

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Cladribin-Tabletten (MAVENCLAD®)

Merck Serono GmbH

Modul 4A

*Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierender
Multipler Sklerose (RRMS) ohne Vorbehandlung*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 28.11.2017

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	8
Abkürzungsverzeichnis	9
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	13
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	14
4.2 Methodik.....	28
4.2.1 Fragestellung.....	28
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	31
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	33
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	33
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	33
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	34
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	36
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	36
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	38
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	38
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	38
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	50
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	51
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	53
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	54
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	56
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	56
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	59
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	62
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	64
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	75
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	76
4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT.....	77
4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT.....	78
4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT.....	78
4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT.....	108
4.3.1.3.1.4 Sicherheit – RCT.....	115
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	129

4.3.1.3.2.1	Subgruppenanalysen	129
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	134
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	143
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	143
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	143
4.3.2.1.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	143
4.3.2.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	145
4.3.2.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	150
4.3.2.1.4	Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	151
4.3.2.1.5	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	153
4.3.2.1.6	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	153
4.3.2.1.6.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	154
4.3.2.1.6.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	156
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	156
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	156
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	156
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	157
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	157
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	158
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	158
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	158
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	159
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	159
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	159
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	160
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	160
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	160
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	160
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	162
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	174
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	174
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	174
4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	174
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	175
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	175
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	176
4.7	Referenzliste.....	177
	Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	182
	Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....	197

**Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit
Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) 203**

**Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in
Studienregistern)..... 231**

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 308

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 330

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ausmaß des medizinischen Nutzens auf Endpunktebene.....	16
Tabelle 4-2: Einschlusskriterien für die Selektion von RCT für die Nutzenbewertung	32
Tabelle 4-3: Expanded Disability Status Scale nach Kurtzke.....	44
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	57
Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	62
Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	65
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei nicht-vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS (I).....	69
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei nicht-vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS (II)	70
Tabelle 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
Tabelle 4-14: Operationalisierung von Krankheitsschüben	78
Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Krankheitsschübe in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	79
Tabelle 4-16: Ergebnisse für den Endpunkt Jährliche Schubrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei nicht-vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS	80
Tabelle 4-17: Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Jährliche Schubrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei nicht-vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS.....	81
Tabelle 4-18: Ergebnisse für den Endpunkt Anzahl Teilnehmer mit bestätigtem Schub aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei nicht-vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS	82
Tabelle 4-19: Ergebnisse für den Endpunkt Rescue-Therapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei nicht-vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS	85
Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt schubbedingte Hospitalisierungsrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei nicht-vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS.....	87

Tabelle 4-21: Operationalisierung von Behinderungsprogression.....	88
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Behinderungsprogression in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90
Tabelle 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt Behinderungsprogression mittels EDSS (über 3 Monate bestätigt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei nicht- vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS	91
Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt Behinderungsprogression mittels EDSS (über 6 Monate bestätigt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei nicht- vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS	92
Tabelle 4-25: Operationalisierung von MRT-Parameter bei nicht-vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS.....	96
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt MRT-Parameter in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	97
Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt Gd+T1-Läsionen (Teilnehmer mit neuen Gd+ T1-Läsionen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei nicht-vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS.....	98
Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt Gd+ T1-Läsionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei nicht-vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS	99
Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt hypointense T1-Läsionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei nicht-vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS ..	100
Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt aktive T2-Läsionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei nicht-vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS	101
Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt CU-Läsionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei nicht-vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS	101
Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt Hirnatrophie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei nicht-vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS	102
Tabelle 4-33: Operationalisierung von Symptomatik (EQ-5D-3L VAS)	104
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Symptomatik (EQ- 5D-3L VAS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	104
Tabelle 4-35: Compliance für den Endpunkt EQ-5D-3L (VAS und Einzeldimensionen/ Summenscore) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei nicht-vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS.....	105
Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik gemessen an der mittleren Veränderung der Visuellen Analogskala gemessen zur Baseline (EQ-5D-3L VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei nicht-vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS	106
Tabelle 4-37: Operationalisierung von Lebensqualität anhand von EQ-5D-3L – Einzeldimensionen und Summenscore.....	108
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EQ-5D-3L in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	109

Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt klinisch relevante Änderung in der Lebensqualität (EQ-5D-3L – Summenscore) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei nicht-vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS.....	110
Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt mittlere Veränderung der Lebensqualität gemessen zur Baseline (EQ-5D-3L – Einzeldimensionen und Summenscore) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei nicht-vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS.....	112
Tabelle 4-41: Operationalisierung von Sicherheit	115
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Sicherheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	116
Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit - Übersicht über unerwünschte Ereignisse - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei nicht-vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS.....	117
Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit - Detaildarstellung moderater und schwerer unerwünschter Ereignisse mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$ auf SOC-Ebene - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei nicht-vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS.....	119
Tabelle 4-45: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei nicht-vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS.....	123
Tabelle 4-46: Ergebnisse der Interaktionstests zur Subgruppenanalyse bei nicht-vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS	130
Tabelle 4-47: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen bei nicht-vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS – Gd+T1-Läsionen	132
Tabelle 4-48: Zusammenfassung der Ergebnisse.....	134
Tabelle 4-49: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	144
Tabelle 4-50: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	145
Tabelle 4-51: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT für indirekte Vergleiche	150
Tabelle 4-52: Studienpool – RCT für indirekte Vergleiche.....	152
Tabelle 4-53: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	153
Tabelle 4-54: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	154
Tabelle 4-55: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	154
Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	155
Tabelle 4-57: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	155

Tabelle 4-58: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	157
Tabelle 4-59: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	157
Tabelle 4-60: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	158
Tabelle 4-61: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen	159
Tabelle 4-62: Ausmaß des medizinischen Nutzens auf Endpunktebene.....	163
Tabelle 4-63: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	174
Tabelle 4-64: Liste der eingeschlossenen Studien	176
Tabelle 4-65 (Anhang): Studiendesign und -methodik für CLARITY-Studie	308
Tabelle 4-66 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION	319
Tabelle 4-67 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CLARITY	330
Tabelle 4-68 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CLARITY EXTENSION.....	340

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	60
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	61
Abbildung 4-3: Charakterisierung der Interventionen pro Jahr der Studien CLARITY und der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION	68
Abbildung 4-4: Flussdiagramm der nicht-vorbehandelten Teilnehmer mit hochaktiver RRMS (CLARITY).....	73
Abbildung 4-5: Flussdiagramm der nicht-vorbehandelten Teilnehmer mit hochaktiver RRMS (Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION)	74
Abbildung 4-6: Zeit bis zum ersten bestätigten Schub bei nicht-vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS (CLARITY).....	83
Abbildung 4-7: Zeit bis zum ersten bestätigten Schub bei nicht-vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS (Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION)	84
Abbildung 4-8: Zeit bis zur ersten Rescue-Therapie (war erst nach Woche 24 erlaubt) bei nicht-vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS (CLARITY).....	86
Abbildung 4-9: Zeit bis zur ersten Rescue-Therapie bei nicht-vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS (Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION)	86
Abbildung 4-10: Zeit bis zur Behinderungsprogression, über 3 Monate bestätigt bei nicht-vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS (CLARITY)	93
Abbildung 4-11: Zeit bis zur Behinderungsprogression, über 3 Monate bestätigt bei nicht-vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS (Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION)	93
Abbildung 4-12: Zeit bis zur Behinderungsprogression, über 6 Monate bestätigt bei nicht-vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS (CLARITY)	94
Abbildung 4-13: Zeit bis zur Behinderungsprogression, über 6 Monate bestätigt bei nicht-vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS (Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION)	94
Abbildung 4-14: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	147
Abbildung 4-15: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche	148
Abbildung 4-16: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für indirekte Vergleiche	149

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Analysis of Covariance
ANOVA	Analysis of Variance
AWG	Anwendungsgebiet
bzw.	Beziehungsweise
ca.	Circa
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CRF	Case Report Form
CU	Combined Unique
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
d. h.	Das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DNS	Desoxyribonukleinsäure
eCRF	Electronic Case Report Form
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
EQ	EuroQol
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU-Clinical Trials Register
Et al.	Et alii (und andere)
etc.	Et cetera
FS	Funktionelles System
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gd+	Gadolinium-anreichernd
ggf.	Gegebenenfalls
h	Stunde
HIV	Humanes Immundefizienzvirus

Abkürzung	Bedeutung
HLLL	High-Low-Low-Low
HLPP	High-Low-Placebo-Placebo
HR	Hazard Ratio
HRU	Health Resource Utilisation
HTLV-1	Humanes T-lymphotropes Virus 1
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
i. v.	Intravenös
IVRS	Interactive Voice Response-System
J	Jahre
KFS	Kurtzke Funktionelles System
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
KIS	Klinisch isoliertes Syndrom
LLLL	Low-Low-Low-Low
LLPP	Low-Low-Placebo-Placebo
LOCF	Last observation carried forward
LS	Least Square
m	Männlich
MCID	Minimal Clinically Important Difference
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
mind.	Mindestens
mm ³	Kubikmillimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
n. b.	Nicht berechenbar

