



## TARGET

---

**Tysabri®: Advances on Relapse activity vs. Gilenya® – a rEtrospective sTudy**

A retrospective, non-interventional study to directly compare the effects of Natalizumab versus Fingolimod on relapse activity in patients with relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS) over two years of follow up time after the date of first Natalizumab or Fingolimod administration

### **NATALIZUMAB VERSUS FINGOLIMOD – A RETROSPECTIVE COMPARISON**

Studiennummer GER-TYS-13-10613

---

**Eine multizentrische, nicht-interventionelle, retrospektive Datenerhebung zum direkten Vergleich der Therapieeffekte von Natalizumab und Fingolimod auf die Schubaktivität bis zwei Jahre nach Behandlungsbeginn bei Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose**

## BEOBACHTUNGSPLAN

Version 1.1, 29.05.2015

Zulassungsinhaber:  
**Biogen Ltd.**  
Innovation House  
70 Norden Road  
Maidenhead, Berkshire  
SL6 4AY, Vereinigtes Königreich

Sponsor:  
**Biogen GmbH**  
Carl-Zeiss-Ring 6  
85737 Ismaning  
Tel.: +49 (0) 89 99 617 - 0  
Fax: +49 (0) 89 99 617 - 230

## INHALT

---

<b>1. Hintergrund</b>	4
<b>2. Ziel der Studie und Endpunkte</b>	5
2.1 Studienziel	5
2.2 Endpunkte	5
<b>3. Studienpopulation</b>	6
3.1 Teilnahmekriterien Zentren	6
3.2 Patientenauswahlkriterien	6
<b>4. Dokumentation</b>	7
<b>5. Informationen zur Durchführung</b>	7
5.1. Allgemeine Angaben	7
5.2 Datenerhebung durch den Arzt	8
5.3 Definition: Schub	9
<b>6. Unerwünschte Ereignisse (UE)</b>	9
6.1 Definitionen	11
<b>7. Qualitätssicherung</b>	11
<b>8. Statistische Auswertung</b>	11
<b>9. Archivierung</b>	12
<b>10. Meldung der Studie</b>	12
<b>11. Unabhängige Ethikkommission</b>	13
<b>12. Patientenaufklärung / Patienteneinwilligung</b>	13
<b>13. Honorierung der Dokumentation</b>	14
<b>14. Referenzen</b>	14
<b>15. Verantwortlichkeiten</b>	15
15.1 Wissenschaftliche Leitung	15
15.2 Medizinische Projektleitung Sponsor	15
15.3 Biometrie	15
15.4 Datenverarbeitung, Projektleitung, Monitoring CRO	15

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

---

<b>AMG</b>	Arzneimittelgesetz
<b>ANCOVA</b>	Analysis of Covariance
<b>ANOVA</b>	Analysis of Variance
<b>ARR</b>	Annualized Relapse Rate
<b>BfArM</b>	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
<b>CRF</b>	Case Report Form
<b>CRO</b>	Clinical Research Organisation
<b>DMT</b>	Disease Modifying Therapy
<b>EDSS</b>	Expanded Disability Status Scale
<b>EU</b>	Europäische Union
<b>FTY</b>	Fingolimod
<b>GOÄ</b>	Gebührenordnung für Ärzte
<b>KBV</b>	Kassenärztliche Bundesvereinigung
<b>MRT</b>	Magnetresonanztomographie
<b>MS</b>	Multiple Sklerose
<b>NAT</b>	Natalizumab
<b>NS UE</b>	Nicht schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
<b>PKV</b>	Private Krankenversicherung
<b>PPMS</b>	Primär progrediente Multiple Sklerose
<b>RRMS</b>	Schubförmig remittierende Multiple Sklerose
<b>SPMS</b>	Sekundär progrediente Multiple Sklerose
<b>SSL</b>	Secure Socket Layer
<b>SUE</b>	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
<b>UE</b>	Unerwünschtes Ereignis

## 1. HINTERGRUND

---

Mit der Zulassung von Natalizumab und Fingolimod konnte die Behandlung der schubförmig remittierend verlaufenden Multiplen Sklerose (RRMS) bei ungenügend kontrollierter Krankheitsaktivität erheblich verbessert werden. In der Europäischen Union sind beide Therapeutika für die krankheitsmodifizierende Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit hochaktiver RRMS indiziert und werden als gängige Therapieoption bei Nicht-Ansprechen einer Erstlinienbehandlung oder bei rasch fortschreitender RRMS eingesetzt (Fachinformation Tysabri® (1) und Gilenya® (2)).

