnissen zum Endpunkt SUE im Übrigen keine auffällig erhöhten Ereignisanteile auf Einzelstudienebene (siehe Abschnitt A9.3.11.2). Darüber hinaus sind die tatsächlichen endpunktübergreifenden Beobachtungsdauern aller eingeschlossenen Studien mit annähernd 2 Jahren vergleichbar (siehe Tabelle 57). Darum ist auch bei Verwendung expositionsadjustierter Inzidenzen keine von der vorliegenden Bewertung abweichende Aussage hinsichtlich der UEs zu erwarten.

Insgesamt ergibt sich aus der Anhörung zum Vorbericht für die Ergebnisse zum Vergleich verschiedener Wirkstoffe innerhalb der Eskalationstherapie keine Änderung für den Abschlussbericht.

A4.3.2.9 Durchführung versorgungsnaher randomisierter Studien

Die Forderung im Vorbericht, die Rahmenbedingungen zur Durchführung von registerbasierten RCTs in Deutschland zu verbessern, wurde von einigen Stellungnehmenden

unterstützt. Hierzu wurde in 1 Stellungnahme ein langfristig angelegtes Programm zum Vergleich der MS-Therapien gefordert, das aus Bundesmitteln finanziert wird und nicht nur die Kosten der Medikation übernimmt, sondern auch die Koordination und methodische Begleitung der Studien finanziert. Als Vorbild könne aus Sicht des Stellungnehmenden das italienische Modell dienen, das seit 2005 unabhängige Studien durch eine Abgabe der Arzneimittelindustrie von 5 % des jährlichen Marketingetats finanziert [330]. Die Notwendigkeit einer von der pharmazeutischen Industrie unabhängigen Förderung wird auch in weiteren Stellungnahmen beschrieben, wobei 1 der Stellungnehmenden angibt, dass dies nicht nur zur Verbesserung der MS-Therapie beitragen könnte, sondern auch zu nachhaltigen Kosteneinsparungen führen würde. In 1 weiteren Stellungnahme wird gefordert, dass auch nach Abschluss der Zulassungsstudien alle noch nicht bekannten Nebenwirkungen dokumentiert werden sollten. Darüber hinaus beschreibt dieser Stellungnehmende die Notwendigkeit von belastbaren Fakten über Nutzen und Schaden neuer Therapieoptionen wie auch von Langzeitbeobachtungen bestehender Therapien für individuelle Therapieentscheidungen der Patientinnen und Patienten. Von einigen der Stellungnehmenden wurde die Forderung im Vorbericht, die Rahmenbedingungen zur Durchführung von registerbasierten RCTs in Deutschland zu verbessern, dagegen kritisch diskutiert, da aus Sicht der Stellungnehmenden der Durchführung solcher Studien in Deutschland verschiedene Aspekte entgegenstehen. Stattdessen verwiesen einige dieser Stellungnehmenden darauf, dass auch nicht randomisierte Studien für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden sollten.

Die Berücksichtigung nicht randomisierter Studien wird in Abschnitt A4.3.2.6 diskutiert.

Welche Voraussetzungen für die Durchführung von versorgungsnahen randomisierten Studien in Deutschland geschaffen werden müssen, wurde vor dem Hintergrund der dynamischen Entwicklung hinsichtlich der Durchführung solcher Studien im internationalen Bereich in der wissenschaftlichen Erörterung mit den anwesenden Stellungnehmenden diskutiert. Aus der Diskussion ging insbesondere hervor, dass sowohl die Finanzierung der Studienmedikation als auch der Ressourcen für die Datenerhebung und -verarbeitung derzeit eine große Hürde für die Durchführung solcher Studien in Deutschland darstellen. Hierzu ist anzumerken, dass im Rahmen der zum Zeitpunkt der vorliegenden Bewertung laufenden Überlegungen zum Registergesetz einige dieser Punkte eine Rolle spielen, wie z. B. die Schaffung bundesweiter Rechtsgrundlagen für die Datenverarbeitung und auch die Grundlagen zur Erleichterung einer direkten Datenlinkage [331]. Daneben gibt es in diesem Rahmen auch Überlegungen zur Förderung hochwertiger registerbasierter Studien, die eine Regelung zur Übernahme der Arzneimittelkosten durch die GKV im Rahmen von versorgungsnahen registerbasierten Studien beinhalten [331].

Darüber hinaus ging aus der Diskussion hervor, dass Forschungslücken, die im Interesse der Patientinnen und Patienten liegen, mit der Durchführung versorgungsnaher randomisierter Studien potenziell adressiert werden könnten. Insbesondere betreffen diese Forschungslücken, die durch die vorliegende Nutzenbewertung aufgezeigt werden, Deeskalationsstrategien, aber auch patientenberichtete Endpunkte, die neben der reinen Erhebung von Schüben und Behinderungsprogression auch weitere wichtige Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Symptomatik umfassen. Für diese Forschungslücken bestand in der Diskussion Konsens dazu, dass entsprechende Untersuchungen beispielsweise in Form einer registerbasierten RCT bei Vorhandensein der entsprechenden Mittel auch in Deutschland durchführbar wären und eine weitere Diskussion zur Realisierbarkeit solcher Untersuchungen notwendig ist. Beispielhaft wurde die Idee formuliert, im MS-Register eine pragmatische RCT zur Deeskalation mithilfe einer gemeinsamen Poolfinanzierung der Industrie umzusetzen.

Einige Aspekte aus der Diskussion zur Durchführung versorgungsnaher randomisierter Studien und den schriftlichen Stellungnahmen im Rahmen der Anhörung zum Vorbericht wurden in Kapitel 5, Abschnitt A4.2.2 und Abschnitt A4.2.5 des Abschlussberichts ergänzt.

A5 Literatur

1. Holstiege J, Steffen A, Goffrier B et al. Epidemiologie der Multiplen Sklerose – eine populationsbasierte deutschlandweite Studie [online]. 2018 [Zugriff: 11.11.2020]. URL: https://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva_docs/86/VA-86-Multiple%20Sklerose-Bericht-V13_Cor..pdf.
2. Kip M, Schönfelder T, Bleß HH. Weißbuch Multiple Sklerose: Versorgungssituation in Deutschland [online]. 2016 [Zugriff: 30.11.2020]. URL: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2F978-3-662-49204-8.pdf>.
3. Flachenecker P, Stuke K, Elias W et al. Multiple sclerosis registry in Germany: results of the extension phase 2005/2006. *Dtsch Arztebl Int* 2008; 105(7): 113-119. <https://dx.doi.org/10.3238/arztebl.2008.0113>.
4. Kister I, Bacon TE, Chamot E et al. Natural history of multiple sclerosis symptoms. *Int J MS Care* 2013; 15(3): 146-158. <https://dx.doi.org/10.7224/1537-2073.2012-053>.
5. Hemmer B. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen; 1. Aktualisierung als Living Guideline 2023 [online]. 2023 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-050I_S2k_Diagnose-Therapie-Multiple-Sklerose-Neuromyelitis-Optica-Spektrum-MOG-IgG-assoziierte-Erkrankungen_2023-05.pdf.
6. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018; 17(2): 162-173. [https://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30470-2](https://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30470-2).
7. Kappos L, Wolinsky JS, Giovannoni G et al. Contribution of Relapse-Independent Progression vs Relapse-Associated Worsening to Overall Confirmed Disability Accumulation in Typical Relapsing Multiple Sclerosis in a Pooled Analysis of 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA Neurol* 2020; 77(9): 1132-1140. <https://dx.doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1568>.
8. Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J et al. Multiple sclerosis. *Lancet* 2018; 391(10130): 1622-1636. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30481-1](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30481-1).
9. Lublin FD. New multiple sclerosis phenotypic classification. *Eur Neurol* 2014; 72(Suppl 1): 1-5. <https://dx.doi.org/10.1159/000367614>.
10. Krause I, Kern S, Horntrich A et al. Employment status in multiple sclerosis: impact of disease-specific and non-disease-specific factors. *Mult Scler* 2013; 19(13): 1792-1799. <https://dx.doi.org/10.1177/1352458513485655>.

11. Pucak ML, Carroll KA, Kerr DA et al. Neuropsychiatric manifestations of depression in multiple sclerosis: neuroinflammatory, neuroendocrine, and neurotrophic mechanisms in the pathogenesis of immune-mediated depression. *Dialogues Clin Neurosci* 2007; 9(2): 125-139.
12. Vattakatuchery JJ, Rickards H, Cavanna AE. Pathogenic mechanisms of depression in multiple sclerosis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2011; 23(3): 261-276.
<https://dx.doi.org/10.1176/jnp.23.3.jnp261>.
13. Heesen C, Haase R, Melzig S et al. Perceptions on the value of bodily functions in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2018; 137(3): 356-362. <https://dx.doi.org/10.1111/ane.12881>.
14. Diaz C, Zarco LA, Rivera DM. Highly active multiple sclerosis: An update. *Mult Scler Relat Disord* 2019; 30: 215-224. <https://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2019.01.039>.
15. Ellenberger D, Flachenecker P, Fneish F et al. Aggressive multiple sclerosis: a matter of measurement and timing. *Brain* 2020; 143(11): e97.
<https://dx.doi.org/10.1093/brain/awaa306>.
16. Iacobaeus E, Arrambide G, Pia Amato M et al. Aggressive multiple sclerosis (1): Towards a definition of the phenotype. *Mult Scler* 2020; 26(9): 1031-1044.
<https://dx.doi.org/10.1177/1352458520925369>.
17. Arrambide G, Iacobaeus E, Amato MP et al. Aggressive multiple sclerosis (2): Treatment. *Mult Scler* 2020; 26: 1045-1063. <https://dx.doi.org/10.1177/1352458520924595>.
18. Biogen. Tysabri 300 mg [online]. 2022 [Zugriff: 13.07.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
19. Biogen. Tysabri 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze [online]. 2022 [Zugriff: 13.07.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
20. Biogen. Tecfidera 120 mg/240 mg magensaftresistente Hartkapseln [online]. 2022 [Zugriff: 13.07.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
21. Janssen. Ponvory Filmtabletten [online]. 2022 [Zugriff: 13.07.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
22. Merck. Mavenclad 10 mg Tabletten [online]. 2022 [Zugriff: 13.07.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
23. Pharma N. Gilenya Hartkapseln [online]. 2023 [Zugriff: 13.07.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
24. Pharma N. Kesimpta 20 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Kesimpta 20 mg Injektionslösung im Fertigpen [online]. 2023 [Zugriff: 13.07.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
25. Roche. Ocrevus [online]. 2023 [Zugriff: 13.07.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.

26. Sanofi. AUBAGIO 7 mg Filmtabletten; AUBAGIO 14 mg Filmtabletten [online]. 2022 [Zugriff: 13.07.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
27. Sanofi Genzyme. LEMTRADA 12 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2022 [Zugriff: 13.07.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
28. Bristol Myers Squibb. Zeposia Hartkapseln [online]. 2023 [Zugriff: 13.07.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
29. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 30.11.2020]. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-6-0.pdf.
30. Ohlmeier C, Gothe H, Haas J et al. Epidemiology, characteristics and treatment of patients with relapsing remitting multiple sclerosis and incidence of high disease activity: Real world evidence based on German claims data. PLoS One 2020; 15(5): e0231846. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0231846>.
31. Spelman T, Freilich J, Anell B et al. Patients With High-disease-activity Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis in Real-world Clinical Practice: A Population-based Study in Sweden. Clin Ther 2020; 42(2): 240-250. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2019.11.018>.
32. NHS England. Treatment Algorithm for Multiple Sclerosis Disease-Modifying Therapies [online]. 2019 [Zugriff: 30.11.2020]. URL: <https://www.england.nhs.uk/commissioning/wp-content/uploads/sites/12/2019/03/Treatment-Algorithm-for-Multiple-Sclerosis-Disease-Modifying-Therapies-08-03-2019-1.pdf>.
33. Gasperini C, Prosperini L, Tintore M et al. Unraveling treatment response in multiple sclerosis: A clinical and MRI challenge. Neurology 2019; 92(4): 180-192. <https://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000006810>.
34. Rio J, Rovira A, Tintore M et al. Disability progression markers over 6-12 years in interferon-beta-treated multiple sclerosis patients. Mult Scler 2018; 24(3): 322-330. <https://dx.doi.org/10.1177/1352458517698052>.
35. Rio J, Comabella M, Montalban X. Predicting responders to therapies for multiple sclerosis. Nat Rev Neurol 2009; 5(10): 553-560. <https://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2009.139>.
36. Paty DW, McFarland H. Magnetic resonance techniques to monitor the long term evolution of multiple sclerosis pathology and to monitor definitive clinical trials. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998; 64 Suppl 1: S47-51.
37. Cotton F, Weiner HL, Jolesz FA et al. MRI contrast uptake in new lesions in relapsing-remitting MS followed at weekly intervals. Neurology 2003; 60(4): 640-646. <https://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000046587.83503.1e>.

38. Gulani V, Calamante F, Shellock FG et al. Gadolinium deposition in the brain: summary of evidence and recommendations. *Lancet Neurol* 2017; 16(7): 564-570. [https://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30158-8](https://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30158-8).
39. Deutsche Röntgengesellschaft. Gadolinium-haltige Kontrastmittel in der Magnetresonanztomographie [online]. 2019 [Zugriff: 17.12.2020]. URL: <https://www.drg.de/de-DE/3994/mrt-kt/>.
40. Sormani MP, Gasperini C, Romeo M et al. Assessing response to interferon-beta in a multicenter dataset of patients with MS. *Neurology* 2016; 87(2): 134-140. <https://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000002830>.
41. Sormani MP, Truffinet P, Thangavelu K et al. Predicting long-term disability outcomes in patients with MS treated with teriflunomide in TEMSO. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2017; 4(5): e379. <https://dx.doi.org/10.1212/NXI.0000000000000379>.
42. Saslow L, Li DKB, Halper J et al. An International Standardized Magnetic Resonance Imaging Protocol for Diagnosis and Follow-up of Patients with Multiple Sclerosis: Advocacy, Dissemination, and Implementation Strategies. *Int J MS Care* 2020; 22(5): 226-232. <https://dx.doi.org/10.7224/1537-2073.2020-094>.
43. European Medicines Agency. Tysabri; EPAR; Scientific Discussion [online]. 2007 [Zugriff: 15.07.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-discussion/tysabri-epar-scientific-discussion_en.pdf.
44. Wattjes MP, Ciccarelli O, Reich DS et al. 2021 MAGNIMS-CMSC-NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2021. [https://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00095-8](https://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00095-8).
45. Freedman MS, Devonshire V, Duquette P et al. Treatment Optimization in Multiple Sclerosis: Canadian MS Working Group Recommendations. *Can J Neurol Sci* 2020; 47(4): 437-455. <https://dx.doi.org/10.1017/cjn.2020.66>.
46. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 2014; 83(3): 278-286. <https://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000000560>.
47. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis [online]. 2015 [Zugriff: 10.08.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-multiple-sclerosis_en-0.pdf.
48. Lublin FD, Haring DA, Ganjgahi H et al. How patients with multiple sclerosis acquire disability. *Brain* 2022; 145(9): 3147-3161. <https://dx.doi.org/10.1093/brain/awac016>.
49. Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose. Qualitätshandbuch [online]. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: <https://ms-qualitaetshandbuch.de/>.

50. Montalban X, Gold R, Thompson AJ et al.ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2018; 25(2): 215-237.
<https://dx.doi.org/10.1111/ene.13536>.
51. Freedman MS, Selchen D, Prat A et al. Managing Multiple Sclerosis: Treatment Initiation, Modification, and Sequencing. *Can J Neurol Sci* 2018; 45(5): 489-503.
<https://dx.doi.org/10.1017/cjn.2018.17>.
52. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M et al. Multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343(13): 938-952. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJM200009283431307>.
53. Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose. Qualitätshandbuch MS / NMOSD; Empfehlungen zur Therapie der Multiplen Sklerose / Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen für Ärzte [online]. 2021 [Zugriff: 28.10.2021]. URL:
https://www.kompetenznetz-multiplesklerose.de/wp-content/uploads/2021/09/KKN_2107_LO_medikamentenhandbuch_24092021.pdf.
54. Cleveland Clinic. Determining the Effectiveness of early Intensive Versus Escalation Approaches for RRMS (DELIVER-MS) [online]. 2023 [Zugriff: 28.08.2023]. URL:
<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03535298>.
55. Johns Hopkins University. Traditional Versus Early Aggressive Therapy for Multiple Sclerosis Trial (TREAT-MS) [online]. 2023 [Zugriff: 28.08.2023]. URL:
<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03500328>.
56. Marziniak M, Ghorab K, Kozubski W et al. Variations in multiple sclerosis practice within Europe - Is it time for a new treatment guideline? *Mult Scler Relat Disord* 2016; 8: 35-44.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2016.04.004>.
57. Rotstein D, Montalban X. Reaching an evidence-based prognosis for personalized treatment of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2019; 15(5): 287-300.
<https://dx.doi.org/10.1038/s41582-019-0170-8>.
58. Carlin CS, Higuera L, Anderson S. Improving Patient-Centered Care by Assessing Patient Preferences for Multiple Sclerosis Disease-Modifying Agents: A Stated-Choice Experiment. *Perm J* 2017; 21: 16-102. <https://dx.doi.org/10.7812/TPP/16-102>.
59. Garcia-Dominguez JM, Munoz D, Comellas M et al. Patient preferences for treatment of multiple sclerosis with disease-modifying therapies: a discrete choice experiment. *Patient Prefer Adherence* 2016; 10: 1945-1956. <https://dx.doi.org/10.2147/PPA.S114619>.
60. Lee Mortensen G, Rasmussen PV. The impact of quality of life on treatment preferences in multiple sclerosis patients. *Patient Prefer Adherence* 2017; 11: 1789-1796.
<https://dx.doi.org/10.2147/PPA.S142373>.

61. Poulos C, Wakeford C, Kinter E et al. Patient and physician preferences for multiple sclerosis treatments in Germany: A discrete-choice experiment study. *Mult Scler J Exp Transl Clin* 2020; 6(1): 2055217320910778. <https://dx.doi.org/10.1177/2055217320910778>.
62. Wilson LS, Loucks A, Gipson G et al. Patient preferences for attributes of multiple sclerosis disease-modifying therapies: development and results of a ratings-based conjoint analysis. *Int J MS Care* 2015; 17(2): 74-82. <https://dx.doi.org/10.7224/1537-2073.2013-053>.
63. Wingerchuk DM, Carter JL. Multiple sclerosis: current and emerging disease-modifying therapies and treatment strategies. *Mayo Clin Proc* 2014; 89(2): 225-240. <https://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.11.002>.
64. Gehr S, Kaiser T, Kreutz R et al. Suggestions for improving the design of clinical trials in multiple sclerosis-results of a systematic analysis of completed phase III trials. *EPMA J* 2019; 10(4): 425-436. <https://dx.doi.org/10.1007/s13167-019-00192-z>.
65. Kalincik T, Cutter G, Spelman T et al. Defining reliable disability outcomes in multiple sclerosis. *Brain* 2015; 138(Pt 11): 3287-3298. <https://dx.doi.org/10.1093/brain/awv258>.
66. Huisman E, Papadimitropoulou K, Jarrett J et al. Systematic literature review and network meta-analysis in highly active relapsing-remitting multiple sclerosis and rapidly evolving severe multiple sclerosis. *BMJ Open* 2017; 7(3): e013430. <https://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2016-013430>.
67. Tramacere I, Del Giovane C, Salanti G et al. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (9): CD011381. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011381.pub2>.
68. Fogarty E, Schmitz S, Tubridy N et al. Comparative efficacy of disease-modifying therapies for patients with relapsing remitting multiple sclerosis: systematic review and network meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord* 2016; 9: 23-30. <https://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2016.06.001>.
69. Li H, Hu F, Zhang Y et al. Comparative efficacy and acceptability of disease-modifying therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and network meta-analysis. *J Neurol* 2020; 267(12): 3489-3498. <https://dx.doi.org/10.1007/s00415-019-09395-w>.
70. Sladowska K, Kawalec P, Holko P et al. Comparative safety of high-efficacy disease-modifying therapies in relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and network meta-analysis. *Neurol Sci* 2022; 43(9): 5479-5500. <https://dx.doi.org/10.1007/s10072-022-06197-3>.

71. Liu Z, Liao Q, Wen H et al. Disease modifying therapies in relapsing-remitting multiple sclerosis: A systematic review and network meta-analysis. *Autoimmun Rev* 2021; 20(6): 102826. <https://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102826>.
72. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354(9): 899-910. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa044397>.
73. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354(9): 911-923. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa044396>.
74. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 380(9856): 1829-1839. [https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(12\)61768-1](https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(12)61768-1).
75. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2017; 376(3): 221-234. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1601277>.
76. Cohen JA, Comi G, Selmaj KW et al. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a multicentre, randomised, 24-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2019; 18(11): 1021-1033. [https://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422\(19\)30238-8](https://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422(19)30238-8).
77. Giovannoni G, Comi G, Cook S et al. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362(5): 416-426. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0902533>.
78. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367(12): 1087-1097. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1206328>.
79. Gold R, Kappos L, Arnold DL et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367(12): 1098-1107. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1114287>.
80. Kappos L, Radue EW, O'Connor P et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362(5): 387-401. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0909494>.
81. Calabresi PA, Radue EW, Goodin D 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): 545-556. [https://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422\(14\)70049-3](https://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422(14)70049-3).

82. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2011; 365(14): 1293-1303. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1014656>.
83. Confavreux C, O'Connor P, Comi G et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014; 13(3): 247-256. [https://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422\(13\)70308-9](https://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422(13)70308-9).
84. Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA et al. Ofatumumab versus Teriflunomide in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2020; 383(6): 546-557. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1917246>.
85. Kappos L, Fox RJ, Burcklen M et al. Ponesimod Compared With Teriflunomide in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis in the Active-Comparator Phase 3 OPTIMUM Study: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurology* 2021; 78(5): 558-567. <https://dx.doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.0405>.
86. 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 – Ocrelizumab [online]. 2018 [Zugriff: 30.10.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5167/2018-08-02_AM-RL-XII_Ocrelizumab_D-332_TrG.pdf.
87. 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 (neues Anwendungsgebiet) [online]. 2016 [Zugriff: 30.10.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3789/2016-05-19_AM-RL-XII_Fingolimod_nAWG_D-198_TrG.pdf.
88. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3 [online]. 1995 [Zugriff: 18.10.2019]. URL: https://database.ich.org/sites/default/files/E3_Guideline.pdf.
89. Moher D, Hopewell S, Schulz KF et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.c869>.
90. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE et al. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691. [https://dx.doi.org/10.1016/s0895-4356\(97\)00049-8](https://dx.doi.org/10.1016/s0895-4356(97)00049-8).
91. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ et al. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414): 557-560. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.327.7414.557>.

92. Dias S, Welton NJ, Caldwell DM et al. Checking consistency in mixed treatment comparison meta-analysis. *Stat Med* 2010; 29(7-8): 932-944.
<https://dx.doi.org/10.1002/sim.3767>.
93. Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Syn Meth* 2012; 3(4): 312-324. <https://dx.doi.org/10.1002/jrsm.1058>.
94. 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.
95. Genzyme. A Phase 3 Randomized, Rater- and Dose-Blinded Study Comparing Two Annual Cycles of Intravenous Low- and High-Dose Alemtuzumab to Three-Times Weekly Subcutaneous Interferon Beta-1a (Rebif) in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis who Have Relapsed on Therapy (CARE-MS II); Study CAMMS32400507; Final Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2012.
96. Sanofi-Aventis. A Phase 3 Randomized, Rater- and Dose-Blinded Study Comparing Two Annual Cycles of Intravenous Low- and High-Dose Alemtuzumab to Three-Times Weekly Subcutaneous Interferon Beta-1a (Rebif®) in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis who Have Relapsed on Therapy (CARE-MS II); Study CAMMS32400507; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2022.
97. Merck. A phase III, randomized, double-blind, three-arm, placebo-controlled, multi-center study to evaluate the safety and efficacy of oral cladribine in subjects with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS); Study 25643; Clinical Trial Report [unveröffentlicht]. 2010.
98. Merck. A phase III, randomized, double-blind, three-arm, placebo-controlled, multi-center study to evaluate the safety and efficacy of oral cladribine in subjects with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS); Study 25643; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2022.
99. Biogen Idec. A Randomized, Multicenter, Placebo-Controlled and Active Reference (Glatiramer Acetate) Comparison Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BG00012 in Subjects With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis; Study 109MS302; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2012.
100. Biogen. A Dose-Blind, Multicenter, Extension Study to Determine the Long-Term Safety and Efficacy of Two Doses of BG00012 Monotherapy in Subjects with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis; Study 109MS303; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2020.
101. Biogen Idec. A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Comparison Study to Determine the Efficacy and Safety of BG00012 in Subjects with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis; Study 109MS301; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2012.

102. Novartis / Mitsubishi Tanabe Pharma. A 6-month, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group, multicenter study comparing efficacy and safety of FTY720 0.5 mg and 1.25 mg administered orally once daily in patients with relapsing multiple sclerosis (MS); Study CFTY720D1201; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2010.
103. Novartis / Mitsubishi Tanabe Pharma. An extension of the 6-month, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group, multicenter study comparing efficacy and safety of FTY720 0.5 mg and 1.25 mg administered orally once daily in patients with relapsing multiple sclerosis; Study CFTY720D1201E1; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2012.
104. Novartis. A 24-month double-blind, randomized, multicenter, active-controlled, 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; Study FTY720D2301; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2009.
105. Novartis. A 24-month double-blind, randomized, multicenter, active-controlled, 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; Study FTY720D2301; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2022.
106. Novartis. 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; Study CFTY720D2301E1; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2011.
107. Novartis. A 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; Study CFTY720D2309; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2011.
108. Novartis. A 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; Study CFTY720D2309; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2022.
109. Novartis. A 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 with optional Extension phase; Study CFTY720D2309E1; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2012.

110. Novartis. A 12-month double-blind, randomized, multicenter, active-controlled, parallel-group study comparing the efficacy and safety of 0.5 mg and 1.25 mg fingolimod (FTY720) administered orally once daily versus interferon β -1a (Avonex) administered i.m. once weekly in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis with optional Extension Phase; Study CFTY720D2302; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2009.

111. Novartis. A 12-month double-blind, randomized, multicenter, active-controlled, parallel-group study comparing the efficacy and safety of 0.5 mg and 1.25 mg fingolimod (FTY720) administered orally once daily versus interferon β -1a (Avonex) administered i.m. once weekly in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis with optional Extension phase; Study FTY720D2302E1; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2011.

112. F. Hoffmann-La Roche / Genentech. A randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of ocrelizumab in comparison to interferon beta-1a (Rebif) in patients with relapsing multiple sclerosis; Study WA21092; Primary Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2016.

113. F. Hoffmann-La Roche / Genentech. A randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of ocrelizumab in comparison to interferon beta-1a (Rebif) in patients with relapsing multiple sclerosis; Study WA21093; Primary Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2016.

114. F. Hoffmann-La Roche / Genentech. Phase II, multicenter, randomized, parallel-group, partially blinded, placebo and Avonex controlled dose finding study to evaluate the efficacy as measured by brain MRI lesions, and safety of 2 dose regimens of ocrelizumab in patients with RRMS; Study WA21493; Update Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2016.

115. Novartis. A randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group study comparing the efficacy and safety of ofatumumab versus teriflunomide in patients with relapsing multiple sclerosis (ASCLEPIOS I); Study COMB157G2301; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2021.

116. Novartis. A randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group study comparing the efficacy and safety of ofatumumab versus teriflunomide in patients with relapsing multiple sclerosis (ASCLEPIOS I); Study COMB157G2301; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2022.

117. Novartis. A randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group study comparing the efficacy and safety of ofatumumab versus teriflunomide in patients with relapsing multiple sclerosis (ASCLEPIOS II); Study COMB157G2302; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2021.

118. Novartis. A randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group study comparing the efficacy and safety of ofatumumab versus teriflunomide in patients with relapsing multiple sclerosis (ASCLEPIOS II); Study COMB157G2302; Zusatzanalyse [unveröffentlicht]. 2022.

119. Celgene International. A Phase 2/3, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled (Part A) And Double-Blind, Double-Dummy, Active-Controlled (Part B), Parallel Group Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of Rpc1063 Administered Orally To Relapsing Multiple Sclerosis Patients; Study RPC01-201B; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2017.

120. Bristol-Myers Squibb. A Phase 2/3, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled (Part A) And Double-Blind, Double-Dummy, Active-Controlled (Part B), Parallel Group Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of Rpc1063 Administered Orally To Relapsing Multiple Sclerosis Patients; Study RPC01-201B; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2022.

121. Janssen Research & Development. Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel group, Active-Controlled, Superiority Study to Compare the Efficacy and Safety of Ponesimod to Teriflunomide in Subjects With Relapsing Multiple Sclerosis; OPTIMUM: Oral Ponesimod versus Teriflunomide In relapsing Multiple sclerosis; Study AC-058B301; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2020.

122. Janssen Research & Development. Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel group, Active-Controlled, Superiority Study to Compare the Efficacy and Safety of Ponesimod to Teriflunomide in Subjects With Relapsing Multiple Sclerosis; OPTIMUM: Oral Ponesimod versus Teriflunomide In relapsing Multiple sclerosis; Study AC-058B301; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2022.

123. Aventia Pharma. A phase II study of the safety and efficacy of teriflunomide (HMR1726) in multiple sclerosis with relapses; Study HMR1726D/2001; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2003.

124. Sanofi Aventis. Extension of Protocol HMR1726D/2001, A Phase II Study of the Safety and Efficacy of Teriflunomide (HMR 1726) in Multiple Sclerosis with Relapses; Study LTS6048; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2011.

125. Sanofi-Aventis. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group design study to evaluate the efficacy and safety of teriflunomide (HMR1726D) in reducing the frequency of relapses and delaying the accumulation of physical disability in subjects with multiple sclerosis with relapses; Study EFC6049; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2011.

126. Sanofi-Aventis. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group design study to evaluate the efficacy and safety of teriflunomide (HMR1726D) in reducing the frequency of relapses and delaying the accumulation of physical disability in subjects with multiple sclerosis with relapses; Study EFC6049; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2022.
127. Sanofi. Long-term extension of the multinational, double-blind, placebo controlled study EFC6049 (HMR1726D/3001) to document the safety of two doses of teriflunomide (7 and 14 mg) in patients with multiple sclerosis with relapses; Study LTS6050; Clinical Study Report [unveröffentlicht].
128. Sanofi-Aventis. A multi-center double-blind parallel-group placebo-controlled study of the efficacy and safety of teriflunomide in patients with relapsing multiple sclerosis; Study EFC10531; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2012.
129. Sanofi-Aventis. A multi-center double-blind parallel-group placebo-controlled study of the efficacy and safety of teriflunomide in patients with relapsing multiple sclerosis; Study EFC10531; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2022.
130. Hemmer B. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen [online]. 2021 [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-050l_S2e_Diagnose-Therapie-Multiplen-Sklerose-Neuromyelitis-Optica-Spektrum-MOG-IgG-assoziierte_Erkrankungen_2021-05_1-verlaengert.pdf.
131. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ocrelizumab (multiple Sklerose); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2018 [Zugriff: 21.02.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a18-06_ocrelizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
132. Genzyme a Sanofi Company. Comparison of Alemtuzumab and Rebif Efficacy in Multiple Sclerosis, Study Two (CARE-MS II) [online]. 2017 [Zugriff: 12.05.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00548405>.
133. Genzyme. A Phase 3 Randomized, Rater- and Dose-Blinded Study Comparing Two Annual Cycles of Intravenous Low- and High-Dose Alemtuzumab to Three-Times Weekly Subcutaneous Interferon Beta-1a (Rebif) in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Who Have Relapsed On Therapy [online]. [Zugriff: 18.05.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001162-32.
134. EMD Serono. A Safety and Efficacy Study of Oral Cladribine in Subjects With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (RRMS) (CLARITY) [online]. 2014 [Zugriff: 14.05.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00213135>.

135. Merck Serono International. A phase III, randomised, double-blind, three-arm, placebo-controlled, multi-center study to evaluate the safety and efficacy of oral Cladribine in subjects with relapsing remitting multiple sclerosis [online]. [Zugriff: 14.05.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-005148-28.
136. Biogen. Efficacy and Safety Study of Oral BG00012 With Active Reference in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (CONFIRM) [online]. 2015 [Zugriff: 14.05.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00451451>.
137. Biogen Idec. A Randomized, Multicenter, Placebo-Controlled and Active Reference (Glatiramer Acetate) Comparison Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BG00012 in Subjects With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis [online]. [Zugriff: 14.05.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003697-10.
138. Biogen Idec. A Randomized, Multicenter, Placebo-Controlled and Active Reference (Glatiramer Acetate) Comparison Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BG00012 in Subjects With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis [online]. 2013 [Zugriff: 18.05.2021]. URL: <http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=380>.
139. Biogen. Efficacy and Safety of Oral BG00012 in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (DEFINE) [online]. 2015 [Zugriff: 14.05.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00420212>.
140. Biogen Idec. A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Comparison Study to Determine the Efficacy and Safety of BG00012 in Subjects with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis [online]. [Zugriff: 14.05.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003696-12.
141. Biogen Idec. A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Comparison Study to Determine the Efficacy and Safety of BG00012 in Subjects With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis [online]. 2015 [Zugriff: 18.05.2021]. URL: <http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=356>.
142. Biogen Idec. A Randomized, Multicentre, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Comparison Study to Determine the Safety and Efficacy of BG00012 in Subjects with Relapsing Remitting Multiple Sclerosis [online]. 2007 [Zugriff: 18.05.2021]. URL: <https://anzctr.org.au/ACTRN12607000124437.aspx>.
143. Biogen. BG00012 Monotherapy Safety and Efficacy Extension Study in Multiple Sclerosis (MS) (ENDORSE) [online]. 2020 [Zugriff: 14.05.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00835770>.

144. Biogen Idec. A Dose-Blind, Multicenter, Extension Study to Determine the Long-Term Safety and Efficacy of Two Doses of BG00012 Monotherapy in Subjects with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis [online]. [Zugriff: 14.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004753-14.
145. Biogen Idec. A Dose-Blind, Multicenter, Extension Study to Determine the Long-Term Safety and Efficacy of Two Doses of BG00012 Monotherapy in Subjects with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis [online]. 2015 [Zugriff: 18.05.2021]. URL: <http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=1495>.
146. Svenningsson A. Rituximab Versus FUMarate in Newly Diagnosed Multiple Sclerosis. (RIFUND-MS) [online]. 2020 [Zugriff: 14.05.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02746744>.
147. Department of Clinical Sciences, Danderyd Hospital. Rituximab versus FUMarate in Newly Diagnosed Multiple Sclerosis – RIFUND-MS A randomized phase 3 study comparing Rituximab with Dimethyl Fumarate in early Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis [online]. [Zugriff: 18.05.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004116-38.
148. Novartis. Efficacy and Safety of FTY720 in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis (MS) [online]. 2011 [Zugriff: 21.03.2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00537082>.
149. Novartis. An Extension Study of the Efficacy and Safety of Fingolimod (FTY720) in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis [online]. 2013 [Zugriff: 14.05.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00670449>.
150. Novartis. Efficacy and Safety of Fingolimod in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (FREEDOMS) [online]. 2012 [Zugriff: 14.05.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00289978>.
151. Novartis Pharma Services. 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 [online]. [Zugriff: 14.05.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000365-19.

152. Novartis Pharma. 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 [online]. [Zugriff: 14.05.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004122-24.
153. Novartis. Efficacy and Safety of Fingolimod (FTY720) in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (FREEDOMS II) [online]. 2012 [Zugriff: 14.05.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00355134>.
154. Novartis Pharma Services. 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 [online]. [Zugriff: 14.05.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002096-27.
155. Novartis. Efficacy and Safety of Fingolimod in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis With Optional Extension Phase (TRANSFORMS) [online]. 2017 [Zugriff: 14.05.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00340834>.
156. Novartis Pharma Services. A 12-month double-blind, randomized, multicenter, active controlled, parallel-group study comparing the efficacy and safety of 0.5 mg and 1.25 mg fingolimod (FTY720) administered orally once daily versus interferon β -1a (Avonex) administered i.m. once weekly in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis with optional Extension Phase [online]. [Zugriff: 18.05.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000704-17.
157. Rennes University Hospital. Impact Study of 2 Therapeutic Strategy for Aggressive Remitting Multiple Sclerosis (IQUALYSEP) [online]. 2012 [Zugriff: 14.05.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01065727>.
158. Hoffmann-La Roche. A Study of Ocrelizumab in Comparison With Interferon Beta-1a (Rebif) in Participants With Relapsing Multiple Sclerosis [online]. 2020 [Zugriff: 14.05.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01247324>.
159. F. Hoffmann-La Roche. A Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Parallel-Group Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of Ocrelizumab In Comparison To Interferon Beta-1a (Rebif®) In Patients With Relapsing Multiple Sclerosis [online]. [Zugriff: 18.05.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020337-99.

160. F. Hoffmann La Roche / Genentech. A Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ocrelizumab in Comparison to Interferon Beta-1a (Rebif®) in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis [online]. [Zugriff: 18.05.2021]. URL: <https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=024-14>.
161. F. Hoffmann La Roche / Genentech. A Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ocrelizumab in Comparison to Interferon Beta-1a (REBIF) in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis [online]. [Zugriff: 18.05.2021]. URL: <https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=128-11>.
162. Hoffmann-La Roche. A Study of Ocrelizumab in Comparison With Interferon Beta-1a (Rebif) in Participants With Relapsing Multiple Sclerosis [online]. 2020 [Zugriff: 14.06.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01412333>.
163. F. Hoffmann-La Roche. A Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Parallel-Group Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of Ocrelizumab In Comparison To Interferon Beta-1a (REBIF) In Patients With Relapsing Multiple Sclerosis [online]. [Zugriff: 18.05.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020315-36.
164. Genentech. A Study of the Efficacy and Safety of Ocrelizumab in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis [online]. 2020 [Zugriff: 07.01.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00676715>.
165. Hoffman La Roche. Phase II, multicenter, randomized, parallel-group, partially blinded, placebo and Avonex controlled dose finding study to evaluate the efficacy, as measured by brain MRI lesions, and safety of 2 dose regimens of ocrelizumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis [online]. [Zugriff: 07.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006338-32.
166. Novartis Pharmaceuticals. Efficacy and Safety of Ofatumumab Compared to Teriflunomide in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis (ASCLEPIOS I) [online]. 2021 [Zugriff: 15.02.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02792218>.
167. Novartis Pharma. A randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group study comparing the efficacy and safety of ofatumumab versus teriflunomide in patients with relapsing multiple sclerosis [online]. [Zugriff: 11.02.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005418-31.

168. Novartis Healthcare. A randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group study comparing the efficacy and safety of ofatumumab versus teriflunomide in patients with relapsing multiple sclerosis [online]. 2019 [Zugriff: 15.02.2022]. URL: <http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=16236>.

169. Novartis Pharmaceuticals. Efficacy and Safety of Ofatumumab Compared to Teriflunomide in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis. (ASCLEPIOS II) [online]. 2021 [Zugriff: 15.02.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02792231>.

170. Novartis Pharma Services. A randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group study comparing the efficacy and safety of ofatumumab versus teriflunomide in patients with relapsing multiple sclerosis [online]. [Zugriff: 11.02.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005419-33.

171. Novartis Healthcare. A randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group study comparing the efficacy and safety of ofatumumab versus teriflunomide in patients with relapsing multiple sclerosis [online]. 2019 [Zugriff: 15.02.2022]. URL: <http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=16414>.

172. Novartis Biosciences Peru. A randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group study comparing the efficacy and safety of ofatumumab versus teriflunomide in patients with relapsing multiple sclerosis [online]. [Zugriff: 11.02.2022]. URL: <https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=049-16>.

173. Celgene. Efficacy and Safety Study of Ozanimod in Relapsing Multiple Sclerosis (RADIANCE) [online]. 2021 [Zugriff: 15.02.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02047734>.

174. Receptos. A Phase 2/3, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled (Part a) and Double-Blind, Double-Dummy, Active Controlled (Part B), Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of RPC1063 Administered Orally to Relapsing Multiple Sclerosis Patients [online]. [Zugriff: 15.02.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002714-40.

175. Actelion. Oral Ponesimod Versus Teriflunomide In Relapsing Multiple Sclerosis (OPTIMUM) [online]. 2021 [Zugriff: 11.02.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02425644>.

176. Actelion Pharmaceuticals. Multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, active-controlled, superiority study to compare the efficacy and safety of ponesimod to teriflunomide in subjects with relapsing multiple sclerosis [online]. [Zugriff: 15.02.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000540-10.

177. Sanofi. Safety and Efficacy of Teriflunomide (HMR1726) in Multiple Sclerosis With Relapses [online]. 2012 [Zugriff: 07.01.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01487096>.
178. Sanofi. Long Term Safety and Efficacy of Teriflunomide (HMR1726) in Multiple Sclerosis With Relapses [online]. 2015 [Zugriff: 07.01.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00228163>.
179. Sanofi. Study of Teriflunomide in Reducing the Frequency of Relapses and Accumulation of Disability in Patients With Multiple Sclerosis (TEMSo) [online]. 2013 [Zugriff: 14.05.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00134563>.
180. Sanofi-Aventis US. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group design study to evaluate the efficacy and safety of teriflunomide (HMR1726D) in reducing the frequency of relapses and delaying the accumulation of physical disability in subjects with multiple sclerosis with relapses [online]. [Zugriff: 14.05.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000555-42.
181. Sanofi-Aventis Recherche & Développement. Long-term extension of the multinational, double-blind, placebo controlled study EFC6049 (HMR1726D/3001) to document the safety of two doses of teriflunomide (7 and 14 mg) in patients with multiple sclerosis with relapses [online]. [Zugriff: 14.05.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003361-14.
182. Sanofi. An Efficacy Study of Teriflunomide in Participants With Relapsing Multiple Sclerosis (TOWER) [online]. 2016 [Zugriff: 14.05.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00751881>.
183. Sanofi-Aventis Recherche & Développement. A multi-center double-blind parallel-group placebo-controlled study of the efficacy and safety of teriflunomide in patients with relapsing multiple sclerosis [online]. [Zugriff: 14.05.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004452-36.
184. Sanofi-Aventis Recherche & Development. A multi-center double-blind parallel-group placebo-controlled study of the efficacy and safety of teriflunomide in patients with relapsing multiple sclerosis [online]. [Zugriff: 15.02.2022]. URL: <https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=111-08>.
185. TG Therapeutics. A Phase 3, Randomized, Multi-center, Double-blinded, Active-controlled Study to Assess the Efficacy and Safety/Tolerability of Ublituximab (TG-1101; UTX) as Compared to Teriflunomide in Subjects With Relapsing Multiple Sclerosis (RMS) (ULTIMATE 1) [online]. 2021 [Zugriff: 14.05.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03277261>.