Abkürzung	Bedeutung
NCI CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
n. e.	Nicht erreicht
NEDA	No Evidence of Disease Activity
OR	Odds Ratio
p	Probability
p. o.	Per os
PPLL	Placebo-Placebo-Low-Low
PPMS	Primär progrediente Multiple Sklerose
PT	Preferred Term
Qol	Quality of life
RCT	Randomized Controlled Trial
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
RMS	Relapsing Multiple Sclerosis [schubförmige Multiple Sklerose]
RRMS	Relapsing-remitting Multiple Sclerosis [schubförmig-remittierende Multiple Sklerose]
SAFUP	Safety Follow up
s. c.	Subkutan
SE	Standardfehler
SF	Short Form
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class [Systemorganklasse]
SPMS	Sekundär progrediente Multiple Sklerose
STD	Standardabweichung
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SUPF	Supplemental-Safety-Follow-Up
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
u. a.	Unter anderem
UE	Unerwünschtes Ereignis

Abkürzung	Bedeutung
USA	United States of America
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
vs.	Versus
w	Weiblich
WHO	World Health Organization
z. B.	Zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie
µg	Mikrogramm

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Cladribin-Tabletten (MAVENCLAD®) sind als neues Arzneimittel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit hochaktiver schubförmiger Multipler Sklerose (RMS), definiert durch klinische oder bildgebende Befunde, zugelassen (1). Dabei handelt es sich um einen bekannten Wirkstoff mit neuem Unterlagenschutz, dessen Wirkung bei hochaktiver schubförmiger Multipler Sklerose bis zu vier Jahre anhalten kann, obwohl die Tabletten nur in der ersten und fünften Behandlungswoche der ersten zwei Behandlungsjahre eingenommen werden. Die schubförmige Multiple Sklerose umfasst sowohl die schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (RRMS) als auch die sekundär progrediente Multiple Sklerose mit aufgesetzten Schüben (SPMS) (2). Da eine hohe Krankheitsaktivität in den gültigen international anerkannten Leitlinien bisher nicht einheitlich definiert ist, wurde nachfolgend die Formulierung gemäß Abschnitt 5.1 der Fachinformation von MAVENCLAD® verwendet. Diese ist in Modul 3A ausführlich erläutert.

Gegenstand des im vorliegenden Modul 4A adressierten Anwendungsgebiets A sind nicht-vorbehandelte erwachsene Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose. Ziel des vorliegenden Moduls 4A ist die Bestimmung des medizinischen Nutzens sowie des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Cladribin-Tabletten. Als Nutzen-dimensionen wurden Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie Sicherheit berücksichtigt. Die Darstellung erfolgt auf der Grundlage der randomisierten kontrollierten Zulassungsstudien (CLARITY und der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION).

Vorbehandelte Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose fallen unter das Anwendungsgebiet B, Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose mit aufgesetzten Schüben unter Anwendungsgebiet C.

Datenquellen

Für die vorliegende Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens wurden die Studien des pharmazeutischen Unternehmers herangezogen, die sich gemäß der definierten Einschlusskriterien für die Bewertung im Anwendungsgebiet als relevant erwiesen. Zur Informationsbeschaffung wurden verschiedene Datenquellen herangezogen, die interne Informationssysteme und Datenbanken von Merck Serono umfassten. Zusätzlich wurde eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und den Cochrane-Datenbanken durchgeführt, die durch eine Suche in den Studienregistern clinicaltrials.gov, der International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO), EU-Clinical Trials Register (EU-CTR) und Klinische Prüfungen PharmNet.Bund ergänzt wurde. Das Vorgehen, die Suchstrategie und die Suchergebnisse sind in den entsprechenden Dossierabschnitten dokumentiert (Abschnitt 4.2.3, Abschnitt 4.3.1, Anhang 4-A und Anhang 4-B).

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die für die Identifizierung von im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung relevanten Studien verwendeten Ein- und Ausschlusskriterien werden in Abschnitt 4.2.2 in Tabelle 4-2 zusammengefasst und begründet.

Für die Fragestellung der Nutzenbewertung sind ausschließlich Studien einzubeziehen, die die im Anwendungsgebiet definierte Patientenpopulation einschließen. Diese Patientenpopulation umfasst nicht-vorbehandelte erwachsene Patienten mit einer hochaktiven schubförmig-remittierenden Multiplen Sklerose, definiert durch klinische oder bildgebende Verfahren (1).