In der randomisierten, 2-jährigen klinischen Phase III Studie AFFIRM reduzierte Natalizumab die jährliche Schubrate (Annualized Relapse Rate; ARR) um 68% und das Risiko einer über 3 Monate bestätigten Behinderungsprogression um 42% im Vergleich zu Placebo (3). In den zwei randomisierten, 2-jährigen klinischen Phase III Studien mit Fingolimod – FREEDOMS I und FREEDOMS II – konnte dessen Überlegenheit gegenüber Placebo gezeigt werden. In der Studie FREEDOMS I senkte Fingolimod die ARR um 54% und das Risiko einer über 3 Monate bestätigten Behinderungsprogression um 30% gegenüber Placebo (4). In der Studie FREEDOMS II wurde die ARR durch Fingolimod um 48% im Vergleich zu Placebo reduziert, allerdings konnte keine statistisch signifikante Reduktion der Behinderungsprogression in dieser Studie gezeigt werden (5). Bislang wurde kein Vergleich zur Wirksamkeit zwischen den beiden krankheitsmodifizierenden Therapien (Disease Modifying Therapies, DMTs) im Rahmen einer prospektiven, randomisierten Head-to-Head Studie durchgeführt. Indirekte Vergleiche vorangegangener Placebo-kontrollierter Studien erwiesen sich aufgrund der unterschiedlichen Baseline-Charakteristika der Patienten und Endpunkte der verglichenen Studien als inadäquat (6). Des Weiteren zeigten retrospektive Datenerhebungen, die nach Markteinführung durchgeführt wurden, unterschiedliche Ergebnisse: In einer ersten, retrospektiven, deutschen Studie konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Anteil an schub- bzw. progressionsfreien Patienten über einen Behandlungszeitraum von 1 Jahr beobachtet werden (7). In einer weiteren kürzlich veröffentlichten retrospektiven Datenerhebung hingegen, bei der Vergleichsgruppen aus dem MS Base-Register mittels Propensity-Score-Matching gebildet wurden, wurde eine stärkere Wirksamkeit von Natalizumab gegenüber Fingolimod bei krankheitsaktiven Patienten nach Umstellung von einer Erstlinienbehandlung beobachtet (8).

Zusätzliche Studien mit Wirksamkeitsdaten von Natalizumab und Fingolimod aus dem klinischen Alltag werden benötigt, um vergleichende Informationen zu den Therapieeffekten beider Therapien zu erhalten. Diese retrospektive Datenerhebung wurde somit konzipiert, um die Effekte von Natalizumab und Fingolimod auf die Krankheitsaktivität von RRMS Patienten über einen Zeitraum von 2 Jahren zu vergleichen.

## 2. ZIEL DER STUDIE UND ENDPUNKTE

---

### 2.1 Studienziel

Das primäre Ziel der vorliegenden retrospektiven Datenerhebung ist der Vergleich der Wirksamkeit von Natalizumab und Fingolimod bei der Behandlung von hochaktiven RRMS-Patienten im klinischen Alltag, gemessen am kumulativen Risiko von Schubereignissen über 24 Monate nach Behandlungsbeginn. Weiterhin wird die ARR der beiden Patientengruppen und der Anteil der Patienten mit einer bestätigten Verbesserung im Grad der Behinderung (EDSS), über einen Verlauf von 3 Monaten, verglichen. Die Anzahl neuer oder sich vergrößernder T2 hyperintenser Läsionen, die Anzahl Gd+ Läsionen über 24 Monate sowie die Anzahl der T1 hypointensen Läsionen wird bei all den Patienten erfasst, für die eine entsprechende MRT-Untersuchung vorliegt.

---

### 2.2 Endpunkte

#### Primärer Wirksamkeitsendpunkt:

- Dauer bis zum ersten Schubereignis bzw. der geschätzte Anteil der Patienten mit einem Schubereignis über 2 Jahre.

#### Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:

- ARR: Gesamtzahl der Schübe geteilt durch die Gesamtzahl der Patientenjahre unter Therapie. Ausgeschlossen sind Daten, die nach einem Wechsel zu einer alternativen MS-Therapie erhoben wurden.
- Kumulative Wahrscheinlichkeit einer über 3 Monate bestätigten EDSS-Verbesserung über 2 Jahre, definiert wie folgt: Rückgang des EDSS-Scores um  $\geq 1,0$  Punkte anhaltend über  $\geq 12$  Wochen.
- Kumulative Wahrscheinlichkeit einer über 3 Monate bestätigten EDSS-Progression über 2 Jahre, definiert wie folgt: ein Anstieg von  $\geq 1,5$  Punkten für Patienten mit einem Baseline EDSS von 0, von  $\geq 1$  Punkten für Patienten mit Baseline  $0 < \text{EDSS} \leq 5$  oder von  $\geq 0,5$  Punkten für Patienten mit einem Baseline EDSS  $> 5$ .
- Anzahl neuer oder sich vergrößernder T2 hyperintenser Läsionen, Anzahl Gd+ Läsionen und Anzahl T1 hypointenser Läsionen über 2 Jahre.

#### Weitere Endpunkte:

- Zeit bis zum Therapieabbruch mit Natalizumab oder Fingolimod.
- Gründe des Therapieabbruchs von Natalizumab oder Fingolimod.