186. Therapeutics T. Phase III: Ublituximab In Multiple Sclerosis Treatment Effects (ULTIMATE I STUDY) [online]. [Zugriff: 18.05.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000638-75.
187. TG Therapeutics. A Phase 3, Randomized, Multi-center, Double-blinded, Active-controlled Study to Assess the Efficacy and Safety/Tolerability of Ublituximab (TG-1101; UTX) as Compares to Teriflunomide in Subjects With Relapsing Multiple Sclerosis (RMS) (ULTIMATE 2) [online]. 2021 [Zugriff: 14.05.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03277248>.
188. TG Therapeutics. Phase III: Ublituximab In Multiple Sclerosis Treatment Effects (ULTIMATE II STUDY) [online]. [Zugriff: 18.05.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000639-15.
189. University of Colorado. Discontinuation of Disease Modifying Therapies (DMTs) in Multiple Sclerosis (MS) (DISCOMS) [online]. 2022 [Zugriff: 12.07.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03073603>.
190. Corboy JR, Fox RJ, Kister I et al. Risk of new disease activity in patients with multiple sclerosis who continue or discontinue disease-modifying therapies (DISCOMS): a multicentre, randomised, single-blind, phase 4, non-inferiority trial. *Lancet Neurol* 2023; 22(7): 568-577. [https://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(23\)00154-0](https://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(23)00154-0).
191. Arroyo Gonzalez R, Kita M, Crayton H et al. Alemtuzumab improves quality-of-life outcomes compared with subcutaneous interferon beta-1a in patients with active relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2017; 23(10): 1367-1376. <https://dx.doi.org/10.1177/1352458516677589>.
192. Giovannoni G, Cohen JA, Coles AJ et al. Alemtuzumab improves preexisting disability in active relapsing-remitting MS patients. *Neurology* 2016; 87(19): 1985-1992. <https://dx.doi.org/10.1212/wnl.0000000000003319>.
193. Arnold DL, Fisher E, Brinar VV et al. Superior MRI outcomes with alemtuzumab compared with subcutaneous interferon beta-1a in MS. *Neurology* 2016; 87(14): 1464-1472. <https://dx.doi.org/10.1212/wnl.0000000000003169>.
194. Ziemssen T, Bass AD, Berkovich R et al. Efficacy and Safety of Alemtuzumab Through 9 Years of Follow-up in Patients with Highly Active Disease: Post Hoc Analysis of CARE-MS I and II Patients in the TOPAZ Extension Study. *CNS Drugs* 2020; 34(9): 973-988. <https://dx.doi.org/10.1007/s40263-020-00749-x>.

195. Afolabi D, Albor C, Zalewski L et al. Positive impact of cladribine on quality of life in people with relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler* 2018; 24(11): 1461-1468. <https://dx.doi.org/10.1177/1352458517726380>.
196. Ali S, Paracha N, Cook S et al. Reduction in healthcare and societal resource utilization associated with cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: analysis of economic data from the CLARITY Study. *Clin Drug Investig* 2012; 32(1): 15-27. <https://dx.doi.org/10.2165/11593310-000000000-00000>.
197. Comi G, Cook SD, Giovannoni G et al. MRI outcomes with cladribine tablets for multiple sclerosis in the CLARITY study. *J Neurol* 2013; 260(4): 1136-1146. <https://dx.doi.org/10.1007/s00415-012-6775-0>.
198. Cook S, Vermersch P, Comi G et al. Safety and tolerability of cladribine tablets in multiple sclerosis: the CLARITY (CLAdRIbine Tablets treating multiple sclerosis orally) study. *Mult Scler* 2011; 17(5): 578-593. <https://dx.doi.org/10.1177/1352458510391344>.
199. De Stefano N, Giorgio A, Battaglini M et al. Reduced brain atrophy rates are associated with lower risk of disability progression in patients with relapsing multiple sclerosis treated with cladribine tablets. *Mult Scler* 2018; 24(2): 222-226. <https://dx.doi.org/10.1177/1352458517690269>.
200. Giovannoni G, Cook S, Rammohan K et al. Sustained disease-activity-free status in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with cladribine tablets in the CLARITY study: a post-hoc and subgroup analysis. *Lancet Neurol* 2011; 10(4): 329-337. [https://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422\(11\)70023-0](https://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422(11)70023-0).
201. Giovannoni G, Soelberg Sorensen P, Cook S et al. Efficacy of Cladribine Tablets in high disease activity subgroups of patients with relapsing multiple sclerosis: A post hoc analysis of the CLARITY study. *Mult Scler* 2019; 25(6): 819-827. <https://dx.doi.org/10.1177/1352458518771875>.
202. Hermann R, Litwin JS, Friberg LE et al. Effects of cladribine tablets on heart rate, atrio-ventricular conduction and cardiac repolarization in patients with relapsing multiple sclerosis. *Br J Clin Pharmacol* 2019; 85(7): 1484-1494. <https://dx.doi.org/10.1111/bcp.13919>.
203. Rammohan K, Giovannoni G, Comi G et al. Cladribine tablets for relapsing-remitting multiple sclerosis: Efficacy across patient subgroups from the phase III CLARITY study. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2012; 1(1): 49-54. <https://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2011.08.006>.
204. Terranova N, Hicking C, Dangond F et al. Effects of Postponing Treatment in the Second Year of Cladribine Administration: Clinical Trial Simulation Analysis of Absolute Lymphocyte Counts and Relapse Rate in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Clin Pharmacokinet* 2019; 58(3): 325-333. <https://dx.doi.org/10.1007/s40262-018-0693-y>.

205. Vermersch P, Galazka A, Dangond F et al. Efficacy of cladribine tablets in high disease activity patients with relapsing multiple sclerosis: Post hoc analysis of subgroups with and without prior disease-modifying drug treatment. *Curr Med Res Opin* 2020; 1. <https://dx.doi.org/10.1080/03007995.2020.1865888>.
206. De Stefano N, Sormani MP, Giovannoni G et al. Analysis of frequency and severity of relapses in multiple sclerosis patients treated with cladribine tablets or placebo: The CLARITY and CLARITY Extension studies. *Mult Scler* 2021; 13524585211010294. <https://dx.doi.org/10.1177/13524585211010294>.
207. Giovannoni G, Comi G, Rammohan K et al. Long-Term Disease Stability Assessed by the Expanded Disability Status Scale in Patients Treated with Cladribine Tablets 3.5 mg/kg for Relapsing Multiple Sclerosis: An Exploratory Post Hoc Analysis of the CLARITY and CLARITY Extension Studies. *Adv Ther* 2021; 38(9): 4975-4985. <https://dx.doi.org/10.1007/s12325-021-01865-w>.
208. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cladribin (Hochaktive schubförmige Multiple Sklerose) [online]. 2018 [Zugriff: 03.09.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/334/>.
209. Hutchinson M, Fox RJ, Miller DH et al. Clinical efficacy of BG-12 (dimethyl fumarate) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: subgroup analyses of the CONFIRM study. *J Neurol* 2013; 260(9): 2286-2296. <https://dx.doi.org/10.1007/s00415-013-6968-1>.
210. Kita M, Fox RJ, Phillips JT et al. Effects of BG-12 (dimethyl fumarate) on health-related quality of life in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: findings from the CONFIRM study. *Mult Scler* 2014; 20(2): 253-257. <https://dx.doi.org/10.1177/1352458513507818>.
211. Miller DH, Fox RJ, Phillips JT et al. Effects of delayed-release dimethyl fumarate on MRI measures in the phase 3 CONFIRM study. *Neurology* 2015; 84(11): 1145-1152. <https://dx.doi.org/10.1212/wnl.0000000000001360>.
212. Havrdova E, Giovannoni G, Gold R et al. Effect of delayed-release dimethyl fumarate on no evidence of disease activity in relapsing-remitting multiple sclerosis: integrated analysis of the phase III DEFINE and CONFIRM studies. *Eur J Neurol* 2017; 24(5): 726-733. <https://dx.doi.org/10.1111/ene.13272>.
213. Freedman MS, Montalban X, Miller AE et al. Comparing outcomes from clinical studies of oral disease-modifying therapies (dimethyl fumarate, fingolimod, and teriflunomide) in relapsing MS: Assessing absolute differences using a number needed to treat analysis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2016; 10: 204-212. <https://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2016.10.010>.

214. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dimethylfumarat (Schubförmig remittierende Multiple Sklerose) [online]. 2014 [Zugriff: 03.09.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/111/>.
215. Arnold DL, Gold R, Kappos L et al. Effects of delayed-release dimethyl fumarate on MRI measures in the Phase 3 DEFINE study. *J Neurol* 2014; 261(9): 1794-1802. <https://dx.doi.org/10.1007/s00415-014-7412-x>.
216. Arnold DL, Gold R, Kappos L et al. Magnetization transfer ratio in the delayed-release dimethyl fumarate DEFINE study. *J Neurol* 2014; 261(12): 2429-2437. <https://dx.doi.org/10.1007/s00415-014-7504-7>.
217. Bar-Or A, Gold R, Kappos L et al. Clinical efficacy of BG-12 (dimethyl fumarate) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: subgroup analyses of the DEFINE study. *J Neurol* 2013; 260(9): 2297-2305. <https://dx.doi.org/10.1007/s00415-013-6954-7>.
218. Kappos L, Gold R, Arnold DL et al. Quality of life outcomes with BG-12 (dimethyl fumarate) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: the DEFINE study. *Mult Scler* 2014; 20(2): 243-252. <https://dx.doi.org/10.1177/1352458513507817>.
219. Gold R, Arnold DL, Bar-Or A et al. Safety and efficacy of delayed-release dimethyl fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: 9 years' follow-up of DEFINE, CONFIRM, and ENDORSE. *Ther Adv Neurol Disord* 2020; 13: 1756286420915005. <https://dx.doi.org/10.1177/1756286420915005>.
220. Gold R, Arnold DL, Bar-Or A et al. Long-term effects of delayed-release dimethyl fumarate in multiple sclerosis: Interim analysis of ENDORSE, a randomized extension study. *Mult Scler* 2017; 23(2): 253-265. <https://dx.doi.org/10.1177/1352458516649037>.
221. Gold R, Arnold DL, Bar-Or A et al. Long-term safety and efficacy of dimethyl fumarate for up to 13 years in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Final ENDORSE study results. *Mult Scler* 2021: 13524585211037909. <https://dx.doi.org/10.1177/13524585211037909>.
222. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Fingolimod (neues Anwendungsgebiet: hochaktive schubförmig remittierende Multiple Sklerose, nach unzureichender Vorbehandlung) [online]. 2016 [Zugriff: 03.09.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/202/>.
223. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Fingolimod (Neubewertung nach Fristablauf: rasch fortschreitende schubförmig remittierende Multiple Sklerose) [online]. 2015 [Zugriff: 03.09.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/165/>.

224. Agius M, Meng X, Chin P et al. Fingolimod therapy in early multiple sclerosis: an efficacy analysis of the TRANSFORMS and FREEDOMS studies by time since first symptom. *CNS Neurosci Ther* 2014; 20(5): 446-451. <https://dx.doi.org/10.1111/cns.12235>.
225. Devonshire V, Havrdova E, Radue EW 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): 420-428. [https://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422\(12\)70056-x](https://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422(12)70056-x).
226. Kremenchutzky M, O'Connor P, Hohlfeld R 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): 341-349. <https://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2013.10.006>.
227. Kuhle J, Disanto G, Lorscheider J et al. Fingolimod and CSF neurofilament light chain levels in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 2015; 84(16): 1639-1643. <https://dx.doi.org/10.1212/wnl.0000000000001491>.
228. Radue EW, O'Connor P, Polman CH et al. Impact of fingolimod therapy on magnetic resonance imaging outcomes in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2012; 69(10): 1259-1269. <https://dx.doi.org/10.1001/archneurol.2012.1051>.
229. Sormani MP, De Stefano N, Francis G et al. Fingolimod effect on brain volume loss independently contributes to its effect on disability. *Mult Scler* 2015; 21(7): 916-924. <https://dx.doi.org/10.1177/1352458515569099>.
230. Sormani MP, Haering DA, Kropshofer H et al. Blood neurofilament light as a potential endpoint in Phase 2 studies in MS. *Ann Clin Transl Neurol* 2019; 6(6): 1081-1089. <https://dx.doi.org/10.1002/acn3.795>.
231. Gartner J, Chitnis T, Ghezzi A et al. Relapse Rate and MRI Activity in Young Adult Patients With Multiple Sclerosis: A Post Hoc Analysis of Phase 3 Fingolimod Trials. *Mult Scler J Exp Transl Clin* 2018; 4(2): 2055217318778610. <https://dx.doi.org/10.1177/2055217318778610>.
232. Radue EW, Barkhof F, Kappos L et al. Correlation between brain volume loss and clinical and MRI outcomes in multiple sclerosis. *Neurology* 2015; 84(8): 784-793. <https://dx.doi.org/10.1212/wnl.0000000000001281>.
233. Kuhle J, Kropshofer H, Haering DA et al. Blood neurofilament light chain as a biomarker of MS disease activity and treatment response. *Neurology* 2019; 92(10): e1007-e1015. <https://dx.doi.org/10.1212/wnl.0000000000007032>.

234. Jeffery DR, Di Cantogno EV, Ritter S et al. The relationship between the rate of brain volume loss during first 24 months and disability progression over 24 and 48 months in relapsing MS. *J Neurol* 2016; 263(2): 299-305. <https://dx.doi.org/10.1007/s00415-015-7959-1>.
235. Vermersch P, Radue EW, Putzki N et al. A comparison of multiple sclerosis disease activity after discontinuation of fingolimod and placebo. *Mult Scler J Exp Transl Clin* 2017; 3(3): 2055217317730096. <https://dx.doi.org/10.1177/2055217317730096>.
236. Kappos L, O'Connor P, Radue EW et al. Long-term effects of fingolimod in multiple sclerosis: the randomized FREEDOMS extension trial. *Neurology* 2015; 84(15): 1582-1591. <https://dx.doi.org/10.1212/wnl.0000000000001462>.
237. Wings KM, Werner JS, Harvey DJ et al. Baseline retinal nerve fiber layer thickness and macular volume quantified by OCT in the North American phase 3 fingolimod trial for relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neuroophthalmol* 2013; 33(4): 322-329. <https://dx.doi.org/10.1097/WNO.0b013e31829c51f7>.
238. Barkhof F, de Jong R, Sfikas N et al. The influence of patient demographics, disease characteristics and treatment on brain volume loss in Trial Assessing Injectable Interferon vs FTY720 Oral in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (TRANSFORMS), a phase 3 study of fingolimod in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2014; 20(13): 1704-1713. <https://dx.doi.org/10.1177/1352458514532317>.
239. Cohen JA, Barkhof F, Comi G et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362(5): 402-415. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0907839>.
240. Cohen JA, Barkhof F, Comi G et al. Fingolimod versus intramuscular interferon in patient subgroups from TRANSFORMS. *J Neurol* 2013; 260(8): 2023-2032. <https://dx.doi.org/10.1007/s00415-013-6932-0>.
241. Haas J, Jeffery D, Silva D et al. Early initiation of fingolimod reduces the rate of severe relapses over the long term: Post hoc analysis from the FREEDOMS, FREEDOMS II, and TRANSFORMS studies. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2019; 36: 101335. <https://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2019.07.011>.
242. Khatri BO, Pelletier J, Kappos L 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): 355-363. <https://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2013.11.006>.

243. Agashivala N, Kim E. Cost-effectiveness of early initiation of fingolimod versus delayed initiation after 1 year of intramuscular interferon beta-1a in patients with multiple sclerosis. *Clin Ther* 2012; 34(7): 1583-1590. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2012.06.012>.
244. Cree BA, Cohen JA, Reder AT et al. Disability improvement as a clinically relevant outcome in clinical trials of relapsing forms of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2021; 13524585211000280. <https://dx.doi.org/10.1177/13524585211000280>.
245. Cohen JA, Khatri B, Barkhof F et al. Long-term (up to 4.5 years) treatment with fingolimod in multiple sclerosis: results from the extension of the randomised TRANSFORMS study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2016; 87(5): 468-475. <https://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2015-310597>.
246. Khatri B, Barkhof F, Comi G 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): 520-529. [https://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422\(11\)70099-0](https://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422(11)70099-0).
247. Meng X, Chin PS, Hashmonay R et al. 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. *Contemp Clin Trials* 2015; 41: 69-74. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cct.2014.12.011>.
248. Barkhof F, Kappos L, Wolinsky JS et al. Onset of clinical and MRI efficacy of ocrelizumab in relapsing multiple sclerosis. *Neurology* 2019; 93(19): e1778-e1786. <https://dx.doi.org/10.1212/wnl.00000000000008189>.
249. Mayer L, Kappos L, Racke MK et al. Ocrelizumab infusion experience in patients with relapsing and primary progressive multiple sclerosis: Results from the phase 3 randomized OPERA I, OPERA II, and ORATORIO studies. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2019; 30: 236-243. <https://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2019.01.044>.
250. Turner B, Cree BAC, Kappos L et al. Ocrelizumab efficacy in subgroups of patients with relapsing multiple sclerosis. *J Neurol* 2019; 266(5): 1182-1193. <https://dx.doi.org/10.1007/s00415-019-09248-6>.
251. Wolinsky JS, Engmann NJ, Pei J et al. An exploratory analysis of the efficacy of ocrelizumab in patients with multiple sclerosis with increased disability. *Mult Scler J Exp Transl Clin* 2020; 6(1): 2055217320911939. <https://dx.doi.org/10.1177/2055217320911939>.
252. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ocrelizumab [online]. 2018 [Zugriff: 03.09.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/343/>.

253. MacMillan EL, Schubert JJ, Vavasour IM et al. Magnetic resonance spectroscopy evidence for declining gliosis in MS patients treated with ocrelizumab versus interferon beta-1a. *Mult Scler J Exp Transl Clin* 2019; 5(4): 2055217319879952. <https://dx.doi.org/10.1177/2055217319879952>.
254. Harris S, Comi G, Cree BAC et al. Plasma neurofilament light chain concentrations as a biomarker of clinical and radiologic outcomes in relapsing multiple sclerosis: Post hoc analysis of Phase 3 ozanimod trials. *Eur J Neurol* 2021; 28(11): 3722-3730. <https://dx.doi.org/10.1111/ene.15009>.
255. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ozanimod (Schubförmig remittierende Multiple Sklerose) [online]. 2020 [Zugriff: 22.04.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/566/>.
256. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ponesimod (Schubförmige Multiple Sklerose) [online]. 2022 [Zugriff: 22.04.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/768/>.
257. Confavreux C, Li DK, Freedman MS et al. Long-term follow-up of a phase 2 study of oral teriflunomide in relapsing multiple sclerosis: safety and efficacy results up to 8.5 years. *Mult Scler* 2012; 18(9): 1278-1289. <https://dx.doi.org/10.1177/1352458512436594>.
258. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Teriflunomid (Schubförmig remittierende Multiple Sklerose) [online]. 2014 [Zugriff: 03.09.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/81/>.
259. Miller AE, O'Connor P, Wolinsky JS et al. Pre-specified subgroup analyses of a placebo-controlled phase III trial (TEMSO) of oral teriflunomide in relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012; 18(11): 1625-1632. <https://dx.doi.org/10.1177/1352458512450354>.
260. O'Connor PW, Lublin FD, Wolinsky JS et al. Teriflunomide reduces relapse-related neurological sequelae, hospitalizations and steroid use. *J Neurol* 2013; 260(10): 2472-2480. <https://dx.doi.org/10.1007/s00415-013-6979-y>.
261. Wolinsky JS, Narayana PA, Nelson F et al. Magnetic resonance imaging outcomes from a phase III trial of teriflunomide. *Mult Scler* 2013; 19(10): 1310-1319. <https://dx.doi.org/10.1177/1352458513475723>.
262. Sprenger T, Kappos L, Radue EW et al. Association of brain volume loss and long-term disability outcomes in patients with multiple sclerosis treated with teriflunomide. *Mult Scler* 2020; 26(10): 1207-1216. <https://dx.doi.org/10.1177/1352458519855722>.
263. O'Connor P, Comi G, Freedman MS et al. Long-term safety and efficacy of teriflunomide: Nine-year follow-up of the randomized TEMSO study. *Neurology* 2016; 86(10): 920-930. <https://dx.doi.org/10.1212/wnl.0000000000002441>.

264. Miller AE, Xu X, Macdonell R et al. Efficacy and safety of teriflunomide in Asian patients with relapsing forms of multiple sclerosis: A subgroup analysis of the phase 3 TOWER study. *J Clin Neurosci* 2019; 59: 229-231. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jocn.2018.09.012>.
265. Qiu W, Huang DH, Hou SF et al. Efficacy and Safety of Teriflunomide in Chinese Patients with Relapsing Forms of Multiple Sclerosis: A Subgroup Analysis of the Phase 3 TOWER Study. *Chin Med J (Engl)* 2018; 131(23): 2776-2784. <https://dx.doi.org/10.4103/0366-6999.246067>.
266. Miller AE, Macdonell R, Comi G et al. Teriflunomide reduces relapses with sequelae and relapses leading to hospitalizations: results from the TOWER study. *J Neurol* 2014; 261(9): 1781-1788. <https://dx.doi.org/10.1007/s00415-014-7395-7>.
267. Svenningsson A, Frisell T, Burman J et al. Safety and efficacy of rituximab versus dimethyl fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis or clinically isolated syndrome in Sweden: a rater-blinded, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2022; 21(8): 693-703. [https://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(22\)00209-5](https://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00209-5).
268. Steinman L, Fox E, Hartung HP et al. Ublituximab versus Teriflunomide in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2022; 387(8): 704-714. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2201904>.
269. Queen Mary University of London. ChariotMS - Cladribine to Halt Deterioration in People With Advanced Multiple Sclerosis (ChariotMS) [online]. 2023 [Zugriff: 22.07.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04695080>.
270. Queen Mary University of London. ChariotMS – A national (UK), multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled (1:1) phase IIb efficacy trial with cost-utility analysis of cladribine tablets (3.5mg/kg over two years) in people with advanced multiple sclerosis (EDSS 6.5-8.5). Is cladribine superior to placebo in protecting upper limb function? [online]. [Zugriff: 22.07.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-005038-39.
271. Oslo University Hospital. Norwegian Study of Oral Cladribine and Rituximab in Multiple Sclerosis (NOR-MS) [online]. 2022 [Zugriff: 22.07.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04121403>.
272. Department of Neurology, Division of Clinical Neuroscience, Oslo University Hospital. Norwegian study of Oral cladribine versus Rituximab in Multiple Sclerosis (NOR-MS). A prospective randomized open-label blinded endpoint (PROBE) multicenter non-inferiority study [online]. [Zugriff: 22.07.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001505-24.

273. Hoffmann-La Roche. A Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of a Higher Dose of Ocrelizumab in Adults With Relapsing Multiple Sclerosis (RMS) [online]. 2023 [Zugriff: 22.07.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04544436>.

274. F. Hoffmann-La Roche. A Phase IIB Multicenter, Randomized, Double-Blind, Controlled Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of a Higher Dose of Ocrelizumab in Adults with Relapsing Multiple Sclerosis [online]. [Zugriff: 22.07.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000893-69.

275. F. Hoffmann-La Roche. A Phase IIIB Multicenter, Randomized, Double-Blind, Controlled Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of a Higher Dose of Ocrelizumab in Adults with Relapsing Multiple Sclerosis [online]. [Zugriff: 22.07.2023]. URL: <https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=056-20>.

276. Rigshospitalet Denmark. Non-inferiority Study of Ocrelizumab and Rituximab in Active Multiple Sclerosis (DanNORMS) [online]. 2022 [Zugriff: 22.07.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04688788>.

277. Danish Multiple Sclerosis Center, Rigshospitalet. Danish non-inferiority study of ocrelizumab and rituximab in MS (DanNORMS): A randomized study comparing the efficacy of ocrelizumab and rituximab in active multiple sclerosis [online]. [Zugriff: 22.07.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002981-15.

278. Biocad. Comparative Study of the Efficacy and Safety of BCD-132 With Teriflunomide and Placebo in Multiple Sclerosis [online]. 2021 [Zugriff: 22.07.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04056897>.

279. Merck Healthcare. Study of Evobrutinib in Participants With RMS (evolutionRMS 1) [online]. 2022 [Zugriff: 22.07.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04338022>.

280. Merck Healthcare. A Phase III, Multicenter, Randomized, Parallel Group, Double Blind, Double Dummy, Active Controlled Study of Evobrutinib Compared with Teriflunomide, in Participants with Relapsing Multiple Sclerosis to Evaluate Efficacy and Safety [online]. [Zugriff: 22.07.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004972-20.

281. Merck Healthcare. A Phase III, Multicenter, Randomized, ParallelGroup, Double Blind, Double Dummy, Active Controlled Study of Evobrutinib Compared with Teriflunomide, in Participants with Relapsing Multiple Sclerosis to Evaluate Efficacy and Safety; Evolution RMS 1 [online]. 2021 [Zugriff: 22.07.2023]. URL: <http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=47004>.

282. Merck Healthcare. Study of Evobrutinib in Participants With RMS (evolutionRMS 2) [online]. 2022 [Zugriff: 22.07.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04338061>.
283. Merck Healthcare. A Phase III, Multicenter, Randomized, Parallel Group, Double Blind, Double Dummy, Active Controlled Study of Evobrutinib Compared with Teriflunomide, in Participants with Relapsing Multiple Sclerosis to Evaluate Efficacy and Safety [online]. [Zugriff: 22.07.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004980-36.
284. Merck Healthcare. A Phase III, Multicenter, Randomized, ParallelGroup, Double Blind, Double Dummy, Active Controlled Study of Evobrutinib Compared with Teriflunomide, in Participants with Relapsing Multiple Sclerosis to Evaluate Efficacy and Safety; evolutionRMS 2 [online]. 2020 [Zugriff: 22.07.2023]. URL: <http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=46964>.
285. Hoffmann-La Roche. A Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of Fenebrutinib Compared With Teriflunomide In Relapsing Multiple Sclerosis (RMS) (FENhance) [online]. 2023 [Zugriff: 22.07.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04586010>.
286. Genentech. A Phase III Multicenter, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Fenebrutinib Compared with Teriflunomide in Adult Patients with Relapsing Multiple Sclerosis [online]. [Zugriff: 22.07.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004857-10.
287. F. Hoffmann-La Roche. A phase III multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of fenebrutinib compared with teriflunomide in adult patients with relapsing multiple sclerosis [online]. [Zugriff: 22.07.2023]. URL: <https://www.ins.gob.pe/ensayosclnicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=076-20>.
288. Hoffmann-La Roche. Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of Fenebrutinib Compared With Teriflunomide In Relapsing Multiple Sclerosis (RMS) (FENhance 2) [online]. 2023 [Zugriff: 22.07.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04586023>.
289. F. Hoffmann-La Roche. A phase III multicenter, randomized, double-blind, double dummy, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of fenebrutinib compared with teriflunomide in adult patients with relapsing multiple sclerosis [online]. [Zugriff: 22.07.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001168-28.
290. F. HoffmannLa Roche. A phase III multicenter, randomized,double-blind, double-dummy,parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of fenebrutinib compared with teriflunomide in adult patients with relapsing multiple sclerosis [online]. 2023 [Zugriff: 22.07.2023]. URL: <http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=50039>.

291. Sanofi. Relapsing Forms of Multiple Sclerosis (RMS) Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Tolebrutinib (SAR442168) (GEMINI 1) [online]. 2022 [Zugriff: 22.07.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04410978>.
292. Genzyme. A Phase 3, randomized, double-blind efficacy and safety study comparing SAR442168 to teriflunomide (Aubagio) in participants with relapsing forms of multiple sclerosis [online]. [Zugriff: 22.07.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000637-41.
293. Sanofi. Relapsing Forms of Multiple Sclerosis (RMS) Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Tolebrutinib (SAR442168) (GEMINI 2) [online]. 2023 [Zugriff: 22.07.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04410991>.
294. Genzyme. A Phase 3, randomized, double-blind efficacy and safety study comparing SAR442168 to teriflunomide (Aubagio) in participants with relapsing forms of multiple sclerosis [online]. [Zugriff: 22.07.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000644-55.
295. Sanofi Healthcare India. A Phase 3, randomized, double-blind efficacy and safety study comparing SAR442168 to teriflunomide (Aubagio) in participants with relapsing forms of multiple sclerosis - GEMINI 2 [online]. 2023 [Zugriff: 22.07.2023]. URL: <http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=45462>.
296. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ponesimod (multiple Sklerose) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 21.02.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-159_ponesimod_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
297. Maruish ME. User's manual for the SF-36v2 Health Survey. Lincoln: QualityMetric; 2011.
298. Pia Sormani M, Wolff R, Lang S et al. Overview of Differences and Similarities of Published Mixed Treatment Comparisons on Pharmaceutical Interventions for Multiple Sclerosis. *Neurol Ther* 2020; 9(2): 335-358. <https://dx.doi.org/10.1007/s40120-020-00213-4>.
299. Bayer. BEYOND: Betaferon/Betaseron Efficacy Yielding Outcomes of a New Dose in Multiple Sclerosis (MS) Patients [online]. 2008 [Zugriff: 05.12.2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00099502>.
300. Lublin F. Combination Therapy in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (MS)CombiRx [online]. 2014 [Zugriff: 05.12.2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00211887>.
301. Gerardi C, Bertele V, Rossi S et al. Preapproval and postapproval evidence on drugs for multiple sclerosis. *Neurology* 2018; 90(21): 964-973. <https://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000005561>.

302. Janke K, Biester K, Krause D et al. Comparative effectiveness of biological medicines in rheumatoid arthritis: systematic review and network meta-analysis including aggregate results from reanalysed individual patient data. *BMJ* 2020; 370: m2288.
<https://dx.doi.org/10.1136/bmj.m2288>.
303. Hoffman F, Kaiser T, Apfelbacher C et al. Versorgungsnahe Daten zur Evaluation von Interventionseffekten: Teil 2 des Manuals. *Gesundheitswesen* 2021; 83: 470-480.
<https://dx.doi.org/10.1055/a-1484-7235>.
304. Lauer MS, D'Agostino RB Sr. The randomized registry trial--the next disruptive technology in clinical research? *N Engl J Med* 2013; 369(17): 1579-1581.
<https://dx.doi.org/10.1056/NEJMp1310102>.
305. Li G, Sajobi TT, Menon BK et al. Registry-based randomized controlled trials- what are the advantages, challenges, and areas for future research? *J Clin Epidemiol* 2016; 80: 16-24.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.08.003>.
306. Wieseler B, Bergmann A, Pul R et al. Randomisierte versorgungsnahe Studien; Gesetzliche Hürden abbauen. *Dtsch Arztebl* 2021; 118(38): A1694-A1696, A3.
307. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V; Rapid Report [online]. 2020 [Zugriff: 02.06.2020]. URL: https://www.iqwig.de/download/A19-43_Versorgungsnaher-Daten-zum-Zwecke-der-Nutzenbewertung_Rapid-Report_V1-1.pdf.
308. Glinatsi D, Heiberg MS, Rudin A et al. Head-to-head comparison of aggressive conventional therapy and three biological treatments and comparison of two de-escalation strategies in patients who respond to treatment: study protocol for a multicenter, randomized, open-label, blinded-assessor, phase 4 study. *Trials* 2017; 18(1): 161.
<https://dx.doi.org/10.1186/s13063-017-1891-x>.
309. Bowman L, Weidinger F, Albert MA et al. Randomized trials fit for the 21st century. A joint opinion from the European Society of Cardiology, American Heart Association, American College of Cardiology, and the World Heart Federation. *Eur Heart J* 2022.
<https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehac633>.
310. Stangel M, Penner IK, Kallmann BA et al. Towards the implementation of 'no evidence of disease activity' in multiple sclerosis treatment: the multiple sclerosis decision model. *Ther Adv Neurol Disord* 2015; 8(1): 3-13. <https://dx.doi.org/10.1177/1756285614560733>.
311. Cree BA, Gourraud PA, Oksenberg JR et al. Long-term evolution of multiple sclerosis disability in the treatment era. *Ann Neurol* 2016; 80(4): 499-510.
<https://dx.doi.org/10.1002/ana.24747>.

312. Pacheco RL, Martimbianco ALC, Riera R. Let's end "real-world evidence" terminology usage: A study should be identified by its design. *J Clin Epidemiol* 2022; 142: 249-251. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2021.11.013>.
313. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Alemtuzumab, Cladribin, Dimethylfumarat, Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab, Ofatumumab, Ozanimod, Ponesimod und Teriflunomid zur Behandlung Erwachsener mit hochaktiver schubförmig remittierender multipler Sklerose; Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung) [online]. 2023 [Zugriff: 19.04.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-60_multiple-sklerose_vorbericht_v1-0.pdf.
314. Hirst C, Ingram G, Pearson O et al. Contribution of relapses to disability in multiple sclerosis. *J Neurol* 2008; 255(2): 280-287. <https://dx.doi.org/10.1007/s00415-008-0743-8>.
315. Vermersch P, Czlonkowska A, Grimaldi LM et al. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Mult Scler* 2014; 20(6): 705-716. <https://dx.doi.org/10.1177/1352458513507821>.
316. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Erteilung eines Auftrags an die Expertengruppe nach § 35c Absatz 1 SGB V (Expertengruppe Off-Label): Rituximab bei schubförmig-remittierender Multipler Sklerose [online]. 2023 [Zugriff: 22.06.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/beschluesse/5975/>.
317. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Erteilung eines Auftrags an die Expertengruppe nach § 35c Absatz 1 SGB V (Expertengruppe Off-Label): Rituximab bei schubförmig-remittierender Multipler Sklerose [online]. 2023 [Zugriff: 28.07.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9443/2023-04-20_AM-RL-VI_Auftrag-Rituximab-Multiple-Sklerose_TrG.pdf.
318. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Alemtuzumab, Cladribin, Dimethylfumarat, Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab, Ofatumumab, Ozanimod, Ponesimod und Teriflunomid zur Behandlung Erwachsener mit hochaktiver schubförmig remittierender multipler Sklerose; Dokumentation der Anhörung zum Vorbericht. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/projekte/a20-60.html>].
319. Bosco-Levy P, Debouverie M, Brochet B et al. Comparative effectiveness of dimethyl fumarate in multiple sclerosis. *Br J Clin Pharmacol* 2022; 88(3): 1268-1278. <https://dx.doi.org/10.1111/bcp.15071>.
320. Buron MD, Chalmer TA, Sellebjerg F et al. Initial high-efficacy disease-modifying therapy in multiple sclerosis: A nationwide cohort study. *Neurology* 2020; 95(8): e1041-e1051. <https://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000010135>.

321. Buron MD, Chalmer TA, Sellebjerg F et al. Comparative effectiveness of teriflunomide and dimethyl fumarate: A nationwide cohort study. *Neurology* 2019; 92(16): e1811-e1820. <https://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000007314>.
322. Chitnis T, Arnold DL, Banwell B et al. Trial of Fingolimod versus Interferon Beta-1a in Pediatric Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2018; 379(11): 1017-1027. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1800149>.
323. Cree BAC, Goldman MD, Corboy JR et al. Efficacy and Safety of 2 Fingolimod Doses vs Glatiramer Acetate for the Treatment of Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2020; 78(1): 1-13. <https://dx.doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2950>.
324. Granqvist M, Boremalin M, Poorghobad A et al. Comparative Effectiveness of Rituximab and Other Initial Treatment Choices for Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol* 2018; 75(3): 320-327. <https://dx.doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.4011>.
325. Granqvist M, Burman J, Gunnarsson M et al. Comparative effectiveness of dimethyl fumarate as the initial and secondary treatment for MS. *Mult Scler* 2020; 26(12): 1532-1539. <https://dx.doi.org/10.1177/1352458519866600>.
326. Hanninen K, Viitala M, Atula S et al. Initial treatment strategy and clinical outcomes in Finnish MS patients: a propensity-matched study. *J Neurol* 2022; 269(2): 913-922. <https://dx.doi.org/10.1007/s00415-021-10673-9>.
327. Laplaud DA, Casey R, Barbin L et al. Comparative effectiveness of teriflunomide vs dimethyl fumarate in multiple sclerosis. *Neurology* 2019; 93(7): e635-e646. <https://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000007938>.
328. Spelman T, Frisell T, Piehl F et al. Comparative effectiveness of rituximab relative to IFN-beta or glatiramer acetate in relapsing-remitting MS from the Swedish MS registry. *Mult Scler* 2018; 24(8): 1087-1095. <https://dx.doi.org/10.1177/1352458517713668>.
329. Spelman T, Magyari M, Piehl F et al. Treatment Escalation vs Immediate Initiation of Highly Effective Treatment for Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Data From 2 Different National Strategies. *JAMA Neurol* 2021; 78(10): 1197-1204. <https://dx.doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.2738>.
330. Italian Medicines Agency - AIFA. Independent clinical research [online]. 2023 [Zugriff: 03.05.2023]. URL: <https://www.aifa.gov.it/en/web/guest/ricerca-clinica-indipendente>.
331. Algermissen M. Registertage 2023, 8. Mai 2023; Auf dem Weg zu einem Registergesetz [online]. 2023 [Zugriff: 17.07.2023]. URL: https://www.tmf-ev.de/Portals/0/230425_Registertage%20TMF.pdf.

332. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6.2; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [online]. 2021 [Zugriff: 27.05.2021]. URL: <https://training.cochrane.org/handbook/version-6.1/chapter-4-tech-suppl>.

A6 Studienlisten

A6.1 Liste der ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Recherche

Nicht E1

1. Balcer LJ, Galetta SL, Calabresi PA et al. Natalizumab reduces visual loss in patients with relapsing multiple sclerosis. *Neurology* 2007; 68(16): 1299-1304. <https://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000259521.14704.a8>.
2. Balcer LJ, Galetta SL, Polman CH et al. Low-contrast acuity measures visual improvement in phase 3 trial of natalizumab in relapsing MS. *J Neurol Sci* 2012; 318(1-2): 119-124. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2012.03.009>.
3. Bates D, Bartholome E. Treatment effect of natalizumab on relapse outcomes in multiple sclerosis patients despite ongoing MRI activity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83(1): 55-60. <https://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2011-300279>.
4. Cadavid D, Jurgensen S, Lee S. Impact of natalizumab on ambulatory improvement in secondary progressive and disabled relapsing-remitting multiple sclerosis. *PLoS One* 2013; 8(1): e53297. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0053297>.
5. Calabresi PA, Giovannoni G, Confavreux C et al. The incidence and significance of anti-natalizumab antibodies: results from AFFIRM and SENTINEL. *Neurology* 2007; 69(14): 1391-1403. <https://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000277457.17420.b5>.
6. Cohen JA, Krishnan AV, Goodman AD et al. The clinical meaning of walking speed as measured by the timed 25-foot walk in patients with multiple sclerosis. *JAMA Neurology* 2014; 71(11): 1386-1393. <https://dx.doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.1895>.
7. Coles AJ, Fox E, Vladic A et al. Alemtuzumab versus interferon beta-1a in early relapsing-remitting multiple sclerosis: post-hoc and subset analyses of clinical efficacy outcomes. *Lancet Neurol* 2011; 10(4): 338-348. [https://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422\(11\)70020-5](https://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422(11)70020-5).
8. Coles AJ, Fox E, Vladic A et al. Alemtuzumab more effective than interferon beta-1a at 5-year follow-up of CAMMS223 clinical trial. *Neurology* 2012; 78(14): 1069-1078. <https://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e31824e8ee7>.
9. Comi G, Patti F, Rocca MA et al. Efficacy of fingolimod and interferon beta-1b on cognitive, MRI, and clinical outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis: an 18-month, open-label, rater-blinded, randomised, multicentre study (the GOLDEN study). *J Neurol* 2017; 264(12): 2436-2449. <https://dx.doi.org/10.1007/s00415-017-8642-5>.
10. Cree BA, Stuart WH, Tornatore CS et al. Efficacy of natalizumab therapy in patients of African descent with relapsing multiple sclerosis: analysis of AFFIRM and SENTINEL data. *Arch Neurol* 2011; 68(4): 464-468. <https://dx.doi.org/10.1001/archneurol.2011.45>.

11. Havrdova E, Galetta S, Hutchinson M et al. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. *Lancet Neurol* 2009; 8(3): 254-260. [https://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422\(09\)70021-3](https://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422(09)70021-3).
12. Hutchinson M, Kappos L, Calabresi PA et al. The efficacy of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis: subgroup analyses of AFFIRM and SENTINEL. *J Neurol* 2009; 256(3): 405-415. <https://dx.doi.org/10.1007/s00415-009-0093-1>.
13. Kapoor R, Ho PR, Campbell N et al. Effect of natalizumab on disease progression in secondary progressive multiple sclerosis (ASCEND): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label extension. *Lancet Neurol* 2018; 17(5): 405-415. [https://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422\(18\)30069-3](https://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422(18)30069-3).
14. Koch MW, Mostert J, Zhang Y et al. Association of Age With Contrast-Enhancing Lesions Across the Multiple Sclerosis Disease Spectrum. *Neurology* 2021; 97(13): e1334-e1342. <https://dx.doi.org/10.1212/wnl.00000000000012603>.
15. Lublin FD, Cutter G, Giovannoni G et al. Natalizumab reduces relapse clinical severity and improves relapse recovery in MS. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2014; 3(6): 705-711. <https://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2014.08.005>.
16. Miller DH, Soon D, Fernando KT et al. MRI outcomes in a placebo-controlled trial of natalizumab in relapsing MS. *Neurology* 2007; 68(17): 1390-1401. <https://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000260064.77700.fd>.
17. Phillips JT, Giovannoni G, Lublin FD et al. Sustained improvement in Expanded Disability Status Scale as a new efficacy measure of neurological change in multiple sclerosis: treatment effects with natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler* 2011; 17(8): 970-979. <https://dx.doi.org/10.1177/1352458511399611>.
18. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354(9): 899-910. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa044397>.
19. Rudick RA, Miller D, Hass S et al. Health-related quality of life in multiple sclerosis: effects of natalizumab. *Ann Neurol* 2007; 62(4): 335-346. <https://dx.doi.org/10.1002/ana.21163>.
20. Signori A, Sacca F, Lanzillo R et al. Cladribine vs other drugs in MS: Merging randomized trial with real-life data. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2020; 7(6). <https://dx.doi.org/10.1212/nxi.0000000000000878>.
21. Vermersch P, Czlonkowska A, Grimaldi LM et al. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Mult Scler* 2014; 20(6): 705-716. <https://dx.doi.org/10.1177/1352458513507821>.