Eine einheitliche Definition für eine hohe Krankheitsaktivität ist in den gültigen international anerkannten Leitlinien nicht beschrieben. Die Definition der hohen Krankheitsaktivität war auch Gegenstand des Zulassungsverfahrens von MAVENCLAD[®]. Allerdings bemüht sich die S1-Leitlinie zur Multiplen Sklerose im Kindesalter um eine Definition in Anlehnung an bestehende Zulassungen (3). Im vorliegenden Dossier wurde die Definition gemäß Abschnitt 5.1 der Fachinformation von MAVENCLAD[®] verwendet:

- Patienten mit einem Schub im vorausgegangenen Jahr und mindestens einer Gadolinium-anreichernden (Gd+) T1-Läsion bzw. neun oder mehr T2-Läsionen während der Behandlung mit anderen krankheitsmodifizierenden Therapien,
- Patienten mit zwei Schüben oder mehr im vorausgegangenen Jahr, unabhängig davon, ob sie mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie behandelt wurden oder nicht.

Das vorliegende Modul 4A umfasst Patienten mit zwei Schüben oder mehr im vorausgegangenen Jahr, die keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben.

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

Zur Bewertung der Aussagekraft der eingeschlossenen Studien wurden die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene entsprechend der vorgegebenen Methodik beurteilt. Details zum Verzerrungspotenzial sind den Bewertungsbögen in Anhang 4-F zu entnehmen.

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien wurde in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben und entsprechend dem Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statement (Items 2b bis 14) einschließlich des CONSORT-Flow-Charts in Anhang 4-E dargestellt.

Als bewertungsrelevante Studien sind die CLARITY-Studie und die Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION anzusehen.

Für die CLARITY-Studie und die Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION wurden folgende Patientencharakteristika zu Studienbeginn dargestellt: Alter, Geschlecht, Gewicht, Ethnizität, Dauer der Erkrankung seit Diagnose, Zeit seit dem letzten bestätigten Schub, Expanded Disability Status Scale (EDSS)-Score, Hirnvolumen, Teilnehmer mit Gd+T1-Läsionen, Anzahl Gd+T1-Läsionen und Volumen von T2-Läsionen.

Die Ergebnisse der CLARITY-Studie und der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION zur Wirksamkeit und Sicherheit von Cladribin-Tabletten in den zulassungskonformen Patientenpopulationen wurden in Abschnitt 4.3.1 für jeden patientenrelevanten Endpunkt tabellarisch dargestellt und zusammenfassend beschrieben.

Bei der CLARITY EXTENSION-Studie handelt es sich um die Verlängerungsstudie der CLARITY-Studie. Nach Abschluss der CLARITY-Studie wurde Studienteilnehmern, die alle Studienvisiten über 96 Wochen absolviert hatten, die Teilnahme an der CLARITY EXTENSION-Studie angeboten. Bei Aufnahme in die CLARITY EXTENSION-Studie wurden die Studienteilnehmer der CLARITY-Studie re-randomisiert. Eine meta-analytische Zusammenfassung der Daten aus der CLARITY-Studie und der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION ist aus diesem Grund nicht möglich.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Cladribin-Tabletten bei Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose, die noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben, erfolgt auf Grundlage der Zulassungsstudien CLARITY und der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION. Die Ergebnisse anhand derer das Ausmaß des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens beurteilt wird, sind in Tabelle 4-62 zusammengefasst. Sowohl die Bewertung des medizinischen Nutzens als auch des medizinischen Zusatznutzens orientieren sich an der unmittelbaren Relevanz für Patienten (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Sicherheit).

Tabelle 4-1: Ausmaß des medizinischen Nutzens auf Endpunktebene

Endpunkt/ Studie	Ergebnisse			Ausmaß des medizinischen Nutzens
	CLARITY		CLARITY EXT	
	Cladribin- Tabletten (n = 94)	Placebo (n = 93)	Cladribin- Tabletten (n = 22)	
Morbidität				
Jährliche Schubrate				
Jährliche Schubrate (95 %-KI)	0,12 (0,07; 0,17)	0,45 (0,35; 0,56)	0,20 (0,07; 0,34)	Ausgeprägter Nutzen
RR (95 %-KI); p-Wert	0,26 (0,16; 0,43); < 0,0001		n. b.	