## 3. STUDIENPOPULATION

---

### 3.1 Teilnahme Kriterien für Zentren

Um an der Studie teilnehmen zu können, müssen Zentren die folgenden Kriterien erfüllen:

- In jedem Behandlungsarm müssen mindesten 5 Patienten eingeschlossen werden.
  - Eine 2:3 Verteilung von Fingolimod/Natalizumab Patienten (oder umgekehrt) darf nicht überschritten werden.
- 

### 3.2 Patientenauswahlkriterien

1.000 Patienten (500 Natalizumab, 500 Fingolimod) an ungefähr 100 deutschen teilnehmenden Zentren werden eingeschlossen. **Alle Patienten müssen folgende Kriterien erfüllen:**

- Mindestens 18 Jahre alt zum Zeitpunkt des Einschlusses
- Bestätigte Diagnose einer schubförmig remittierenden Multiplen Sklerose definiert nach den 2010 revidierten McDonald Kriterien
- Fortlaufende Natalizumab/Fingolimod Behandlung für eine Dauer von mindestens 24 Wochen
- Im Jahr vor Behandlungsbeginn mit Natalizumab bzw. Fingolimod muss der Patient mindestens zwei MS-Schübe erlitten haben, davon ein Schub mit Behinderungsprogression (mind. 0,5 Punkte im EDSS bestätigt über 3 Monate) innerhalb von 24 Wochen vor Therapiestart
- Verfügbarkeit von Daten zum klinischen Verlauf über mindestens 24 Monate nach Therapiebeginn mit Natalizumab bzw. Fingolimod (siehe Appendix 1)

**Patienten, die mindestens einen der nachfolgenden Punkte erfüllen, sind auszuschließen:**

- Für die Fingolimod-Kohorte: Vorbehandlung mit Natalizumab
- Für die Natalizumab-Kohorte: Vorbehandlung mit Fingolimod
- Vier oder mehr DMTs vor Behandlungsbeginn mit Natalizumab bzw. Fingolimod
- Progrediente Verlaufsformen der MS (PPMS oder SPMS)

Es gibt keine weiteren Restriktionen bezüglich Vortherapien, auch behandlungsnaive Patienten können teilnehmen.

**Jeder Patient muss über die retrospektive Dokumentation, sowie die Art der erhobenen Daten und deren pseudonymisierte Übermittlung und Speicherung aufgeklärt werden. Eine Dokumentation in TARGET ist nur möglich, wenn der Patient die Einwilligungserklärung zur Teilnahme unterzeichnet hat.**

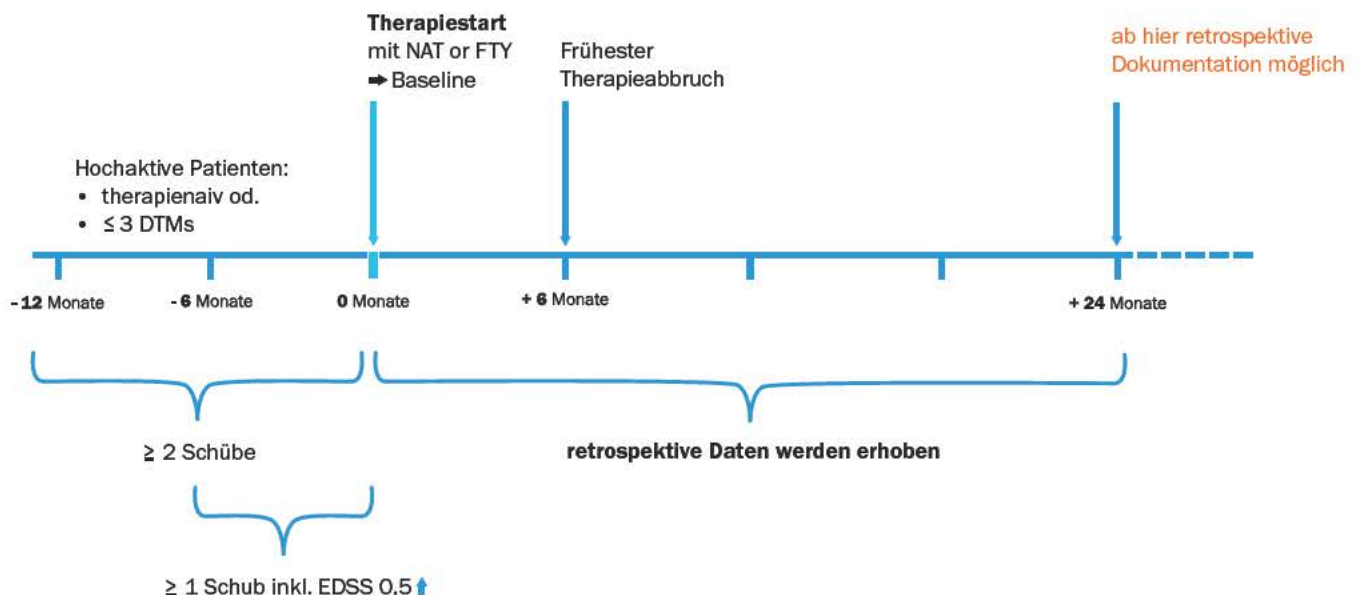
## 4. DOKUMENTATION

Beginn der Datenerhebung:	voraussichtlich September 2015
Ende der Datenerhebung:	voraussichtlich September 2016
Dokumentationsdauer:	12 Monate
Retrospektive Datenerhebung pro Patient:	24 Monate