22. Voloshyna N, Havrdova E, Hutchinson M et al. Natalizumab improves ambulation in relapsing-remitting multiple sclerosis: results from the prospective TIMER study and a retrospective analysis of AFFIRM. *Eur J Neurol* 2015; 22(3): 570-577.

<https://dx.doi.org/10.1111/ene.12618>.

23. Weinstock-Guttman B, Galetta SL, Giovannoni G et al. Additional efficacy endpoints from pivotal natalizumab trials in relapsing-remitting MS. *J Neurol* 2012; 259(5): 898-905.

<https://dx.doi.org/10.1007/s00415-011-6275-7>.

Nicht E2

1. Bell Gorrod H, Latimer NR, Damian D et al. Assessing the Long-Term Effectiveness of Cladribine vs. Placebo in the Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis CLARITY Randomized Controlled Trial and CLARITY Extension Using Treatment Switching Adjustment Methods. *Adv Ther* 2020; 37(1): 225-239. <https://dx.doi.org/10.1007/s12325-019-01140-z>.

2. Comi G, Cook S, Rammohan K et al. Long-term effects of cladribine tablets on MRI activity outcomes in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: the CLARITY Extension study. *Ther Adv Neurol Disord* 2018; 11: 1756285617753365.

<https://dx.doi.org/10.1177/1756285617753365>.

3. Giovannoni G, Soelberg Sorensen P, Cook S et al. Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Results from the randomized extension trial of the CLARITY study. *Mult Scler* 2018; 24(12): 1594-1604.

<https://dx.doi.org/10.1177/1352458517727603>.

4. Gorrod HB, Latimer NR, Damian D et al. Impact of Nonrandomized Dropout on Treatment Switching Adjustment in the Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis CLARITY Trial and the CLARITY Extension Study. *Value Health* 2019; 22(7): 772-776.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2018.11.015>.

5. Wagner S, Adams H, Sobel DF et al. New hypointense lesions on MRI in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Eur Neurol* 2000; 43(4): 194-200.

<https://dx.doi.org/10.1159/000008175>.

6. Weinstock-Guttman B, Hagemeyer J, Kavak KS et al. Randomised natalizumab discontinuation study: taper protocol may prevent disease reactivation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87(9): 937-943. <https://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2015-312221>.

Nicht E3

1. Aguera E, Caballero-Villarraso J, Feijoo M et al. Clinical and Neurochemical Effects of Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) in Multiple Sclerosis: A Study Protocol for a Randomized Clinical Trial. *Front Neurol* 2020; 11: 750.

<https://dx.doi.org/10.3389/fneur.2020.00750>.

Nicht E5

1. Arroyo R, Bury DP, Guo JD et al. Impact of alemtuzumab on health-related quality of life over 6 years in CARE-MS II trial extension patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2020; 26(8): 955-963. <https://dx.doi.org/10.1177/1352458519849796>.
2. Baker D, Pryce G, James LK et al. The ocrelizumab phase II extension trial suggests the potential to improve the risk: Benefit balance in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2020; 44: 102279. <https://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2020.102279>.
3. Bermel RA, Waubant E, Pardo G et al. Safety evaluation of shorter infusion for ocrelizumab in a substudy of the Phase IIIb CHORDS trial. *Ann Clin Transl Neurol* 2021; 8(3): 711-715. <https://dx.doi.org/10.1002/acn3.51310>.
4. Demir GA, Turkoglu R, Saip S et al. A 12-month, Open Label, Multicenter Pilot Study Evaluating Fingolimod Treatment in terms of Patient Satisfaction in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis Patients - FINE Trial. *Noropsikiyatri Arsivi* 2019; 56(4): 253-257. <https://dx.doi.org/10.5152/npa.2017.20515>.
5. O'Connor PW, Goodman A, Kappos L et al. Disease activity return during natalizumab treatment interruption in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2011; 76(22): 1858-1865. <https://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e31821e7c8a>.

Nicht E6

1. Albert C, Mikolajczak J, Liekfeld A et al. Fingolimod after a first unilateral episode of acute optic neuritis (MOVING) - preliminary results from a randomized, rater-blind, active-controlled, phase 2 trial. *BMC Neurol* 2020; 20(1): 75. <https://dx.doi.org/10.1186/s12883-020-01645-z>.
2. Cohen JA, Arnold DL, Comi G et al. Safety and efficacy of the selective sphingosine 1-phosphate receptor modulator ozanimod in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2016; 15(4): 373-381. [https://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422\(16\)00018-1](https://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422(16)00018-1).
3. Cohen JA, Comi G, Arnold DL et al. Efficacy and safety of ozanimod in multiple sclerosis: Dose-blinded extension of a randomized phase II study. *Mult Scler* 2019; 25(9): 1255-1262. <https://dx.doi.org/10.1177/1352458518789884>.
4. Comi G, Kappos L, Selmaj KW et al. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (SUNBEAM): a multicentre, randomised, minimum 12-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2019; 18(11): 1009-1020. [https://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422\(19\)30239-x](https://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422(19)30239-x).

5. Cree BAC, Goldman MD, Corboy JR et al. Efficacy and Safety of 2 Fingolimod Doses vs Glatiramer Acetate for the Treatment of Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2020.
<https://dx.doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2950>.
6. DeLuca J, Schippling S, Montalban X et al. Effect of Ozanimod on Symbol Digit Modalities Test Performance in Relapsing MS. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2021; 48: 102673. <https://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2020.102673>.
7. Fox RJ, Cree BA, De Seze J et al. MS disease activity in RESTORE: a randomized 24-week natalizumab treatment interruption study. *Neurology* 2014; 82(17): 1491-1498.
<https://dx.doi.org/10.1212/wnl.0000000000000355>.
8. Freedman MS, Wolinsky JS, Truffinet P et al. A randomized trial of teriflunomide added to glatiramer acetate in relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler J Exp Transl Clin* 2015; 1: 2055217315618687. <https://dx.doi.org/10.1177/2055217315618687>.
9. Freedman MS, Wolinsky JS, Wamil B et al. Teriflunomide added to interferon-beta in relapsing multiple sclerosis: a randomized phase II trial. *Neurology* 2012; 78(23): 1877-1885.
<https://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e318258f7d4>.
10. Gobbi C, Meier DS, Cotton F et al. Interferon beta 1b following natalizumab discontinuation: one year, randomized, prospective, pilot trial. *BMC Neurol* 2013; 13: 101.
<https://dx.doi.org/10.1186/1471-2377-13-101>.
11. Kappos L, Li D, Calabresi PA et al. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2011; 378(9805): 1779-1787. [https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(11\)61649-8](https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(11)61649-8).
12. Zecca C, Riccitelli GC, Calabrese P et al. Treatment satisfaction, adherence and behavioral assessment in patients de-escalating from natalizumab to interferon beta. *BMC Neurol* 2014; 14: 38. <https://dx.doi.org/10.1186/1471-2377-14-38>.

Nicht E8

1. Bermel RA, Hashmonay R, Meng X et al. Fingolimod first-dose effects in patients with relapsing multiple sclerosis concomitantly receiving selective serotonin-reuptake inhibitors. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2015; 4(3): 273-280.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2015.04.002>.
2. Chan A, Rose J, Alvarez E et al. Lymphocyte reconstitution after DMF discontinuation in clinical trial and real-world patients with MS. *Neurology Clinical Practice* 2020; 10(6): 510-519. <https://dx.doi.org/10.1212/cpj.0000000000000800>.
3. Chinea Martinez AR, Correale J, Coyle PK et al. Efficacy and safety of fingolimod in Hispanic patients with multiple sclerosis: pooled clinical trial analyses. *Adv Ther* 2014; 31(10): 1072-1081. <https://dx.doi.org/10.1007/s12325-014-0154-4>.

4. Cohan S, Tencer T, Arndorfer S et al. Matching-adjusted indirect treatment comparison of ozanimod versus teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2021; 52: 102972. <https://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2021.102972>.
5. Comi G, Cook S, Giovannoni G et al. Effect of cladribine tablets on lymphocyte reduction and repopulation dynamics in patients with relapsing multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2019; 29: 168-174. <https://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2019.01.038>.
6. Comi G, Freedman MS, Meca-Lallana JE et al. Prior treatment status: impact on the efficacy and safety of teriflunomide in multiple sclerosis. *BMC Neurol* 2020; 20(1): 364. <https://dx.doi.org/10.1186/s12883-020-01937-4>.
7. Comi G, Miller AE, Benamor M et al. Characterizing lymphocyte counts and infection rates with long-term teriflunomide treatment: Pooled analysis of clinical trials. *Mult Scler* 2020; 26(9): 1083-1092. <https://dx.doi.org/10.1177/1352458519851981>.
8. Cuker A, Bass AD, Nadj C et al. Immune thrombocytopenia in alemtuzumab-treated MS patients: Incidence, detection, and management. *Mult Scler* 2020; 26(1): 48-56. <https://dx.doi.org/10.1177/1352458518816612>.
9. De Stefano N, Tomic D, Radue EW et al. Effect of fingolimod on diffuse brain tissue damage in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2016; 7: 98-101. <https://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2016.03.017>.
10. Derfuss T, Bergvall NK, Sfikas N et al. Efficacy of fingolimod in patients with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin* 2015; 31(9): 1687-1691. <https://dx.doi.org/10.1185/03007995.2015.1067191>.
11. Derfuss T, Ontaneda D, Nicholas J et al. Relapse rates in patients with multiple sclerosis treated with fingolimod: Subgroup analyses of pooled data from three phase 3 trials. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2016; 8: 124-130. <https://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2016.05.015>.
12. DiMarco JP, O'Connor P, Cohen JA et al. First-dose effects of fingolimod: Pooled safety data from three phase 3 studies. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2014; 3(5): 629-638. <https://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2014.05.005>.
13. Fernandez O, Giovannoni G, Fox RJ et al. Efficacy and Safety of Delayed-release Dimethyl Fumarate for Relapsing-remitting Multiple Sclerosis in Prior Interferon Users: An Integrated Analysis of DEFINE and CONFIRM. *Clin Ther* 2017; 39(8): 1671-1679. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2017.06.012>.
14. Fox RJ, Gold R, Phillips JT et al. Efficacy and Tolerability of Delayed-release Dimethyl Fumarate in Black, Hispanic, and Asian Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Post Hoc Integrated Analysis of DEFINE and CONFIRM. *Neurol Ther* 2017; 6(2): 175-187. <https://dx.doi.org/10.1007/s40120-017-0077-5>.

15. Gaetano L, Haring DA, Radue EW et al. Fingolimod effect on gray matter, thalamus, and white matter in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2018; 90(15): e1324-e1332. <https://dx.doi.org/10.1212/wnl.0000000000005292>.
16. Gaetano L, Magnusson B, Kindalova P et al. White matter lesion location correlates with disability in relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler J Exp Transl Clin* 2020; 6(1): 2055217320906844. <https://dx.doi.org/10.1177/2055217320906844>.
17. Ghezzi A, Chitnis T, A KL et al. Long-Term Effect of Immediate Versus Delayed Fingolimod Treatment in Young Adult Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Pooled Analysis from the FREEDOMS/FREEDOMS II Trials. *Neurol Ther* 2019; 8(2): 461-475. <https://dx.doi.org/10.1007/s40120-019-0146-z>.
18. Giovannoni G, Gold R, Fox RJ et al. Relapses Requiring Intravenous Steroid Use and Multiple-Sclerosis-related Hospitalizations: Integrated Analysis of the Delayed-release Dimethyl Fumarate Phase III Studies. *Clin Ther* 2015; 37(11): 2543-2551. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2015.09.011>.
19. Giovannoni G, Kappos L, de Seze J et al. Risk of requiring a walking aid after 6.5 years of ocrelizumab treatment in patients with relapsing multiple sclerosis: Data from the OPERA I and OPERA II trials. *Eur J Neurol* 2022; 29(4): 1238-1242. <https://dx.doi.org/10.1111/ene.14823>.
20. Gold R, Giovannoni G, Phillips JT et al. Efficacy and safety of delayed-release dimethyl fumarate in patients newly diagnosed with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS). *Mult Scler* 2015; 21(1): 57-66. <https://dx.doi.org/10.1177/1352458514537013>.
21. Haring DA, Kropshofer H, Kappos L et al. Long-term prognostic value of longitudinal measurements of blood neurofilament levels. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2020; 7(5). <https://dx.doi.org/10.1212/nxi.0000000000000856>.
22. Hauser SL, Kappos L, Montalban X et al. Safety of Ocrelizumab in Patients With Relapsing and Primary Progressive Multiple Sclerosis. *Neurology* 2021; 97(16): e1546-e1559. <https://dx.doi.org/10.1212/wnl.0000000000012700>.
23. Hunter SF, Aburashed RA, Alroughani R et al. Confirmed 6-Month Disability Improvement and Worsening Correlate with Long-term Disability Outcomes in Alemtuzumab-Treated Patients with Multiple Sclerosis: Post Hoc Analysis of the CARE-MS Studies. *Neurol Ther* 2021; 10(803-818): 803-818. <https://dx.doi.org/10.1007/s40120-021-00262-3>.
24. Kappos L, Giovannoni G, Gold R et al. Time course of clinical and neuroradiological effects of delayed-release dimethyl fumarate in multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2015; 22(4): 664-671. <https://dx.doi.org/10.1111/ene.12624>.

25. Kappos L, Radue EW, Chin P et al. Onset of clinical and MRI efficacy occurs early after fingolimod treatment initiation in relapsing multiple sclerosis. *J Neurol* 2016; 263(2): 354-360. <https://dx.doi.org/10.1007/s00415-015-7978-y>.
26. Kita M, Fox RJ, Gold R et al. Effects of delayed-release dimethyl fumarate (DMF) on health-related quality of life in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: an integrated analysis of the phase 3 DEFINE and CONFIRM studies. *Clin Ther* 2014; 36(12): 1958-1971. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2014.08.013>.
27. Langdon DW, Tomic D, Penner IK et al. Baseline characteristics and effects of fingolimod on cognitive performance in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2021; 28(12): 4135-4145. <https://dx.doi.org/10.1111/ene.15081>.
28. Leist T, Cook S, Comi G et al. Long-term safety data from the cladribine tablets clinical development program in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2020; 46: 102572. <https://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2020.102572>.
29. Maurer M, Comi G, Freedman MS et al. Multiple sclerosis relapses are associated with increased fatigue and reduced health-related quality of life - A post hoc analysis of the TEMSO and TOWER studies. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2016; 7: 33-40. <https://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2016.02.012>.
30. Oh J, Vukusic S, Tiel-Wilck K et al. Efficacy and Safety of Teriflunomide in Multiple Sclerosis across Age Groups: Analysis from Pooled Pivotal and Real-world Studies. *Journal of Central Nervous System Disease* 2021; 13: 11795735211028781. <https://dx.doi.org/10.1177/11795735211028781>.
31. Phillips JT, Selmaj K, Gold R et al. Clinical Significance of Gastrointestinal and Flushing Events in Patients with Multiple Sclerosis Treated with Delayed-Release Dimethyl Fumarate. *International Journal of Ms Care* 2015; 17(5): 236-243. <https://dx.doi.org/10.7224/1537-2073.2014-069>.
32. Samjoo IA, Worthington E, Haltner A et al. Indirect comparisons of siponimod with fingolimod and ofatumumab in multiple sclerosis: assessing the feasibility of propensity score matching analyses. *Curr Med Res Opin* 2021; 37(11): 1933-1944. <https://dx.doi.org/10.1080/03007995.2021.1968362>.
33. Selmaj KW, Cohen JA, Comi G et al. Ozanimod in relapsing multiple sclerosis: Pooled safety results from the clinical development program. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2021; 51: 102844. <https://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2021.102844>.
34. Sorensen PS. Effects of fingolimod in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2014; 13(6): 526-527. [https://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422\(14\)70067-5](https://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422(14)70067-5).

35. Stuve O, Soelberg Soerensen P, Leist T et al. Effects of cladribine tablets on lymphocyte subsets in patients with multiple sclerosis: an extended analysis of surface markers. *Ther Adv Neurol Disord* 2019; 12: 1756286419854986. <https://dx.doi.org/10.1177/1756286419854986>.
36. Swallow E, Patterson-Lomba O, Yin L et al. Comparative safety and efficacy of ozanimod versus fingolimod for relapsing multiple sclerosis. *Journal of Comparative Effectiveness Research* 2020; 9(4): 275-285. <https://dx.doi.org/10.2217/cer-2019-0169>.
37. Viglietta V, Miller D, Bar-Or A et al. Efficacy of delayed-release dimethyl fumarate in relapsing-remitting multiple sclerosis: integrated analysis of the phase 3 trials. *Ann Clin Transl Neurol* 2015; 2(2): 103-118. <https://dx.doi.org/10.1002/acn3.148>.
38. Wray S, Havrdova E, Snyderman DR et al. Infection risk with alemtuzumab decreases over time: pooled analysis of 6-year data from the CAMMS223, CARE-MS I, and CARE-MS II studies and the CAMMS03409 extension study. *Mult Scler* 2019; 25(12): 1605-1617. <https://dx.doi.org/10.1177/1352458518796675>.
39. Zarbin MA, Jampol LM, Jager RD et al. Ophthalmic evaluations in clinical studies of fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis. *Ophthalmology* 2013; 120(7): 1432-1439. <https://dx.doi.org/10.1016/j.opthta.2012.12.040>.

A7 Datenanfrage: Detaillierte Beschreibung zum Inhalt der Datenübermittlung

Datenanfrage vom 26.04.2022 zu Ergebnissen für Teilpopulationen



Anhang A – Auftrag A20-60, Spezifikationen zur Datenanfrage zu Teilpopulationen

Definition der Teilpopulation

Die erforderliche Teilpopulation umfasst Patientinnen und Patienten mit RRMS, die trotz vollständiger und angemessener Vorbehandlung mit mindestens 1 krankheitsmodifizierenden Therapie einen hochaktiven Verlauf der Erkrankung aufweisen.

Definition einer vollständigen und angemessenen Vorbehandlung:

- Therapie unter voller Wirksamkeit des jeweiligen Wirkstoffs unter Beachtung der Latenzzeiten der eingesetzten Wirkstoffe, d. h. mindestens 3 Monate kontinuierliche Therapie in ausreichender und stabiler Dosierung für Interferone; für Glatirameracetat mindestens 6 Monate. Die Therapie muss innerhalb der letzten 12 Monate vor Einschluss in die Studie erfolgt sein. Hierbei sind u. a. folgende Szenarien denkbar:
 - Kontinuierliche Vortherapie gemäß o. g. Kriterien bis unmittelbar vor Studieneinschluss;
 - Wechsel der Vortherapie, beispielsweise von Interferon zu Glatirameracetat, kurz vor Studieneinschluss; Voraussetzung: vor dem Wechsel muss kontinuierliche Therapie in ausreichender und stabiler Dosierung gemäß o. g. Kriterien erfolgt sein;
 - Nicht als vollständige und angemessene Vortherapie gilt hingegen eine Therapie, die z. B. länger als 12 Monate vor Studieneinschluss beendet wurde, wenn die Person in der Zwischenzeit keine weitere Therapie erhielt, oder eine Therapie, die innerhalb dieses Zeitraums stattfand, aber so kurz war, dass die volle Wirksamkeit nicht erreicht werden konnte.
- Die Feststellung des hochaktiven Verlaufs muss nach Vollenden der vollständigen und angemessenen Vorbehandlung erfolgt sein.

Definition des hochaktiven Verlaufs über mindestens eines der folgenden Kriterien:

- 1) ausschließlich klinisch: schwere Schübe mit erheblicher funktioneller Beeinträchtigung (z. B. Visusverschlechterung, Verschlechterung einzelner EDSS-Komponenten), unabhängig vom Läsionsgeschehen; definiert als ≥ 1 schwerer Schub in den letzten 12 Monaten oder ≥ 2 schwere Schübe in den letzten 24 Monaten
ODER
- 2) klinisch in Verbindung mit MRT-Aktivität: Schübe ohne erhebliche funktionelle Beeinträchtigung, im Verbund mit dem Auftreten neuer oder vergrößerter Läsionen; definiert als ≥ 1 Schub in den letzten 12 Monaten und zusätzlich ≥ 3 neuen oder vergrößerten T2-Läsionen oder ≥ 1 neuen Gd+-Läsion in einem Verlaufs-MRT
ODER
- 3) ausschließlich MRT-basiert: Ohne nachgewiesene Schubaktivität, aber mit Auftreten zahlreicher neuer oder vergrößerter Läsionen; definiert als ≥ 9 neue oder vergrößerte Läsionen innerhalb der letzten 12 Monate in einem Verlaufs-MRT



Die genaue Operationalisierung der Teilpopulation hängt gegebenenfalls davon ab, welche Daten für die oben beschriebenen Kriterien in der Studie vorlagen. Bitte beschreiben sie, wie und anhand welcher Daten die vorgelegte Teilpopulation konkret operationalisiert wurde.

Falls die Abgrenzung einer Teilpopulation nach den oben beschriebenen Kriterien nicht vollständig umsetzbar ist, weil bestimmte Informationen in der Studie nicht erhoben wurden, beschreiben und begründen Sie bitte, inwiefern Sie bei der Abgrenzung der Teilpopulation davon abgewichen sind.

Spezifikationen zu den notwendigen Analysen

Die folgende Tabelle enthält detaillierte Angaben zu den von uns benötigten Analysen zu einzelnen Endpunkten. Bitte übermitteln Sie für diese Endpunkte die Analysen wie angegeben unter Berücksichtigung der unten aufgeführten allgemeinen Aspekte.

Tabelle 1: Notwendige Operationalisierungen und Analysearten für die einzelnen Endpunkte (mehrseitige Tabelle)

Endpunkt	Operationalisierung ^a	Analysearten
bestätigte Krankheitsschübe	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Definition bestätigter Krankheitsschübe analog zum Studienprotokoll; Bitte geben Sie die Definition in der Datenlieferung an. ▪ jährliche Schubrate ▪ Patientinnen und Patienten mit bestätigtem Schub 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Anzahl berücksichtigter Patientinnen und Patienten je Studienarm ▪ Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 bestätigten Schubereignis [n (%)] je Studienarm <ul style="list-style-type: none"> ▫ relatives Risiko [95 % KI] ▪ jährliche Schubrate je Studienarm <ul style="list-style-type: none"> ▫ Rate Ratio [95 % KI]
Behinderung	bestätigte Behinderungsprogression anhand der EDSS (Bestätigung nach mindestens 24 Wochen)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Anzahl berücksichtigter Patientinnen und Patienten je Studienarm ▪ Anzahl der Patientinnen und Patienten mit bestätigter Behinderungsprogression; hierzu sind abhängig vom EDSS-Baselinewert patientenindividuell folgende Schwellenwerte anzusetzen: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Verschlechterung um mindestens 1 Punkt bei EDSS-Score ≤ 5,5 zu Baseline; ▫ Verschlechterung um mindestens 0,5 Punkte bei EDSS-Score > 5,5 zu Baseline ▫ Verschlechterung um mindestens 1,5 Punkte bei EDSS-Score = 0 zu Baseline ▪ Jeweils Ereigniszeitanalysen: mediane Zeit bis zur Verschlechterung [95 %-KI]; Hazard Ratio [95 %-KI]; Kaplan-Meier-Kurven



Tabelle 1: Notwendige Operationalisierungen und Analysearten für die einzelnen Endpunkte (mehreseitige Tabelle)

Endpunkt	Operationalisierung ^a	Analysearten
Behinderung	Schweregrad der Behinderung anhand des MSFC-Index	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Auswertungen zum z-Score für den MSFC-Gesamtscore sowie Auswertungen zu den 3 Einzelkomponenten (Berechnung gemäß Manual^b) <ul style="list-style-type: none"> ▫ Anzahl berücksichtigter Patientinnen und Patienten je Studienarm ▫ Mittelwert zu Studienbeginn (SD) je Studienarm ▫ Mittlere Änderung verglichen zu Studienbeginn (SD oder SE) je Studienarm ▫ Mittelwertdifferenz [95 %-KI]
Gefähigkeit Sehstörungen	Alle Operationalisierungen, die in der Studie vorliegen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Anzahl berücksichtigter Patientinnen und Patienten je Studienarm ▪ bei binären Auswertungen: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis [n (%)] je Studienarm ▫ relatives Risiko [95 % KI] ▪ bei stetigen Auswertungen: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Mittelwert zu Studienbeginn (SD) je Studienarm ▫ Mittlere Änderung verglichen zu Studienbeginn (SD oder SE) je Studienarm ▫ Mittelwertdifferenz [95 %-KI]
Fatigue gesundheitsbezogene Lebensqualität	Alle Operationalisierungen, die in der Studie vorliegen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Anzahl berücksichtigter Patientinnen und Patienten je Studienarm ▪ Anzahl von Patientinnen und Patienten mit <ul style="list-style-type: none"> ▫ Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite [n (%)] ▫ Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite [n (%)] Jeweils relatives Risiko [95 % KI] <ul style="list-style-type: none"> ▫ Mittelwert zu Studienbeginn (SD) je Studienarm ▪ Werte im Studienverlauf (Mittelwerte je Studienarm pro Beobachtungszeitpunkt)



Tabelle 1: Notwendige Operationalisierungen und Analysearten für die einzelnen Endpunkte (mehrseitige Tabelle)

Endpunkt	Operationalisierung ^a	Analysearten
Gesamtmortalität	Anzahl berichteter Todesfälle	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Anzahl berücksichtigter Patientinnen und Patienten je Studienarm ▪ Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis [n (%)] je Studienarm <ul style="list-style-type: none"> ▫ relatives Risiko [95 % KI]
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse	gemäß ICH-Definition	
Gesamtrate der Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse	gemäß ICH-Definition	
progressive multifokale Leukenzephalopathie	UEs des MedDRA-PT „Progressive multifocal leukoencephalopathy“	
schwerwiegende Infektionen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ SUEs aus der MedDRA SMQ „Opportunistic Infections“; ▪ sofern die SMQ für die verwendete MedDRA-Version nicht verfügbar ist: SUEs aus MedDRA-SOC „Infections and Infestations“ 	
schwerwiegende Neoplasmen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ SUEs aus der MedDRA SMQ „Malignancies“; ▪ sofern die SMQ für die verwendete MedDRA-Version nicht verfügbar ist: SUEs aus MedDRA-SOC „Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)“ 	
schwerwiegende sekundäre Autoimmunerkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ SUEs aus MedDRA-SMQ „Immune-mediated/autoimmune disorders“; ▪ sofern die SMQ für die verwendete MedDRA-Version nicht verfügbar ist: geeignete andere Operationalisierung 	
<p>a. falls die angegebene Operationalisierung nicht verfügbar ist, ausreichend ähnliche Operationalisierung mit Informationen zur verwendeten Operationalisierung b. Fischer JS, Jak A, Kniker JE, Rudick RA, Cutter G. Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC): Administration and Scoring Manual. New York:Demos: National Multiple Sclerosis Society; 2001. pp. 1–44.</p>		
<p>EDSS: Expanded Disability Status Scale; ICH: International Conference on Harmonization; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite; PT: bevorzugter Begriff; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMQ: Standardized MedDRA Query; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		



Allgemeine Punkte zu den notwendigen Analysen

- Bitte übermitteln Sie zu den oben aufgeführten Analysen die SAS-Outputs für die Teilpopulationen der Studien.
- Bitte übermitteln Sie Auswertungen zu Teilpopulationen nur soweit diese mindestens 10 Patientinnen und Patienten in einem Studienarm umfassen. Ist dies nicht der Fall, übermitteln Sie bitte lediglich Informationen zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Teilpopulation.
- Bitte führen Sie die Berechnungen bezüglich der statistischen Methodik (zum Beispiel zur Ersetzung fehlender Werte) analog zur jeweiligen Studienplanung durch und bestätigen dies bei der Übermittlung der Analysen.
- Bitte machen Sie für jeden Endpunkt zusätzlich Angaben zum Ersetzungsverfahren sowie zum Anteil zu ersetzender Werte.

Angaben zur Behandlungs- und Beobachtungsdauer

- Bitte übermitteln Sie für die Teilpopulation zusätzlich Angaben zum Studienverlauf mit folgenden Informationen:
 - Anzahl berücksichtigter Patientinnen und Patienten je Studienarm und je Endpunkt
 - Anzahl von Patientinnen und Patienten unter Beobachtung je Erhebungszeitpunkt und je Endpunkt;
 - Anzahl von Patientinnen und Patienten unter Therapie je Erhebungszeitpunkt und je Endpunkt
 - Behandlungsdauer in Monaten (Mittelwert [SD], sowie Median [Q1; Q3 / Min; Max]) je Studienarm
 - endpunktspezifische Beobachtungsdauern in Monaten (Mittelwert [SD], sowie Median [Q1; Q3 / Min; Max]) je Studienarm

Subgruppenanalysen

Bitte übermitteln Sie zu allen oben aufgeführten Endpunkten und Analysen Ergebnisse zu den folgenden Subgruppen:

- Geschlecht (weiblich vs. männlich)
- Alter (< 40 vs. ≥ 40 Jahre)
- Schweregrad der Erkrankung anhand des EDSS zu Studienbeginn (< 4 vs. ≥ 4)
- Definition hochaktiver Erkrankung separat für die einzelnen Kriterien zur Abgrenzung der Teilpopulation (ausschließlich klinisch vs. klinisch mit MRT-Aktivität vs. ausschließlich MRT-basiert)
- geografische Region: OECD-Staaten vs. nicht-OECD-Staaten
- für Studien mit IFN-β-1a-Behandlung im Vergleichsarm: Vorbehandlung mit IFN-β 1a vs. andere Vortherapien



Zusatzinformationen zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen

Bitte übermitteln Sie zu den UEs und SUEs zusätzlich die SAS-Tabellen nach MedDRA-SOC und –PT unter Angabe der MedDRA-Version. Falls ausschließlich Tabellen zu einem anderen Kodierungssystem nach SOC und / oder PT verfügbar sind, übermitteln Sie bitte diese Tabellen inklusive Informationen zu Version und Art des verwendeten Kodierungssystems.

- Bitte übermitteln Sie hierbei ausschließlich UEs, die abhängig von der Anzahl der randomisierten Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm in folgenden Anteilen der Studienpopulation aufgetreten sind:
 - Bis einschließlich 100 Patientinnen und Patienten pro Studienarm: $\geq 10\%$ der Patientinnen und Patienten
 - 100 bis 1000 Patientinnen und Patienten pro Studienarm: ≥ 10 Patientinnen und Patienten
 - 1000 und mehr Patientinnen und Patienten pro Studienarm: $\geq 1\%$ der Patientinnen und Patienten
- Bitte übermitteln Sie hierbei ausschließlich SUEs, die abhängig von der Anzahl der randomisierten Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm in folgenden Anteilen der Studienpopulation aufgetreten sind:
 - Bis 200 Patientinnen und Patienten pro Studienarm: $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten
 - 200 bis 1000 Patientinnen und Patienten pro Studienarm: ≥ 10 Patientinnen und Patienten
 - 1000 und mehr Patientinnen und Patienten pro Studienarm: $\geq 1\%$ der Patientinnen und Patienten

Angaben zur Charakterisierung der Teilpopulation

Bitte übermitteln Sie für die Teilpopulation zusätzlich Angaben zur Charakterisierung der Studienpopulation, zur Vorbehandlung und zu krankheitsspezifischen Merkmalen zu Studienbeginn. Eine Übersicht der benötigten Angaben entnehmen Sie bitte den nachfolgenden Tabellen.



Tabellarische Übersicht zu notwendigen Angaben zur Charakterisierung der Teilpopulation

Tabelle 2: Charakterisierung der Studienpopulationen

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	Region n (%)		Studienabbruch n (%)	Vorbehandlung innerhalb von 12 Monaten vor Studienbeginn n (%)				
				OECD	nicht-OECD		IFN β-1a	IFN β-1b	Glatiramer- acetat	andere DMT ^a	
Studie XXX											
Intervention											
Vergleich											
a. Alemtuzumab, Cladribin, Dimethylfumarat, Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab, Ofatumumab, Ozanimod, Ponesimod, Teriflunomid											
DMT: krankheitsmodifizierende Therapie; IFN: Interferon; m: männlich; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; SD: Standardabweichung; w: weiblich											

Tabelle 3: Krankheitsspezifische Merkmale zu Studienbeginn

Studie Gruppe	N	EDSS zu Studienbeginn MW (SD)	Zeit seit MS- Diagnose [Jahre] MW (SD)	Anzahl Schübe vor Studienbeginn Median (Q1; Q3)		Anzahl Läsionen zu Studienbeginn Median (Q1; Q3)		
				innerhalb 1 Jahres	innerhalb von 2 Jahren	T1 Gd+	T1 Hypointense	T2
Studie XXX								
Intervention								
Vergleich								
EDSS: Expanded Disability Status Scale; Gd+: Gadolinium-anreichernde T1-Läsion; MS: multiple Sklerose; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; SD: Standardabweichung								

A8 Dokumentation zu Studien ohne geeigneten Brückenkomparator

Charakterisierung der Studien ohne geeigneten Brückenkomparator

Tabelle 49: Charakterisierung der potenziell relevanten Studien ohne geeigneten Brückenkomparator (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien design	Population	Interventionen (N)	Ort und Zeitraum der Durchführung	Studiendauer	Relevante Endpunkte ^a
Dimethylfumarat						
ENDORSE (Extensionsstudie zu CONFIRM und DEFINE)	RCT ^b , doppel-blind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientinnen und Patienten, die die Studien CONFIRM oder DEFINE protokollgemäß vollendet hatten 	DMF 240 mg 2x/Tag (N = 503) DMF 240 mg 3x/Tag ^c (N = 502) Rerandomisierung der Placeboarme aus den Studien CONFIRM und DEFINE DMF 240 mg 2x/Tag (N = 249) DMF 240 mg 3x/Tag ^c (N = 248) Rerandomisierung des Glatimareracetararms aus der Studie DEFINE DMF 240 mg 2x/Tag (N = 118) DMF 240 mg 3x/Tag ^c (N = 118)	298 Zentren in 34 Ländern 02/2009–11/2019	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: kein Screening (letzter Tag der Hauptstudie war 1. Tag der Extensionsstudie) ▪ Behandlung: 384 Wochen ▪ Nachbeobachtung: 4 bis 192 Wochen 	ohne Unterteilung in primäre und sekundäre Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> ▪ jährliche Schubrate ▪ Gesamtmortalität ▪ Morbidität ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität ▪ UEs

Tabelle 49: Charakterisierung der potenziell relevanten Studien ohne geeigneten Brückenkomparator (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien design	Population	Interventionen (N)	Ort und Zeitraum der Durchführung	Studiendauer	Relevante Endpunkte ^a
Dimethylfumarat						
RIFUND-MS	RCT, doppel-blind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 18–50 Jahre ▪ RRMS oder 1 de-myelinisierende Episode in Verbindung mit ≥ 1 asymptomatischer hochintensiver T2-Läsion kompatibel mit MS ▪ McDonald-Kriterien (2017) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ DMF 240 mg 2x/Tag (N = 100) ▪ Rituximab 1x 1000 mg, dann 500 mg alle 6 Monate (N = 100) 	17 Studienzentren in Schweden 05/2016–08/2021	2 Jahre	<p>primär:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anzahl der Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 Schub <p>sekundär:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ UE
Fingolimod						
CFTY720D1201	RCT, doppel-blind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 18–60 Jahre ▪ RRMS oder SPMS ▪ McDonald Kriterien (2005) 	<ul style="list-style-type: none"> Fingolimod 0,5 mg (N = 57) Fingolimod 1,25 mg (N = 57) Placebo (N = 57) 	43 Studienzentren in Japan 10/2007–02/2010	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: 45 Tage ▪ Behandlung: 6 Monate ▪ Nachbeobachtung: 3 Monate oder optionale Teilnahme an Extension-Studie CFTY720D1201E1 	<p>primär:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gadolinium-anreichernde Läsionen <p>sekundär:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ jährliche Schubrate ▪ Gesamtmortalität ▪ Morbidität ▪ UEs

Tabelle 49: Charakterisierung der potenziell relevanten Studien ohne geeigneten Brückenkomparator (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien design	Population	Interventionen (N)	Ort und Zeitraum der Durchführung	Studiendauer	Relevante Endpunkte ^a
Fingolimod						
Extensionsstudie: CFTY720D1201E1	RCT, doppel-blind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientinnen und Patienten, die 6 Monate in der Studie CFTY720D1201 behandelt worden waren und kein Abbruchkriterium für Fingolimod erfüllten 	<p>Fingolimod 0,5 mg (N = 47) Fingolimod 1,25 mg^d (N = 46)</p> <p>Rerandomisierung des Placeboarms aus CFTY720D1201: Fingolimod 0,5 mg (N = 27) Fingolimod 1,25 mg^d (N = 23)</p>	43 Studienzentren in Japan 04/2008–04/2012	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: kein Screening (letzter Tag der Hauptstudie war 1. Tag der Extensionsstudie) ▪ Behandlung: keine fixe Dauer, bis zur Erteilung der Zulassung in Japan ▪ Nachbeobachtung: 3 Monate 	<p>ohne Unterteilung in primäre und sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gadolinium-anreichernde Läsionen ▪ jährliche Schubrate ▪ Gesamtmortalität ▪ Morbidität ▪ UEs
CFTY720D2301E1 (Extensionsstudie zu FREEDOMS)	RCT, doppel-blind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientinnen und Patienten, die die Behandlung in der Studie CFTY729D2301 vollendet hatten 	<p>Fingolimod 0,5 mg (N = 331) Fingolimod 1,25 mg^e (N = 289)</p> <p>Rerandomisierung des Placeboarms aus CFTY729D2301: Fingolimod 0,5 mg (N = 155) Fingolimod 1,25 mg^e (N = 145)</p>	138 Studienzentren in 22 Ländern 02/2008–06/2011	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: kein Screening (Übergangsfrist von Haupt- zur Extensionsstudie bis 14 Tage) ▪ Behandlung: keine fixe Dauer, bis zur Erteilung der Zulassung ▪ Nachbeobachtung: 3 Monate oder optionale Teilnahme an der 1-armigen Langzeit-Extensionsstudie CFTY720D2399 	<p>ohne Unterteilung in primäre und sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ jährliche Schubrate ▪ Gesamtmortalität ▪ Morbidität ▪ UEs

Tabelle 49: Charakterisierung der potenziell relevanten Studien ohne geeigneten Brückenkomparator (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien design	Population	Interventionen (N)	Ort und Zeitraum der Durchführung	Studiendauer	Relevante Endpunkte ^a
Fingolimod						
CFTY720D2309E1 (Extensionsstudie zu FREEDOMS II)	RCT, doppel-blind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientinnen und Patienten, die die Studie CFTY729D2309 vollendet hatten 	Fingolimod 0,5 mg (N = 217) Fingolimod 1,25 mg ^f (N = 203) Rerandomisierung des Placeboarms aus CFTY729D2309: Fingolimod 0,5 mg (N = 107) Fingolimod 1,25 mg ^f (N = 105)	92 Studienzentren in den USA 09/2008–08/2011	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: kein Screening (letzter Tag der Hauptstudie war 1. Tag der Extensionsstudie) ▪ Behandlung: keine fixe Dauer, bis zur Erteilung der Zulassung ▪ Nachbeobachtung: 3 Monate oder optionale Teilnahme an der 1-armigen Langzeit-Extensionsstudie CFTY720D2399-E1 	ohne Unterteilung in primäre und sekundäre Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> ▪ jährliche Schubrate ▪ Gesamtmortalität ▪ Morbidität ▪ UEs
TRANSFORMS	RCT, doppel-blind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 18–55 Jahre ▪ RRMS ▪ McDonald Kriterien (2005) 	Fingolimod 0,5 mg (N = 431) Fingolimod 1,25 mg (N = 426) IFN-β 1a 30 µg/Woche (N = 435)	172 Studienzentren in 18 Ländern 05/2006–11/2008	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: 45 Tage ▪ Behandlung: 12 Monate ▪ Nachbeobachtung: 3 Monate oder optionale Teilnahme an Extension-Studie CFTY720D2302E1 	primär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ jährliche Schubrate sekundär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtmortalität ▪ Morbidität ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität ▪ UEs

Tabelle 49: Charakterisierung der potenziell relevanten Studien ohne geeigneten Brückenkomparator (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien design	Population	Interventionen (N)	Ort und Zeitraum der Durchführung	Studiendauer	Relevante Endpunkte ^a
Fingolimod						
Extensionsstudie: CFTY720D2302E1	RCT, doppel-blind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientinnen und Patienten, die die Behandlung in der Studie TRANSFORMS vollendet hatten 	Fingolimod 0,5 mg (N = 357) Fingolimod 1,25 mg ^g (N = 330) Rerandomisierung des IFN-β 1a Arms aus TRANSFORMS: Fingolimod 0,5 mg (N = 167) Fingolimod 1,25 mg ^g (N = 176)	172 Studienzentren in 18 Ländern 07/2007–08/2011	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: kein Screening (Übergangsfrist von Haupt- zur Extensionsstudie 1 Tag) ▪ Behandlung: keine fixe Dauer, bis zur Erteilung der Zulassung ▪ Nachbeobachtung: 3 Monate oder optionale Teilnahme in Studie CFTY720D2399 	ohne Unterteilung in primäre und sekundäre Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> ▪ jährliche Schubrate ▪ Gesamtmortalität ▪ Morbidität ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität ▪ UEs
Natalizumab						
IQUALYSEP	RCT, einfach-blind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 18 Jahre (Frauen: 18-40Jahre) ▪ RMS ▪ McDonald Kriterien 	Natalizumab 1x/Monat (N = k. A.) Mitoxantron für 6 Monate, gefolgt von Immunmodulator (N = k. A.)	2 Studienzentren in Frankreich 02/2010–k. A.	3 Jahre	primär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kosten-Nutzen-Verhältnis sekundär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Morbidität
Ocrelizumab						
WA21493	RCT, einfach-blind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 18–55 Jahre ▪ RMS ▪ McDonald Kriterien (2005) 	Ocrelizumab 600 mg (N = 56) Ocrelizumab 1000 mg (N = 55) IFN-β 1a 30 µg/Woche (N = 55) Placebo (N = 54) IFN-β 1a und Placebo bis Woche 24, danach Ocrelizumab 600 mg	79 Studienzentren in 18 Ländern 01/2008–laufend, (randomisierte Phase 03/2012 abgeschlossen)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: 28 Tage ▪ Behandlung: 96 Wochen ▪ Nachbeobachtung: 48 Wochen, danach optionale Teilnahme an Extensionsphase 	primär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gadolinium-anreichernde Läsionen sekundär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ jährliche Schubrate ▪ Gesamtmortalität ▪ Morbidität ▪ UEs

Tabelle 49: Charakterisierung der potenziell relevanten Studien ohne geeigneten Brückenkomparator (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien design	Population	Interventionen (N)	Ort und Zeitraum der Durchführung	Studiendauer	Relevante Endpunkte ^a
Teriflunomid						
HMR1726D/2001	RCT, doppel-blind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> 18–65 Jahre RMS Poser Kriterien (1983) 	Teriflunomid 14 mg (N = 57) Teriflunomid 7 mg (N = 61) Placebo (N = 61)	16 Studienzentren in 2 Ländern 04/2001–03/2003	<ul style="list-style-type: none"> Screening: 4 Wochen Behandlung: 36 Wochen Nachbeobachtung: 6 Wochen oder optionale Teilnahme an Extension-Studie LTS6048 	primär: <ul style="list-style-type: none"> aktive Läsionen sekundär: <ul style="list-style-type: none"> Gesamtmortalität Morbidität gesundheitsbezogene Lebensqualität UEs
Extensionsstudie: LTS6048	RCT, offen, parallel	<ul style="list-style-type: none"> Patientinnen und Patienten, die die Studie HMR1726D/2001 ohne Sicherheitsbedenken vollendet hatten 	Teriflunomid 14 mg (N = 40) Teriflunomid 7 mg (N = 52) Rerandomisierung des Placeboarms aus HMR1726D/2001 Teriflunomid 14 mg (N = 26) Teriflunomid 7 mg (N = 29)	16 Studienzentren in 2 Ländern 01/2002–laufend (zum Zeitpunkt des Studienberichts 02/2011)	<ul style="list-style-type: none"> Screening: kein Screening (letzter Tag der Hauptstudie war 1. Tag der Extensionsstudie) Behandlung: 528 Wochen^h Nachbeobachtung: bis zu 16 Wochen 	primär: <ul style="list-style-type: none"> jährliche Schubrate Morbidität sekundär: <ul style="list-style-type: none"> Gesamtmortalität gesundheitsbezogene Lebensqualität UEs
LTS6050 (Extensionsstudie zu TEMSO)	RCT, doppel-blind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> Patientinnen und Patienten, die die Studie TEMSO vollendet hatten und kein Abbruchkriterium für Teriflunomid erfüllten 	Teriflunomid 14 mg (N = 253) Teriflunomid 7 mg (N = 252) Rerandomisierung des Placeboarms aus TEMSO: Teriflunomid 14 mg (N = 108) Teriflunomid 7 mg (N = 129)	116 Studienzentren in 21 Ländern 10/2006–12/2015	<ul style="list-style-type: none"> Screening: kein Screening (letzter Tag der Hauptstudie war 1. Tag der Extensionsstudie) Behandlung: 288 Wochen Nachbeobachtung: bis zu 16 Wochen 	primär: <ul style="list-style-type: none"> Progression der Behinderung sekundär: <ul style="list-style-type: none"> jährliche Schubrate Gesamtmortalität Morbidität gesundheitsbezogene Lebensqualität UEs

Tabelle 49: Charakterisierung der potenziell relevanten Studien ohne geeigneten Brückenkomparator (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien design	Population	Interventionen (N)	Ort und Zeitraum der Durchführung	Studiendauer	Relevante Endpunkte ^a
Teriflunomid						
ULTIMATE I	RCT, doppel-blind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 18–55 Jahre ▪ RMS ▪ McDonald Kriterien (2010) 	Teriflunomid 14 mg (N = 274) Ublituximab 14 mg (N = 275)	14 Studienzentren in den USA 08/2017–11/2020	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: 4 Wochen ▪ Behandlung: 96 Wochen ▪ Nacheobachtung: 20 Wochen. 	primär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ jährliche Schubrate sekundär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtmortalität ▪ Morbidität ▪ UEs
ULTIMATE II	RCT, doppel-blind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 18–55 Jahre ▪ RMS ▪ McDonald Kriterien (2010) 	Teriflunomid 14 mg (N = 272) Ublituximab 14 mg (N = 273)	13 Studienzentren in den USA 08/2017–11/2020	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: 4 Wochen ▪ Behandlung: 96 Wochen ▪ Nachbeobachtung: 20 Wochen 	primär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ jährliche Schubrate sekundär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtmortalität ▪ Morbidität ▪ UEs
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Phase 1; mit Amendment 3 vom 17.03.2014 Umstellung auf 1-armige Phase 2 mit 240 mg 2x/Tag DMF</p> <p>c. Ab Amendment 3 vom 17.03.2014 erhielten alle Patientinnen und Patienten 240 mg 2x/Tag.</p> <p>d. Mit Amendment 5 vom 16.12.2009 Umstellung auf 0,5 mg.</p> <p>e. Mit Amendment 4 vom 04.11.2009 Umstellung auf 0,5 mg.</p> <p>f. Mit Amendment 11 vom 12.11.2009 Umstellung auf 0,5 mg.</p> <p>g. Mit Amendment 13 vom 04.11.2009 Umstellung auf 0,5 mg.</p> <p>h. Behandlungsdauer wurde in mehreren Amendments von 240 auf 528 Wochen verlängert.</p> <p>DMF: Dimethylfumarat; EDSS: Expanded Disability Status Scale; k. A.: keine Angabe; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RMS: schubförmige multiple Sklerose; RRMS: schubförmig-remittierende Multiple Sklerose; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

A9 Dokumentation zum Vergleich verschiedener Wirkstoffe innerhalb der Eskalationstherapie (Fragestellung 4)

A9.1 Charakterisierung der eingeschlossenen Studien, Interventionen und Populationen

Charakterisierung der eingeschlossenen Studien

Tabelle 50: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (N)	Ort und Zeitraum der Durchführung	Studiendauer	Relevante Endpunkte ^a
Studien mit IFN-β 1a im Vergleichsarm						
Alemtuzumab vs. IFN-β 1a						
CARE-MS II	RCT, einfachblind (Endpunkt- erhebung), parallel	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 18–55 Jahre ▪ RRMS ▪ McDonald Kriterien (2005) 	<p>Alemtuzumab 12 mg (N = 436)</p> <p>Alemtuzumab 24 mg (N = 173)^{b, c}</p> <p>IFN-β 1a 44 mg 3x/Woche (N = 231)</p>	<p>181 Studienzentren in 23 Ländern</p> <p>10/2007–09/2011</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: bis 56 Tage ▪ Behandlung: 2 Jahre ▪ Nachbeobachtung: optionale Teilnahme an Extension-Studie CARE-MSSM 	<p>primär:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ jährliche Schubrate ▪ Behinderungsprogression <p>sekundär:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtmortalität ▪ Morbidität ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität ▪ UEs
Ocrelizumab vs. IFN-β 1a						
OPERA I	RCT, doppel- blind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 18–55 Jahre ▪ RMS ▪ McDonald Kriterien (2010) 	<p>Ocrelizumab 600 mg (N = 410)</p> <p>IFN-β 1a 44 µg 3x/Woche (N = 411)</p>	<p>141 Studienzentren in 32 Ländern</p> <p>08/2011–laufend, (randomisierte Phase 04/2015 abgeschlossen)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: 2–8 Wochen ▪ Behandlung: 96 Wochen ▪ Nachbeobachtung: mindestens 48 Wochen oder optionale Teilnahme an Extensionsphase 	<p>primär:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ jährliche Schubrate <p>sekundär:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtmortalität ▪ Morbidität ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität ▪ UEs

Tabelle 50: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (N)	Ort und Zeitraum der Durchführung	Studiendauer	Relevante Endpunkte ^a
Ocrelizumab vs. IFN-β 1a						
OPERA II	RCT, doppel- blind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 18–55 Jahre ▪ RMS ▪ McDonald Kriterien (2010) 	<p>Ocrelizumab 600 mg (N = 417)</p> <p>IFN-β 1a 44 µg 3x/Woche (N = 418)</p>	<p>166 Studienzentren in 24 Ländern</p> <p>09/2011–laufend, (randomisierte Phase 05/2015 abgeschlossen)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: 2–8 Wochen ▪ Behandlung: 96 Wochen ▪ Nachbeobachtung: mindestens 48 Wochen oder optionale Teilnahme an Extensionsphase 	<p>primär:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ jährliche Schubrate <p>sekundär:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtmortalität ▪ Morbidität ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität ▪ UEs
Ozanimod vs. IFN-β 1a						
RADIANCE B	RCT, doppel- blind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 18–55 Jahre ▪ RRMS ▪ McDonald Kriterien (2010) 	<p>Ozanimod 1 mg (N = 434)</p> <p>Ozanimod 0,5 mg (N = 443)^c</p> <p>IFN-β 1a (N = 443)</p>	<p>150 Studienzentren in 20 Ländern</p> <p>12/2013–04/2017</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: 30 Tage ▪ Behandlung: 24 Monate ▪ Nachbeobachtung: 28 Tage oder optionale Teilnahme in Extensionsstudie 	<p>primär:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ jährliche Schubrate <p>sekundär:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtmortalität ▪ Morbidität ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität ▪ UEs

Tabelle 50: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (N)	Ort und Zeitraum der Durchführung	Studiendauer	Relevante Endpunkte ^a
Placebokontrollierte Studien						
Cladribin vs. Placebo						
CLARITY	RCT, doppel- blind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 18–65 Jahre ▪ RRMS ▪ McDonald Kriterien (2005) 	Cladribin 3,5 mg/kg (N = 433) Cladribin 5,25 mg/kg (N = 456) ^c Placebo (N = 437)	155 Studienzentren in 32 Ländern 04/2005–11/2008	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: 28 Tage ▪ Behandlung: 96 Wochen ▪ Nachbeobachtung: optionale Teilnahme an Extension- Studie (CLARITY EXT) 	primär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ bestätigte Krankheitsschübe nach 96 Wochen sekundär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamt mortalität ▪ Morbidität ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität ▪ UEs
Dimethylfumarat vs. Placebo						
CONFIRM	RCT, doppel- blind (DMF und Placebo) / einfach- blind (Glatira- meracetat, Endpunkt- erhebung), parallel	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 18–55 Jahre ▪ RRMS ▪ McDonald Kriterien (2005) 	Dimethylfumarat 240 mg 2x/Tag (N = 362) Dimethylfumarat 240 mg 3x/Tag (N = 345) ^c Glatirameracetat 20 mg (N = 360) ^c Placebo (N = 363)	200 Studienzentren in 28 Ländern 06/2007–08/2011	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: 6 Wochen ▪ Behandlung: 96 Wochen^d ▪ Nachbeobachtung: 4 Wochen oder optionale Teilnahme an Extension-Studie ENDORSE 	primär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ jährliche Schubrate sekundär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamt mortalität ▪ Morbidität ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität ▪ UEs

Tabelle 50: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (N)	Ort und Zeitraum der Durchführung	Studiendauer	Relevante Endpunkte ^a
Dimethylfumarat vs. Placebo						
DEFINE	RCT, doppel- blind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 18–55 Jahre ▪ RRMS ▪ McDonald Kriterien (2005) 	Dimethylfumarat 240 mg 2x/Tag (N = 411) Dimethylfumarat 240 mg 3x/Tag (N = 416) ^c Placebo (N = 410)	198 Studienzentren in 28 Ländern 03/2007–02/2011	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: 6 Wochen ▪ Behandlung: 96 Wochen^d ▪ Nachbeobachtung: 4 Wochen oder optionale Teilnahme an Extension-Studie ENDORSE 	primär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ jährliche Schubrate sekundär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtmortalität ▪ Morbidität ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität ▪ UEs
Fingolimod vs. Placebo						
FREEDOMS	RCT, doppel- blind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 18–55 Jahre ▪ RRMS ▪ McDonald Kriterien (2005) 	Fingolimod 0,5 mg (N = 425) Fingolimod 1,25 mg (N = 429) ^c Placebo (N = 418)	138 Studienzentren in 22 Ländern 01/2006–07/2009	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: 45 Tage ▪ Behandlung: 24 Monate ▪ Nachbeobachtung: 3 Monate oder optionale Teilnahme an Extension-Studie CFTY720D2301E1 	primär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ jährliche Schubrate sekundär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtmortalität ▪ Morbidität ▪ UEs
FREEDOMS II	RCT, doppel- blind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 18–55 Jahre ▪ RRMS ▪ McDonald Kriterien (2005) 	Fingolimod 0,5 mg (N = 358) Fingolimod 1,25 mg ^e (N = 370) ^c Placebo (N = 355) ^f	117 Studienzentren in 8 Ländern 06/2006–06/2011	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: 45 Tage ▪ Behandlung: 24 Monate ▪ Nachbeobachtung: 3 Monate oder optionale Teilnahme an Extension-Studie CFTY720D2309E1 	primär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ jährliche Schubrate sekundär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtmortalität ▪ Morbidität ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität ▪ UEs

Tabelle 50: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (N)	Ort und Zeitraum der Durchführung	Studiendauer	Relevante Endpunkte ^a
Teriflunomid vs. Placebo						
TEM SO	RCT, doppel- blind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 18–55 Jahre ▪ RMS ▪ McDonald Kriterien (2001) 	Teriflunomid 14 mg (N = 359) Teriflunomid 7 mg (N = 366) ^c Placebo (N = 363)	126 Studienzentren in 21 Ländern 09/2004–07/2010	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: bis zu 4 Wochen ▪ Behandlung: 108 Wochen ▪ Nachbeobachtung: ≥ 16 Wochen (inklusive Auswaschphase) oder Teilnahme an optionalen Extension-Studie LTS6050 (bei vollständiger Behandlung) 	primär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ jährliche Schubrate sekundär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtmortalität ▪ Morbidität ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität ▪ UEs
TOWER	RCT, doppel- blind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 18–55 Jahre ▪ RMS ▪ McDonald Kriterien (2005) 	Teriflunomid 14 mg (N = 372) Teriflunomid 7 mg (N = 408) ^c Placebo (N = 389)	189 Studienzentren in 26 Ländern 08/2008–04/2012	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: bis zu 4 Wochen ▪ Behandlung: Ende für Patientinnen und Patienten 48 Wochen nach Randomisierung der letzten Patientin / des letzten Patienten (tatsächliche Behandlung: 48–152 Wochen) ▪ Nachbeobachtung: 4 oder 16 Wochen (inklusive Auswaschphase)^g oder optionale Teilnahme an Extensionsphase (bei vollständiger Behandlung) 	primär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ jährliche Schubrate sekundär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtmortalität ▪ Morbidität ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität ▪ UEs

Tabelle 50: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (N)	Ort und Zeitraum der Durchführung	Studiendauer	Relevante Endpunkte ^a
Direktvergleiche						
Ofatumumab vs. Teriflunomid						
ASCLEPIOS I	RCT, doppel- blind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 18–55 Jahre ▪ RRMS oder SPMS ▪ McDonald Kriterien (2010) 	Ofatumumab 20 mg (N = 465) Teriflunomid 14 mg (N = 462)	170 Studienzentren in 28 Länder 10/2016–07/2020	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: 45 Tage ▪ Behandlung: bis zum ereignisgesteuerten Ende der Studie, maximal 2,5 Jahre ▪ Nachbeobachtung: mindestens 9 Monate oder optionale Teilnahme in Extensionsstudie 	primär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ jährliche Schubrate sekundär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtmortalität ▪ Morbidität ▪ UEs
ASCLEPIOS II	RCT, doppel- blind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 18–55 Jahre ▪ RRMS oder SPMS ▪ McDonald Kriterien (2010) 	Ofatumumab 20 mg (N = 481) Teriflunomid 14 mg (N = 474)	178 Studienzentren in 30 Länder 10/2016–10/2020	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: 45 Tage ▪ Behandlung: bis zum ereignisgesteuerten Ende der Studie, maximal 2,5 Jahre ▪ Nachbeobachtung: mindestens 9 Monate oder optionale Teilnahme in Extensionsstudie 	primär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ jährliche Schubrate sekundär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtmortalität ▪ Morbidität ▪ UEs
Ponesimod vs. Teriflunomid						
OPTIMUM	RCT, doppel- blind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 18–55 Jahre ▪ RMS ▪ McDonald Kriterien (2010) 	Ponesimod 20 mg (N = 567) Teriflunomid 14 mg (N = 566)	172 Studienzentren in 28 Ländern 04/2015–05/2019	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: 45 Tage ▪ Behandlung: 108 Wochen ▪ Nachbeobachtung: 30 Tage oder optionale Teilnahme an Extension-Studie 	primär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ jährliche Schubrate sekundär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtmortalität ▪ Morbidität ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität ▪ UEs
Natalizumab			Es wurden keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien identifiziert.			

Tabelle 50: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (N)	Ort und Zeitraum der Durchführung	Studiendauer	Relevante Endpunkte ^a
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Ursprüngliche Randomisierung 2:2:1, mit Amendment 2 Umstellung der Randomisierung auf 2:1 (Alemtuzumab 12 mg und IFN-β 1a), keine weitere Aufnahme von Patientinnen und Patienten in den Alemtuzumab 24 mg Arm.</p> <p>c. Der Studienarm ist für die Bewertung nicht relevant und wird daher in Folge nicht mehr dargestellt.</p> <p>d. Patientinnen und Patienten mit Abbruch der Studienmedikation konnten eine Behandlung mit IFN bekommen und in der Studie bleiben.</p> <p>e. Mit Amendment 11 (12.11.2009) Umstellung auf 0,5 mg.</p> <p>f. Mit Amendment 12 (21.09.2010) Umstellung auf 0,5 mg.</p> <p>g. Mit Protokoll Amendment 4 vom 19.01.2011 wurde die Auswaschphase von 16 auf 4 Wochen verkürzt.</p> <p>EDSS: Expanded Disability Status Scale; IFN: Interferon; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RMS: schubförmige multiple Sklerose; RRMS: schubförmig-remittierende Multiple Sklerose; SPMS: sekundär progrediente Multiple Sklerose; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>						

Charakterisierung der Interventionen

Tabelle 51 Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich	Begleitbehandlung
Studien mit IFN-β 1a im Vergleichsarm			
Alemtuzumab vs. IFN-β 1a			
CARE-MS II	<p><u>Alemtuzumab</u> 12 mg/Tag i. v.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1. Phase: zu Monat 0 (Zyklus 1) an 5 aufeinanderfolgenden Tagen (Gesamtdosis 60 mg) ▪ 2. Phase: zu Monat 12 (Zyklus 2) an 3 aufeinanderfolgenden Tagen (Gesamtdosis 36 mg) <p>Therapieunterbrechungen aufgrund von Toxizität bis zu 30 Tagen oder eine Verlängerung der täglichen Infusion erlaubt</p>	<p><u>IFN-β 1a</u> 44 µg 3x/Woche s. c. (über 24 Monate)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Titration gemäß Zulassung innerhalb der ersten 4 Wochen <p>Dosisreduktion oder Therapieabbruch bei Unverträglichkeit von IFN-β 1a erlaubt</p>	<p><u>erlaubt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kortikosteroide 1 g i. v./Tag an 3 aufeinanderfolgenden Tagen <ul style="list-style-type: none"> ▫ beim Auftreten ≥ 1 Schub ▫ jährliche Dosis (Monat 0 und 12) zur Prophylaxe infusionsbedingter Reaktionen (Dosisreduktion erlaubt); Abweichung davon, falls Behandlung ≥ 1 Schubs innerhalb von 30 Tagen zuvor: <ul style="list-style-type: none"> - Alemtuzumab-Arme: Verschiebung der Gabe einschließlich Kortikosteroide um 1 Monat - IFN-β 1a-Arm: keine Gabe der Kortikosteroide ▪ Alemtuzumab-Arme: Medikation zur Prophylaxe einer Herpes-simplex-Virusinfektion und Infusionsreaktionen (z. B. Antihistamine) <p><u>nicht erlaubt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ MS-modifizierende Wirkstoffe (zugelassen oder im Rahmen von Studien) ohne vorherige Abstimmung mit dem Sponsor (z. B. andere Interferone, chemotherapeutische Wirkstoffe, i. v. Immunglobuline, Glatirameracetat) ▪ ab 6 Monate vor Studienbeginn: Natalizumab ▪ zu jedem Zeitpunkt vor Behandlungsbeginn und im Studienverlauf: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Mitoxantron, ▫ experimentelle Therapien ▪ von der Anwendung alternativer pflanzlicher Heilmittel oder Nahrungsergänzungsmittel zur Behandlung der MS wurde abgeraten

Tabelle 51 Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich	Begleitbehandlung
Ocrelizumab vs. IFN-β 1a			
OPERA I	<p><u>Ocrelizumab</u> i. v. (über 96 Wochen)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dosis 1: 300 mg an Tag 1 und Tag 15 ▪ Dosis 2–4: 600 mg Woche 24, 48 und 72 <p>+ IFN-Placebo 3x/Tag s. c. (über 96 Wochen)</p> <p>Ocrelizumab: Therapieunterbrechungen aufgrund von Toxizitäten erlaubt IFN-Placebo: Reduktion ab Tag 29 bei Unverträglichkeiten erlaubt</p>	<p><u>IFN-β 1a</u> 44 µg 3x/Tag s. c. (über 96 Wochen)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Titration gemäß Zulassung innerhalb der ersten 4 Wochen <p>+ Ocrelizumab-Placebo i. v. (Tag 1, Tag 15, Woche 24, 48 und 72)</p> <p>IFN-β 1a: Dosisreduktion (ab Tag 29 auf 22 µg) bei Unverträglichkeiten erlaubt Ocrelizumab Placebo: Therapieunterbrechung aufgrund von Toxizitäten erlaubt</p>	<p><u>erlaubt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kortikosteroide 1 g i. v./Tag für maximal 5 Tage bei Schub ▪ Dalfampridin in stabiler Dosis seit ≥ 30 Tagen vor Studienbeginn <p><u>nicht erlaubt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ab 24 Wochen vor Screening Visite 1 (oder 5-Halbwertszeiten): experimentelle Therapien ▪ zu jedem Zeitpunkt vor Behandlungsbeginn und im Studienverlauf: <ul style="list-style-type: none"> ▫ B-Zell-gerichtete Therapien (z. B.: Rituximab, Ocrelizumab, Atacicept, Belimumab, Ofatumumab) ▫ Alemtuzumab, Anti-CD4, Cladribin, Mitoxantron, Daclizumab, Teriflunomid, Laquinimod, totale Körperbestrahlung, Knochenmarkstransplantation ▪ ab 4 Wochen vor Screening: systemische Kortikosteroide, ausgenommen zur Behandlung bei Schub wie oben beschrieben ▪ ab 24 Monate vor Screening: Cyclophosphamid, Azathioprin, Mycophenolat Mofetil, Cyclosporin, Methotrexat, oder Natalizumab (außer wenn Behandlung mit Natalizumab < 1 Jahr) ▪ ab 24 Wochen vor Screening: Behandlung mit Fingolimod oder anderen Sphingosin-1-Phosphat Rezeptor Modulatoren ▪ ab 12 Wochen vor Studienbeginn: i. v. Immunglobuline

Tabelle 51 Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich	Begleitbehandlung
Ocrelizumab vs. IFN-β 1a			
OPERA II	<p><u>Ocrelizumab</u> i. v. (über 96 Wochen)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dosis 1: 300 mg an Tag 1 und Tag 15 ▪ Dosis 2–4: 600 mg Woche 24, 48 und 72 <p>+ IFN-Placebo 3x/Tag s. c. (über 96 Wochen)</p> <p>Ocrelizumab: Therapieunterbrechungen aufgrund von Toxizitäten erlaubt IFN-Placebo: Reduktion ab Tag 29 bei Unverträglichkeiten erlaubt</p>	<p><u>IFN-β 1a</u> 44 µg 3x/Tag s. c. (über 96 Wochen)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Titration gemäß Zulassung innerhalb der ersten 4 Wochen <p>+ Ocrelizumab-Placebo i. v. (Tag 1, Tag 15, Woche 24, 48 und 72)</p> <p>IFN-β 1a: Dosisreduktion (ab Tag 29 auf 22 µg) bei Unverträglichkeiten erlaubt Ocrelizumab Placebo: Therapieunterbrechung aufgrund von Toxizitäten erlaubt</p>	<p><u>erlaubt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kortikosteroide 1 g i. v./Tag für maximal 5 Tage bei Schub ▪ Dalfampridin in stabiler Dosis seit ≥ 30 Tagen vor Studienbeginn <p><u>nicht erlaubt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ab 24 Wochen vor Screening Visite 1 (oder 5-Halbwertszeiten): experimentelle Therapien ▪ zu jedem Zeitpunkt vor Behandlungsbeginn und im Studienverlauf: <ul style="list-style-type: none"> ▫ B-Zell-gerichtete Therapien (z. B.: Rituximab, Ocrelizumab, Atacept, Belimumab, Ofatumumab) ▫ Alemtuzumab, Anti-CD4, Cladribin, Mitoxantron, Daclizumab, Teriflunomid, Laquinimod, totale Körperbestrahlung, Knochenmarkstransplantation ▪ ab 4 Wochen vor Screening: systemische Kortikosteroide, ausgenommen zur Behandlung bei Schub wie oben beschrieben ▪ ab 24 Monate vor Screening: Cyclophosphamid, Azathioprin, Mycophenolat Mofetil, Cyclosporin, Methotrexat, oder Natalizumab (außer wenn Behandlung mit Natalizumab < 1 Jahr) ▪ ab 24 Wochen vor Screening: Behandlung mit Fingolimod oder anderen Sphingosin-1-Phosphat Rezeptor Modulatoren ▪ ab 12 Wochen vor Studienbeginn: i. v. Immunglobuline

Tabelle 51 Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich	Begleitbehandlung
Ozanimod vs. IFN-β 1a			
RADIANCE B	<p><u>Ozanimod</u> Kapsel oral, 1-mal täglich (über 24 Monate)</p> <p>Titrationphase:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tag 1–4: 0,25 mg ▪ Tag 5–7: 0,5 mg ▪ ab Tag 8: 1 mg <p>+</p> <p>IFN-Placebo i.m., 1-mal wöchentlich</p> <p>keine Dosisanpassungen vorgesehen, Therapieunterbrechungen waren möglich</p>	<p><u>IFN-β 1a</u> 30 µg Injektion i. m., 1-mal wöchentlich (über 24 Monate)</p> <p>+</p> <p>Ozanimod-Placebo Kapsel oral, 1-mal täglich</p> <p>keine Dosisanpassungen vorgesehen, Therapieunterbrechungen waren möglich</p>	<p><u>erlaubt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Methylprednisolon 1 g/Tag i. v. über 5 aufeinanderfolgende Tage bei Schub ▪ nicht-systemische Kortikosteroide (z. B. topisch, inhalativ, intraartikulär) <p><u>nicht erlaubt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ab 2 Wochen vor Randomisierung: nicht lymphozyten-dezimierende, krankheitsmodifizierende MS-Wirkstoffe (z. B. Glatirameracetat, Interferon) ▪ ab 30 Tage vor Screening: systemische Kortikosteroide, ACTH ▪ zu jedem Zeitpunkt vor Randomisierung und im Studienverlauf: <ul style="list-style-type: none"> ▫ lymphozyten-dezimierende Wirkstoffe (z. B. Alemtuzumab, Anti-CD4, Cladribin, Rituximab, Ocrelizumab, Cyclophosphamid, Mitoxantron), und Prozeduren (Ganzkörperbestrahlung, Knochenmarktransplantation) ▫ Lymphozyten-Trafficking-Blocker (z. B. Natalizumab, Fingolimod, andere S1P1-Rezeptor-Modulatoren) ▪ ab 6 Monate vor Randomisierung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Immunsuppressiva (z. B. Azathioprin, Ciclosporin, Methotrexat, Mycophenolat) ▫ andere experimentelle Wirkstoffe ▪ ab 3 Monate vor Randomisierung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ i.v. Immunglobuline oder Plasmapherese ▫ krankheitsmodifizierende Therapien (z. B. Dimethylfumarat, Teriflunomid, Daclizumab, Laquinimod)

Tabelle 51 Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich	Begleitbehandlung
Placebokontrollierte Studien			
Cladribin vs. Placebo			
CLARITY	<p><u>Cladribin</u> Tabletten insgesamt 3,5 mg/kg/KG oral (über 96 Wochen)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 0,875 mg/kg/KG Cladribin an Tag 1 und zu Woche 5, gefolgt von Placebo zu Woche 9 und 13 ▪ 0,875 mg/kg/KG Cladribin zu Woche 48 und 52 	<p><u>Placebo</u> oral (über 96 Wochen)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tag 1 und zu Woche 5, 9 und 13 ▪ Woche 48 und 52 	<p><u>erlaubt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kortikosteroide 1 g i. v. für 3 Tage bei Schub; Kortikosteroide oral ≤ 14 Tage; MRT Scans vor Verabreichung oder ≥ 7 Tage nach der letzten Dosis Kortikosteroide ▪ innerhalb eines Kalenderjahres nach Woche 24: Interferon 44 µg 3x/Woche s. c. bei > 1 Schub und / oder anhaltendem EDSS Anstieg von ≥ 1 oder ≥ 1,5 bei EDSS von 0 zu Studienbeginn über ≥ 3 Monate <p><u>nicht erlaubt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ immunmodulatorische Therapien (z. B.: Glatirameracetat, Interferone, Natalizumab), ausgenommen IFN-β 1a s.c. als Notfallmedikation ▪ immunsuppressive Therapien (z. B.: Cyclophosphamid, Mitoxantron, Cyclosporin, Methotrexat, Azathioprin) ▪ totale Lymphdrüsenbestrahlung, myelosuppressive Therapie, Alemtuzumab ▪ ab 3 Monate vor Studienbeginn (Tag 1): Zytokin- oder Antizytokintherapie, i. v. Immunglobuline, Plasmapherese ▪ ab 6 Monate vor Studienbeginn (Tag 1): experimentelle Therapien ▪ nicht medikamentöse Therapien: von pflanzlichen / natürlichen Produkten oder anderen alternativmedizinischen Behandlungen wurde abgeraten

Tabelle 51 Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich	Begleitbehandlung
Dimethylfumarat vs. Placebo			
CONFIRM	<u>Dimethylfumarat</u> 120 mg 2x/Tag + Placebo 1 Kapsel 1x/Tag oral (Woche 1) 240 mg 2x/Tag + Placebo 2 Kapseln 1x/Tag oral (Woche 2 bis Woche 96) Dosisreduktion bei Unverträglichkeit für 1 Monat (120 mg 2x/Tag) erlaubt Therapieunterbrechungen 2–4 Wochen wegen Toxizität erlaubt	<u>Placebo</u> 1 Kapsel 3x/Tag oral (Woche 1) 2 Kapseln 3x/Tag oral (Woche 2 bis Woche 96) Reduktion (1 Kapsel 3x/Tag) bei Unverträglichkeit für 1 Monat erlaubt Therapieunterbrechungen 2–4 Wochen wegen Toxizität erlaubt	<u>erlaubt</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kortikosteroide 1 g i. v./Tag für 3 oder 5 Tage bei Schub ▪ nicht-systemische Kortikosteroide (z. B. topisch, inhalativ) <u>nicht erlaubt</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ alternative medikamentöse Behandlung der MS, wie immunsuppressive oder immunmodulatorische Therapien (ausgenommen Akutbehandlung bei Schub wie oben beschrieben), z. B.: <ul style="list-style-type: none"> ▫ ab 3 Monate vor Randomisierung: IFN-β, IFN-α, ▫ ab 1 Jahr vor Randomisierung: Cyclophosphamid, ▫ ab 6 Monate vor Randomisierung: Methotrexat und Azathioprin, ▫ ab 50 Tage vor Randomisierung: 4-Aminopyridin oder ähnliche Produkte ▪ ab 50 Tage vor Randomisierung: systemische Kortikosteroide, außer zur Behandlung bei Schub wie oben beschrieben ▪ zu jedem Zeitpunkt vor Behandlungsbeginn und im Studienverlauf: totale Lymphdrüsenbestrahlung, Cladribin, T-Zell oder T-Zell Rezeptor-Impfung, therapeutische monoklonale Antikörper (ausgenommen Natalizumab: ab 6 Monate vor Randomisierung nicht erlaubt) ▪ ab 1 Jahr vor Randomisierung: Mitoxantron ▪ ab 6 Monate vor Randomisierung: Cyclosporin, i. v. Immunglobuline, Plasmapherese oder Cytapherese, experimentelle Therapien ▪ erneute Kortikosteroid-Behandlung des gleichen Schubs, außer in Abstimmung mit dem Sponsor

Tabelle 51 Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich	Begleitbehandlung
Dimethylfumarat vs. Placebo			
DEFINE	<u>Dimethylfumarat</u> 120 mg 2x/Tag + Placebo 1 Kapsel 1x/Tag oral (Woche 1) 240 mg 2x/Tag + Placebo 2 Kapseln 1x/Tag oral (Woche 2 bis Woche 96) Dosisreduktion (120 mg 2x/Tag) bei Unverträglichkeit für 1 Monat erlaubt Therapieunterbrechungen 2–4 Wochen wegen Toxizität erlaubt	<u>Placebo</u> 1 Kapsel 3x/Tag oral (Woche 1) 2 Kapseln 3x/Tag oral (Woche 2 bis Woche 96) Reduktion (1 Kapsel 3x/Tag) bei Unverträglichkeit für 1 Monat erlaubt Therapieunterbrechungen 2– 4 Wochen wegen Toxizität erlaubt	<u>erlaubt</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kortikosteroide 1 g i. v./Tag für 3 oder 5 Tage bei Schub ▪ nicht-systemische Kortikosteroide (z. B. topisch, inhalativ) <u>nicht erlaubt</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ alternative medikamentöse Behandlung der MS, wie immunsuppressive oder immunmodulatorische Therapien (ausgenommen Akutbehandlung bei Schub wie oben beschrieben), z. B.: <ul style="list-style-type: none"> ▫ ab 3 Monate vor Randomisierung: IFN-β, IFN-α, ▫ ab 1 Jahr vor Randomisierung: Cyclophosphamid, ▫ ab 6 Monate vor Randomisierung: Methotrexat und Azathioprin, ▫ ab 50 Tage vor Randomisierung: 4-Aminopyridin oder ähnliche Produkte ▪ ab 50 Tage vor Randomisierung: systemische Kortikosteroide, außer zur Behandlung bei Schub wie oben beschrieben ▪ zu jedem Zeitpunkt vor Behandlungsbeginn und im Studienverlauf: totale Lymphdrüsenbestrahlung, Cladribin, T-Zell oder T-Zell Rezeptor-Impfung, therapeutische monoklonale Antikörper (ausgenommen Natalizumab: ab 6 Monate vor Randomisierung nicht erlaubt) ▪ ab 1 Jahr vor Randomisierung: Mitoxantron ▪ ab 6 Monate vor Randomisierung: Cyclosporin, i. v. Immunglobuline, Plasmapherese oder Cytapherese, experimentelle Therapien ▪ erneute Kortikosteroid-Behandlung des gleichen Schubs, außer in Abstimmung mit dem Sponsor

Tabelle 51 Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich	Begleitbehandlung
Fingolimod vs. Placebo			
FREEDOMS	<u>Fingolimod</u> 0,5 mg 1x/Tag oral (Tag 1 bis Tag 720)	<u>Placebo</u> 1x/Tag (Tag 1 bis Tag 720)	<u>erlaubt</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kortikosteroide 1 g i. v./Tag für 3 oder 5 Tage bei Schub <u>nicht erlaubt</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ab 6 Monate vor Randomisierung: immunsuppressive Therapien (z. B.: Azathioprin, Methotrexat), Immunglobuline, monoklonale Antikörper (inkl. Natalizumab) ▪ zu jedem Zeitpunkt vor Behandlungsbeginn und im Studienverlauf: Cyclophosphamid, Mitoxantron, Cladribin ▪ ab 3 Monate vor Randomisierung: IFN-β, Glatirameracetat ▪ ab 1 Monat vor Randomisierung: ACTH
	Therapieunterbrechungen aufgrund von Toxizitäten erlaubt	Therapieunterbrechungen aufgrund von Toxizitäten erlaubt	
FREEDOMS II	<u>Fingolimod</u> 0,5 mg 1x/Tag oral (Tag 1 bis Tag 720)	<u>Placebo</u> 1x/Tag (Tag 1 bis Tag 720)	<u>erlaubt</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kortikosteroide 1 g i. v./Tag für 3 oder 5 Tage bei Schub <u>nicht erlaubt</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ab 6 Monate vor Randomisierung: immunsuppressive Therapien (z. B.: Azathioprin, Methotrexat), Immunglobuline, monoklonale Antikörper (inkl. Natalizumab) ▪ zu jedem Zeitpunkt vor Behandlungsbeginn und im Studienverlauf: Cyclophosphamid, Mitoxantron, Cladribin ▪ ab 3 Monate vor Randomisierung: IFN-β, Glatirameracetat ▪ ab 1 Monat vor Randomisierung: ACTH
	Therapieunterbrechungen aufgrund von Toxizitäten erlaubt	Therapieunterbrechungen aufgrund von Toxizitäten erlaubt	

Tabelle 51 Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich	Begleitbehandlung
Teriflunomid vs. Placebo			
TEM SO	<u>Teriflunomid</u> 14 mg 1x/Tag oral (über 108 Wochen) Therapieunterbrechungen ≤ 15 Tage bei operativen Eingriffen erlaubt	<u>Placebo</u> 1x/Tag oral (über 108 Wochen) Unterbrechung der Gabe ≤ 15 Tage bei operativen Eingriffen erlaubt	<u>erlaubt</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kortikosteroide 1 g i. v./Tag für 3 bis 5 Tage bei Schub <u>nicht erlaubt</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ab 4 Wochen vor Studienbeginn: systemische Kortikosteroide, ausgenommen zur Behandlung bei Schub wie oben beschrieben, ACTH, Colestyramin ▪ ab 6 Monate vor Studienbeginn: Zytokintherapie, Interferone, Glatirameracetat, i. v. Immunglobuline, oder andere experimentelle Therapien ▪ zu jedem Zeitpunkt vor Studienbeginn und im Studienverlauf: Natalizumab, Cladribin, Mitoxantron oder andere immunsuppressive Wirkstoffe
TOWER	<u>Teriflunomid</u> 28 mg 1x/Tag oral für 1 Woche, gefolgt von 14 mg 1x/Tag oral (über 48 bis 152 Wochen) Therapieunterbrechungen ≤ 15 Tage erlaubt	<u>Placebo</u> 1x/Tag oral (über 48 bis 152 Wochen)	<u>erlaubt</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kortikosteroide 1 g i. v./Tag für 3 bis 5 Tage bei Schub <u>nicht erlaubt</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ zu jedem Zeitpunkt vor Studienbeginn und im Studienverlauf: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Cladribin oder Mitoxantron ▫ Azathioprin, Cyclophosphamid, Cyclosporin, Methotrexat oder Mycophenolat ▫ Natalizumab ▫ Leflunomid ▪ ab 3 Monate vor Studienbeginn: Glatirameracetat, Interferone, i. v. Immunglobuline oder Zytokintherapie ▪ im Studienverlauf: Colestyramin oder Aktivkohle
Direktvergleiche			

Tabelle 51 Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich	Begleitbehandlung
Ofatumumab vs. Teriflunomid			
ASCLEPIOS I	<p><u>Ofatumumab</u> 20 mg, s. c., Tag 1, Tag 7, Tag 14, Woche 4, und danach alle 4 Wochen (Behandlung bis zum ereignisgesteuerten Ende der Studie, maximal 2,5 Jahre) + Teriflunomid-Placebo Kapsel, oral 1-mal täglich</p> <p>Dosisanpassungen waren nicht erlaubt, klinisch indizierte Therapieunterbrechungen waren erlaubt</p>	<p><u>Teriflunomid</u> 14 mg Kapsel, oral, 1-mal täglich (Behandlung bis zum ereignisgesteuerten Ende der Studie, maximal 2,5 Jahre) + Ofatumumab-Placebo, s. c., Tag 1, Tag 7, Tag 14, Woche 4, und danach alle 4 Wochen</p> <p>Dosisanpassungen waren nicht erlaubt, klinisch indizierte Therapieunterbrechungen waren erlaubt</p>	<p><u>erlaubt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Methylprednisolon 1 g i. v./Tag für 3 bis 5 Tage oder Äquivalent bei Schub ▪ Dalfampridin: Fortsetzung in stabiler Dosis <p><u>nicht erlaubt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ab 30 Tage vor Screening (der MRT-Untersuchung): systemische Kortikosteroide, ausgenommen zur Behandlung bei Schub wie oben beschrieben ▪ immunosuppressive/chemotherapeutische Medikation (inkl. pflanzliche) oder Prozeduren, z. B.: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Cyclosporin, ▫ ab 6 Monate vor Randomisierung: Azathioprin, Methotrexat, ▫ ab 2 Jahre vor Randomisierung: Cyclophosphamid, Mitoxantron^a, ▫ zu jedem Zeitpunkt vor Randomisierung und im Studienverlauf: hämatopoetische Stammzelltransplantation ▪ monoklonale Antikörper, z. B.: <ul style="list-style-type: none"> ▫ zu jedem Zeitpunkt vor Randomisierung und im Studienverlauf: Alemtuzumab, ▫ ab 2 Monate vor Randomisierung: Natalizumab, ▫ ab 4 Monate vor Randomisierung: Daclizumab ▪ B-Zell-depletierende Wirkstoffe, z. B.: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Obinutuzumab, ▫ ab 2 Jahre vor Randomisierung: Rituximab, Ocrelizumab ▪ weitere immunmodulierende oder krankheitsmodifizierende Therapie, z. B.: <ul style="list-style-type: none"> ▫ IFN-β, Glatirameracetat, ▫ ab 1 Monat vor Randomisierung: Dimethylfumarat, ▫ ab 2 Monate vor Randomisierung: Fingolimod ▪ Leflunomid