## 5. INFORMATIONEN ZUR DURCHFÜHRUNG

### 5.1 Allgemeine Angaben

Es handelt sich um eine rein retrospektive Datenerhebung. Eine Datenerhebung seitens des Arztes ist zu einem Zeitpunkt nach Erreichen der 24-monatigen Verlaufskontrolle nach Therapiestart mit Natalizumab oder Fingolimod vorgesehen (s. Abb. 1). Die Datenerhebung erfolgt in pseudonymisierter Form in einem elektronischen CRF (Prüfbogen).



**Abb. 1:** Übersicht über den Beobachtungszeitraum der retrospektiven Datenerfassung. Die Dokumentation eines Patienten ist nach einer Verlaufskontrolle von 24 Monaten nach Therapiestart mit Natalizumab oder Fingolimod vorgesehen.

## 5.2 Datenerhebung durch den Arzt

Die Datenerhebung seitens des Arztes bzw. einer von ihm bevollmächtigten Person erfolgt mittels elektronischem CRF (Prüfbogen). Folgende Daten sollten hierbei dokumentiert werden:

- **Datum der Dateneingabe**
- **Datum der Einwilligung des Patienten**
- **Demographie:**
  - Geburtsjahr
  - Geschlecht
- **Krankheitsgeschichte:**
  - Datum der Erstdiagnose RRMS
  - Vorherige MS-Therapien: DMTs, Immunsuppressiva (IS)
- **MS-Therapie (Natalizumab oder Fingolimod):**
  - Art der dokumentierten Therapie: Natalizumab oder Fingolimod
  - Therapiebeginn mit Natalizumab/Fingolimod
  - Datum der letzten Natalizumab-Infusion bzw. Fingolimod-Einnahme
  - Für Natalizumab-Patienten: Therapie-Intervall/Häufigkeit der Infusionen
  - Therapiewechsel von Natalizumab/Fingolimod: ja/nein, Datum, Name der neuen Therapie, Grund
- **Krankheitsverlauf:**
  - MS Schübe:
    - Anzahl/Datum: Schübe in den letzten 48 Wochen vor Therapiebeginn mit Natalizumab/Fingolimod
    - Anzahl/Datum: Schübe seit Therapiebeginn mit Natalizumab/Fingolimod
    - Art der Symptome für jeden Schub
    - Anzahl/Datum: Schübe, die mit Kortikosteroiden behandelt wurden
    - Anzahl/Datum: Schübe, die zu Hospitalisierung geführt haben
  - EDSS-Rater Zertifizierung liegt vor: ja/nein
  - EDSS-Score:
    - Befunde/Datum:  $\geq$  48 Wochen vor Therapiebeginn mit Natalizumab/Fingolimod
    - Befunde/Datum: Innerhalb 48 Wochen vor Therapiebeginn mit Natalizumab/Fingolimod
    - Befund/Datum: Bei Therapiebeginn (Baseline, +/- 30 Tage)
    - Befunde/Datum: Innerhalb 96-Wochen nach Therapiebeginn mit Natalizumab/Fingolimod
  - MRT:
    - MRT-Befunde  $\geq$  48 Wochen vor Therapiebeginn mit Natalizumab/Fingolimod: Datum, Anzahl T2, Gd+ und T1 Läsionen
    - MRT-Befund bei Baseline (zuletzt verfügbares MRT vor Therapiebeginn mit Natalizumab/Fingolimod): Datum, Anzahl T2, Gd+ und T1 Läsionen



- MRT-Befunde innerhalb 96 Wochen nach Therapiebeginn mit Natalizumab/Fingolimod:  
Datum, Anzahl T2, neue/sich vergrößernde T2, Gd+ und T1 Läsionen
- Labor:
  - JCV-Antikörpertest (ja/nein), Datum, Befunde
  - Anti-JCV-Index (ja/nein), Datum, Befunde

Eine Übersicht der zu erfassenden Daten wird im Anhang zur Verfügung gestellt (s. Appendix 1, Dokumentationsschema).