Tabelle 51 Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich	Begleitbehandlung
Ofatumumab vs. Teriflunomid			
ASCLEPIOS II	<p><u>Ofatumumab</u> 20 mg, s. c., Tag 1, Tag 7, Tag 14, Woche 4, und danach alle 4 Wochen (Behandlung bis zum ereignisgesteuerten Ende der Studie, maximal 2,5 Jahre) + Teriflunomid-Placebo Kapsel, oral 1-mal täglich</p> <p>Dosisanpassungen waren nicht erlaubt, klinisch indizierte Therapieunterbrechungen waren erlaubt</p>	<p><u>Teriflunomid</u> 14 mg Kapsel, oral, 1-mal täglich (Behandlung bis zum ereignisgesteuerten Ende der Studie, maximal 2,5 Jahre) + Ofatumumab-Placebo, s. c., Tag 1, Tag 7, Tag 14, Woche 4, und danach alle 4 Wochen</p> <p>Dosisanpassungen waren nicht erlaubt, klinisch indizierte Therapieunterbrechungen waren erlaubt</p>	<p><u>erlaubt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Methylprednisolon 1 g i. v./Tag für 3 bis 5 Tage oder Äquivalent bei Schub ▪ Dalfampridin: Fortsetzung in stabiler Dosis <p><u>nicht erlaubt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ab 30 Tage vor Screening (der MRT-Untersuchung): systemische Kortikosteroide, ausgenommen zur Behandlung bei Schub wie oben beschrieben ▪ immunosuppressive/chemotherapeutische Medikation (inkl. pflanzliche) oder Prozeduren, z. B.: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Cyclosporin, ▫ ab 6 Monate vor Randomisierung: Azathioprin, Methotrexat, ▫ ab 2 Jahre vor Randomisierung: Cyclophosphamid, Mitoxantron^a, ▫ zu jedem Zeitpunkt vor Randomisierung und im Studienverlauf: hämatopoetische Stammzelltransplantation ▪ monoklonale Antikörper, z. B.: <ul style="list-style-type: none"> ▫ zu jedem Zeitpunkt vor Randomisierung und im Studienverlauf: Alemtuzumab, ▫ ab 2 Monate vor Randomisierung: Natalizumab, ▫ ab 4 Monate vor Randomisierung: Daclizumab ▪ B-Zell-depletierende Wirkstoffe, z. B.: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Obinutuzumab, ▫ ab 2 Jahre vor Randomisierung: Rituximab, Ocrelizumab ▪ weitere immunmodulierende oder krankheitsmodifizierende Therapie, z. B.: <ul style="list-style-type: none"> ▫ IFN-β, Glatirameracetat, ▫ ab 1 Monat vor Randomisierung: Dimethylfumarat, ▫ ab 2 Monate vor Randomisierung: Fingolimod ▪ Leflunomid

Tabelle 51 Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich	Begleitbehandlung
Ponesimod vs. Teriflunomid			
OPTIMUM	<p>Ponesimod oral, 1-mal täglich (über 108 Wochen)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Titrationsphase: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Tag 1 und 2: 2 mg ▫ Tag 3 und 4: 3 mg ▫ Tag 5 und 6: 4 mg ▫ Tag 7: 5 mg ▫ Tag 8: 6 mg ▫ Tag 9: 7 mg ▫ Tag 10: 8 mg ▫ Tag 11: 9 mg ▫ Tag 12 bis 14: 10 mg <p>jeweils + Teriflunomid-Placebo, oral, 1-mal täglich</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ danach Erhaltungsphase (ab Tag 15): 20 mg <p>Therapieunterbrechungen waren erlaubt (aufgrund von Toxizitäten, diagnostischen oder therapeutischen Maßnahmen, Laborabnormalitäten oder aus administrativen Gründen)^b</p>	<p>Teriflunomid oral, 1-mal täglich (über 108 Wochen)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tag 1 bis 14: 14 mg <p>+ Ponesimod-Placebo, oral, 1-mal täglich</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ danach Erhaltungsphase (ab Tag 15): 14 mg <p>Therapieunterbrechungen waren erlaubt (aufgrund von Toxizitäten, diagnostischen oder therapeutischen Maßnahmen, Laborabnormalitäten oder aus administrativen Gründen)^b</p>	<p><u>erlaubt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dalfampridin, falls ≥ 90 Tage in stabiler Dosis vor Randomisierung ▪ Methylprednisolon 1 g/Tag, i. v. für 3 bis 5 Tage bei Schub, Prednison-Äquivalent ≤ 10 mg für kurzfristige Behandlung (≤ 2 Wochen/Zyklus mit anschließender Pause ≥ 8 Wochen) <p><u>nicht erlaubt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ab 30 Tage vor Randomisierung: ACTH, systemische Kortikosteroide (Methylprednisolon, soweit nicht nur kurzfristig zur Behandlung von Schüben eingesetzt), Dimethylfumarat ▪ ab 90 Tage vor Randomisierung: Plasmapherese, Zytapherese, i. v. Immunglobuline, experimentelle Therapien außer Biologika ▪ ab 180 Tage vor Randomisierung: Azathioprin, Methotrexat, Cyclophosphamid, Natalizumab, andere systemische Immunsuppressiva, experimentelle Biologika, die nicht lymphozyten-depletierend wirken (z. B. Daclizumab) ▪ ab 24 Monate vor Randomisierung: lymphozyten-depletierende Biologika (z. B. Rituximab, Ocrelizumab), Cladribin ▪ zu jedem Zeitpunkt vor Randomisierung und im Studienverlauf: Alemtuzumab, Mitoxantron, Leflunomid, Teriflunomid, Fingolimod, Ponesimod, andere experimentelle S1P-Modulatoren, Stammzelltransplantation ▪ andere krankheitsmodifizierende Therapien ▪ andere experimentelle Wirkstoffe, experimentelle therapeutische Verfahren zur Behandlung der multiplen Sklerose
Natalizumab		Es wurden keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien identifiziert.	
<p>a. Eine Behandlung mit Mitoxantron war zu keinem Zeitpunkt vor Randomisierung erlaubt, sofern entweder Kardiotoxizität nach Behandlung vorlag oder bei einer kumulativen Gesamtdosis von > 60 mg/m².</p> <p>b. Nach Unterbrechung der Behandlung von mehr als 3 Tagen erfolgte eine Re-Initiierung der Studienmedikation bzw. Up-Titration gemäß Protokollvorgaben.</p> <p>ACTH: adrenocorticotropes Hormon, EDSS: Expanded Disability Status Scala; IFN: Interferon; i. m.: intramuskulär; i. v.: intravenös; KG: Körpergewicht; MRI: Kernspintomographie; s. c.: subkutan; S1P1: Sphingosin-1-Phosphat Rezeptor 1; vs.: versus</p>			

Ein- und Ausschlusskriterien gemäß Studienplanung

Tabelle 52: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den eingeschlossenen Studien (mehrseitige Tabelle)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Studien mit IFN-β 1a im Vergleichsarm		
Alemtuzumab vs. IFN-β 1a		
CARE-MS II	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 2 Schübe (erste Episode oder Rückfall) in den letzten 2 Jahren, davon 1 Schub im letzten Jahr vor Studieneinschluss ▪ ≥ 1 Schub unter Behandlung mit IFN-β oder Glatirameracetat bei ≥ 6 Monaten Therapiedauer innerhalb 10 Jahre vor Studieneinschluss ▪ Bestehen der Erkrankung seit mindestens 10 Jahren vor Studieneinschluss^a ▪ MRT Läsionen: <ul style="list-style-type: none"> ▫ ≥ 9 T2 Läsionen von ≥ 3 mm oder ▫ 1 Gadolinium-anreichernde Läsion von ≥ 3 mm + ≥ 1 T2 Gehirnläsion oder ▫ 1 Rückenmarkläsion + ≥ 1 T2 Gehirnläsion ▪ EDSS 0–5,0 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ progressive MS ▪ Vorbehandlung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Alemtuzumab ▫ Natalizumab, MTX, Azathioprin, oder Cyclosporine innerhalb von 6 Monaten vor Studieneinschluss ▫ Immunsuppressiva oder zytotoxische Therapie (z. B. Mitoxantron, Cyclophosphamid, Cladribin, Rituximab)

Tabelle 52: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den eingeschlossenen Studien (mehreseitige Tabelle)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Ocrelizumab vs. IFN-β 1a		
OPERA I, OPERA II	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 2 Schübe in den letzten 2 Jahren oder ≥ 1 Schub im letzten Jahr vor Studieneinschluss aber kein Schub innerhalb von 30 Tagen vor Studieneinschluss ▪ neurologisch stabil innerhalb von 30 Tagen vor Studieneinschluss und innerhalb von 30 Tagen vor Randomisierung ▪ MRT Läsionen ▪ EDSS 0–5,5 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ primäre progressive MS ▪ Erkrankungsdauer ≥ 10 Jahre bei EDSS ≤ 2,0 zum Studieneinschluss ▪ Vorbehandlung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Dalfampridin (außer bei stabiler Dosierung ≥ 30 Tage vor Studieneinschluss) ▫ B-Zellen gerichtete Behandlung (z. B. Rituximab, Ocrelizumab, Atacicept, Belimumab oder Ofatumumab) ▫ systemische Kortikosteroide innerhalb von 4 Wochen vor Studieneinschluss und zwischen Studieneinschluss und Randomisierung ▫ Alemtuzumab, anti-CD4, Cladribin, Mitoxantron, Daclizumab, Teriflunomid, Laquinimod ▫ Ganzkörperbestrahlung oder Knochenmarktransplantation ▫ Cyclophosphamid, Azathioprin, Mycophenolat mofetil, Cyclosporin, MTX oder Natalizumab innerhalb von 24 Monaten vor Studieneinschluss (Natalizumab erlaubt bei Behandlungsdauer < 1 Jahr) ▫ Fingolimod oder andere Sphingosin-1-Phosphate (S1P) Rezeptormodulatoren innerhalb von 24 Wochen vor Studieneinschluss ▫ Dimethylfumarat innerhalb von 24 Wochen vor Studieneinschluss^b ▫ i. v. Immunoglobuline innerhalb von 12 Wochen vor Randomisierung ▫ suboptimales Therapieansprechen auf IFN-β 1a oder Abbruch der IFN-β 1a-Behandlung wegen Unverträglichkeit oder Toxizität, sofern diese vermutlich wiederholt auftreten würde ▫ Behandlung mit IFN, Glatirameracetat, Plasmapherese oder anderen immunmodulatorischen Behandlungen innerhalb von 4 Wochen vor Randomisierung (mit Amendment 3 vom 15.06.2012 gestrichen)

Tabelle 52: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den eingeschlossenen Studien (mehrseitige Tabelle)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Ozanimod vs. IFN-β 1a		
RADIANCE B	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 1 Schub innerhalb von 12 Monaten vor Screening oder ▪ ≥ 1 Schub innerhalb von 24 Monaten vor Screening und ≥ 1 Gd+-Läsion innerhalb von 12 Monaten vor Randomisierung ▪ EDSS 0-5,0 ▪ kein Schub innerhalb von 30 Tagen vor Screening und bis Randomisierung, dazu klinisch stabil 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PPMS ▪ Erkrankungsdauer > 15 Jahre bei EDSS ≤ 2,0 ▪ Inkompatibilität mit IFN-β1a (z. B. wegen geringer Verträglichkeit, Leber- oder anderer Toxizität, Unverträglichkeit oder Toxizität die bei Wiederaufnahme der Therapie wiederkehrt) ▪ Vorbehandlung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ krankheitsmodifizierende Therapien wie Glatirameracetat, Interferone ab Einwilligung zur Studienteilnahme ▫ Lymphozytendepletion (z. B. Alemtuzumab, anti-CD4, Cladribin, Rituximab, Ocrelizumab, Cyclophosphamid, Mitoxantron, Ganzkörperbestrahlung, Knochenmarkstransplantation) ▫ Immunsuppressiva (z. B. Azathioprin, Cyclosporin, Methotrexat, Mycophenolat) innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung ▫ systemische Kortikosteroide oder ACTH innerhalb von 30 Tagen vor Screening ▫ Natalizumab, Fingolimod und andere S1PR1-Antagonisten ▫ i. v. Immunglobulin, Plasmapherese innerhalb von 3 Monaten vor Randomisierung ▫ andere krankheitsmodifizierende Therapien (Dimethylfumarat, Teriflunomid, Daclizumab, Laquinimod) innerhalb von 3 Monaten vor Randomisierung

Tabelle 52: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den eingeschlossenen Studien (mehrseitige Tabelle)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Placebokontrollierte Studien		
Cladribin vs. Placebo		
CLARITY	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 1 Schub im letzten Jahr vor Randomisierung ▪ klinisch stabil (kein Schub innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung) ▪ MRT Läsionen, ab Amendment 3 vom 29.07.2005 gemäß Fazekas Kriterien ▪ EDSS 0–5,5 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ progressive MS (CIS war bis Amendment 3 vom 29.07.2005 Ausschlusskriterium) ▪ Vorbehandlung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ DMD innerhalb von 3 Monaten vor Randomisierung ▫ mangelnde Wirksamkeit unter ≥ 2 DMDs ▫ Cladribin, Mitoxantron, Alemtuzumab, Cyclophosphamid, Azathioprin, MTX oder Natalizumab ▫ totale Lymphdrüsenbestrahlung oder myelosuppressive Therapie ▫ Zytokin- oder Antizytokintherapie, i. v. Immunglobuline oder Plasmapherese innerhalb von 3 Monaten vor Randomisierung ▫ orale oder systemische Kortikosteroide oder ACTH innerhalb von 1 Monat vor Randomisierung

Tabelle 52: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den eingeschlossenen Studien (mehreseitige Tabelle)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Dimethylfumarat vs. Placebo		
CONFIRM	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 1 Schub im letzten Jahr vor Randomisierung oder ▪ ≥ 1 Gadolinium-anreichernde Läsion in den letzten 6 Wochen vor Randomisierung ▪ EDSS 0–5,0 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ progressive MS mit andauernder Verschlechterung über ≥ 3 Monaten ▪ Schub innerhalb von 50 Tagen vor Randomisierung und / oder keine Erholung von einem vorherigen Schub ▪ Vorbehandlung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Dimethylfumarat oder Glatirameracetat ▫ Cladribin ▫ monokonale Antikörper (Ausnahme: Natalizumab, das bis 6 Monate vor Randomisierung gegeben werden durfte) ▫ Mitoxantron, Cyclophosphamid innerhalb von 1 Jahr vor Studieneinschluss ▫ IFN-α oder IFN-β innerhalb von 3 Monaten vor Randomisierung ▫ Cyclosporin, Azathioprin, MTX, Mycophenolat mofetil, i. v. Immunglobuline innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung ▫ Plasmapherese oder Cytapherese innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung ▫ i. v. oder orale Kortikosteroide (einschließlich Wirkstoffe, die über den Kortikosteroidmechanismus eingreifen) innerhalb von 50 Tagen vor Randomisierung

Tabelle 52: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den eingeschlossenen Studien (mehrseitige Tabelle)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Dimethylfumarat vs. Placebo		
DEFINE	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 1 Schub im letzten Jahr vor Randomisierung ▪ MS-typische MRT Läsionen innerhalb von 6 Wochen vor Randomisierung ▪ EDSS 0–5,0 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ progressive MS mit andauernder Verschlechterung über ≥ 3 Monaten ▪ Schub ≤ 50 Tage vor Randomisierung und / oder keine Erholung von einem vorherigen Schub ▪ Vorbehandlung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Dimethylfumarat ▫ Cladribin ▫ monokonale Antikörper (Ausnahme: Natalizumab) ▫ Mitoxantron, Cyclophosphamid innerhalb von 1 Jahr vor Randomisierung ▫ Natalizumab, MTX, Azathioprin, Mycophenolate mofetil, IV Immunglobuline oder Cyclosporine innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung ▫ Glatirameracetat (s. c. oder oral) oder IFN-α oder IFN-β ≤ 3 Monate vor Randomisierung ▫ i. v. oder orale Kortikosteroide (einschließlich Wirkstoffe, die über den Kortikosteroidmechanismus eingreifen) innerhalb von 50 Tage vor Randomisierung ▫ totale Lymphdrüsenbestrahlung ▫ Plasmapherese oder Cytapherese innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung

Tabelle 52: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den eingeschlossenen Studien (mehreseitige Tabelle)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Fingolimod vs. Placebo		
FREEDOMS	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 1 Schub im letzten Jahr oder ≥ 2 Schübe in den letzten 2 Jahren vor Randomisierung ▪ klinisch stabil (keine Schubevidenz ≤ 30 Tage vor Randomisierung) ▪ EDSS 0–5,5 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ andere MS Form als RRMS ▪ Vorbehandlung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ totale Lymphdrüsenbestrahlung oder Knochenmarktransplantation ▫ systemische Kortikosteroide oder ACTH innerhalb von 1 Monat vor Randomisierung ▫ Immunsuppressiva (z. B. Azathioprin oder MTX) innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung ▫ Immunglobuline, monoklonale Antikörper (einschließlich Natalizumab) innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung ▫ IFN-β oder Glatirameracetat innerhalb von 3 Monaten vor Randomisierung ▫ Cladribin, Cyclophosphamid oder Mitoxantron
FREEDOMS II	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 1 Schub im letzten Jahr oder ≥ 2 Schübe in den letzten 2 Jahren vor Randomisierung ▪ klinisch stabil (keine Schubevidenz ≤ 30 Tage vor Randomisierung) ▪ EDSS 0–5,5 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ andere MS Form als RRMS ▪ Vorbehandlung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ totale Lymphdrüsenbestrahlung oder Knochenmarktransplantation ▫ systemische Kortikosteroide oder ACTH innerhalb von 1 Monat vor Randomisierung ▫ Immunsuppressiva (z. B. Azathioprin oder MTX) innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung ▫ Immunglobuline, monoklonale Antikörper (einschließlich Natalizumab) innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung ▫ IFN-β oder Glatirameracetat ≤ 3 Monate vor Randomisierung ▫ Cladribin, Cyclophosphamid oder Mitoxantron

Tabelle 52: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den eingeschlossenen Studien (mehreseitige Tabelle)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Teriflunomid vs. Placebo		
TEM SO	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 1 Schub im letzten Jahr (ab Amendment 2 vom 26.07.2005) oder ≥ 2 Schübe in den letzten 2 Jahren vor Studieneinschluss ▪ kein Schub innerhalb von 60 Tagen vor Randomisierung ▪ klinisch stabil innerhalb von 4 Wochen vor Randomisierung ▪ EDSS-Score 0–5,5 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Vorbehandlung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ ACTH oder systemische Kortikosteroide innerhalb von 4 Wochen vor Randomisierung ▫ Cladribin, Mitoxantron oder andere Immunsuppressiva (z. B. Azathioprin, Cyclophosphamid, Cyclosporin, MTX, oder Mykophenolat^c) ▫ IFN oder Zytokintherapie innerhalb von 4 Monaten vor Studieneinschluss^d ▫ Glatirameracetat innerhalb von 4 Monaten vor Studieneinschluss ▫ i. v. Immunglobuline innerhalb von 6 Monaten vor Studieneinschluss ▫ Leflunomid ▫ Natalizumab^e
TOWER	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 1 Schub im letzten Jahr oder ≥ 2 Schübe in den letzten 2 Jahren vor Randomisierung ▪ EDSS-Score 0–5,5 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Schub ≤ 30 Tage vor Randomisierung ▪ Vorbehandlung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ ACTH oder systemische Kortikosteroide innerhalb von 2 Wochen vor Randomisierung ▫ Zytokintherapie, Glatirameracetat oder i. v. Immunglobuline innerhalb von 3 Monaten vor Randomisierung ▫ Natalizumab, Cladribin, Mitoxantron, oder andere Immunsuppressiva (z. B. Azathioprin, Cyclophosphamid, Cyclosporin, MTX, oder Mycophenolat) ▫ Leflunomid ▫ IFN innerhalb von 3 Monaten vor Randomisierung

Tabelle 52: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den eingeschlossenen Studien (mehreseitige Tabelle)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Direktvergleiche		
Ofatumumab vs. Teriflunomid		
ASCLEPIOS I, ASCLEPIOS II	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 1 Schub innerhalb 1 Jahr vor Screening oder 2 Schübe innerhalb 2 Jahren vor Screening oder Gd+-Läsionsaktivität im MRT im Jahr vor Randomisierung ▪ EDSS 0-5,5 ▪ neurologisch stabil innerhalb von 1 Monat vor Randomisierung 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PPMS oder SPMS ohne Krankheitsaktivität ▪ Neuromyelitis Optica ▪ Erkrankungsdauer > 10 Jahre bei EDSS ≤ 2,0 ▪ Vorbehandlung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ systemische Kortikosteroide, adrenocorticotropisches Hormon (30 Tage vor Screening) ▫ Dimethylfumarat (1 Monat vor Randomisierung) ▫ i. v. Immunglobulin, Fingolimod, Natalizumab (2 Monate vor Randomisierung) ▫ Daclizumab (4 Monate vor Randomisierung) ▫ Teriflunomid (3,5 Monate vor Randomisierung, soweit keine beschleunigte Elimination (AEP) durchgeführt wurde) ▫ milde oder moderate immunsuppressive Medikation (z. B.: Azathioprin, Methotrexat), 6 Monate vor Randomisierung ▫ hochgradig immunsuppressive Medikation (Mitoxantron, Cyclophosphamid, Cladribin), gegen B-Zellen gerichtete Therapien (Rituximab, Ocrelizumab), Laquinimod innerhalb von 2 Jahren vor Randomisierung ▫ Mitoxantron (bei nachgeiesener Kardiotoxizität) Alemtuzumab, Lymphknotenbestrahlung, Knochenmarkstransplantation, andere starke Immunsuppressiva, Ofatumumab, Teriflunomid (bei Therapieabbruch wegen mangelnder Wirksamkeit oder Sicherheit): jederzeit

Tabelle 52: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den eingeschlossenen Studien (mehrseitige Tabelle)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Ponesimod vs. Teriflunomid		
OPTIMUM	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 1 Schub innerhalb von 12 Monaten bis 1 Monat vor Studienbeginn, oder ≥ 2 Schübe innerhalb von 2 Jahren vor Studienbeginn oder ≥ 1 Gd+-Läsion innerhalb von 6 Monaten vor Studienbeginn ▪ EDSS 0-5,5 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PPMS oder SPMS mit Schüben (progressive-relapsing) ▪ Vorbehandlung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ ≤ 7 Tage vor Randomisierung: Interferone, Glatirameracetat ▫ ≤ 15 Tage vor Randomisierung: Betablocker, Diltiazem, Verapamil, Digoxin oder andere Antiarrhythmika, systemische Therapien zur Senkung der Herzfrequenz oder Colestyramin oder Aktivkohle ▫ ≤ 30 Tage vor Randomisierung: ACTH, systemische Kortikosteroide, Dimethylfumarat ▫ ≤ 90 Tage vor Randomisierung: Plasmapherese, Zytapherese, Immunglobuline (i. v.), experimentelle Therapien außer Biologika ▫ ≤ 180 Tage vor Randomisierung: Azathioprin, Methotrexat, Cyclophosphamid, Natalizumab, andere systemische Immunsuppressiva, experimentelle Biologika, die nicht lymphozyten-depletierend wirken (z. B. Daclizumab) ▫ ≤ 24 Monate vor Randomisierung: lymphozyten-depletierende Biologika (z. B. Rituximab, Ocrelizumab), Cladribin ▫ Zu jedem Zeitpunkt vor Randomisierung: Alemtuzumab, Mitoxantron, Leflunomid, Teriflunomid, Fingolimod, Ponesimod, andere experimentelle S1P-Modulatoren, Stammzelltransplantation ▫ Bestrahlung des lymphatischen Gewebes
Natalizumab	Es wurden keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien identifiziert.	

Tabelle 52: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den eingeschlossenen Studien (mehrseitige Tabelle)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
	<p>a. bis Amendment 1 vom 03.07.2008 waren es 5 Jahre</p> <p>b. Vorbehandlung mit Dimethylfumarat war vor Amendment 3 vom 15.06.2012 vollständig verboten</p> <p>c. Mit Amendment 3 vom 12.05.2006 hinzugefügt.</p> <p>d. Mit Amendment 1 vom 06.10.2004 von 6 Monate auf 4 Monate verkürzt.</p> <p>e. Mit Amendment 2 vom 26.07.2005 hinzugefügt.</p> <p>ACTH: adrenocorticotropes Hormon; DMD: krankheitsmodifizierender Wirkstoff; EDSS: Expanded Disability Status Scale; IFN: Interferon; Gd+: gadoliniumanreichernd; MS: multiple Sklerose; i. v.: intravenös; MRT: Magnetresonanztomographie; MTX: Methotrexat; PPMS: primär progrediente multiple Sklerose; RMS: schubförmige multiple Sklerose; RRMS: schubförmig-remittierende multiple Sklerose; SPMS: sekundär progrediente multiple Sklerose; S1P: Sphingosin-1-Phosphat; vs.: versus</p>	

Charakterisierung der relevanten Teilpopulationen der eingeschlossenen Studien

Tabelle 53: Charakterisierung der relevanten Teilpopulationen einschließlich Therapie- und Studienabbruch (mehrsseitige Tabelle)

Vergleich Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	Region n (%)		Vorbehandlung n (%)				Therapie- abbruch n (%)	Studien- abbruch n (%)
				OECD	nicht- OECD	IFN-β 1a	IFN-β 1b	Glatiramer- acetat	andere DMT ^a		
Studien mit IFN-β 1a im Vergleichsarm											
Alemtuzumab vs. IFN-β 1a											
CARE-MS II											
Alemtuzumab	363	35 (9)	65 / 35	283 (78)	80 (22)	155 (43)	99 (27)	85 (23)	k. A. ^b	k. A.	13 (4)
IFN-β 1a	199	36 (9)	66 / 34	160 (80)	39 (20)	87 (44)	48 (24)	53 (27)	k. A. ^b	k. A.	44 (22)
Ocrelizumab vs. IFN-β 1a											
OPERA I				Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.							
OPERA II				Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.							
Ozanimod vs. IFN-β 1a											
RADIANCE B											
Ozanimod	17	36 (9)	77 / 24	k. A.	k. A.	3 (18)	11 (65)	6 (35)	0 (0) ^c	2 (12) ^d	2 (12) ^d
IFN-β 1a	17	33 (7)	71 / 29	k. A.	k. A.	5 (29)	9 (53)	2 (12)	1 (6) ^c	2 (12) ^d	2 (12) ^d
Placebokontrollierte Studien											
Cladribin vs. Placebo											
CLARITY											
Cladribin	13	32 (5)	62 / 38	7 (54)	6 (46)	8 (62) ^e	4 (31) ^e	1 (8) ^e	k. A.	k. A.	4 (31)
Placebo	17	34 (7)	82 / 18	12 (71)	5 (29)	11 (65) ^e	5 (29) ^e	1 (6) ^e	k. A.	k. A.	3 (18)
Dimethylfumarat vs. Placebo											
CONFIRM				Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.							
DEFINE				Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.							

Tabelle 53: Charakterisierung der relevanten Teilpopulationen einschließlich Therapie- und Studienabbruch (mehrseitige Tabelle)

Vergleich Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	Region n (%)		Vorbehandlung n (%)				Therapie- abbruch n (%)	Studien- abbruch n (%)	
				OECD	nicht- OECD	IFN-β 1a	IFN-β 1b	Glatiramer- acetat	andere DMT ^a			
Fingolimod vs. Placebo												
FREEDOMS												
Fingolimod	34	38 (10)	74 / 27	33 (97)	1 (3)	22 (65)	6 (18)	6 (18)	0 (0)	9 (27)	7 (21)	
Placebo	28	39 (8)	79 / 21	27 (96)	1 (4)	16 (57)	6 (21)	6 (21)	0 (0)	10 (36)	8 (29)	
FREEDOMS II												
Fingolimod	75	41 (8)	79 / 21	75 (100)	0 (0)	40 (53)	14 (19)	26 (35)	0 (0)	24 (32)	17 (23)	
Placebo	69	42 (7)	73 / 28	69 (100)	0 (0)	33 (48)	11 (16)	29 (42)	3 (4) ^f	21 (30)	15 (22)	
Teriflunomid vs. Placebo												
TEMPO												
Teriflunomid	39	38 (7)	72 / 28	37 (95)	2 (5)	29 (74)	6 (15)	5 (13)	k. A.	k. A.	12 (31)	
Placebo	32	37 (9)	84 / 16	30 (94)	2 (6)	21 (66)	3 (9)	7 (22)	k. A.	k. A.	19 (59)	
TOWER												
Teriflunomid	66	39 (10)	73 / 27	61 (92)	5 (8)	37 (56)	15 (23)	18 (27)	k. A.	k. A.	24 (36)	
Placebo	68	37 (10)	72 / 28	58 (85)	10 (15)	29 (43)	15 (22)	26 (38)	k. A.	k. A.	14 (21)	
Direktvergleiche												
Ofatumumab vs. Teriflunomid												
ASCLEPIOS I												
Ofatumumab	121	39 (8)	64 / 36	88 (73)	33 (27)	29 (24)	17 (14)	39 (32)	39 (32)	k. A.	14 (12)	
Teriflunomid	122	38 (10)	67 / 33	90 (74)	32 (26)	32 (26)	18 (15)	35 (29)	44 (36)	k. A.	22 (18)	
ASCLEPIOS II												
Ofatumumab	135	38 (9)	67 / 33	83 (62)	52 (39)	36 (27)	27 (20)	45 (33)	40 (30)	k. A.	18 (13)	
Teriflunomid	147	39 (9)	73 / 27	99 (67)	48 (33)	41 (28)	18 (12)	44 (30)	58 (40)	k. A.	36 (25)	

Tabelle 53: Charakterisierung der relevanten Teilpopulationen einschließlich Therapie- und Studienabbruch (mehrsseitige Tabelle)

Vergleich Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	Region n (%)		Vorbehandlung n (%)				Therapie- abbruch n (%)	Studien- abbruch n (%)
				OECD	nicht- OECD	IFN-β 1a	IFN-β 1b	Glatiramer- acetat	andere DMT ^a		
Ponesimod vs. Teriflunomid											
OPTIMUM											
Ponesimod	33	36 (9)	61 / 39	19 (58)	14 (42)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	8 (24)
Teriflunomid	45	37 (9)	58 / 42	28 (62)	17 (38)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	9 (20)
Natalizumab Es wurden keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien identifiziert.											
a. Alemtuzumab, Cladribin, Dimethylfumarat, Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab, Ofatumumab, Ozanimod, Ponesimod, Teriflunomid											
b. weitere andere Wirkstoffe mit Anteil jeweils < 1%											
c. Teriflunomid											
d. eigene Berechnung											
e. ohne Angabe des Erhebungszeitraums vor Studienbeginn											
f. Natalizumab											
DMT: krankheitsmodifizierende Therapie; IFN: Interferon; m: männlich; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; OECD: Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung; SD: Standardabweichung; vs.: versus; w: weiblich											

Tabelle 54: Krankheitsspezifische Merkmale der relevanten Teilpopulationen zu Studienbeginn (mehrsseitige Tabelle)

Vergleich Studie Gruppe	N	EDSS zu Studienbeginn MW (SD)	Zeit seit MS- Diagnose [Jahre] MW (SD)	Anzahl Schübe vor Studienbeginn Median [Q1; Q3] bzw. (Min; Max)		Anzahl Läsionen zu Studienbeginn Median [Q1; Q3] bzw. (Min; Max)		
				innerhalb 1 Jahres	innerhalb von 2 Jahren	T1 Gd+	T1 Hypointense	T2
Studien mit IFN-β 1a im Vergleichsarm								
Alemtuzumab vs. IFN-β 1a								
CARE-MS II								
Alemtuzumab	363	2,6 (1,2)	4,3 (2,6)	2,0 (0; 5)	2,0 (1; 9)	0 (0; 36)	k. A.	k. A.
IFN-β 1a	199	2,7 (1,2)	4,4 (2,7)	1,0 (0; 5)	2,0 (1; 7)	0 (0; 41)	k. A.	k. A.
Ocrelizumab vs. IFN-β 1a								
OPERA I			Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.					
OPERA II			Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.					
Ozanimod vs. IFN-β 1a								
RADIANCE B								
Ozanimod	17	2,6 (1,2)	5,8 (4,0)	1,0 (0,0; 2,0)	2,0 (1,0; 4,0)	2 (1; 13)	k. A.	59 (36; 183)
IFN-β 1a	17	2,6 (1,1)	5,9 (4,2)	1,0 (0,0; 3,0)	2,0 (1,0; 4,0)	2 (1; 22)	k. A.	53 (33; 145)
Placebokontrollierte Studien								
Cladribin vs. Placebo								
CLARITY								
Cladribin	13	3,0 (1,7)	7,2 (4,4)	2,0 [1,0; 2,0]	k. A.	1 [1; 2]	4 [2; 7]	26 [20; 32]
Placebo	17	2,7 (1,2)	8,3 (4,2)	1,0 [1,0; 2,0]	k. A.	2 [1; 3]	3 [2; 8]	36 [20; 45]
Dimethylfumarat vs. Placebo								
CONFIRM			Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.					
DEFINE			Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.					

Tabelle 54: Krankheitsspezifische Merkmale der relevanten Teilpopulationen zu Studienbeginn (mehreseitige Tabelle)

Vergleich Studie Gruppe	N	EDSS zu Studienbeginn MW (SD)	Zeit seit MS- Diagnose [Jahre] MW (SD)	Anzahl Schübe vor Studienbeginn Median [Q1; Q3] bzw. (Min; Max)		Anzahl Läsionen zu Studienbeginn Median [Q1; Q3] bzw. (Min; Max)		
				innerhalb 1 Jahres	innerhalb von 2 Jahren	T1 Gd+	T1 Hypointense	T2
Fingolimod vs. Placebo								
FREEDOMS								
Fingolimod	34	2,6 (1,0)	7,4 (6,3)	1,0 [1,0; 1,0]	2,0 [1,0; 3,0]	0 [0; 1]	k. A.	k. A.
Placebo	28	3,1 (1,8)	6,4 (4,6)	1,0 [1,0; 1,0]	2,0 [1,0; 3,0]	0 [0; 2]	k. A.	k. A.
FREEDOMS II								
Fingolimod	75	2,7 (1,3)	7,0 (6,0)	1,0 [1,0; 2,0]	2,0 [1,0; 3,0]	0 [0; 1]	k. A.	k. A.
Placebo	69	2,7 (1,3)	8,1 (6,7)	1,0 [1,0; 2,0]	2,0 [1,5; 3,0]	0 [0; 1]	k. A.	k. A.
Teriflunomid vs. Placebo								
TEMPO								
Teriflunomid	39	2,7 (1,2)	8,4 (5,9)	1,0 (0; 4)	2,0 (1; 6)	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo	32	2,6 (1,3)	7,3 (5,4)	1,0 (0; 3)	2,0 (1; 7)	k. A.	k. A.	k. A.
TOWER								
Teriflunomid	66	2,9 (1,4)	7,4 (6,2)	1,0 (0; 4)	2,0 (1; 6)	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo	68	2,8 (1,4)	6,4 (5,1)	1,0 (0; 4)	2,0 (1;7)	k. A.	k. A.	k. A.
Direktvergleiche								
Ofatumumab vs. Teriflunomid								
ASCLEPIOS I								
Ofatumumab	121	3,2 (1,3)	7,4 (5,5)	1,0 [1,0; 2,0]	1,0 [0,0; 2,0] ^a	0 [0; 1]	k. A.	k. A.
Teriflunomid	122	3,1 (1,3)	7,5 (5,8)	1,0 [1,0; 2,0]	1,0 [0,0; 2,0] ^a	0 [0; 1]	k. A.	k. A.
ASCLEPIOS II								
Ofatumumab	135	3,1 (1,2)	7,4 (6,5)	1,0 [1,0; 2,0]	1,0 [0,0; 2,0] ^a	0 [0; 1]	k. A.	k. A.
Teriflunomid	147	3,1 (1,3)	7,4 (6,3)	1,0 [1,0; 2,0]	1,0 [0,0; 2,0] ^a	0 [0; 1]	k. A.	k. A.

Tabelle 54: Krankheitsspezifische Merkmale der relevanten Teilpopulationen zu Studienbeginn (mehreseitige Tabelle)

Vergleich Studie Gruppe	N	EDSS zu Studienbeginn MW (SD)	Zeit seit MS- Diagnose [Jahre] MW (SD)	Anzahl Schübe vor Studienbeginn Median [Q1; Q3] bzw. (Min; Max)		Anzahl Läsionen zu Studienbeginn Median [Q1; Q3] bzw. (Min; Max)		
				innerhalb 1 Jahres	innerhalb von 2 Jahren	T1 Gd+	T1 Hypointense	T2
Ponesimod vs. Teriflunomid								
OPTIMUM								
Ponesimod	33	2,68 (1,0)	6,32 (4,7)	1,0 [1,0; 1,0]	2,0 [1,0; 3,0]	1 [1; 5]	k. A.	k. A. (Anzahl Pat. mit Läsionen [n %]): < 9: 0 (0) ≥ 9: 33 (100))
Teriflunomid	45	3,03 (1,2)	9,39 (6,8)	1,0 [1,0; 1,0]	1,0 [1,0; 2,0]	2 [1; 4]	k. A.	k. A. (Anzahl Pat. mit Läsionen [n %]): < 9: 1 (2) ≥ 9: 44 (98))
Natalizumab Es wurden keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien identifiziert.								
a. bezogen auf den Zeitraum 12 bis 24 Monate vor dem Screening								
EDSS: Expanded Disability Status Scale; Gd+: Gadolinium-anreichernde T1-Läsion; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; MS: multiple Sklerose; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; Pat.: Patientinnen und Patienten; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; SD: Standardabweichung; vs.: versus								

A9.2 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial

Tabelle 55 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial für die eingeschlossenen Studien.

Tabelle 55: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial

Vergleich Wirkstoffe Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktüber- greifendes Verzerrungspotenzial
			Patientin oder Patient	Behandelnde Personen			
Studien mit IFN-β 1a im Vergleichsarm							
Alemtuzumab vs. IFN-β 1a							
CARE-MS II	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
Ozanimod vs. IFN-β 1a							
RADIANCE B	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Ocrelizumab vs. IFN-β 1a							
OPERA I	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.						
OPERA II	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.						
Placebokontrollierte Studien							
Cladribin vs. Placebo							
CLARITY	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Dimethylfumarat vs. Placebo							
CONFIRM	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.						
DEFINE	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.						
Fingolimod vs. Placebo							
FREEDOMS	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
FREEDOMS II	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Teriflunomid vs. Placebo							
TEMPO	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
TOWER	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Direktvergleiche							
Ofatumumab vs. Teriflunomid							
ASCLEPIOS I	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
ASCLEPIOS II	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Ponesimod vs. Teriflunomid							
OPTIMUM	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Natalizumab Es wurden keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien identifiziert.							
IFN: Interferon; vs.: versus							

A9.3 Darstellung von Ergebnissen auf Ebene der Einzelstudien

A9.3.1 Angaben zum Studienverlauf (endpunktübergreifend)

Tabelle 56 und Tabelle 57 zeigen die Behandlungsdauer und die Beobachtungsdauer der Patientinnen und Patienten in den relevanten Teilpopulationen der eingeschlossenen Studien.

Tabelle 56: Angaben zum Studienverlauf – Behandlungsdauer in Monaten

Vergleich Wirkstoffe Studie	Behandlungsdauer [Monate]					
	Intervention			Vergleich		
	N	Median [Q1; Q3] bzw. (Min; Max)	Mittelwert (SD)	N	Median [Q1; Q3]	Mittelwert (SD)
Studien mit IFN-β 1a im Vergleichsarm						
Alemtuzumab vs. IFN-β 1a						
CARE-MS II	357	24,2 [24,0; 24,4]	24,1 (1,3)	176	24,1 [23,9; 24,4]	22,6 (4,9)
Ocrelizumab vs. IFN-β 1a						
OPERA I	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.					
OPERA II	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.					
Ozanimod vs. IFN-β 1a						
RADIANCE B	17	24,0 [23,9; 24,1]	22,7 (3,93)	17	24,0 [23,9; 24,0]	23,5 (1,58)
Placebokontrollierte Studien						
Cladribin vs. Placebo						
CLARITY	13	11,9 [11,9; 12,0]	10,6 (3,4)	17	11,9 [11,9; 12,0]	10,4 (3,5)
Dimethylfumarat vs. Placebo						
CONFIRM	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.					
DEFINE	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.					
Fingolimod vs. Placebo						
FREEDOMS	34	23,9 [23,0; 24,2]	21,2 (5,9)	28	23,7 [12,2; 24,0]	19,0 (7,7)
FREEDOMS II	75	23,7 [17,1; 24,1]	19,6 (7,5)	69	23,9 [17,0; 24,2]	19,6 (7,8)
Teriflunomid vs. Placebo						
TEMSO	39	25,0 [10,1; 25,0]	19,1 (9,5)	32	16,8 [6,7; 25,0]	16,1 (9,3)
TOWER	66	19,6 [9,4; 25,0]	16,9 (8,5)	68	22,3 [16,5; 25,0]	19,6 (6,5)
Direktvergleiche						
Ofatumumab vs. Teriflunomid						
ASCLEPIOS I	121	19,3 [2,8; 27,9]	18,8 (5,7)	122	18,9 [1,6; 27,9]	18,2 (5,9)
ASCLEPIOS II	135	19,3 [0,2; 27,7]	18,5 (5,7)	147	18,8 [0,5; 27,8]	17,5 (6,6)
Ponesimod vs. Teriflunomid						
OPTIMUM	33	24,8 [24,6; 25,0]	21,2 (7,4)	45	24,8 [24,6; 25,0]	21,9 (6,5)
Natalizumab Es wurden keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien identifiziert.						
k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus						

Tabelle 57: Angaben zum Studienverlauf – endpunktübergreifende Beobachtungsdauer in Monaten

Vergleich Wirkstoffe Studie	Beobachtungsdauer [Monate]					
	Intervention			Vergleich		
	N	Median [Q1; Q3] bzw. (Min; Max)	Mittelwert (SD)	N	Median [Q1; Q3] bzw. (Min; Max)	Mittelwert (SD)
Studien mit IFN-β 1a im Vergleichsarm						
Alemtuzumab vs. IFN-β 1a						
CARE-MS II	363	24,5 [24,3; 24,7]	24,0 (3,3)	199	24,3 [23,9; 24,6]	20,2 (8,6)
Ocrelizumab vs. IFN-β 1a						
OPERA I	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.					
OPERA II	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.					
Ozanimod vs. IFN-β 1a						
RADIANCE B	17	24,0 [24,0; 24,1]	23,0 (3,07)	17	24,0 [23,9; 24,0]	23,6 (1,58)
Placebokontrollierte Studien						
Cladribin vs. Placebo						
CLARITY	13	21,9 [19,8; 21,9]	18,9 (5,7)	17	21,9 [21,8; 21,9]	19,9 (4,8)
Dimethylfumarat vs. Placebo						
CONFIRM	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.					
DEFINE	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.					
Fingolimod vs. Placebo						
FREEDOMS	34	23,9 [23,6; 24,3]	22,9 (4,2)	28	23,9 [23,0; 24,2]	21,0 (6,5)
FREEDOMS II	75	24,0 [23,3; 24,5]	21,4 (6,6)	69	24,1 [23,6; 24,3]	21,3 (6,7)
Teriflunomid vs. Placebo						
TEMSO	39	25,0 [11,4; 25,0]	19,3 (9,2)	32	17,4 [6,8; 25,0]	16,3 (9,2)
TOWER	66	19,6 [9,4; 25,0]	16,9 (8,5)	68	22,3 [16,5; 25,0]	19,6 (6,5)
Direktvergleiche						
Ofatumumab vs. Teriflunomid						
ASCLEPIOS I	121	19,7 [5,9; 28,6]	20,0 (4,8)	122	19,4 [3,7; 28,2]	19,3 (5,1)
ASCLEPIOS II	135	19,4 [0,5; 27,7]	19,8 (4,9)	147	19,3 [2,0; 28,7]	18,5 (6,1)
Ponesimod vs. Teriflunomid						
OPTIMUM ^a	33	25,7 [25,1; 25,4]	22,8 (6,5)	45	25,6 [25,3; 25,4]	24,0 (4,8)
Natalizumab Es wurden keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien identifiziert.						
a. Es wurden ausschließlich endpunktspezifische Angaben übermittelt. Dargestellt sind die Daten zum Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate).						
k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus						

A9.3.2 Gesamtmortalität

A9.3.2.1 Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial

Da für den Endpunkt Gesamtmortalität ein Vergleich der Eskalationstherapien nicht sinnvoll ist, wird auf die Bewertung des Verzerrungspotenzials verzichtet.

A9.3.2.2 Ergebnisse aus Einzelstudien

Tabelle 58: Ergebnisse – Gesamtmortalität (mehrsseitige Tabelle)

Vergleich Wirkstoffe Studie (Auswertungs- zeitpunkt)	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich				
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen	RR	[95 %-KI]	p-Wert		
		n	%	n				%	
Studien mit IFN-β 1a im Vergleichsarm									
Alemtuzumab vs. IFN-β 1a									
CARE-MS II (Monat 24)	363	2	0,6	176	0	0	n. b.	n. b.	n. b.
Ocrelizumab vs. IFN-β 1a									
OPERA I	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.								
OPERA II	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.								
Ozanimod vs. IFN-β 1a									
RADIANCE B ^a (Monat 24)	17	0	0	17	0	0	1,00	[0,02; 47,71]	n. b.
Placebokontrollierte Studien									
Cladribin vs. Placebo									
CLARITY (Woche 96)	13	0	0	17	0	0	n. b.	n. b.	n. b.
Dimethylfumarat vs. Placebo									
CONFIRM	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.								
DEFINE	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.								
Fingolimod vs. Placebo									
FREEDOMS (Monat 24)	34	0	0	28	0	0	n. b.	n. b.	n. b.
FREEDOMS II (Monat 24)	75	0	0	69	0	0	n. b.	n. b.	n. b.
Teriflunomid vs. Placebo									
TEMPO (Woche 108)	39	0	0	32	0	0	n. b.	n. b.	n. b.
TOWER (Woche 108)	67	0	0	67	1	1,5	n. b.	n. b.	n. b.

Tabelle 58: Ergebnisse – Gesamtmortalität (mehrsseitige Tabelle)

Vergleich Wirkstoffe Studie (Auswertungs- zeitpunkt)	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich				
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		RR	[95 %-KI]	p-Wert
		n	%		n	%			
Direktvergleiche									
Ofatumumab vs. Teriflunomid									
ASCLEPIOS I (Monat 24)	121	0	0	122	0	0	n. b.	n. b.	n. b.
ASCLEPIOS II (Monat 24)	135	0	0	147	0	0	n. b.	n. b.	n. b.
Ponesimod vs. Teriflunomid									
OPTIMUM ^a (Woche 108)	33	0	0	45	1	2,2	n. b.	n. b.	n. b.
Natalizumab	Es wurden keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien identifiziert.								
a. UEs mit Todesfolge IFN: Interferon; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht berechnet; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RR: relatives Risiko; vs.: versus									

A9.3.3 Bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate)

A9.3.3.1 Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial

Tabelle 59 zeigt das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für den Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe. Die Angaben gelten sowohl für die Operationalisierungen jährliche Schubrate als auch für die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit bestätigtem Schub.

Tabelle 59: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate / Patientinnen und Patienten mit bestätigtem Schub) (mehrseitige Tabelle)

Vergleich Wirkstoffe Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
Studien mit IFN-β 1a im Vergleichsarm						
Alemtuzumab vs. IFN-β 1a						
CARE-MS II	niedrig	ja	nein ^a	ja	ja	hoch
Ocrelizumab vs. IFN-β 1a						
OPERA I	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.					
OPERA II	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.					
Ozanimod vs. IFN-β 1a						
RADIANCE B	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Placebokontrollierte Studien						
Cladribin vs. Placebo						
CLARITY	niedrig	ja	unklar ^b	ja	ja	hoch
Dimethylfumarat vs. Placebo						
CONFIRM	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.					
DEFINE	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.					
Fingolimod vs. Placebo						
FREEDOMS	niedrig	ja	unklar ^c	ja	ja	hoch
FREEDOMS II	niedrig	ja	unklar ^c	ja	ja	hoch
Teriflunomid vs. Placebo						
TEMSO	niedrig	ja	unklar ^d	ja	ja	hoch
TOWER	niedrig	ja	unklar ^d	ja	ja	hoch
Direktvergleiche						
Ofatumumab vs. Teriflunomid						
ASCLEPIOS I	niedrig	ja	unklar ^b	ja	ja	hoch
ASCLEPIOS II	niedrig	ja	unklar ^b	ja	ja	hoch
Ponesimod vs. Teriflunomid						
OPTIMUM	niedrig	ja	unklar ^c	ja	ja	hoch
Natalizumab	Es wurden keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien identifiziert.					

Tabelle 59: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate / Patientinnen und Patienten mit bestätigtem Schub) (mehrseitige Tabelle)

Vergleich Wirkstoffe Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
	<p>a. Hoher Anteil von Patientinnen und Patienten der Kontrollgruppe, die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden; außerdem differenzielle Anteile von Patientinnen und Patienten, die die Studie abbrachen und die vermutlich nicht vollständig in der Auswertung berücksichtigt wurden.</p> <p>b. Hohe und differenzielle Anteile von Patientinnen und Patienten, die die Studie abbrachen und vermutlich nicht vollständig in der Auswertung berücksichtigt wurden.</p> <p>c. Hohe Anteile von Patientinnen und Patienten, die die Studie abbrachen und möglicherweise nicht vollständig in der Auswertung berücksichtigt wurden.</p> <p>d. Hohe und differenzielle Anteile von Patientinnen und Patienten, die die Studie abbrachen und möglicherweise nicht vollständig in der Auswertung berücksichtigt wurden. Bedeutsame Unterschiede in der endpunktübergreifenden Beobachtungsdauer zwischen den Behandlungsgruppen.</p>					
IFN: Interferon; ITT: Intention to treat; vs.: versus						

A9.3.3.2 Ergebnisse aus Einzelstudien

Tabelle 60: Ergebnisse – Bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate) (mehrseitige Tabelle)

Vergleiche Wirkstoffe Studie (Auswertungs- zeitpunkt)	Intervention			Vergleich			Intervention vs. Vergleich		
	N	n _E	Jährliche Schubrate [95 %-KI]	N	n _E	Jährliche Schubrate [95 %-KI]	Ratenverhältnis	[95 %-KI]	p-Wert
Studien mit IFN-β 1a im Vergleichsarm									
Alemtuzumab vs. IFN-β 1a									
CARE-MS II (Monat 24)	363	k. A.	0,27 [0,22; 0,34] ^a	199	k. A.	0,57 [0,45; 0,73] ^a	0,46 ^b	[0,36; 0,61] ^b	< 0,001 ^b
Ocrelizumab vs. IFN-β 1a									
OPERA I	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.								
OPERA II	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.								
Ozanimod vs. IFN-β 1a									
RADIANCE B (Monat 24)	17	k. A.	0,10 [0,03; 0,32]	17	k. A.	0,30 [0,13; 0,73]	0,33 ^c	[0,10; 1,07] ^c	0,066 ^c

Tabelle 60: Ergebnisse – Bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate) (mehrsseitige Tabelle)

Vergleiche Wirkstoffe Studie (Auswertungs- zeitpunkt)	Intervention			Vergleich			Intervention vs. Vergleich		
	N	n _E	Jährliche Schubrate [95 %-KI]	N	n _E	Jährliche Schubrate [95 %-KI]	Ratenverhältnis	[95 %-KI]	p-Wert
Placebokontrollierte Studien									
Cladribin vs. Placebo									
CLARITY (Woche 96)	13	k. A.	0,10 [-0,04; 0,23]	17	k. A.	0,57 [0,29; 0,85]	0,17 ^d	[0,04; 0,76] ^d	0,020 ^d
Dimethylfumarat vs. Placebo									
CONFIRM	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.								
DEFINE	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.								
Fingolimod vs. Placebo									
FREEDOMS (Monat 24)	34	19	0,31 [0,19; 0,51] ^e	28	27	0,50 [0,31; 0,83] ^e	0,61 ^e	[0,30; 1,25] ^e	0,179 ^e
FREEDOMS II (Monat 24)	75	16	0,11 [0,07; 0,19] ^e	69	49	0,39 [0,29; 0,53] ^e	0,29 ^e	[0,16; 0,53] ^e	< 0,001 ^e
Teriflunomid vs. Placebo									
TEMPO (Woche 108)	39	24	0,29 [0,17; 0,48] ⁱ	32	43	0,79 [0,47; 1,30] ⁱ	0,36 ⁱ	[0,21; 0,65] ⁱ	< 0,001 ⁱ
TOWER (Woche 108)	66	32	0,38 [0,26; 0,56] ⁱ	68	49	0,45 [0,32; 0,63] ⁱ	0,84 ⁱ	[0,53; 1,34] ⁱ	0,471 ⁱ
Direktvergleiche									
Ofatumumab vs. Teriflunomid									
ASCLEPIOS I (Monat 24)	121	31	0,15 [0,10; 0,22] ^f	122	68	0,35 [0,26; 0,46] ^f	0,43 ^f	[0,27; 0,68] ^f	< 0,001 ^f
ASCLEPIOS II (Monat 24)	135	43	0,16 [0,11; 0,24] ^f	147	80	0,33 [0,25; 0,45] ^f	0,49 ^f	[0,31; 0,78] ^f	0,003 ^f
Gesamt ^g							0,46	[0,33; 0,64]	< 0,001
Ponesimod vs. Teriflunomid									
OPTIMUM (Woche 108)	33	11	0,1 [0,0; k. A.] ^h	45	35	0,30 [0,0; k. A.] ^h	0,45 ^h	[0,22; 0,92] ^h	0,029 ^h
Natalizumab	Es wurden keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien identifiziert.								

Tabelle 60: Ergebnisse – Bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate) (mehrseitige Tabelle)

Vergleiche Wirkstoffe Studie (Auswertungszeitpunkt)	Intervention		Vergleich			Intervention vs. Vergleich		
	N	n _E	Jährliche Schubrate [95 %-KI]	N	n _E	Jährliche Schubrate [95 %-KI]	Ratenverhältnis [95 %-KI]	p-Wert
a. jährliche Schubrate: negativ-Binomialmodell, adjustiert nach Region b. Effekt, KI und p-Wert: Proportional-Means-Regression, adjustiert nach Region c. negativ-Binomialmodell, adjustiert nach Region, Alter und Anzahl GdE-Läsionen zu Studienbeginn d. Poissonmodell, adjustiert nach Region e. negativ-Binomialmodell, adjustiert nach Anzahl Schübe in den 2 letzten Jahren und EDSS zu Studienbeginn f. negativ-Binomialmodell, adjustiert nach Region, Alter, EDSS und GdE-Läsionen zu Studienbeginn g. eigene Berechnung: Metaanalyse, Modell mit festem Effekt (Inverse-Varianz-Methode) h. negativ-Binomialmodell, k. A. zu Adjustierung i. Effekt, KI und p-Wert: Poissonmodell, adjustiert nach Region und EDSS zu Studienbeginn IFN: Interferon; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n _E : Anzahl Ereignisse; vs.: versus								

A9.3.3.3 Forest Plots aus Überprüfung der Homogenitätsannahme und Untersuchungen von Effektmodifikationen

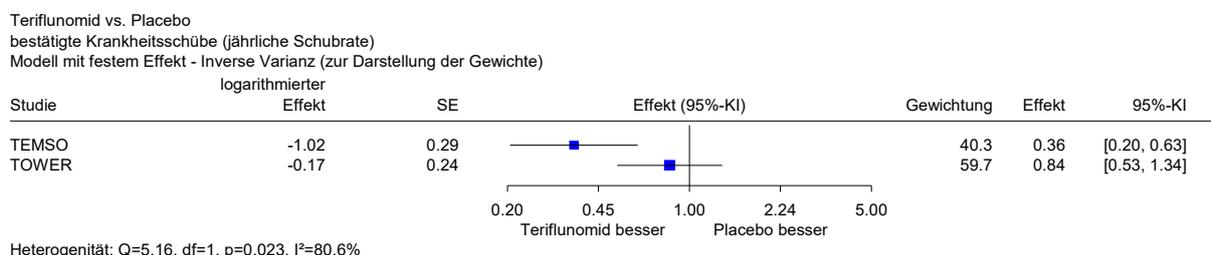


Abbildung 12: Forest Plot aus Überprüfung der Homogenitätsannahme, Teriflunomid vs. Placebo, Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate).

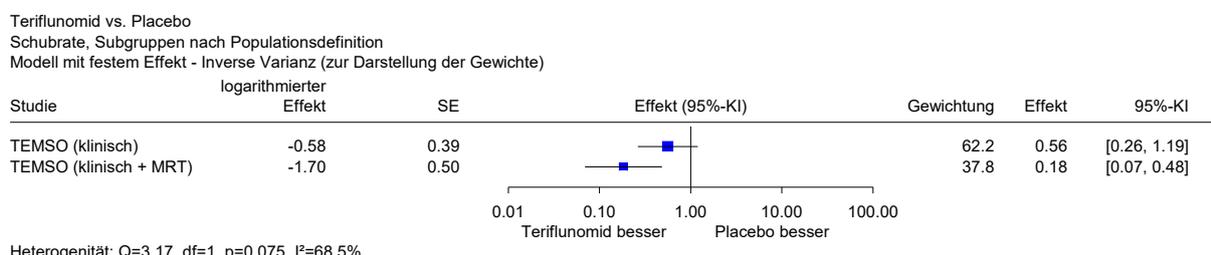


Abbildung 13: Untersuchung der Effektmodifikation durch das Merkmal Definition der hochaktiven Erkrankung, Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate), eigene Berechnung des Standardfehlers für die Subgruppe „klinisch + MRT“ aus Angaben zu den Ereignishäufigkeiten

Teriflunomid vs. Placebo
Schubrate, Subgruppen nach Populationsdefinition, Sensitivitätsanalyse
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz (zur Darstellung der Gewichte)

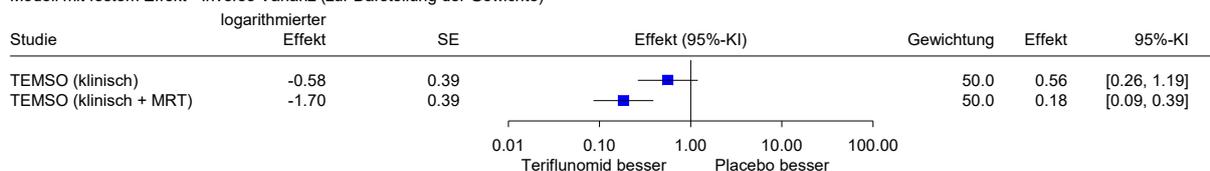


Abbildung 14: Untersuchung der Effektmodifikation durch das Merkmal Definition der hochaktiven Erkrankung, Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate), Sensitivitätsanalyse unter Annahme gleichen Standardfehlers in der Subgruppe „klinisch + MRT“ wie in der Subgruppe „klinisch“

A9.3.4 Bestätigte Krankheitsschübe (Patientinnen und Patienten mit bestätigtem Schub)

A9.3.4.1 Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist in Tabelle 59 dargestellt.

A9.3.4.2 Ergebnisse aus Einzelstudien

Tabelle 61: Ergebnisse – Bestätigte Krankheitsschübe (Patientinnen und Patienten mit bestätigtem Schub) (mehrsseitige Tabelle)

Vergleich Wirkstoffe Studie (Auswertungszeitpunkt)	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen	RR	[95 %-KI]	p-Wert
Studien mit IFN-β 1a im Vergleichsarm							
Alemtuzumab vs. IFN-β 1a							
CARE-MS II (Monat 24)	363	122 34,2	199	94 53,4	0,64 ^a	[0,52; 0,78] ^a	< 0,001 ^a
Ocrelizumab vs. IFN-β 1a							
OPERA I	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.						
OPERA II	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.						
Ozanimod vs. IFN-β 1a							
RADIANCE B (Monat 24)	17	4 23,5	17	8 47,1	0,50	[0,18; 1,35]	0,157
Placebokontrollierte Studien							
Cladribin vs. Placebo							
CLARITY (Woche 96)	13	2 15,4	17	8 47,1	0,33	[0,08; 1,29]	0,110

Tabelle 61: Ergebnisse – Bestätigte Krankheitsschübe (Patientinnen und Patienten mit bestätigtem Schub) (mehrseitige Tabelle)

Vergleich Wirkstoffe Studie (Auswertungs- zeitpunkt)	Intervention			Vergleich			Intervention vs. Vergleich		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		RR	[95 %-KI]	p-Wert
		n	%		n	%			
Dimethylfumarat vs. Placebo									
CONFIRM	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.								
DEFINE	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.								
Fingolimod vs. Placebo									
FREEDOMS (Monat 24)	34	13	38,2	28	15	53,6	0,71	[0,41; 1,24]	0,229
FREEDOMS II (Monat 24)	75	12	16,0	69	33	47,8	0,33	[0,19; 0,59]	< 0,001
Teriflunomid vs. Placebo									
TEMPO (Woche 108)	39	17	43,6	32	20	62,5	0,68 ^a	[0,43; 1,09] ^a	0,105 ^a
TOWER (Woche 108)	66	24	36,4	68	33	48,5	0,80 ^b	[0,54; 1,18] ^b	0,256 ^b
Direktvergleiche									
Ofatumumab vs. Teriflunomid									
ASCLEPIOS I (Monat 24)	121	26	21,5	122	48	39,3	0,55	[0,36; 0,82]	0,003
ASCLEPIOS II (Monat 24)	135	31	23,0	147	51	34,7	0,66	[0,45; 0,97]	0,033
Gesamt ^c							0,61	[0,46; 0,80]	< 0,001
Ponesimod vs. Teriflunomid									
OPTIMUM (Woche 108)	33	10	30,3	45	23	51,1	0,61	[0,35; 1,09]	0,094
Natalizumab Es wurden keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien identifiziert.									
a. Effektschätzung, KI und p-Wert: Logistisches Regressionsmodell, adjustiert nach Region									
b. Effektschätzung, KI und p-Wert: Logistisches Regressionsmodell, adjustiert nach Region und EDSS-Stratum									
c. eigene Berechnung: Metaanalyse, Modell mit festem Effekt (Inverse-Varianz-Methode)									
IFN: Interferon; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RR: relatives Risiko; vs.: versus									

A9.3.5 Bestätigte Behinderungsprogression (Bestätigung nach mindestens 24 Wochen) anhand der EDSS

A9.3.5.1 Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial

Tabelle 62: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – bestätigte Behinderungsprogression anhand der EDSS, bestätigt nach 24 Wochen (mehrsseitige Tabelle)

Vergleich Wirkstoffe Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
Studien mit IFN-β 1a im Vergleichsarm						
Alemtuzumab vs. IFN-β 1a						
CARE-MS II	niedrig	ja	unklar ^a	ja	ja	hoch
Ocrelizumab vs. IFN-β 1a						
OPERA I	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.					
OPERA II	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.					
Ozanimod vs. IFN-β 1a						
RADIANCE B	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Placebokontrollierte Studien						
Cladribin vs. Placebo						
CLARITY	niedrig	ja	unklar ^b	ja	ja	hoch
Dimethylfumarat vs. Placebo						
CONFIRM	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.					
DEFINE	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.					
Fingolimod vs. Placebo						
FREEDOMS	niedrig	ja	unklar ^c	ja	ja	hoch
FREEDOMS II	niedrig	ja	unklar ^b	ja	ja	hoch
Teriflunomid vs. Placebo						
TEMSO	niedrig	ja	unklar ^b	ja	ja	hoch
TOWER	niedrig	ja	unklar ^b	ja	ja	hoch
Direktvergleiche						
Ofatumumab vs. Teriflunomid						
ASCLEPIOS I	niedrig	ja	unklar ^b	ja	ja	hoch
ASCLEPIOS II	niedrig	ja	unklar ^b	ja	ja	hoch
Ponesimod vs. Teriflunomid						
OPTIMUM	niedrig	ja	unklar ^b	ja	ja	hoch
Natalizumab	Es wurden keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien identifiziert.					

Tabelle 62: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – bestätigte Behinderungsprogression anhand der EDSS, bestätigt nach 24 Wochen (mehrsseitige Tabelle)

Vergleich Wirkstoffe Studie	Endpunkübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
<p>a. Differenzielle Anteile von Patientinnen und Patienten, die die Studie abbrachen, für die unklar ist, ob unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen vorliegen.</p> <p>b. Hohe und differenzielle Anteile von Patientinnen und Patienten, die die Studie abbrachen, für die unklar ist, ob unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen vorliegen.</p> <p>c. Hohe Anteile von Patientinnen und Patienten, die die Studie abbrachen und möglicherweise nicht vollständig in der Auswertung berücksichtigt wurden.</p> <p>IFN: Interferon; ITT: Intention to treat; vs.: versus</p>						

A9.3.5.2 Ergebnisse aus Einzelstudien

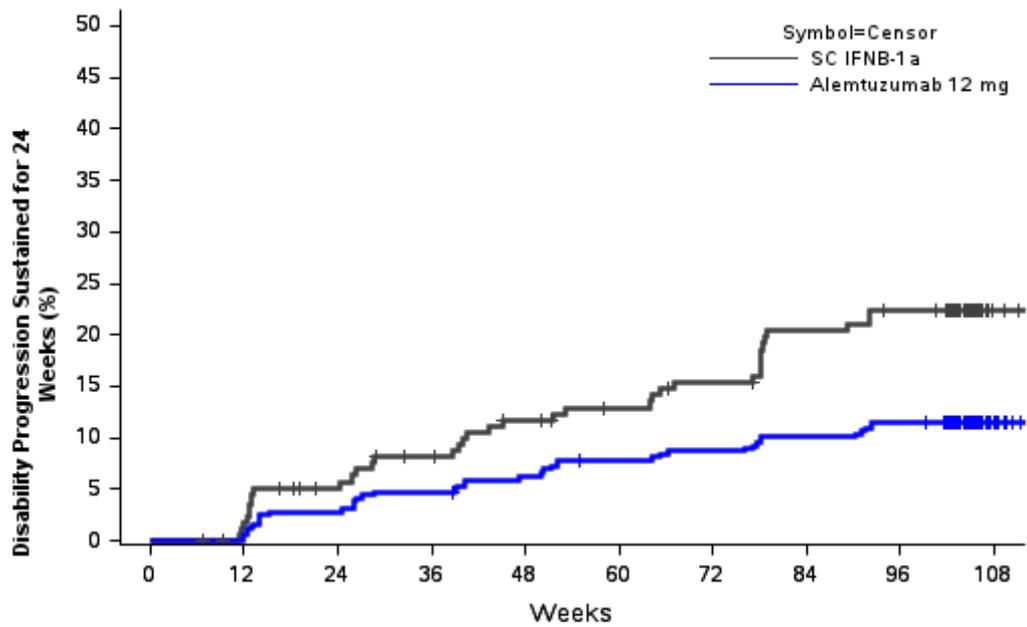
Tabelle 63: Ergebnisse –bestätigte Behinderungsprogression anhand der EDSS, bestätigt nach 24 Wochen (mehrseitige Tabelle)

Vergleich Wirkstoffe Studie (Auswertungs- zeitpunkt)	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich		
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignissen n (%)	HR	[95 %-KI]	p-Wert
Studien mit IFN-β 1a im Vergleichsarm							
Alemtuzumab vs. IFN-β 1a							
CARE-MS II ^a (Monat 24)	363	n. e. k. A.	199	n. e. k. A.	0,49 ^b	[0,31; 0,76] ^b	0,002 ^b
Ocrelizumab vs. IFN-β 1a							
OPERA I		Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.					
OPERA II		Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.					
Ozanimod vs. IFN-β 1a							
RADIANCE B ^{c, d} (Monat 24)	17	k. A. 2 (11,8)	17	k. A. 0 (0)	5,00 ^e	[0,26; 97,00] ^e	0,151 ^e
Placebokontrollierte Studien							
Cladribin vs. Placebo							
CLARITY ^f (Woche 96)	13	n. e. 0 (0)	17	n. e. 3 (17,6)	0,00 ^b	[0,00; n. b.] ^b	0,997 ^b
Dimethylfumarat vs. Placebo							
CONFIRM		Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.					
DEFINE		Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.					
Fingolimod vs. Placebo							
FREEDOMS ^g (Monat 24)	34	n. e. 2 (5,9)	28	n. e. 5 (17,9)	0,30 ^h	[0,06; 1,54] ^h	0,148 ^h
FREEDOMS II ^g (Monat 24)	75	n. e. 7 (9,3)	69	n. e. 7 (10,1)	1,11 ^h	[0,38; 3,25] ^h	0,853 ^h
Teriflunomid vs. Placebo							
TEMSO ^a (Woche 108)	39	n. e. k. A.	32	n. e. k. A.	1,31 ⁱ	[0,37; 4,67] ⁱ	0,586 ⁱ
TOWER ^a (Woche 108)	66	n. e. k. A.	68	n. e. k. A.	0,48 ⁱ	[0,18; 1,33] ⁱ	0,246 ⁱ

Tabelle 63: Ergebnisse –bestätigte Behinderungsprogression anhand der EDSS, bestätigt nach 24 Wochen (mehrsseitige Tabelle)

Vergleich Wirkstoffe Studie (Auswertungs- zeitpunkt)	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich		
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignissen n (%)	HR	[95 %-KI]	p-Wert
Direktvergleiche							
Ofatumumab vs. Teriflunomid							
ASCLEPIOS I [®] (Monat 24)	121	n. e. 13 (10,7)	122	n. e. 19 (15,6)	0,60 ⁱ	[0,30; 1,23] ⁱ	0,165 ⁱ
ASCLEPIOS II [®] (Monat 24)	135	n. e. 7 (5,2)	147	n. e. 17 (11,6)	0,33 ⁱ	[0,13; 0,83] ⁱ	0,018 ⁱ
Gesamt ^k					0,48	[0,27; 0,84]	0,011
Ponesimod vs. Teriflunomid							
OPTIMUM ^l (Woche 108)	33	n. e. 1 (3,0)	45	n. e. 9 (20,0)	0,17 ^m	[0,02; 1,34] ^m	0,092 ^m
Natalizumab Es wurden keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien identifiziert.							
<p>a. Anstieg um $\geq 1,5$ Punkte bei EDSS-Wert von 0 zu Studienbeginn, 1 Punkt bei EDSS > 0 und $\leq 5,5$ zu Studienbeginn, und 0,5 Punkte bei EDSS $> 5,5$ zu Studienbeginn</p> <p>b. Effektschätzung, KI und p-Wert: Cox- Proportional-Hazards-Modell, adjustiert nach Region</p> <p>c. Anstieg um $\geq 0,5$ Punkte bei EDSS-Wert $> 5,5$ zu Studienbeginn, Anstieg um ≥ 1 Punkt bei EDSS-Wert > 0 und $\leq 5,5$ zu Studienbeginn, Anstieg um $\geq 1,5$ Punkte bei EDSS-Wert von 0 zu Studienbeginn</p> <p>d. Kaplan-Meier-Kurven für die Studie RADIANCE B liegen nicht vor. Die 2 beobachteten Progressionsereignisse wurden am Tag 373 bzw. 93 beobachtet.</p> <p>e. relatives Risiko</p> <p>f. Anstieg um $\geq 0,5$ Punkte bei EDSS-Wert $\geq 5,5$ zu Studienbeginn, Anstieg um ≥ 1 Punkt bei EDSS-Wert $\geq 0,5$ und $< 4,5$ zu Studienbeginn, Anstieg um $\geq 1,5$ Punkte bei EDSS-Wert von 0 zu Studienbeginn</p> <p>g. Anstieg um ≥ 1 Punkt bei EDSS-Wert ≥ 0 bis $\leq 5,0$ zu Studienbeginn, Anstieg um $\geq 0,5$ Punkte bei EDSS-Wert von $\geq 5,5$ zu Studienbeginn</p> <p>h. Effektschätzung, KI und p-Wert: Cox- Proportional-Hazards-Modell, adjustiert nach Alter und EDSS zu Studienbeginn.</p> <p>i. Effektschätzung, KI (und p-Wert): Cox- Proportional-Hazards-Modell, adjustiert nach Region und EDSS zu Studienbeginn.</p> <p>j. p-Wert aus log-rank-Test</p> <p>k. eigene Berechnung: Metaanalyse, Modell mit festem Effekt (Inverse-Varianz-Methode)</p> <p>l. Anstieg um $\geq 1,5$ Punkte bei EDSS-Wert von 0 zu Studienbeginn, Anstieg um $\geq 1,0$ Punkte bei EDSS-Wert von 1,0 bis 5,0 zu Studienbeginn oder Anstieg um $\geq 0,5$ Punkte bei EDSS-Wert $\geq 5,5$ zu Studienbeginn</p> <p>m. Effektschätzung, KI und p-Wert: unstratifiziertes Cox- Proportional-Hazards-Modell</p> <p>EDSS: Expanded Disability Status Scale; HR: Hazard Ratio; IFN: Interferon; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; vs.: versus</p>							

A9.3.5.3 Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt bestätigte Behinderungsprogression (Bestätigung nach mindestens 24 Wochen)



Number at Risk		0	12	24	36	48	60	72	84	96	108
SC IFNB-1a		176	172	161	154	146	141	136	127	123	3
Alemtuzumab 12 mg		357	357	347	340	334	327	324	319	314	13

Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt bestätigte Behinderungsprogression zum Zeitpunkt Monat 24 aus der Studie CARE-MS II

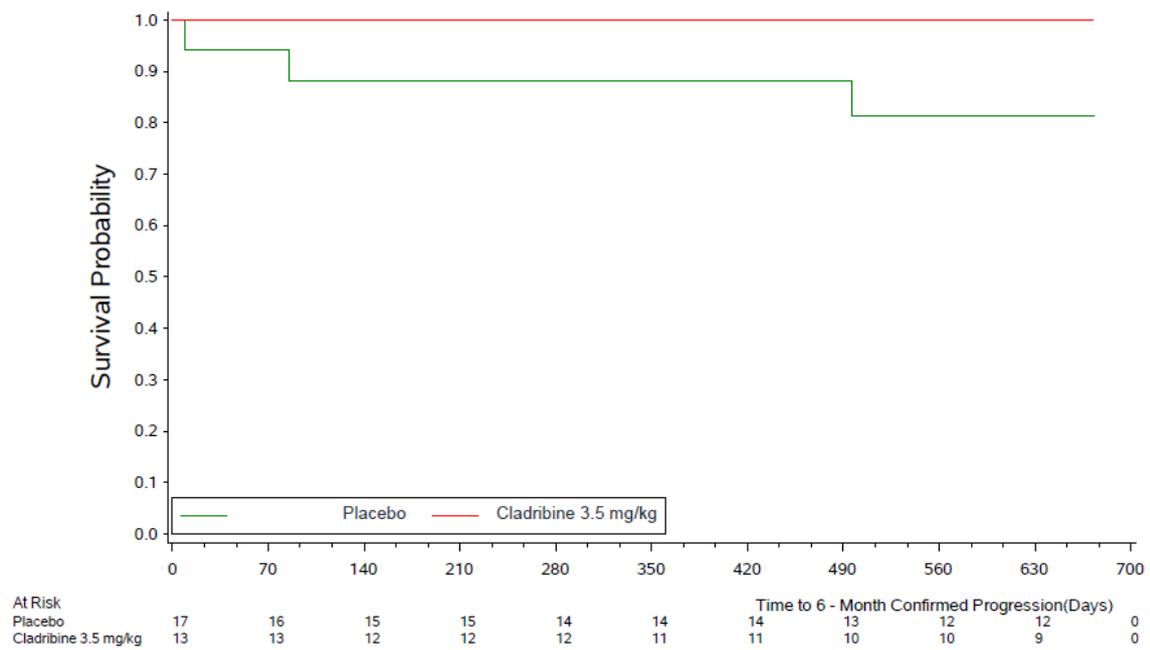


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt bestätigte Behinderungsprogression zum Zeitpunkt Woche 96 aus der Studie CLARITY

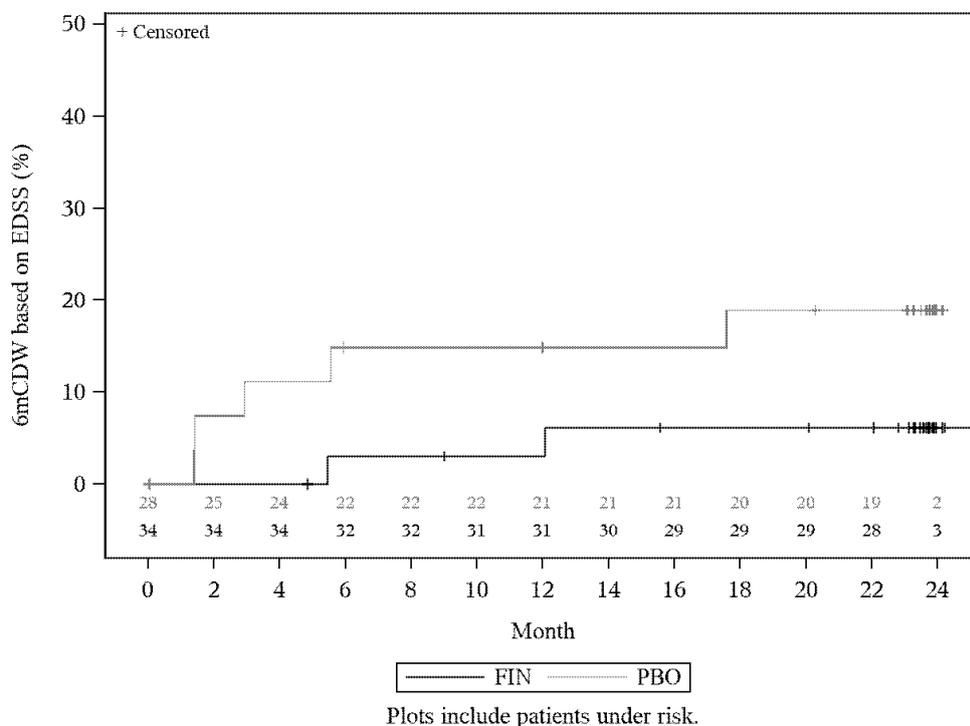


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt bestätigte Behinderungsprogression zum Zeitpunkt Monat 24 aus der Studie FREEDOMS

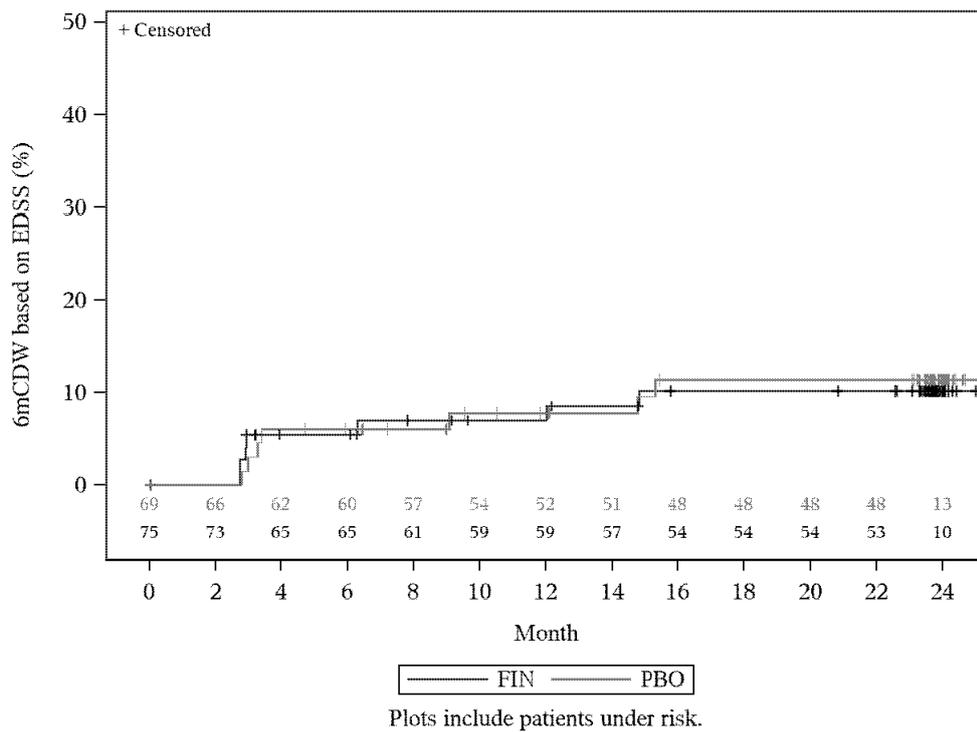


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt bestätigte Behinderungsprogression zum Zeitpunkt Monat 24 aus der Studie FREEDOMS II

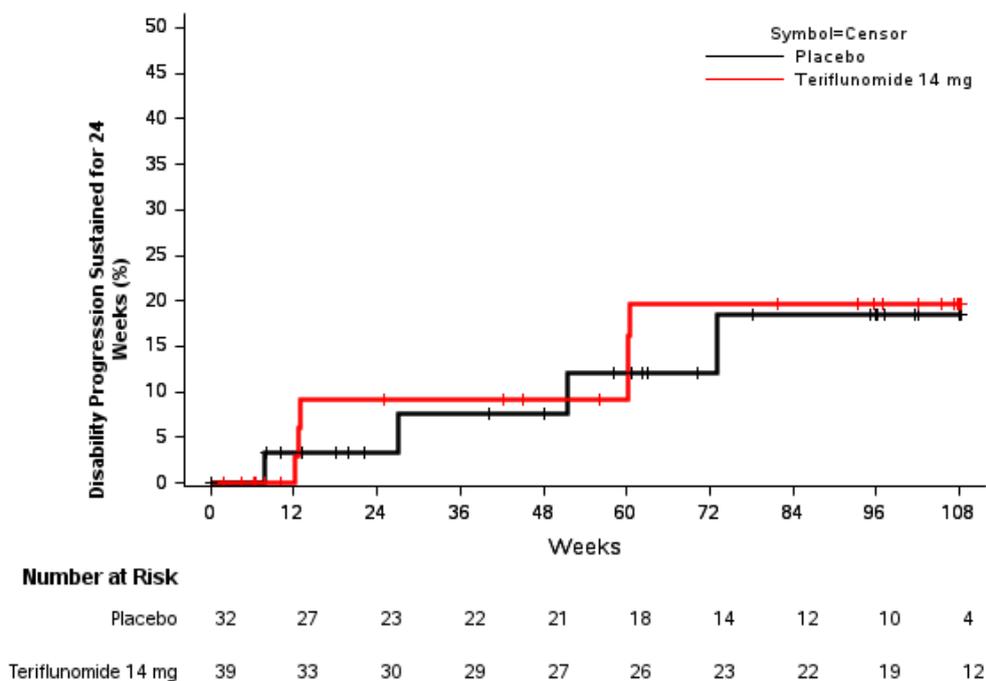
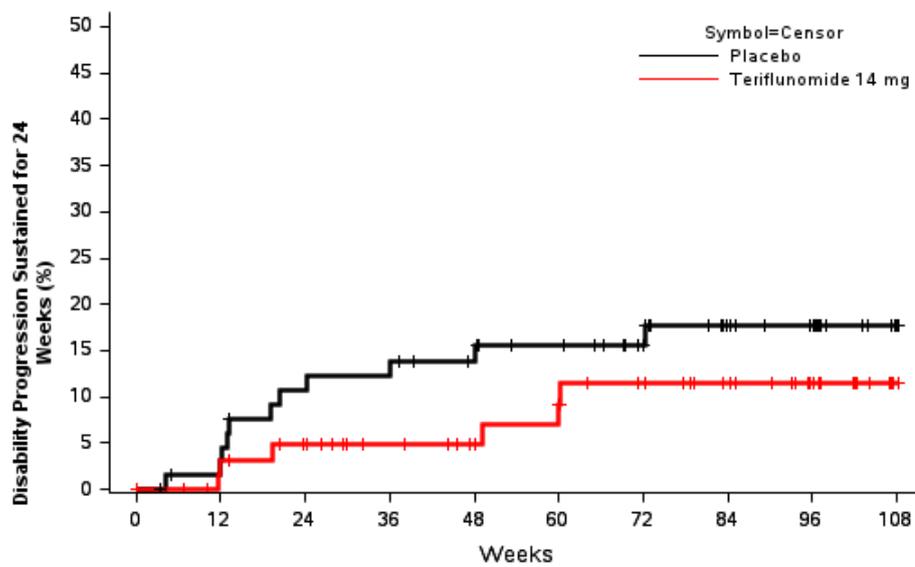


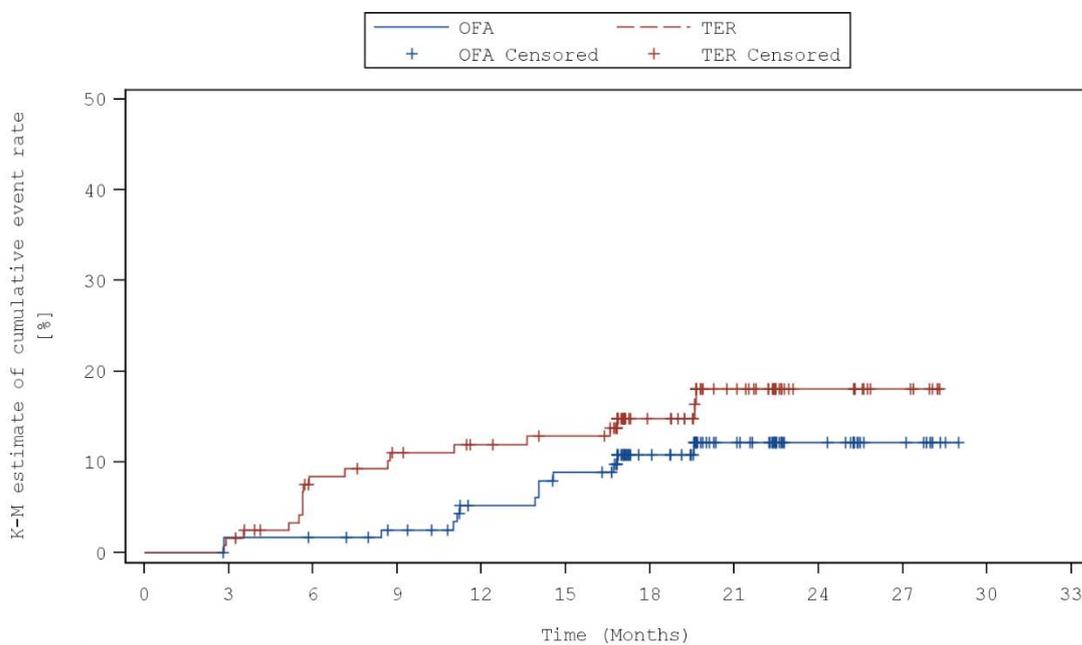
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt bestätigte Behinderungsprogression zum Zeitpunkt Woche 108 aus der Studie TEMSO