### 5.3 Definition: Schub

Ein Schub wird definiert als akute, ohne assoziierte Infekte oder Fieber auftretende, neurologische Ausfälle bzw. eine Verschlechterung vorbestehender Symptome, die mindestens 24 Stunden anhalten, gefolgt von einem Zeitraum von 30 Tagen der Stabilität oder Verbesserung. Neue oder wieder auftretende neurologische Symptome, die < 30 Tage nach Ausbruch eines protokollarisch definierten Schubes auftreten, werden als Teil desselben Schubes gezählt.

## 6. UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE (UE)

UEs und Schwangerschaften unter Natalizumab und Fingolimod werden nicht im Rahmen der Studie erfasst, sondern sollten direkt, falls nicht bereits erfolgt, an den Zulassungsinhaber von Natalizumab (Bericht per Fax oder Email an die Arzneimittelsicherheit der Biogen GmbH, siehe unten) oder Fingolimod gemeldet werden. Diese Vorgehensweise wurde ausgewählt, weil im Rahmen dieser nicht-interventionellen retrospektiven Datenerhebung keine für das Nebenwirkungsprofil relevanten Parameter analysiert werden. Mit dieser Vorgehensweise erfüllt der Sponsor der Studie jedoch die gesetzlichen Verpflichtungen seinem Produkt gegenüber.

**BIOGEN GMBH  
ARZNEIMITTELSICHERHEIT**

FAX: +49 (0) 89 99 617 198

E-MAIL: [DRUGSAFETY-GERMANY@BIOGEN.COM](mailto:DRUGSAFETY-GERMANY@BIOGEN.COM)

**Die Biogen GmbH ist für Behördenmeldungen im Fall von UEs unter Natalizumab verantwortlich.**

## 6.1 Definitionen

Ein unerwünschtes Ereignis (UE) ist jedes schädliche medizinische Vorkommnis, das einem Patienten nach Verabreichung eines Arzneimittels widerfährt. Dies gilt sowohl für jede neu aufgetretene Erkrankung als auch für jede Verschlimmerung einer bereits bestehenden Erkrankung. Als UEs werden auch MS-Schübe, die schwerwiegend (siehe Definition unten) sind oder zum Abbruch der Natalizumab-Therapie geführt haben, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, Missbrauch, Medikationsfehler, nicht vorschriftsmäßige Verwendung (Off-label Use) sowie mangelnde Wirksamkeit, bezeichnet. Der Begriff unerwünschtes Ereignis beinhaltet nicht notwendigerweise einen ursächlichen Zusammenhang zwischen dem eingetretenen Ereignis und der Natalizumab-Therapie. Eine Schwangerschaft unter Natalizumab ist an sich kein UE; ihr Auftreten wird jedoch erfasst, da der Ausgang und evtl. Komplikationen sicherheitsrelevant sind.

Ein unerwünschtes Ereignis wird im Sinne der gesetzlichen Meldepflicht als nicht schwerwiegend oder schwerwiegend eingestuft. Ein unerwünschtes Ereignis wird als nicht schwerwiegend (NS UE) eingestuft, so lange keines der unten genannten Kriterien zutrifft.

### **Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE):**

Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) ist jedes während oder nach Einnahme eines medizinischen Präparates aufgetretene unerwünschtes Ereignis, das

- im konkreten Fall den Tod zur Folge hat,
- akut lebensbedrohlich ist,
- eine stationäre Behandlung erforderlich macht oder verlängert,
- zu andauernder oder erheblicher Behinderung/Arbeitsunfähigkeit führt oder
- eine angeborene Missbildung bzw. ein Geburtsfehler ist.

Außerdem können medizinisch relevante Ereignisse, die nicht den Tod zur Folge haben, lebensbedrohlich sind oder eine stationäre Behandlung erfordern, als SUE eingestuft werden, wenn sie nach ärztlichem Ermessen den Patienten gefährden und medizinische oder chirurgische Akutmaßnahmen erfordern, um die in obiger Definition genannten Folgen zu verhindern. Opportunistische Infektionen und Malignitäten unter Natalizumab sind immer als schwerwiegend einzustufen und entsprechend zu dokumentieren. Darüber hinaus müssen alle Laborwertveränderungen gemeldet werden, die medizinisch bedeutsam sind und die oben genannten Kriterien für ein SUE erfüllen. MS-Schübe, die eine stationäre Behandlung erforderlich machen, sind per Definition als SUE einzustufen. Stationäre Einweisungen aus rein diagnostischen Gründen, aufgrund routinemäßiger Kontrolluntersuchungen oder aus sozialer Indikation stellen keine Hospitalisierung im Sinne des Begriffes „schwerwiegend“ dar. Der Begriff „lebensbedrohlich“ bezieht sich auf ein Ereignis, das für den Patienten zum Zeitpunkt des Ereignisses ein tödliches Risiko darstellt. Er bezieht sich nicht auf ein Ereignis, das hypothetisch zum Tode führen könnte, wenn es sich zu einem höheren Schweregrad fortentwickelt und u.U. zu Komplikationen geführt hätte.