Number at Risk

	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108
Placebo	68	63	57	56	52	48	42	32	27	10
Teriflunomide 14 mg	66	60	56	50	46	43	37	32	23	10

Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt bestätigte Behinderungsprogression zum Zeitpunkt Woche 108 aus der Studie TOWER



No. of Patients at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
OFA:	121	118	117	113	104	99	70	44	24	9	0	0
TER:	122	120	106	101	97	94	60	37	15	7	0	0

Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt bestätigte Behinderungsprogression zum Zeitpunkt Monat 24 aus der Studie ASCLEPIOS I

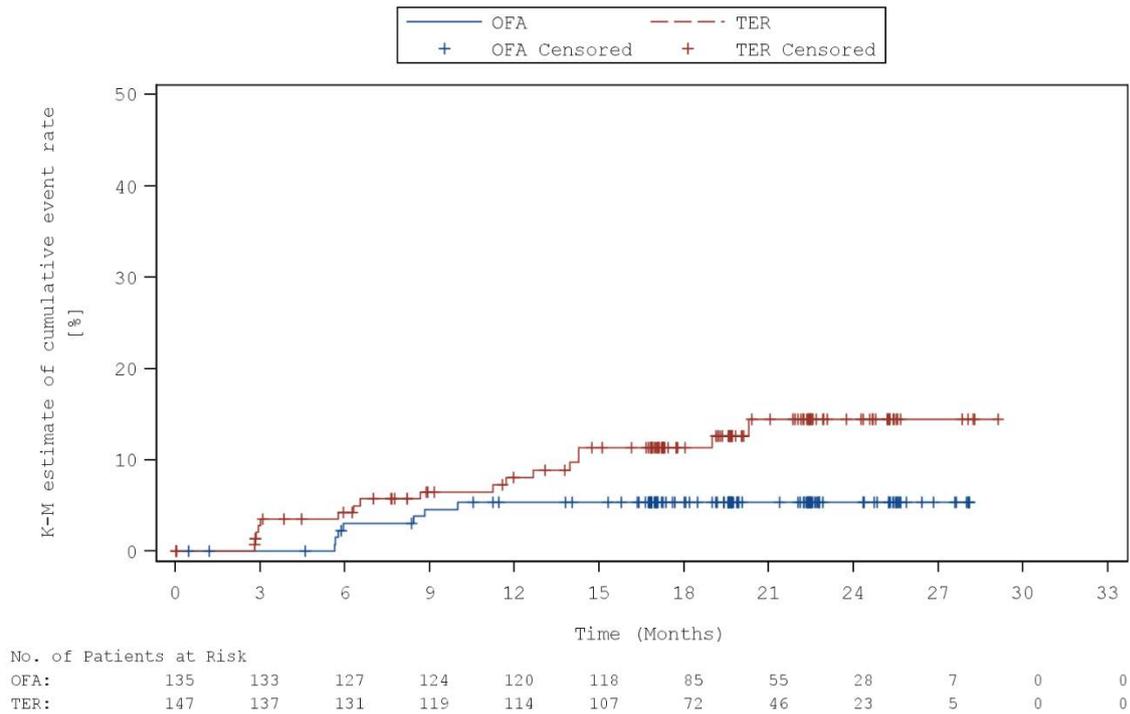


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt bestätigte Behinderungsprogression zum Zeitpunkt Monat 24 aus der Studie ASCLEPIOS II

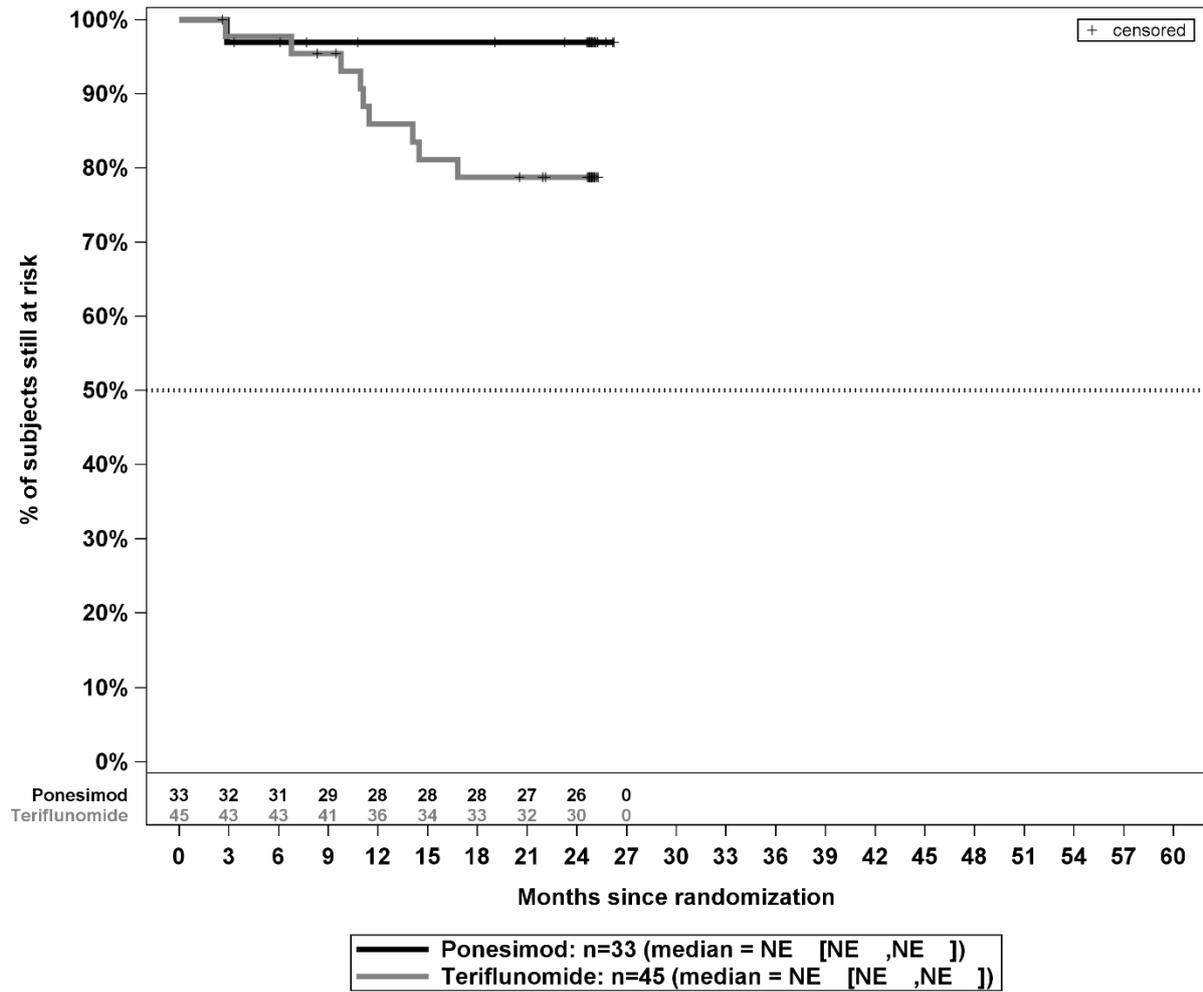


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt bestätigte Behinderungsprogression zum Zeitpunkt Woche 108 aus der Studie OPTIMUM

A9.3.6 Schweregrad der Behinderung anhand des MSFC

A9.3.6.1 Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial

Tabelle 64: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Schweregrad der Behinderung anhand des MSFC (MSFC-z-Score) einschließlich Gehfähigkeit (T25FW) (mehreseitige Tabelle)

Vergleich Wirkstoffe Studie	Endpunkübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
Studien mit IFN-β 1a im Vergleichsarm						
Alemtuzumab vs. IFN-β 1a						
CARE-MS II	niedrig	ja	unklar ^a	ja	ja	hoch
Ocrelizumab vs. IFN-β 1a						
OPERA I	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.					
OPERA II	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.					
Ozanimod vs. IFN-β 1a						
RADIANCE B	niedrig	ja	nein ^b	ja	ja	hoch
Placebokontrollierte Studien						
Cladribin vs. Placebo						
CLARITY	Der Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben.					
Dimethylfumarat vs. Placebo						
CONFIRM	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.					
DEFINE	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.					
Fingolimod vs. Placebo						
FREEDOMS	– ^c	– ^c	– ^c	– ^c	– ^c	– ^c
FREEDOMS II	– ^c	– ^c	– ^c	– ^c	– ^c	– ^c
Teriflunomid vs. Placebo						
TEMSO	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.					
TOWER	– ^c	– ^c	– ^c	– ^c	– ^c	– ^c
Direktvergleiche						
Ofatumumab vs. Teriflunomid						
ASCLEPIOS I	niedrig	ja	unklar ^d	ja	ja	hoch
ASCLEPIOS II	niedrig	ja	unklar ^d	ja	ja	hoch
Ponesimod vs. Teriflunomid						
OPTIMUM	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Tabelle 64: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Schweregrad der Behinderung anhand des MSFC (MSFC-z-Score) einschließlich Gehfähigkeit (T25FW) (mehrseitige Tabelle)

Vergleich Wirkstoffe Studie	Endpunkübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
Natalizumab	Es wurden keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien identifiziert.					
<p>a. vermutlich differenzielle Anteile von Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten ab der Mitte des Auswertungszeitraums (> 10 Prozentpunkte Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen)</p> <p>b. Hoher differenzieller Anteil von Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden.</p> <p>c. Auf die Bewertung des Verzerrungspotenzials wurde verzichtet, da kein Vergleich mit anderen Wirkstoffen möglich ist.</p> <p>d. vermutlich hohe Anteile von Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten zum Ende des Auswertungszeitraums</p> <p>IFN: Interferon; ITT: Intention to treat; MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite; vs.: versus</p>						

A9.3.6.2 Ergebnisse aus Einzelstudien

Tabelle 65: Ergebnisse – Schweregrad der Behinderung anhand des MSFC (MSFC-z-Score)
(mehreseitige Tabelle)

Vergleich Wirkstoffe Studie (Auswertungs- zeitpunkt) Behandlungs- gruppe	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn ^b		Intervention vs. Vergleich ^b		
		MW	SD	MW	SD	MW	SE	MD	[95 %-KI]	p-Wert
Studien mit IFN-β 1a im Vergleichsarm										
Alemtuzumab vs. IFN-β 1a										
CARE-MS II (Monat 24)										
Alemtuzumab	341	0,04	0,68	0,14	0,67	0,07 ^c	0,02 ^c	0,11 ^c	[0,04; 0,18] ^c	0,003 ^c
IFN-β 1a	152	-0,00	0,80	0,02	0,84	-0,04 ^c	0,03 ^c			
Ocrelizumab vs. IFN-β 1a										
OPERA I		Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.								
OPERA II		Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.								
Ozanimod vs. IFN-β 1a										
RADIANCE B (Monat 24)										
Ozanimod	17 ^d	-0,18	0,92	k. A.	k. A.	0,14	0,11	-0,07 ^e	[-0,33; 0,19] ^e	0,581 ^e
IFN-β 1a	17 ^d	-0,29	0,75	k. A.	k. A.	0,22	0,13			
Placebokontrollierte Studien										
Cladribin vs. Placebo										
CLARITY		Der Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben.								
Dimethylfumarat vs. Placebo										
CONFIRM		Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.								
DEFINE		Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.								
Fingolimod vs. Placebo										
FREEDOMS (Monat 24)										
Fingolimod	27	-0,06	0,65	-0,13	0,88	-0,12	0,10	0,30 ^c	[-0,01; 0,62] ^c	0,060 ^c
Placebo	17	-0,16	0,72	-0,21	0,93	-0,42	0,12			
FREEDOMS II (Monat 24)										
Fingolimod	53 ^f	-0,06	0,55	-0,02	0,68	-0,05	0,07	0,04 ^c	[-0,15; 0,22] ^c	0,696 ^c
Placebo	52 ^f	-0,12	0,81	-0,22	0,98	-0,09	0,07			
Teriflunomid vs. Placebo										
TEMSO		Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.								
TOWER		Der Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben.								

Tabelle 65: Ergebnisse – Schweregrad der Behinderung anhand des MSFC (MSFC-z-Score)
(mehreseitige Tabelle)

Vergleich Wirkstoffe Studie (Auswertungs- zeitpunkt) Behandlungs- gruppe	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn ^b		Intervention vs. Vergleich ^b		
		MW	SD	MW	SD	MW	SE	MD	[95 %-KI]	p-Wert
Direktvergleiche										
Ofatumumab vs. Teriflunomid										
ASCLEPIOS I (Monat 24)										
Ofatumumab	54 ^g	0,21	0,75	0,18	1,12	0,001	0,04	-0,07 ^c	[-0,20; 0,05] ^c	0,249 ^c
Teriflunomid	49 ^g	0,02	0,76	0,12	0,84	0,07	0,05			
ASCLEPIOS II (Monat 24)										
Ofatumumab	54 ^h	0,04	0,64	0,21	0,73	0,14	0,04	0,04 ^c	[-0,08; 0,16] ^c	0,509 ^c
Teriflunomid	54 ^h	0,09	0,54	0,15	0,56	0,10	0,04			
Gesamt ⁱ								-0,01	[-0,10; 0,07]	0,773
Ponesimod vs. Teriflunomid										
OPTIMUM (Woche 108)										
Ponesimod	33 ^j	-0,03	0,55	-0,17	0,11	-0,04	0,14	0,12 ^c	[-0,02; 0,25] ^c	0,082 ^c
Teriflunomid	45 ^j	-0,20	0,78	-0,27	0,12	-0,15	0,15			
Natalizumab Es wurden keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien identifiziert.										
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, für die Werte zum Studienende vorlagen.</p> <p>b. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.</p> <p>c. Effektschätzung, Konfidenzintervall und p-Wert: gemischtes Modell mit Messwiederholungen (MMRM)</p> <p>d. Für die Einzelkomponenten des MSFC werden jeweils 15 Patientinnen und Patienten mit Wert zum Studienende angegeben.</p> <p>e. Effektschätzung, Konfidenzintervall und p-Wert: ANCOVA adjustiert nach Region und Anzahl Gd+-Läsionen zum Studienbeginn.</p> <p>f. Uneindeutige Angaben zur Anzahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten in die Analyse. Angegeben ist die Zahl der Patientinnen und Patienten mit verfügbaren Werten zu Monat 6 / Monat 24.</p> <p>g. Angaben zu den Patientinnen und Patienten mit Wert zu Monat 24. Bis Monat 18 gingen 109 bzw. 107 von insgesamt 121 bzw. 122 Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation im Ofatumumab- bzw. Teriflunomid-Arm in die Auswertungen ein.</p> <p>h. Angaben zu den Patientinnen und Patienten mit Wert zu Monat 24. Bis Monat 18 gingen 117 bzw. 113 von insgesamt 135 bzw. 147 Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation im Ofatumumab- bzw. Teriflunomid-Arm in die Auswertungen ein.</p> <p>i. eigene Berechnung: Metaanalyse, Modell mit festem Effekt (Inverse-Varianz-Methode)</p> <p>j. Anzahl Patientinnen und Patienten mit verfügbaren Werten zu Studienbeginn und mindestens 1 Zeitpunkt nach Studienbeginn</p> <p>ANCOVA: Kovarianzanalyse; Gd+: Gadolinium-anreichernd; IFN: Interferon; ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; vs.: versus</p>										

Tabelle 66: Ergebnisse – Schweregrad der Behinderung anhand des MSFC: Funktion der oberen Extremitäten (9-HPT) (mehrseitige Tabelle)

Vergleich Wirkstoffe Studie (Auswertungs- zeitpunkt) Behandlungs- gruppe	N ^a	Werte Studienbeginn [Sekunden]		Werte Studienende [Sekunden]		Änderung verglichen zu Studienbeginn ^b		Intervention vs. Vergleich ^b		
		MW	SD	MW	SD	MW	SE	MD	[95 %-KI]	p-Wert
Studien mit IFN-β 1a im Vergleichsarm										
Alemtuzumab vs. IFN-β 1a										
CARE-MS II ^c (Monat 24)										
Alemtuzumab	345	0,08	1,00	0,19	1,02	0,09	0,03	0,18 ^d	[0,08; 0,28] ^d	< 0,001 ^d
IFN-β 1a	154	-0,03	0,98	-0,02	1,02	-0,09	0,05		Hedges' g ^e : 0,34 [0,15; 0,53]	
Ocrelizumab vs. IFN-β 1a										
OPERA I Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.										
OPERA II Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.										
Ozanimod vs. IFN-β 1a										
RADIANCE B (Monat 24)										
Ozanimod	15	21,93	8,69	k. A.	k. A.	-1,20	0,78	-0,17 ^f	[-2,24; 1,89] ^f	0,866 ^f
IFN-β 1a	16	23,38	5,01	k. A.	k. A.	-1,03	0,91		Hedges' g ^e : -0,06 [-0,76; 0,65]	
Placebokontrollierte Studien										
Cladribin vs. Placebo										
CLARITY Der Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben.										
Dimethylfumarat vs. Placebo										
CONFIRM Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.										
DEFINE Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.										
Fingolimod vs. Placebo										
FREEDOMS (Monat 24)										
Fingolimod	27	21,9	5,3	1,0	5,1	1,0	1,5	2,7 ^d	[-1,8; 7,3] ^d	0,232 ^d
Placebo	20	26,2	16,7	-1,5	10,8	-1,8	1,7			
FREEDOMS II (Monat 24)										
Fingolimod	57	22,8	4,6	22,6	4,6	0,2	0,5	-0,3 ^d	[-1,7; 1,0] ^d	0,608 ^d
Placebo	53	23,7	7,9	23,8	5,9	0,5	0,5			
Teriflunomid vs. Placebo										
TEMSO Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.										
TOWER Der Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben.										

Tabelle 66: Ergebnisse – Schweregrad der Behinderung anhand des MSFC: Funktion der oberen Extremitäten (9-HPT) (mehrseitige Tabelle)

Vergleich Wirkstoffe Studie (Auswertungs- zeitpunkt) Behandlungs- gruppe	N ^a	Werte Studienbeginn [Sekunden]		Werte Studienende [Sekunden]		Änderung verglichen zu Studienbeginn ^b		Intervention vs. Vergleich ^b		
		MW	SD	MW	SD	MW	SE	MD	[95 %-KI]	p-Wert
Direktvergleiche										
Ofatumumab vs. Teriflunomid										
ASCLEPIOS I (Monat 24)										
Ofatumumab	71 ^g	25,1	9,0	24,3	8,7	-0,8	0,5	-1,09 ^d	[-2,53; 0,35] ^d	0,138 ^d
Teriflunomid	63 ^g	25,8	10,1	26,5	12,7	0,3	0,5			
ASCLEPIOS II (Monat 24)										
Ofatumumab	69 ^h	23,98	7,75	23,75	9,93	0,43	1,16	0,69 ^d	[-2,50, 3,88] ^d	0,671 ^d
Teriflunomid	71 ^h	23,52	7,19	23,54	9,52	-0,26	1,15			
Gesamt ⁱ								-0,79	[-2,10; 0,25]	0,239
Ponesimod vs. Teriflunomid										
OPTIMUM (Woche 108)										
Ponesimod	33 ^j	23,56	5,32	24,95	1,03	1,00	1,25	-1,24 ^d	[-2,38; -0,10] ^d	0,034 ^d
Teriflunomid	45 ^j	24,63	7,36	25,98	1,09	2,24	1,31			
								Hedges' g ^e : -0,48 [-0,94; -0,03]		
Natalizumab	Es wurden keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien identifiziert.									
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, für die Werte zum Studienende vorlagen.</p> <p>b. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; negative Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.</p> <p>c. Angabe standardisierter Werte (z-Scores); höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.</p> <p>d. Effektschätzung, Konfidenzintervall und p-Wert: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (MMRM)</p> <p>e. eigene Berechnung basierend auf Effektschätzung der Mittelwertdifferenz und KI</p> <p>f. Effektschätzung, Konfidenzintervall und p-Wert: ANCOVA adjustiert nach Region und Anzahl Gd+-Läsionen zum Studienbeginn</p> <p>g. Angaben zu den Patientinnen und Patienten mit Wert zu Monat 24. Bis Monat 18 gingen 109 bzw. 109 von insgesamt 121 bzw. 122 Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation im Ofatumumab- bzw. Teriflunomid-Arm in die Auswertungen ein.</p> <p>h. Angaben zu den Patientinnen und Patienten mit Wert zu Monat 24. Bis Monat 18 gingen 121 bzw. 117 von insgesamt 135 bzw. 147 Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation im Ofatumumab- bzw. Teriflunomid-Arm in die Auswertungen ein.</p> <p>i. eigene Berechnung: Metaanalyse, Modell mit festem Effekt (Inverse-Varianz-Methode)</p> <p>j. Anzahl Patientinnen und Patienten mit verfügbaren Werten zu Studienbeginn und mindestens 1 Zeitpunkt nach Studienbeginn</p> <p>9-HPT: 9-Hole Peg Test; ANCOVA: Kovarianzanalyse; IFN: Interferon; ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; vs.: versus</p>										

Tabelle 67: Ergebnisse – Schweregrad der Behinderung anhand des MSFC: Kognition (PASAT-3 oder SDMT) (mehreseitige Tabelle)

Vergleich Wirkstoffe Studie (Auswertungs- zeitpunkt) Behandlungs- gruppe	N ^a	Werte Studienbeginn [korrekte Antworten]		Werte Studienende [korrekte Antworten]		Änderung verglichen zu Studienbeginn ^b		Intervention vs. Vergleich ^b		
		MW	SD	MW	SD	MW	SE	MD	[95 %-KI]	p-Wert
Studien mit IFN-β 1a im Vergleichsarm										
Alemtuzumab vs. IFN-β 1a										
CARE-MS II ^c (PASAT-3; Monat 24)										
Alemtuzumab	344	0,00	1,01	0,14	1,02	0,11 ^d	0,04 ^d	0,04 ^d	[-0,07;0,16] ^d	0,426 ^d
IFN-β 1a	154	0,06	1,04	0,14	1,00	0,07 ^d	0,05 ^d		Hedges' g ^e : 0,07	[-0,12; 0,26]
Ocrelizumab vs. IFN-β 1a										
OPERA I	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.									
OPERA II	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.									
Ozanimod vs. IFN-β 1a										
RADIANCE B (PASAT-3; Monat 24)										
Ozanimod	15	38,80	13,45	k. A.	k. A.	4,00 ^f	2,36 ^f	-1,77 ^f	[-7,67; 4,13] ^f	0,543 ^f
IFN-β 1a	16	43,00	11,97	k. A.	k. A.	5,77 ^f	2,61 ^f		Hedges' g ^e : -0,21	[-0,91; 0,50]
Placebokontrollierte Studien										
Cladribin vs. Placebo										
CLARITY	Der Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben.									
Dimethylfumarat vs. Placebo										
CONFIRM	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.									
DEFINE	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.									
Fingolimod vs. Placebo										
FREEDOMS (PASAT-3; Monat 24)										
Fingolimod	28	46,9	10,4	48,6	11,9	0,2 ^d	1,1 ^d	2,1 ^d	[-1,4; 5,5] ^d	0,234 ^d
Placebo	19	46,1	9,6	45,1	11,1	-1,9 ^d	1,3 ^d			
FREEDOMS II (PASAT-3; Monat 24)										
Fingolimod	54	47,2	9,6	49,7	8,8	1,3 ^d	1,0 ^d	0,2 ^d	[-2,7; 3,2] ^d	0,877 ^d
Placebo	53	45,8	14,2	46,7	13,6	1,1 ^d	1,1 ^d			
Teriflunomid vs. Placebo										
TEMSO	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.									
TOWER	Der Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben.									

Tabelle 67: Ergebnisse – Schweregrad der Behinderung anhand des MSFC: Kognition (PASAT-3 oder SDMT) (mehreseitige Tabelle)

Vergleich Wirkstoffe Studie (Auswertungs- zeitpunkt) Behandlungs- gruppe	N ^a	Werte Studienbeginn [korrekte Antworten]		Werte Studienende [korrekte Antworten]		Änderung verglichen zu Studienbeginn ^b		Intervention vs. Vergleich ^b		
		MW	SD	MW	SD	MW	SE	MD	[95 %-KI]	p-Wert
Direktvergleiche										
Ofatumumab vs. Teriflunomid										
ASCLEPIOS I (SDMT; Monat 24)										
Ofatumumab	71 ^g	50,27	14,52	50,80	15,94	0,75 ^d	1,09 ^d	-2,41 ^d	[-5,48; 0,65] ^d	0,123 ^d
Teriflunomid	63 ^g	48,51	13,74	52,52	17,32	3,16 ^d	1,14 ^d			
ASCLEPIOS II (SDMT; Monat 24)										
Ofatumumab	67 ^h	48,61	12,06	53,00	13,71	3,23 ^d	0,95 ^d	1,51 ^d	[-1,11; 4,12] ^d	0,258 ^d
Teriflunomid	71 ^h	48,21	12,39	50,20	12,84	1,72 ^d	0,94 ^d			
Gesamt ⁱ								-0,14	[-2,13; 1,85]	0,889
Ponesimod vs. Teriflunomid										
OPTIMUM (PASAT-3; Woche 108)										
Ponesimod	33 ^j	48,33	9,85	43,37	2,06	-4,52 ^c	2,50 ^c	0,62 ^c	[-1,60; 2,83] ^d	0,581 ^d
Teriflunomid	45 ^j	46,42	11,97	42,75	2,16	-5,14 ^c	2,63 ^c			
Natalizumab Es wurden keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien identifiziert.										
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, für die Werte zum Studienende vorlagen.</p> <p>b. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.</p> <p>c. Angabe standardisierter Werte (z-Scores); höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.</p> <p>d. Effekt, Konfidenzintervall und p-Wert: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (MMRM)</p> <p>e. eigene Berechnung basierend auf Effektschätzung der Mittelwertdifferenz und KI</p> <p>f. Effektschätzung, Konfidenzintervall und p-Wert: ANCOVA adjustiert nach Region und Anzahl Gd+-Läsionen zum Studienbeginn</p> <p>g. Angaben zu den Patientinnen und Patienten mit Wert zu Monat 24. Bis Monat 18 gingen 109 bzw. 109 von insgesamt 121 bzw. 122 Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation im Ofatumumab- bzw. Teriflunomid-Arm in die Auswertungen ein.</p> <p>h. Angaben zu den Patientinnen und Patienten mit Wert zu Monat 24. Bis Monat 18 gingen 121 bzw. 118 von insgesamt 135 bzw. 147 Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation im Ofatumumab- bzw. Teriflunomid-Arm in die Auswertungen ein.</p> <p>i. eigene Berechnung: Metaanalyse, Modell mit festem Effekt (Inverse-Varianz-Methode)</p> <p>j. Anzahl Patientinnen und Patienten mit verfügbaren Werten zu Studienbeginn und mindestens 1 Zeitpunkt nach Studienbeginn</p> <p>ANCOVA: Kovarianzanalyse; IFN: Interferon; ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; PASAT-3: Paced Serial Addition Test; SD: Standardabweichung; SDMT: Symbol Digit Modalities Test; SE: Standardfehler; vs.: versus</p>										

Ergebnisse zum T25FW sind im folgenden Abschnitt dargestellt, da die Analyse des Endpunkts Gehfähigkeit auf diesem Instrument beruht.

A9.3.7 Gehfähigkeit

A9.3.7.1 Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial

Da für den Endpunkt Gehfähigkeit ausschließlich Daten anhand des T25FW vorliegen, der Bestandteil des MSFC ist, gelten die Angaben zum endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial des MSFC gleichermaßen für den Endpunkt Gehfähigkeit (siehe Tabelle 64 in Abschnitt A9.3.6.1).

A9.3.7.2 Ergebnisse aus Einzelstudien

Tabelle 68: Ergebnisse – Gehfähigkeit (T25FW) (mehrsseitige Tabelle)

Vergleich Wirkstoffe Studie (Auswertungs- zeitpunkt) Behandlungs- gruppe	N ^a	Werte		Werte		Änderung		Intervention vs. Vergleich ^b		
		Studienbeginn		Studienende		verglichen zu		MD	[95 %-KI]	p-Wert
		MW	SD	MW	SD	MW	SE			
Studien mit IFN-β 1a im Vergleichsarm										
Alemtuzumab vs. IFN-β 1a										
CARE-MS II ^c (Monat 24)										
Alemtuzumab	341	0,04	0,77	0,07	0,63	-0,06 ^d	0,04 ^d	0,12 ^d	[0,01; 0,24] ^d	0,036 ^d
IFN-β 1a	152	-0,05	1,39	-0,07	1,18	-0,19 ^d	0,05 ^d		Hedges' g ^e :	
								0,20	[0,01; 0,39]	
Ocrelizumab vs. IFN-β 1a										
OPERA I										
Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.										
OPERA II										
Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.										
Ozanimod vs. IFN-β 1a										
RADIANCE B (Monat 24)										
Ozanimod	15	6,73	3,42	k. A.	k. A.	-0,34 ^f	0,46 ^f	-0,46 ^f	[-1,62; 0,70] ^f	0,420 ^f
IFN-β 1a	16	7,28	4,07	k. A.	k. A.	0,12 ^f	0,53 ^f		Hedges' g ^e :	
								-0,27	[-0,98; 0,44]	
Placebokontrollierte Studien										
Cladribin vs. Placebo										
CLARITY										
Der Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben.										
Dimethylfumarat vs. Placebo										
CONFIRM										
Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.										
DEFINE										
Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.										

Tabelle 68: Ergebnisse – Gehfähigkeit (T25FW) (mehrsseitige Tabelle)

Vergleich Wirkstoffe Studie (Auswertungs- zeitpunkt) Behandlungs- gruppe	N ^a	Werte		Werte		Änderung		Intervention vs. Vergleich ^b		
		Studienbeginn [Sekunden]		Studienende [Sekunden]		verglichen zu Studienbeginn ^b		MD	[95 %-KI]	p-Wert
		MW	SD	MW	SD	MW	SE			
Fingolimod vs. Placebo										
FREEDOMS (Monat 24)										
Fingolimod	28	6,40	3,20	6,94	4,09	0,35 ^d	1,05 ^d	-4,10 ^d	[-7,31; -0,88] ^d	0,014 ^d
Placebo	19	6,53	3,53	8,02	5,42	4,44 ^d	1,21 ^d			
FREEDOMS II (Monat 24)										
Fingolimod	56	5,90	1,90	6,26	3,41	0,52 ^d	0,34 ^d	-0,32 ^d	[-1,28; 0,64] ^d	0,515 ^d
Placebo	53	5,78	2,11	6,57	3,87	0,84 ^d	0,35 ^d			
Teriflunomid vs. Placebo										
TEMPO		Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.								
TOWER		Der Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben.								
Direktvergleiche										
Ofatumumab vs. Teriflunomid										
ASCLEPIOS I (Monat 24)										
Ofatumumab	54 ^e	7,89	7,71	9,22	13,54	1,31 ^d	0,45 ^d	1,25 ^d	[-0,03; 2,53] ^d	0,056 ^d
Teriflunomid	49 ^e	7,56	5,12	7,53	5,21	0,06 ^d	0,47 ^d			
ASCLEPIOS II (Monat 24)										
Ofatumumab	57 ^h	6,72	4,66	6,78	4,84	-0,07 ^d	0,47 ^d	-0,14 ^d	[-1,45; 1,16] ^d	0,831 ^d
Teriflunomid	55 ^h	6,44	2,55	6,52	4,00	0,07 ^d	0,48 ^d			
Gesamt ⁱ								0,57	[-0,35; 1,48]	0,223
Ponesimod vs. Teriflunomid										
OPTIMUM (Woche 108)										
Ponesimod	33 ^j	5,62	1,32	6,12	0,73	0,03 ^d	0,91 ^d	-0,46 ^d	[-1,31; 0,40] ^d	0,292 ^d
Teriflunomid	45 ^j	6,38	3,25	6,49	0,77	0,49 ^d	0,95 ^d			
Natalizumab Es wurden keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien identifiziert.										

Tabelle 68: Ergebnisse – Gehfähigkeit (T25FW) (mehreseitige Tabelle)

Vergleich Wirkstoffe Studie (Auswertungs- zeitpunkt) Behandlungs- gruppe	N ^a	Werte		Werte		Änderung verglichen zu Studienbeginn ^b		Intervention vs. Vergleich ^b		
		Studienbeginn [Sekunden]		Studienende [Sekunden]				MD	[95 %-KI]	p-Wert
		MW	SD	MW	SD	MW	SE			
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, für die Werte zum Studienende vorlagen.</p> <p>b. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; negative Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.</p> <p>c. Angabe standardisierter Werte (z-Scores); höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.</p> <p>d. Effekt, Konfidenzintervall und p-Wert: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (MMRM)</p> <p>e. eigene Berechnung basierend auf Effektschätzung der Mittelwertdifferenz und KI</p> <p>f. Effektschätzung, Konfidenzintervall und p-Wert: ANCOVA adjustiert nach Region und Anzahl Gd+-Läsionen zum Studienbeginn</p> <p>g. Angaben zu den Patientinnen und Patienten mit Wert zu Monat 24. Bis Monat 18 gingen 109 bzw. 107 von insgesamt 121 bzw. 122 Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation im Ofatumumab- bzw. Teriflunomid-Arm in die Auswertungen ein.</p> <p>h. Angaben zu den Patientinnen und Patienten mit Wert zu Monat 24. Bis Monat 18 gingen 118 bzw. 116 von insgesamt 135 bzw. 147 Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation im Ofatumumab- bzw. Teriflunomid-Arm in die Auswertungen ein.</p> <p>i. eigene Berechnung: Metaanalyse, Modell mit festem Effekt (Inverse-Varianz-Methode)</p> <p>j. Anzahl Patientinnen und Patienten mit verfügbaren Werten zu Studienbeginn und mindestens 1 Zeitpunkt nach Studienbeginn</p> <p>ANCOVA: Kovarianzanalyse; IFN: Interferon; ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; T25FW: Timed 25-Foot Walk; vs.: versus</p>										

A9.3.8 Sehstörungen

A9.3.8.1 Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial

Da für den Endpunkt Sehstörungen keine Vergleiche zwischen Eskalationstherapien möglich sind, wird auf eine Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials verzichtet.

A9.3.8.2 Ergebnisse aus Einzelstudien

Tabelle 69: Ergebnisse – Sehstörungen

Vergleich Wirkstoffe Studie (Auswertungs- zeitpunkt)	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich				
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen	RR	[95 %-KI]	p-Wert		
								n	%
Studien mit IFN-β 1a im Vergleichsarm									
Alemtuzumab vs. IFN-β 1a									
CARE-MS II	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.								
Ocrelizumab vs IFN-β 1a									
OPERA I	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.								
OPERA II	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.								
Ozanimod vs. IFN-β 1a									
RADIANCE B	Übermittlung von stetigen Auswertungen, siehe Tabelle 70								
Placebokontrollierte Studien									
Cladribin vs Placebo									
CLARITY	Der Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben.								
Dimethylfumarat vs. Placebo									
CONFIRM	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.								
DEFINE	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.								
Fingolimod vs. Placebo									
FREEDOMS I ^a (Monat 24)	32	0	0	23	2	8,7	0,15	[0,01; 2,89]	0,206
FREEDOMS II ^a (Monat 24)	63	1	1,6	55	3	5,5	0,29	[0,03; 2,72]	0,279
Teriflunomid vs. Placebo									
TEMPO	Der Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben.								
TOWER	Der Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben.								
Direktvergleiche									
Ofatumumab vs. Teriflunomid									
ASCLEPIOS I	Der Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben.								
ASCLEPIOS II	Der Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben.								
Ponesimod vs. Teriflunomid									
OPTIMUM	Der Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben.								
Natalizumab									
Es wurden keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien identifiziert.									
a. Eine ausgeprägte Sehstörung ist definiert als Sehschärfe (dezimal) von $\leq 0,2$ ($\log\text{MAR} \geq 0,7$) in mindestens einem Auge									
IFN: Interferon; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; logMAR: Logarithm of the Minimum Angle of Resolution; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RR: relatives Risiko; VA: Sehschärfe (visual acuity); vs.: versus									

Tabelle 70: Ergebnisse – Sehstörungen (LCLA-z-Score)

Vergleich Wirkstoffe Studie (Auswertungs- zeitpunkt) Behandlungs- gruppe	N ^a	Werte		Werte		Änderung		Intervention vs. Vergleich		
		Studienbeginn		Studienende		verglichen zu		MD ^b	[95 %-KI] ^b	p-Wert ^b
		MW	SD	MW	SD	MW	SE			
Studien mit IFN-β 1a im Vergleichsarm										
Ozanimod vs. IFN-β 1a										
RADIANCE B (Monat 24)										
Ozanimod	16	-0,19	0,78	k. A.	k. A.	0,13	0,10	-0,05	[-0,28; 0,18]	0,677
IFN-β 1a	17	-0,22	0,66	k. A.	k. A.	0,18	0,10			
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, für die Werte zum Studienende vorlagen. b. ANCOVA</p> <p>ANCOVA: Kovarianzanalyse; IFN: Interferon; ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LCLA: Lov Contrast Letter Acuity Test; MD: Mittelwertdifferenz; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; vs.: versus</p>										

A9.3.9 Fatigue

A9.3.9.1 Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial

Da für den Endpunkt Fatigue keine Vergleiche zwischen Eskalationstherapien möglich sind, wird auf eine Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials verzichtet.

A9.3.9.2 Ergebnisse aus Einzelstudien

Tabelle 71: Ergebnisse – Fatigue (mehrsseitige Tabelle)

Vergleich Wirkstoffe Studie (Auswertungs- zeitpunkt) Behandlungs- gruppe	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn ^b		Intervention vs. Vergleich ^b		
		MW	SD	MW	SD	MW	SE	MD	[95 %-KI]	p-Wert
Studien mit IFN-β 1a im Vergleichsarm										
Alemtuzumab vs. IFN-β 1a										
CARE-MS II		Der Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben.								
Ocrelizumab vs. IFN-β 1a										
OPERA I		Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.								
OPERA II		Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.								
Ozanimod vs. IFN-β 1a										
RADIANCE B		Der Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben.								
Placebokontrollierte Studien										
Cladribin vs. Placebo										
CLARITY		Der Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben.								
Dimethylfumarat vs. Placebo										
CONFIRM		Der Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben.								
DEFINE		Der Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben.								
Fingolimod vs. Placebo										
FREEDOMS		Der Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben.								
FREEDOMS II		Der Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben.								
Teriflunomid vs. Placebo										
TEMPO (FIS)		Für die Studie liegen keine verwertbaren Daten vor. ^b								
TOWER (FIS)		Für die Studie liegen keine verwertbaren Daten vor. ^b								
Direktvergleiche										
Ofatumumab vs. Teriflunomid										
ASCLEPIOS I		Der Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben.								
ASCLEPIOS II		Der Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben.								
Ponesimod vs. Teriflunomid										
OPTIMUM (PGI-S; Woche 96)										
Ponesimod	33	3,4	1,8	3,3	0,6	-0,4	0,7	-0,78 ^c	[-1,52; -0,04] ^c	0,040 ^c
Teriflunomid	35	3,7	2,2	3,9	0,6	0,4	0,8			
								Hedges' g ^d :		
								-0,50	[-0,98; -0,01]	
Natalizumab										
Es wurden keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien identifiziert.										