**Ausprägungsgrad:**

Der Ausprägungsgrad von UEs wird gemäß den folgenden Definitionen beurteilt:

- Leicht: Symptome werden kaum wahrgenommen, behindern im Allgemeinen nicht bei den täglichen Aktivitäten und erfordern keine besondere Behandlung;
- Mäßig: Symptome, die die normalen täglichen Aktivitäten beeinträchtigen und möglicherweise therapeutische Maßnahmen erforderlich machen;
- Schwer: Der Zustand des Patienten und die normalen täglichen Aktivitäten sind stark beeinträchtigt, therapeutische Maßnahmen sind erforderlich.

## 7. QUALITÄTSSICHERUNG

---

Ziel der Qualitätssicherung ist es, Vollständigkeit und Validität der Daten zu sichern, sowie Mängel frühzeitig zu erkennen und zu beseitigen. Datenmanagement und Qualitätssicherung der nicht-interventionellen Studie erfolgen auf Basis der „Empfehlung zur Planung, Durchführung und Auswertung von Anwendungsbeobachtungen“ des BfArM (BfArM, Juli 2010). Der Arzt (und ggf. weiteres vom Arzt bevollmächtigtes Zentrumspersonal) wird über die Dokumentation der Befunde, insbesondere von unerwünschten Ereignissen aufgeklärt. Bereits während der elektronischen Dateneingabe durch das Zentrum erfolgt eine Überprüfung der Daten auf Plausibilität und Vollständigkeit. Fehlende relevante Informationen und Diskrepanzen werden außerdem per Rückfragen mit dem Zentrum geklärt. Diese Prüfungen werden in einem zuvor festgelegten Datenvalidierungsplan beschrieben. Eine Bestätigung der erfassten Daten durch die elektronische Unterschrift des Arztes ist erforderlich. Zur Sicherung der Datenvalidität werden bei Bedarf Monitoringbesuche an einzelnen Zentren durchgeführt. Die klinischen Monitore der Firma CROLL GmbH überprüfen dabei insbesondere die Einwilligung der Patienten sowie die Erhebung der Schubereignisse.

## 8. STATISTISCHE AUSWERTUNG

---

Alle dokumentierten Daten werden nach Abschluss des Projektes statistisch von Biogen ausgewertet. Zwischenauswertungen, die der Verlaufskontrolle der Datenerhebung dienen, können ausgeführt werden. Für Baseline-Charakteristika und klinische Daten werden die Statistiken deskriptiv berechnet und die statistischen Kennwerte (Anzahl, Mittelwert, Median, Minimum, Maximum, Standardabweichung) werden tabellarisch aufgeführt. Unterschiede der Baseline Charakteristika (Alter, Geschlecht, Krankheitsdauer, EDSS, Baseline ARR, vorhergehende DMT-Therapien, Baseline MRT, Baseline JCV-Antikörper Status) zwischen den beiden Kohorten, falls vorhanden, werden statistisch mittels T-Test, Wilcoxon-Paar-Test oder chi-Quadrat-Test errechnet. Standardabweichungen werden ebenso berechnet. Sollte es Hinweise geben, dass sich die Baseline-Charakteristika

signifikant unterscheiden, wird die Durchführung eines Propensity-Score-Matching Verfahrens in Erwägung gezogen. Der Propensity-Score wird für jeden Patienten unter Berücksichtigung aller Baseline-Daten mit logistischer Regression berechnet. Der Greedy-Algorithmus (1:1) wird verwendet, um mittels Propensity-Score angepasste Therapie-Kohorten zu bestimmen. Für den primären Endpunkt wird die Zeit bis zum ersten Schubereignis mittels Kaplan-Meier-Analysen und Cox-Regression unter Berücksichtigung der Baseline-Covariaten ermittelt. Das kumulative Risiko von Schubereignissen 24 Monate nach Behandlungsbeginn, wird über die Hazard Ratio (HR) einschließlich der zugehörigen p-Werte bestimmt.

Patienten, welche die Therapie mit Natalizumab bzw. Fingolimod abgebrochen haben, werden zensiert. Der sekundäre Endpunkt, die jährliche Schubrate, wird mit negativer binomialer Regression ermittelt, wobei die Anzahl der Schübe bei Baseline und andere Schlüssel-Covariaten in das Modell einfließen. Die Zeit bis zur bestätigten Verbesserung im Grad der Behinderung, gemessen über die Veränderung des EDSS-Scores anhaltend über 3 Monate, wird mit Kaplan-Meier-Analysen bestimmt. Die Gesamtwahrscheinlichkeit für eine Krankheitsverbesserung wird abgeschätzt. Die Anzahl neuer oder sich neu vergrößernder, hyperintenser T2 Läsionen, die Anzahl Gd+ Läsionen sowie T1 Läsionen wird zwischen den Behandlungskohorten mit der negativen binomialen Regression unter Berücksichtigung der Behandlungsgruppen und Schlüssel-Baseline-Charakteristika verglichen.

Eine detaillierte Datenanalyse wird im statistischen Analyseplan beschrieben.

## 9. ARCHIVIERUNG

---

Die Biogen GmbH ist für die Archivierung der im Rahmen der nicht-interventionellen Datenerhebung dokumentierten Daten über 15 Jahre verantwortlich. Die archivierten Daten können elektronisch gespeichert werden, unter der Voraussetzung, dass ein Back-up vorhanden ist und erforderlichenfalls Papierkopien beschafft werden können. Der teilnehmende Arzt ist für die Archivierung der Patienten-Identifizierungsliste über mindestens 15 Jahre bzw. gemäß der lokalen Gesetzgebung verantwortlich. Für die teilnehmenden Zentren besteht keine weitere Verpflichtung zur Archivierung.

## 10. MELDUNG DER STUDIE

---

Die vorliegende Studie ist eine nicht-interventionelle Studie nach § 4 Abs. 23 des Arzneimittelgesetzes (AMG) und wird gemäß § 67 Abs. 6 AMG bei der Bundesoberbehörde, der kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV), dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen (GKV) und dem Verband der privaten Krankenkasse (PKV) angezeigt.

Die beteiligten Ärzte werden der KBV, dem PKV und dem GKV-Spitzenverband namentlich gemeldet. Der KBV werden die dem Zentrum ausbezahlten Honorare mitgeteilt (pro Quartal sowie jährlich). Dem GKV-Spitzenverband wird nach Ende der nicht-interventionellen Studie außerdem eine Liste übermittelt, aus der die Anzahl der dokumentierten Patienten und die Höhe des ausbezahlten Honorars pro Zentrum ersichtlich sind.

## 11. UNABHÄNGIGE ETHIKKOMMISSION

---

Der wissenschaftliche Leiter legt den Beobachtungsplan zusammen mit der Patienteninformation und Patienteneinwilligungserklärung seiner zuständigen Ethikkommission zur Begutachtung vor. Weiter darf sich jeder teilnehmende Arzt im Rahmen seiner berufsrechtlichen Verpflichtung durch die für ihn zuständige Ethikkommission beraten lassen. Zu diesem Zweck darf der Beobachtungsplan zusammen mit der Patienteninformation und -einwilligungserklärung weitergegeben werden. Die Beratung durch die Ethikkommission soll gewährleisten, dass Patientenrechte nicht beeinträchtigt werden und die nicht-interventionelle Studie auf Erkenntnisgewinn ausgelegt ist.

## 12. PATIENTENAUFKLÄRUNG / PATIENTENEINWILLIGUNG

---

In Bezug auf Therapieentscheidungen ist keine über die übliche berufliche Informationspflicht des Arztes hinausgehende Aufklärung des Patienten erforderlich. Die teilnehmenden Patienten werden in Bezug auf die Sammlung und Auswertung von Daten im Rahmen der nicht-interventionellen Datenerhebung aufgeklärt und müssen der Teilnahme schriftlich zustimmen. Der Patient erhält eine schriftliche Ausführung der Patienteninformation und eine Kopie der datierten und unterschriebenen Einwilligungserklärung. Der Arzt dokumentiert Aufklärung und Einverständnis des Patienten in der Krankenakte. Patienten können jederzeit auf eigenen Wunsch und ohne Angabe von Gründen ihr Einverständnis zur Teilnahme an der nicht-interventionellen Studie widerrufen, ohne dass dies nachteilige Auswirkungen auf die weitere Behandlung hat.

## 13. HONORIERUNG DER DOKUMENTATION

---

Die Zahlungen beschränken sich auf die Entschädigung des zeitlichen und finanziellen Aufwands gemäß GOÄ, der den teilnehmenden Ärzten für die beschriebene Dokumentation entsteht. Weitere Zahlungen oder Anreize, an dieser nicht-interventionellen Datenerhebung teilzunehmen, werden den Ärzten weder gewährt, noch angeboten.

## 14. REFERENZEN

---

1. Fachinformation Tysabri 300mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Mai 2015. Biogen Idec Limited, Berkshire,, Vereinigtes Königreich. Zulassungsnummer: EU/1/06/346/001.
2. Fachinformation Gilenya 0,5 mg Hartkapseln. Stand: März 2015. Novartis Europharm Limited, Horsham, Vereinigtes Königreich. Zulassungsnummer: EU/1/11/677/001 – 006.
3. Polman CH, et al., AFFIRM Investigators. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2006 Mar 2;354(9):899-910.
4. Kappos L, et al., FREEDOMS Study Group. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010 Feb 4;362(5):387-401.
5. Calabresi PA, 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 Jun;13(6):545-56.
6. Nixon R, et al., Indirect Comparisons of Oral Fingolimod versus Natalizumab on Measures of Disease Freedom in Patients with Multiple Sclerosis, Based on Results from FREEDOMS and AFFIRM. PO1.209 AAN 2013
7. Braune S, et al., Second line use of Fingolimod is as effective as Natalizumab in a German out-patient RRMS cohort. *J Neurol.* 2013 Dec; 260(12):2981-5.
8. T Kalincik, et al., Switch to natalizumab versus fingolimod in active relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2015 Mar;77(3):425-35