Tabelle 71: Ergebnisse – Fatigue (mehreseitige Tabelle)

Vergleich Wirkstoffe Studie (Auswertungs- zeitpunkt) Behandlungs- gruppe	N ^a	Werte		Werte		Änderung		Intervention vs. Vergleich ^b		
		Studienbeginn		Studienende		verglichen zu		MD	[95 %-KI]	p-Wert
		MW	SD	MW	SD	MW	SE			
a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienende und -beginn (Studienbeginn) können auf anderen Patientenzahlen basieren. b. Ergebnisse nicht verwertbar, zu hoher Anteil an Patienten (> 30 %), die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden. c. Effekt, KI und p-Wert: MMRM d. eigene Berechnung basierend auf Effektschätzung der Mittelwertdifferenz und KI des MMRM FIS: Fatigue Impact Scale; IFN: Interferon; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; mFIS: modified Fatigue Impact Scale; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; vs.: versus										

A9.3.10 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

A9.3.10.1 Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial

Tabelle 72: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – gesundheitsbezogene Lebensqualität (mehreseitige Tabelle)

Vergleich Wirkstoffe Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
Studien mit IFN-β 1a im Vergleichsarm						
Alemtuzumab vs. IFN-β 1a						
CARE-MS II	_ ^a	_ ^a	_ ^a	_ ^a	_ ^a	_ ^a
Ocrelizumab vs. IFN-β 1a						
OPERA I	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.					
OPERA II	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.					
Ozanimod vs. IFN-β 1a						
RADIANCE B	_ ^a	_ ^a	_ ^a	_ ^a	_ ^a	_ ^a
Placebokontrollierte Studien						
Cladribin vs. Placebo						
CLARITY	Daten nicht übermittelt, da nur bei < 15 % der Studienpopulation erhoben					

Tabelle 72: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – gesundheitsbezogene Lebensqualität (mehrsseitige Tabelle)

Vergleich Wirkstoffe Studie	Endpunkübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
Dimethylfumarat vs. Placebo						
CONFIRM	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.					
DEFINE	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.					
Fingolimod vs. Placebo						
FREEDOMS	_b	_b	_b	_b	_b	_b
FREEDOMS II	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.					
Teriflunomid vs. Placebo						
TEMSO	_c	_c	_c	_c	_c	_c
TOWER	_c	_c	_c	_c	_c	_c
Direktvergleiche						
Ofatumumab vs. Teriflunomid						
ASCLEPIOS I	_b	_b	_b	_b	_b	_b
ASCLEPIOS II	_b	_b	_b	_b	_b	_b
Ponesimod vs. Teriflunomid						
OPTIMUM	niedrig	ja	nein ^d	ja	ja	hoch
Natalizumab Es wurden keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien identifiziert.						
<p>a. Auf eine Bewertung des Verzerrungspotenzials wurde verzichtet, da keine geeigneten Daten für einen Vergleich mit anderen Wirkstoffen vorliegen.</p> <p>b. Der Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben.</p> <p>c. Ergebnisse nicht verwertbar, zu hoher Anteil an Patienten (> 30 %), die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden.</p> <p>d. Hohe Anteile von Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten ab der Mitte des Auswertungszeitraums (> 20 %)</p> <p>IFN: Interferon; ITT: Intention to treat; vs.: versus</p>						

A9.3.10.2 Ergebnisse aus Einzelstudien

Tabelle 73: Ergebnisse – gesundheitsbezogene Lebensqualität (mehreseitige Tabelle)

Vergleich Wirkstoffe Studie (Auswertungs-zeitpunkt) Instrument	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich				
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen	RR	[95 %-KI]	p-Wert		
	n	%	n	%					
Studien mit IFN-β 1a im Vergleichsarm									
Alemtuzumab vs. IFN-β 1a									
CARE-MS II (Monat 24)									
FAMS									
Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.									
SF-36v2									
MCS (Verbesserung um ≥ 11 Punkte)	352	70	19,9	168	24	14,3	1,57 ^a	[1,08; 2,29] ^a	0,019
PCS (Verbesserung um ≥ 11 Punkte)	352	46	13,1	168	10	6,0	2,16 ^a	[1,14; 4,10] ^a	0,019
MCS (Verschlechterung um ≥ 11 Punkte)	352	47	13,4	168	18	10,7	1,19 ^a	[0,72; 1,97] ^a	0,499
PCS (Verschlechterung um ≥ 11 Punkte)	352	24	6,8	168	9	5,4	1,24 ^a	[0,60; 2,59] ^a	0,562
Ocrelizumab vs. IFN-β 1a									
OPERA I									
Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.									
OPERA II									
Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.									
Ozanimod vs. IFN-β 1a									
RADIANCE B (Monat 24)									
MSQOL-54									
MHCS (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)	17	1	5,9	17	2	11,8	0,50	[0,05; 5,01]	0,259
PHCS (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)	17	2	11,8	17	2	11,8	1,00	[0,16; 6,30]	0,798
MHCS (Verschlechterung um ≥ 15 Punkte)	17	1	5,9	17	6	35,3	0,17	[0,02; 1,24]	0,073
PHCS (Verschlechterung um ≥ 15 Punkte)	17	2	11,8	17	0	0	5,00	[0,26; 97,00]	0,103
SF-36v1									
Für die Studie liegen keine verwertbaren Daten vor. ^b									

Tabelle 73: Ergebnisse – gesundheitsbezogene Lebensqualität (mehreseitige Tabelle)

Vergleich Wirkstoffe Studie (Auswertungs-zeitpunkt) Instrument	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich				
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen	RR	[95 %-KI]	p-Wert		
	n	%	n	%					
Placebokontrollierte Studien									
Cladribin vs. Placebo CLARITY MSQOL-54, SF-36v2	Daten nicht übermittelt, da nur bei < 15 % der Studienpopulation erhoben								
Dimethylfumarat vs. Placebo CONFIRM DEFINE	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt. Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.								
Fingolimod vs. Placebo FREEDOMS FREEDOMS II	Der Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben. Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.								
Teriflunomid vs. Placebo TEMSO (Woche 108) TOWER (Woche 108)	Für die Studie liegen keine verwertbaren Daten vor. ^c Für die Studie liegen keine verwertbaren Daten vor. ^c								
Direktvergleiche									
Ofatumumab vs. Teriflunomid ASCLEPIOS I ASCLEPIOS II	Der Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben. Der Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben.								
Ponesimod vs. Teriflunomid OPTIMUM (Woche 108) SF-36v2									
MCS (Verbesserung um ≥ 10,8 Punkte)	33	11	33,3	45	10	22,2	1,58 ^d	[0,69; 3,65] ^d	0,283
PCS (Verbesserung um ≥ 10,05 Punkte)	33	3	9,1	45	2	4,4	1,93 ^d	[0,40; 9,19] ^d	0,411
MCS (Verschlechterung um ≥ 10,8 Punkte)	33	5	15,2	45	11	24,4	0,66 ^d	[0,23; 1,94] ^d	0,453
PCS (Verschlechterung um ≥ 10,05 Punkte)	33	3	9,1	45	9	20,0	0,30 ^d	[0,06; 1,41] ^d	0,127
Natalizumab	Es wurden keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien identifiziert.								

Tabelle 73: Ergebnisse – gesundheitsbezogene Lebensqualität (mehreseitige Tabelle)

Vergleich Wirkstoffe Studie (Auswertungs-zeitpunkt) Instrument	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen	RR	[95 %-KI]	p-Wert
	n	%	n	%			
<p>a. Effekt und KI: Logistisches Regressionsmodell, adjustiert nach Region und Werten zu Studienbeginn b. Der Hersteller hat auf Basis der Erhebungen zum MSQOL-54 zusätzlich Auswertungen zum SF-36v1 übermittelt. Diese sind jedoch nicht verwertbar, da für die Auswertung des PCS und MCS jeweils keine Transformation der Werte vorgenommen wurde, wie gemäß Entwicklung des Fragebogens vorgesehen [297]. c. Ergebnisse nicht verwertbar, zu hoher Anteil an Patienten (> 30 %), die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden. d. Berechnung des RR unklar</p> <p>FAMS: Functional Assessment of Multiple Sclerosis; IFN: Interferon; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MHCS: Mental Health Component Score; MCS: Mental Component Summary; MSQOL-54: Multiple Sclerosis Quality of Life-54; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PHCS: Physical Health Component Score; PCS: Physical Component Summary; RR: relatives Risiko; SF-36v2: Short Form 36 Health Survey, Version 2; vs.: versus</p>							

A9.3.11 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

A9.3.11.1 Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial

Tabelle 74: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – SUEs (mehreseitige Tabelle)

Vergleich Wirkstoffe Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
Studien mit IFN-β 1a im Vergleichsarm						
Alemtuzumab vs. IFN-β 1a						
CARE-MS II	_a	_a	_a	_a	_a	_a
Ocrelizumab vs. IFN-β 1a						
OPERA I	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.					
OPERA II	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.					
Ozanimod vs. IFN-β 1a						
RADIANCE B	_a	_a	_a	_a	_a	_a
Placebokontrollierte Studien						
Cladribin vs. Placebo						
CLARITY	niedrig	ja	unklar ^b	ja	ja	hoch

Tabelle 74: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – SUEs (mehrseitige Tabelle)

Vergleich Wirkstoffe Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
Dimethylfumarat vs. Placebo						
CONFIRM	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.					
DEFINE	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.					
Fingolimod vs. Placebo						
FREEDOMS	niedrig	ja	unklar ^c	ja	ja	hoch
FREEDOMS II	niedrig	ja	unklar ^c	ja	ja	hoch
Teriflunomid vs. Placebo						
TEMSO	niedrig	ja	unklar ^b	ja	ja	hoch
TOWER	niedrig	ja	unklar ^b	ja	ja	hoch
Direktvergleiche						
Ofatumumab vs. Teriflunomid						
ASCLEPIOS I	niedrig	ja	unklar ^b	ja	ja	hoch
ASCLEPIOS II	niedrig	ja	unklar ^b	ja	ja	hoch
Ponesimod vs. Teriflunomid						
OPTIMUM	niedrig	ja	unklar ^c	ja	ja	hoch
Natalizumab Es wurden keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien identifiziert.						
a. Auf eine Bewertung des Verzerrungspotenzials wurde verzichtet, da keine geeigneten Daten für einen Vergleich mit anderen Wirkstoffen vorliegen.						
b. Hohe und differenzielle Anteile von Patientinnen und Patienten, die die Studie abbrachen und vermutlich nicht vollständig in der Auswertung berücksichtigt wurden.						
c. Hohe Anteile von Patientinnen und Patienten, die die Studie abbrachen und vermutlich nicht vollständig in der Auswertung berücksichtigt wurden.						
IFN: Interferon; ITT: Intention to treat; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus						

A9.3.11.2 Ergebnisse aus Einzelstudien

Tabelle 75: Ergebnisse – SUEs (mehrsseitige Tabelle)

Vergleich Wirkstoffe Studie (Auswertungs- zeitpunkt)	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich				
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen	RR	[95 %-KI]	p-Wert		
								n	%
Studien mit IFN-β 1a im Vergleichsarm									
Alemtuzumab vs. IFN-β 1a									
CARE-MS II (Monat 24)	363	74 20,4	176	41 23,3	0,88	[0,62; 1,23]	0,437		
Ocrelizumab vs. IFN-β 1a									
OPERA I	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.								
OPERA II	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.								
Ozanimod vs. IFN-β 1a									
RADIANCE B (Monat 24)	17	0 0	17	0 0	n. b.	n. b.	n. b.		
Placebokontrollierte Studien									
Cladribin vs. Placebo									
CLARITY (Woche 96)	13	2 15,4	17	1 5,9	2,62	[0,27; 25,81]	0,410		
Dimethylfumarat vs. Placebo									
CONFIRM	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.								
DEFINE	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.								
Fingolimod vs. Placebo									
FREEDOMS (Monat 24)	34	5 14,7	28	3 10,7	1,37	[0,36; 5,25]	0,644		
FREEDOMS II (Monat 24)	75	12 16,0	69	8 11,6	1,38	[0,60; 3,17]	0,448		
Teriflunomid vs. Placebo									
TEMPO (Woche 108)	39	5 12,8	32	7 21,9	0,59	[0,20; 1,70]	0,321		
TOWER (Woche 108)	67	9 13,4	67	8 11,9	1,13	[0,46; 2,76]	0,796		
Direktvergleiche									
Ofatumumab vs. Teriflunomid									
ASCLEPIOS I (Monat 24)	121	12 9,9	122	15 12,3	0,81	[0,39; 1,65]	0,556		
ASCLEPIOS II (Monat 24)	135	10 7,4	147	11 7,5	0,99	[0,43; 2,26]	0,981		
Gesamt ^a					0,88	[0,51; 1,51]	0,650		

Tabelle 75: Ergebnisse – SUEs (mehrsseitige Tabelle)

Vergleich Wirkstoffe Studie (Auswertungs- zeitpunkt)	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen	RR	[95 %-KI]	p-Wert
Ponesimod vs. Teriflunomid							
OPTIMUM (Woche 108)	33	5 15,2	45	5 11,1	1,63 ^b	[0,41; 6,44] ^b	0,489
Natalizumab Es wurden keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien identifiziert.							
a. eigene Berechnung: Metaanalyse, Modell mit festem Effekt (Inverse-Varianz-Methode) b. Unklar, mit welchem Berechnungsverfahren der Effekt geschätzt wurde.							
IFN: Interferon; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechnet; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus							

A9.3.12 Abbruch wegen UEs

A9.3.12.1 Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial

Tabelle 76: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – Abbruch wegen UEs (mehrsseitige Tabelle)

Vergleich Wirkstoffe Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkt- erheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
Studien mit IFN-β 1a im Vergleichsarm						
Alemtuzumab vs. IFN-β 1a						
CARE-MS II	— ^a	— ^a	— ^a	— ^a	— ^a	— ^a
Ocrelizumab vs. IFN-β 1a						
OPERA I	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.					
OPERA II	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.					
Ozanimod vs. IFN-β 1a						
RADIANCE B	— ^a	— ^a	— ^a	— ^a	— ^a	— ^a
Placebokontrollierte Studien						
Cladribin vs. Placebo						
CLARITY	— ^a	— ^a	— ^a	— ^a	— ^a	— ^a

Tabelle 76: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – Abbruch wegen UEs (mehrseitige Tabelle)

Vergleich Wirkstoffe Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkt- erheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
Dimethylfumarat vs. Placebo						
CONFIRM	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.					
DEFINE	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.					
Fingolimod vs. Placebo						
FREEDOMS	niedrig	ja	unklar ^b	ja	ja	hoch
FREEDOMS II	niedrig	ja	unklar ^b	ja	ja	hoch
Teriflunomid vs. Placebo						
TEMPO	niedrig	ja	unklar ^c	ja	ja	hoch
TOWER	niedrig	ja	unklar ^c	ja	ja	hoch
Direktvergleiche						
Ofatumumab vs. Teriflunomid						
ASCLEPIOS I	niedrig	ja	unklar ^c	ja	ja	hoch
ASCLEPIOS II	niedrig	ja	unklar ^c	ja	ja	hoch
Ponesimod vs. Teriflunomid						
OPTIMUM	niedrig	nein	unklar ^b	ja	ja	hoch
Natalizumab Es wurden keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien identifiziert.						
a. Auf eine Bewertung des Verzerrungspotenzials wurde verzichtet, da keine geeigneten Daten für einen Vergleich mit anderen Wirkstoffen vorliegen.						
b. Hohe Anteile von Patientinnen und Patienten, die die Studie abbrachen und vermutlich nicht vollständig in der Auswertung berücksichtigt wurden.						
c. Hohe und differenzielle Anteile von Patientinnen und Patienten, die die Studie abbrachen und vermutlich nicht vollständig in der Auswertung berücksichtigt wurden.						
IFN: Interferon; ITT: Intention to treat; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus						

A9.3.12.2 Ergebnisse aus Einzelstudien

Tabelle 77: Ergebnisse – Abbruch wegen UEs (mehreseitige Tabelle)

Vergleich Wirkstoffe Studie (Auswertungs- zeitpunkt)	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen	RR	[95 %-KI]	p-Wert
Studien mit IFN-β 1a im Vergleichsarm							
Alemtuzumab vs. IFN-β 1a							
CARE-MS II (Monat 24)	363	1 0,3	176	4 2,3	0,12	[0,01; 1,08]	0,059
Ocrelizumab vs. IFN-β 1a							
OPERA I	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.						
OPERA II	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.						
Ozanimod vs. IFN-β 1a							
RADIANCE B (Monat 24)	17	0 0	17	0 0	n. b.	n. b.	n. b.
Placebokontrollierte Studien							
Cladribin vs. Placebo							
CLARITY (Woche 96)	13	0 0	17	0 0	n. b.	n. b.	n. b.
Dimethylfumarat vs. Placebo							
CONFIRM	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.						
DEFINE	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.						
Fingolimod vs. Placebo							
FREEDOMS (Monat 24)	34	3 8,8	28	2 7,1	1,24	[0,22; 6,88]	0,809
FREEDOMS II (Monat 24)	75	12 16,0	69	8 11,6	1,38	[0,60; 3,17]	0,448
Teriflunomid vs. Placebo							
TEMPO (Woche 108)	39	7 17,9	32	7 21,9	0,82	[0,32; 2,13]	0,681
TOWER (Woche 108)	67	13 19,4	67	0 0	n. b.	n. b.	n. b.
Direktvergleiche							
Ofatumumab vs. Teriflunomid							
ASCLEPIOS I (Woche 108)	121	1 0,8	122	9 7,4	0,11	[0,01; 0,87]	0,036
ASCLEPIOS II (Woche 108)	135	5 3,7	147	11 7,5	0,49	[0,18; 1,39]	0,181
Gesamt ^a					0,32	[0,13; 0,78]	0,012

Tabelle 77: Ergebnisse – Abbruch wegen UEs (mehrsseitige Tabelle)

Vergleich Wirkstoffe Studie (Auswertungs- zeitpunkt)	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen	RR	[95 %-KI]	p-Wert
Ponesimod vs. Teriflunomid							
OPTIMUM (Woche 108)	33	7 21,2	45	2 4,4	5,64 ^b	[1,09; 29,28] ^b	0,040
Natalizumab Es wurden keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien identifiziert.							
a. eigene Berechnung: Metaanalyse, Modell mit festem Effekt (Inverse-Varianz-Methode) b. Unklar, mit welchem Berechnungsverfahren der Effekt geschätzt wurde. IFN: Interferon; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechnet; RR: relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus							

A9.3.12.3 Forest Plots aus Überprüfung der Homogenitätsannahme

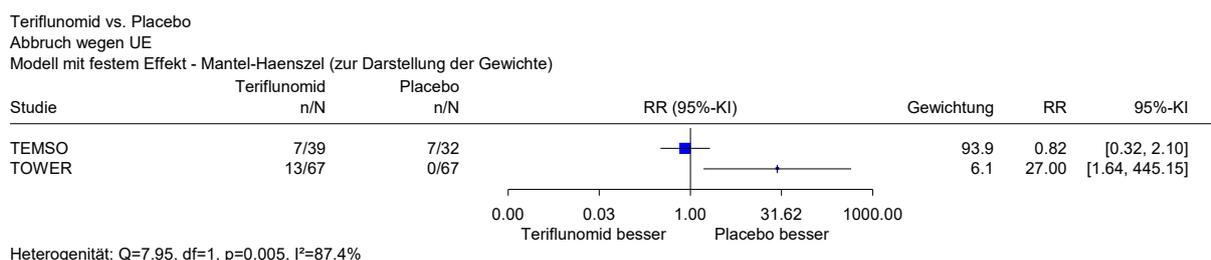


Abbildung 24: Forest Plot aus Überprüfung der Homogenitätsannahme, Teriflunomid vs. Placebo, Endpunkt Abbruch wegen UEs.

A9.3.13 Progressive multifokale Leukenzephalopathie

A9.3.13.1 Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial

Da für den Endpunkt PML keine Vergleiche zwischen Eskalationstherapien möglich sind, wird auf eine Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials verzichtet.

A9.3.13.2 Ergebnisse aus Einzelstudien

Tabelle 78: Ergebnisse – PML

Vergleich Wirkstoffe Studie (Auswertungs- zeitpunkt)	Intervention			Vergleich			Intervention vs. Vergleich		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		RR	[95 %-KI]	p-Wert
		n	%		n	%			
Studien mit IFN-β 1a im Vergleichsarm									
Alemtuzumab vs. IFN-β 1a									
CARE-MS II	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.								
Ocrelizumab vs. IFN-β 1a									
OPERA I	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.								
OPERA II	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.								
Ozanimod vs. IFN-β 1a									
RADIANCE B (Monat 24)	17	0	0	17	0	0	n. b.	n. b.	n. b.
Placebokontrollierte Studien									
Cladribin vs. Placebo									
CLARITY (Woche 96)	13	0	0	17	0	0	n. b.	n. b.	n. b.
Dimethylfumarat vs. Placebo									
CONFIRM	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.								
DEFINE	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.								
Fingolimod vs. Placebo									
FREEDOMS (Monat 24)	34	0	0	28	0	0	n. b.	n. b.	n. b.
FREEDOMS II (Monat 24)	75	0	0	69	0	0	n. b.	n. b.	n. b.
Teriflunomid vs. Placebo									
TEMPO	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.								
TOWER	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.								
Direktvergleiche									
Ofatumumab vs. Teriflunomid									
ASCLEPIOS I (Monat 24)	121	0	0	122	0	0	n. b.	n. b.	n. b.
ASCLEPIOS II (Monat 24)	135	0	0	147	0	0	n. b.	n. b.	n. b.
Ponesimod vs. Teriflunomid									
OPTIMUM (Woche 108)	33	0	0	45	0	0	n. b.	n. b.	n. b.
Natalizumab Es wurden keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien identifiziert.									
IFN: Interferon; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechnet; RR: relatives Risiko; vs.: versus									

A9.3.14 Schwerwiegende Infektionen

A9.3.14.1 Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial

Da für den Endpunkt schwerwiegende Infektionen keine Vergleiche zwischen Eskalationstherapien möglich sind, wird auf eine Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials verzichtet.

A9.3.14.2 Ergebnisse aus Einzelstudien

Tabelle 79: Ergebnisse – schwerwiegende Infektionen

Vergleich Wirkstoffe Studie (Auswertungs- zeitpunkt)	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich				
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen	RR	[95 %-KI]	p-Wert		
								n	%
Studien mit IFN-β 1a im Vergleichsarm									
Alemtuzumab vs. IFN-β 1a									
CARE-MS II	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.								
Ocrelizumab vs. IFN-β 1a									
OPERA I	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.								
OPERA II	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.								
Ozanimod vs. IFN-β 1a									
RADIANCE B (Monat 24)	17	0	0	17	0	0	n. b.	n. b.	n. b.
Placebokontrollierte Studien									
Cladribin vs. Placebo									
CLARITY (Woche 96)	13	0	0	17	0	0	n. b.	n. b.	n. b.
Dimethylfumarat vs. Placebo									
CONFIRM	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.								
DEFINE	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.								
Fingolimod vs. Placebo									
FREEDOMS	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt. ^a								
FREEDOMS II	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt. ^a								
Teriflunomid vs. Placebo									
TEMPO	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.								
TOWER	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt. ^a								
Direktvergleiche									
Ofatumumab vs. Teriflunomid									
ASCLEPIOS I	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt. ^a								
ASCLEPIOS II	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt. ^a								
Ponesimod vs. Teriflunomid									
OPTIMUM (Woche 108)	33	0	0	45	0	0	n. b.	n. b.	n. b.
Natalizumab									
Es wurden keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien identifiziert.									
a. Für die relevante Teilpopulation wurde vom Hersteller keine Auswertung zu SUEs übermittelt, sondern ausschließlich zu UEs insgesamt.									
IFN: Interferon; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechnet; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus									

A9.3.15 Schwerwiegende Neoplasmen

A9.3.15.1 Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial

Da für den Endpunkt schwerwiegende Neoplasmen keine Vergleiche zwischen Eskalationstherapien möglich sind, wird auf eine Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials verzichtet.

A9.3.15.2 Ergebnisse aus Einzelstudien

Tabelle 80: Ergebnisse – schwerwiegende Neoplasmen

Vergleich Wirkstoffe Studie (Auswertungs- zeitpunkt)	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich				
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen	RR	[95 %-KI]	p-Wert		
								n	%
Studien mit IFN-β 1a im Vergleichsarm									
Alemtuzumab vs. IFN-β 1a									
CARE-MS II	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.								
Ocrelizumab vs. IFN-β 1a									
OPERA I	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.								
OPERA II	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.								
Ozanimod vs. IFN-β 1a									
RADIANCE B (Monat 24)	17	0	0	17	0	0	n. b.	n. b.	n. b.
Placebokontrollierte Studien									
Cladribin vs. Placebo									
CLARITY (Woche 96)	13	0	0	17	0	0	n. b.	n. b.	n. b.
Dimethylfumarat vs. Placebo									
CONFIRM	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.								
DEFINE	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.								
Fingolimod vs. Placebo									
FREEDOMS	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt. ^a								
FREEDOMS II	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt. ^a								
Teriflunomid vs. Placebo									
TEMPO	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.								
TOWER	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.								
Direktvergleiche									
Ofatumumab vs. Teriflunomid									
ASCLEPIOS I	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt. ^a								
ASCLEPIOS II	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt. ^a								
Ponesimod vs. Teriflunomid									
OPTIMUM (Woche 108)	33	1	3,0	45	0	0	n. b.	n. b.	n. b.
Natalizumab									
Es wurden keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien identifiziert.									
a. Für die relevante Teilpopulation wurde vom Hersteller keine Auswertung zu SUEs übermittelt, sondern ausschließlich zu UEs insgesamt.									
IFN: Interferon; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechnet; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus									

A9.3.16 Schwerwiegende sekundäre Autoimmunerkrankungen

A9.3.16.1 Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial

Da für den Endpunkt schwerwiegende sekundäre Autoimmunerkrankungen keine Vergleiche zwischen Eskalationstherapien möglich sind, wird auf eine Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials verzichtet.

A9.3.16.2 Ergebnisse aus Einzelstudien

Tabelle 81: Ergebnisse – schwerwiegende sekundäre Autoimmunerkrankungen

Vergleich Wirkstoffe Studie (Auswertungs- zeitpunkt)	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich				
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen	RR	[95 %-KI]	p-Wert		
								n	%
Studien mit IFN-β 1a im Vergleichsarm									
Alemtuzumab vs. IFN-β 1a									
CARE-MS II	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.								
Ocrelizumab vs. IFN-β 1a									
OPERA I	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.								
OPERA II	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.								
Ozanimod vs. IFN-β 1a									
RADIANCE B	SMQ in der verwendeten MedDRA-Version (18.1) nicht verfügbar								
Placebokontrollierte Studien									
Cladribin vs. Placebo									
CLARITY (Woche 96)	13	0	0	17	0	0	n. b.	n. b.	n. b.
Dimethylfumarat vs. Placebo									
CONFIRM	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.								
DEFINE	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.								
Fingolimod vs. Placebo									
FREEDOMS	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt. ^a								
FREEDOMS II	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt. ^a								
Teriflunomid vs. Placebo									
TEMPO	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.								
TOWER	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.								
Direktvergleiche									
Ofatumumab vs. Teriflunomid									
ASCLEPIOS I	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt. ^a								
ASCLEPIOS II	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt. ^a								
Ponesimod vs. Teriflunomid									
OPTIMUM	Es wurden keine Daten für die relevante Teilpopulation übermittelt.								
Natalizumab	Es wurden keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien identifiziert.								
a. Für die relevante Teilpopulation wurde vom Hersteller keine Auswertung zu SUEs übermittelt, sondern ausschließlich zu UEs insgesamt.									
IFN: Interferon; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechnet; RR: relatives Risiko; SMQ: Standardised MedDRA Query; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus									

A10 Bislang unveröffentlichte Informationen von pharmazeutischen Unternehmen

A10.1 Fingolimod

A10.1.1 Studie CFTY720D1201 mit Extensionsstudie CFTY720D1201E1

Die Studie CFTY720D1201 war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele Phase II Studie, in der Fingolimod 0,5 mg bzw. 1,25 mg mit Placebo bei Patientinnen und Patienten mit schubförmiger multipler Sklerose verglichen wurde.

Primärer Endpunkt der Studie war der Anteil von Patientinnen und Patienten, die sowohl zu Monat 3 als auch zu Monat 6 frei von Gd+-T1-Läsionen waren. Sekundäre Endpunkte waren u. a. die jährliche Schubrate, die Gesamtmortalität, die Behinderungsprogression und das Auftreten von unerwünschten Ereignissen.

Die geplante Fallzahl von 55 Patientinnen und Patienten pro Arm berücksichtigte die Annahme eines Unterschieds von 30 % in den Responderaten zwischen dem Fingolimod 1,25 mg Arm und dem Placeboarm und einer Abbruchrate von 10 %, bei einer Power von 80 %.

Die Patientinnen und Patienten wurden den Behandlungsgruppen gemäß einer vor der Studie erstellten Randomisierungsliste zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte zentral in einem Randomisierungszentrum. Neu in die Studie eingeschlossenen Patienten wurde eine fortlaufende Behandlungsnummer (und damit die Behandlung) entsprechend einer vom Randomisierungszentrum generierten Liste zugewiesen. Weder Patientinnen und Patienten noch Prüfärztinnen und Prüfärzte wussten, welcher Patient welche Behandlung erhielt. Die Verblindung erfolgte mittels identisch aussehenden Kapseln.

Die Studie bestand aus einer bis zu 45-tägigen Screeningphase und einer 6-monatigen Behandlungsphase, in der die Teilnehmerinnen und Teilnehmer die Testinterventionen erhielten. Patientinnen und Patienten, die die Behandlungsphase abgeschlossen hatten, konnten an der Extensionsstudie CFTY720D1201E1 teilnehmen. Patientinnen und Patienten, die an der Extensionsstudie nicht teilgenommen haben, sind 3 Monate nach der letzten Behandlung zu einer Nachbeobachtungsvisite gekommen. Die Randomisierung wurde am Ende der Screening-Phase vorgenommen. Visiten am Studienzentrum fanden zu Screening und Baseline, nach einem halben Monat und danach monatlich nach Randomisierung statt.

Die wichtigsten Einschlusskriterien waren: ≥ 2 Schübe in den letzten 2 Jahren oder ≥ 1 Schub im letzten Jahr vor Randomisierung, ≥ 1 Gd+-T1 Läsion oder ≥ 1 T2 Läsion zum Screening, EDSS Score 0 bis 6,0 und klinisch stabil (keine Schübe ≤ 30 Tage vor Randomisierung). Die wichtigsten Ausschlusskriterien waren: PPMS, andere chronische autoimmune Erkrankungen, Krebserkrankungen, chronische Herz- und Lungenerkrankungen und krankheitsspezifische Vorbehandlungen wie Cladribin, Mitoxantron und Immunsuppressiva.

Die Auswertungen zu Schüben und Behinderung wurden auf Basis aller randomisierten Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation bekommen haben (FAS, Full Analysis Set. bzw. Sicherheitspopulation), durchgeführt. Weitere Endpunkte wurden auf Basis eines modifizierten FAS (mFAS) analysiert, das alle Patientinnen und Patienten umfasste, für die ab Monat 3 mindestens 1 valider MRT-Scan vorlag. Die Schubrate wurde mittels negativ-Binomialmodell berechnet. Kontinuierliche Zielkriterien wurden mittels Rank-ANCOVA analysiert.

In der Extensionsstudie CFTY720D1201E1 haben die Patientinnen und Patienten aus den Fingolimod-Armen der Studie CFTY720D1201 ihre ursprüngliche Studienmedikation weitergeführt, Patientinnen und Patienten aus dem Placeboarm wurden dagegen zu einer Behandlung mit 0,5 mg oder 1,25 mg Fingolimod rerandomisiert. Die Behandlung erfolgte zunächst verblindet. Nach Protokollamendment 5 (16.12.2009) wurden alle Patientinnen und Patienten entblindet und auf die 0,5 mg Dosis umgestellt. Visiten fanden zum Monat 6 der Studie CFTY720D1201, zu Monat 6,5, monatlich bis Monat 12 und danach alle 3 Monate statt. Eine Abschlussvisite fand 3 Monate nach der letzten Dosis der Studienmedikation statt. Während der Extensionsstudie wurden die Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Fingolimod gemäß statistischer Methodik in der Hauptstudie weiter untersucht. Untersuchte Endpunkte umfassten u. a. die jährliche Schubrate, Behinderungsprogression sowie UEs.

Informationen zur Studie, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zu Nutzenbewertung.

A10.1.2 Studie CFTY720D2309E1

Die Studie CFTY720D2309E1 war eine Extension der Studie CFTY720D2309 (FREEDOMS II). Den Patientinnen und Patienten wurde nach Abschluss der Hauptstudie die Teilnahme an der Extensionsstudie angeboten. Dabei führten die Patientinnen und Patienten aus den Fingolimod-Armen in der Extensionsstudie ihre ursprüngliche Studienmedikation von 0,5 mg oder 1,25 mg Fingolimod weiter. Patientinnen und Patienten aus dem Placeboarm wurden zu einer Behandlung mit 0,5 mg oder 1,25 mg Fingolimod rerandomisiert.

Die Extensionsstudie bestand anfänglich aus einer teilweise verblindeten und einer offenen Phase. Dem Studienpersonal des Sponsors war die Dosis der Patientinnen und Patienten aus den ursprünglichen Fingolimod-Armen bekannt, die Randomisierung der Patientinnen und Patienten des ursprünglichen Placeboarms erfolgte aber verblindet. Nach Protokollamendment 11 (12.11.2009) wurden nach Entscheidung eines unabhängigen Komitees sowohl in der Hauptstudie als auch in der Extension alle Patientinnen und Patienten von 1,25 auf 0,5 mg Fingolimod umgestellt. Die Extensionsstudie wurde im Anschluss entblindet. Nach Protokollamendment 12 (15.11.2010) in Folge der FDA-Zulassung für Fingolimod wurde die Hauptstudie beendet und alle Patientinnen und Patienten wechselten

zu Fingolimod 0,5 mg in der Extensionsstudie. Die Behandlung in der Extensionsstudie erfolgte bis zum Abbruch, bis zum Wechsel in die 1-armige Langzeit-Extensionsstudie CFTY720D2399-E1, oder bis zur kommerziellen Verfügbarkeit des Arzneimittels.

Visiten fanden zum Monat 24 der Hauptstudie, Monat 24,5, monatlich bis Monat 36 und danach alle 3 Monate bis zum Studienende statt. Eine Abschlussvisite fand 3 Monate nach der letzten Dosis der Studienmedikation statt.

Während der Extensionsstudie wurden die Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Fingolimod gemäß statistischer Methodik in der Hauptstudie weiter untersucht. Endpunkte der Extensionsstudie waren u. a. die jährliche Schubrate, Behinderungsprogression, Schweregrad der Behinderung nach MSFC sowie UEs. Die Analysen erfolgten auf Grundlage der ITT- und Safety-Populationen der Hauptstudie.

A10.2 Ocrelizumab

A10.2.1 Studie WA21493

Die Studie WA21493 war eine multizentrische, randomisierte, partiell verblindete, parallele Phase II Dosisfindungsstudie. Ocrelizumab in den Dosierungen 600 mg und 1000 mg wurde mit Placebo (doppelblind) und IFN- β 1a (nicht verblindet) bei Patientinnen und Patienten mit schubförmiger remittierender multipler Sklerose verglichen.

Primärer Endpunkt der Studie war die Anzahl von Gd-anreichernden T1 Läsionen zu Woche 12, 16, 20 und 24. Sekundäre Endpunkte waren u. a. die jährliche Schubrate, Gesamtmortalität und das Auftreten von UEs.

Die Patientinnen und Patienten wurden den Behandlungsgruppen gemäß einer von einem automatisierten System (IVRS) generierten Randomisierungsliste zugeteilt. Die Behandlung war für Patientinnen und Patienten sowie für Endpunkterheber verblindet.

Die Behandlung erfolgte in 4 Zyklen zu je 24 Wochen. In Zyklus 1 erhielten die Patientinnen und Patienten der Ocrelizumabarme je 2 Infusionen. Patientinnen und Patienten des Placeboarms erhielten eine Placebo-Infusion. Patientinnen und Patienten des IFN-Arms erhielten IFN- β 1a. In Zyklus 2 erhielten die Patientinnen und Patienten der Ocrelizumabarme je 1 Ocrelizumab-Infusion. Die Verblindung der Ocrelizumab-Dosierungen wurde durch eine zusätzliche Placebo-Infusion in Zyklus 2 aufrechterhalten. Ab Zyklus 2 (nach der primären Analyse in Woche 24), wurden die Patientinnen und Patienten in den Ocrelizumabarmen mit der randomisierten Dosis weiterbehandelt, bis eine optimale Dosis ausgewählt wurde. Im Placeboarm wurden die Patientinnen und Patienten ab Zyklus 2 verblindet auf Ocrelizumab 600 mg umgestellt. Der IFN-Arm wurde aufgelöst und die Patientinnen und Patienten konnten eine offene Behandlung mit Ocrelizumab 600 mg bekommen.

Die Studie bestand aus einer 28-tägigen Screening Phase und einer 96-wöchigen (4 Zyklen à 24 Wochen) Behandlungsphase, in der die Patientinnen und Patienten die Testinterventionen erhielten. Nach Behandlungsende wurden die Patientinnen und Patienten in 2 24-wöchigen Beobachtungsphasen (getrennt durch eine B-Zell Monitoring Phase von individueller Dauer) weiter beobachtet. Die Randomisierung wurde am Ende der Screening-Phase vorgenommen. Visiten am Studienzentrum fanden zum Screening, Baseline und zu Woche 2, 4, 8, 12, 16, 20 und 24 eines Behandlungszyklus' sowie in der Woche 108 und 120 der Nachbeobachtung und am Ende der 2. Beobachtungsphase statt.

Die wichtigsten studienspezifischen Einschlusskriterien waren: ≥ 2 Schübe innerhalb 3 Jahre vor dem Screening, davon 1 im Jahr vor dem Screening; EDSS 1,0 bis 6,0; ≥ 6 T2-Läsionen oder 2 Schübe im Jahr vor dem Screening. Die wichtigsten Ausschlusskriterien waren: primäre oder sekundäre progressive multiple Sklerose, Erkrankungsdauer ≥ 15 Jahre bei Patientinnen und Patienten mit EDSS ≤ 2 oder andere chronische autoimmune Erkrankungen und bestimmte krankheitsspezifische Vorbehandlungen.

Die Auswertungen wurden auf Basis der ITT Population durchgeführt. Diese war definiert als alle randomisierte Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation bekommen haben. Für Auswertungen zu UEs wurden Patientinnen und Patienten gemäß der tatsächlich erhaltenen Behandlung analysiert. Der primäre Endpunkt wurde mittels van Elteren Test ausgewertet. Für die jährliche Schubrate wurde eine Poisson Regression verwendet. Kontinuierliche Daten wurden mittels ANOVA ausgewertet.

Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zu Nutzenbewertung.

A11 Suchstrategien

A11.1 Bibliografische Datenbanken

Suche nach PrimärstudienMEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to November 01, 2021

Es wurde folgender Filter übernommen:

- RCT: Lefebvre [332] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precisionmaximizing version (2008 revision)

#	Searches
1	Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting/
2	(multiple sclerosis and (relapse or relapsing)).ti,ab.
3	or/1-2
4	(alemtuzumab or dimethyl fumarate or cladribine or fingolimod or natalizumab or ocrelizumab or teriflunomide or BG-12 or ofatumumab or ozanimod or ponesimod).mp.
5	randomized controlled trial.pt.
6	controlled clinical trial.pt.
7	(randomized or placebo or randomly).ab.
8	clinical trials as topic.sh.
9	trial.ti.
10	or/5-9
11	10 not (exp animals/ not humans.sh.)
12	and/3-4,11
13	(animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/
14	hi.fs. or case report.mp.
15	or/13-14
16	12 not 15
17	16 and (english or german or multilingual or undetermined).lg.

A11.2 Studienregister

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
multiple sclerosis AND (alemtuzumab OR LDP-03 OR GZ-402673 OR dimethyl fumarate OR FAG-201 OR BG-00012 OR BG-12 OR cladribine OR RWJ-26251 OR fingolimod OR FTY-720 OR natalizumab OR BG-00002 OR ocrelizumab OR PRO-70769 OR rhuMAb-2H7 OR teriflunomide OR HMR-1726 OR ofatumumab OR HUMAX-CD20 OR GSK-1841157 OR ozanimod OR RPC-1063 OR ponesimod OR ACT-128800)

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(multiple sclerosis*) AND (alemtuzumab* OR LDP03 OR LDP-03 OR GZ402673 OR GZ-402673 OR campath OR lemtrada OR "dimethyl fumarate" OR FAG201 OR FAG-201 OR BG00012 OR BG-00012 OR BG12 OR BG-12 OR cladribin* OR RWJ26251 OR RWJ-26251 OR fingolimod* OR FTY720 OR FTY-720 OR natalizumab* OR BG00002 OR BG-00002 OR tysabri OR ocrelizumab* OR PRO70769 OR PRO-70769 OR rhuMAb2H7 OR rhuMAb-2H7 OR Teriflunomid* OR HMR1726 OR HMR-1726 OR ofatumumab* OR HUMAX-CD20 OR HUMAXCD20 OR GSK-1841157 OR GSK1841157 OR ozanimod* OR RPC-1063 OR RPC1063 OR ponesimod* OR ACT-128800 OR ACT128800)

3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: World Health Organization

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
multiple sclerosis AND (alemtuzumab OR LDP03 OR LDP-03 OR GZ402673 OR GZ-402673 OR campath OR lemtrada OR dimethyl fumarate OR FAG201 OR FAG-201 OR BG00012 OR BG-00012 OR BG12 OR BG-12 OR cladribine OR RWJ26251 OR RWJ-26251 OR fingolimod OR FTY720 OR FTY-720 OR natalizumab OR BG00002 OR BG-00002 OR tysabri OR ocrelizumab OR PRO70769 OR PRO-70769 OR rhuMAb2H7 OR rhuMAb-2H7 OR teriflunomide OR HMR1726 OR HMR-1726 OR ofatumumab OR HUMAX-CD20 OR HUMAXCD20 OR GSK-1841157 OR GSK1841157 OR ozanimod OR RPC-1063 OR RPC1063 OR ponesimod OR ACT-128800 OR ACT128800)

A11.3 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

G-BA-Website und IQWiG-Website

G-BA

URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>

Suchbegriffe
Alemtuzumab, Dimethylfumarat, Cladribin, Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab, Ofatumumab, Ozanimod, Ponesimod, Teriflunomid

IQWiG

URL: <https://www.iqwig.de/projekte/projekte-und-ergebnisse/>

Suchbegriffe
Alemtuzumab, Dimethylfumarat, Cladribin, Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab, Ofatumumab, Ozanimod, Ponesimod, Teriflunomid

A12 Programmcode Netzwerk-Metaanalysen

```
# Installieren und Laden der notwendigen Pakete netmeta und metafor
```

```
# (weitere dafür benötigte weitere Pakete nach Bedarf)
```

```
library(netmeta)
```

```
# Einlesen der Daten in einen data frame (Datensatz) mit Angaben zu:
```

```
# - Studienname (StName)
```

```
# - Behandlungseffekt (md) als Mittelwertdifferenz bzw. logarithmiertem Effekt
```

```
# - Standardfehler (se)
```

```
# - Name Behandlung 1 (B1)
```

```
# - Name Behandlung 2 (B2)
```

```
# In Klammern angegeben sind die Variablennamen, auf die der folgende Programmcode zurückgreift.
```

```
# Festlegung des Effektmaßes bei binär gemessenen Endpunkten (relatives Risiko):
```

```
effektmass <- "RR"
```

```
# Festlegung des Effektmaßes bei stetig gemessenen Endpunkten (Mittelwertdifferenz):
```

```
effektmass <- "MD"
```

```
# Berechnen der Netzwerk-Metaanalyse:
```

```
nma.net <- netmeta(md, se, B1, B2, StName, data = Datensatz,
```

```
sm = "effektmass", level = 0.95, fixed = FALSE)
```

Ergebnisausgabe für relatives Risiko:

`exp(nma.net$TE.random)` # Behandlungseffekt

`exp(nma.net$lower.random)` # untere Grenze 95%-KI

`exp(nma.net$upper.random)` # obere Grenze 95 %-KI

Ergebnisausgabe für Mittelwertdifferenz:

`nma.net$TE.random` # Behandlungseffekt

`nma.net$lower.random` # untere Grenze 95%-KI

`nma.net$upper.random` # obere Grenze 95 %-KI

A13 Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen

Im Folgenden sind die Beziehungen des externen Sachverständigen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Externer Sachverständiger

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Paul, Friedemann	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?