## 15. VERANTWORTLICHKEITEN

---

### 15.1 Wissenschaftliche Leitung

[REDACTED]  
Oberärztin, Klinik für Neurologie und Palliativmedizin  
Klinikum Köln-Merheim  
Ostmerheimer Straße 200  
51109 Köln

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]  
Chefarzt, Klinik für Neurologie und Palliativmedizin  
Klinikum Köln-Merheim  
Ostmerheimer Straße 200  
51109 Köln

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

### 15.2 Medizinische Projektleitung Sponsor

[REDACTED]  
Manager Medical Affairs, Neurology  
Biogen GmbH  
Carl-Zeiss-Ring 6  
85737 Ismaning

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]  
Director Medical Affairs, Neurology  
Biogen GmbH  
Carl-Zeiss-Ring 6  
85737 Ismaning

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

### 15.3 Biometrie

[REDACTED]  
Sr Biostatistician Global Medical  
Biogen Inc.  
225 Binney Street  
Cambridge, MA 02142

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

### 15.4 Datenverarbeitung, Projektleitung, Monitoring CRO

**CROLL GmbH**  
[REDACTED]  
Wörnitzstraße 115a  
90449 Nürnberg

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

## DOKUMENTATIONSSHEMA

Eine vollständige Dokumentation ist nur möglich, wenn die Auswahlkriterien erfüllt sind bzw. die Ausschlusskriterien nicht zutreffen.

Die Datenerhebung ist zu einem Zeitpunkt vorgesehen.

### DATENERHEBUNG

ELEKTRONISCHE DATENERHEBUNG	
<b>BASELINE-CHARAKTERISTIKA*</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Demographische Daten</li> <li>• Anamnese und Erstdiagnose</li> <li>• MS-Vorbehandlung</li> </ul>
<b>THERAPIE MIT NATALIZUMAB/ FINGOLIMOD*</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Art der dokumentierten Therapie: Natalizumab oder Fingolimod</li> <li>• Therapiebeginn mit Natalizumab/Fingolimod</li> <li>• Datum der letzten Natalizumab-Infusion bzw. Fingolimod-Einnahme</li> <li>• Für Natalizumab-Patienten: Therapie-Intervall/Häufigkeit der Natalizumab-Infusionen</li> <li>• Therapiewechsel von Natalizumab/Fingolimod: ja/nein, Datum, Name der neuen Therapie, Grund</li> </ul>
<b>KRANKHEITSVERLAUF</b>	
Schübe*	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl/Datum Schübe (mit EDSS Progression <math>\geq 0,5</math>) in den letzten 48 Wochen vor Therapiebeginn mit Natalizumab/Fingolimod</li> <li>• Anzahl/Datum Schübe seit Therapiebeginn mit Natalizumab/Fingolimod</li> <li>• Art der Symptome für jeden Schub</li> <li>• Anzahl/Datum Schübe, die mit Kortikosteroiden behandelt wurden</li> <li>• Anzahl/Datum Schübe, die zu Hospitalisierung geführt haben</li> </ul>
EDSS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Befund/Datum <math>\geq 48</math> Wochen vor Therapiebeginn mit Natalizumab/Fingolimod</li> <li>• Befund/Datum innerhalb 48 Wochen vor Therapiebeginn mit Natalizumab/Fingolimod</li> <li>• Befund/Datum bei Therapiebeginn (Baseline, +/- 30 Tage)</li> <li>• Befund/Datum innerhalb 96 Wochen nach Therapiebeginn mit Natalizumab/Fingolimod</li> </ul>
MRT	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 48</math> Wochen vor Therapiebeginn mit Natalizumab/Fingolimod: Datum, Anzahl T2, Gd+, T1 Läsionen</li> <li>• Zuletzt verfügbares MRT vor Therapiebeginn mit Natalizumab/Fingolimod: Datum, Anzahl T2, Gd+, T1 Läsionen</li> <li>• Innerhalb 96 Wochen nach Therapiebeginn mit Natalizumab/Fingolimod: Datum, Anzahl T2, neuer T2 /sich vergrößernder T2 Gd+, T1 Läsionen</li> </ul>
Labor	<ul style="list-style-type: none"> <li>• JCV-Antikörpertest innerhalb der retrospektiven Verlaufskontrolle: ja/nein, Datum, Befunde</li> <li>• Anti-JCV-Index innerhalb der retrospektiven Verlaufskontrolle : ja/nein, Datum, Befunde</li> </ul>

\* obligatorisch