Endpunkt/ Studie	Ergebnisse			Ausmaß des medizinischen Nutzens
	CLARITY		CLARITY EXT	
	Cladribin- Tabletten (n = 94)	Placebo (n = 93)	Cladribin- Tabletten (n = 22)	
Anzahl Teilnehmer mit bestätigtem Schub				
Anteil Teilnehmer mit bestätigtem Schub	22,3 %	47,3 %	27,3 %	Ausgeprägter Nutzen
RR (95 %-KI); p-Wert	0,47 (0,31; 0,73); 0,0007		n. b.	
Zeit bis zum ersten bestätigten Schub (10. Perzentil)	263 Tage	82 Tage	191 Tage	Ausgeprägter Nutzen
HR (95 %-KI); p-Wert	0,36 (0,21; 0,62); 0,0002		n. b.	
Rescue-Therapie				
Anteil Teilnehmer mit Rescue- Therapie	0,0 %	8,6 %	4,5 %	Ausgeprägter Nutzen
RR (95 %-KI); p-Wert	0,06 (0,00; 0,99); 0,0495		n. b.	
Schubbedingte Hospitalisierungsrate				
Hospitalisierungsrate (95 %-KI)	0,07 (0,03; 0,11)	0,17 (0,11; 0,24)	0,07 (-0,01; 0,15)	Ausgeprägter Nutzen
RR (95 %-KI); p-Wert	0,37 (0,18; 0,74); 0,0051		n. b.	
Behinderungsprogression mittels EDSS (über 3 Monate bestätigt)				
Anteil Teilnehmer mit Behinderungsprogression	10,6 %	28,0 %	13,6 %	Ausgeprägter Nutzen
RR (95 %-KI); p-Wert	0,38 (0,19; 0,74); 0,0047		n. b.	
Zeit bis zur Behinderungsprogression (20. Perzentil)	n. e.	497 Tage	n. e.	Ausgeprägter Nutzen
HR (95 %-KI); p-Wert	0,34 (0,16; 0,74); 0,0065		n. b.	
Behinderungsprogression mittels EDSS (über 6 Monate bestätigt)				
Anteil Teilnehmer mit Behinderungsprogression	4,3 %	16,1 %	9,1 %	Ausgeprägter Nutzen
RR (95 %-KI); p-Wert	0,26 (0,09; 0,77); 0,0142		n. b.	
Zeit bis zur Behinderungsprogression (10. Perzentil)	n. e.	245	582	Ausgeprägter Nutzen
HR (95 %-KI); p-Wert	0,26; (0,09; 0,80); 0,0181		n. b.	

Endpunkt/ Studie	Ergebnisse			Ausmaß des medizinischen Nutzens
	CLARITY		CLARITY EXT	
	Cladribin- Tabletten (n = 94)	Placebo (n = 93)	Cladribin- Tabletten (n = 22)	
MRT-Parameter: Gd+T1-Läsionen				
Anzahl Teilnehmer mit neuen Gd+T1-Läsionen	16,0 %	61,3 %	13,6	Ausgeprägter Nutzen
RR (95 %-KI); p-Wert	2,17 (1,66; 2,85); < 0,0001		n. b.	
Anzahl neuer Gd+T1-Läsionen bis zur Woche 96, MW (± STD)	0,13 (0,40)	1,21 (2,18)	0,32 (1,04)	
Differenz Cladribin-Tabletten vs. Placebo (95 %-KI); p-Wert	-1,09 (-1,52; -0,67); < 0,0001		n. b.	
MRT-Parameter: Hypointense T1-Läsionen				
Anzahl neuer hypointenser T1- Läsionen bis zur Woche 96, MW (± STD)	0,14 (0,32)	0,71 (1,19)	0,96 (3,28)	Ausgeprägter Nutzen
Differenz Cladribin-Tabletten vs. Placebo (95 %-KI); p-Wert	-0,58 (-0,82; -0,35); < 0,0001		n. b.	
MRT-Parameter: Aktive T2-Läsionen				
Anzahl aktiver T2-Läsionen bis zur Woche 96, MW (± STD)	0,39 (0,72)	1,87 (2,47)	0,78 (1,67)	Ausgeprägter Nutzen
Differenz Cladribin-Tabletten vs. Placebo (95 %-KI); p-Wert	-1,38 (-1,88; -0,88); < 0,0001		n. b.	
MRT-Parameter: CU-Läsionen				
Anzahl CU-Läsionen bis zur Woche 96, MW (± STD)	0,43 (0,79)	2,27 (2,99)	2,41 (7,60)	Ausgeprägter Nutzen
Differenz Cladribin-Tabletten vs. Placebo (95 %-KI); p-Wert	-1,85 (-2,46; -1,23); < 0,0001		n. b.	
MRT-Parameter: Hirnatrophie				
Veränderung des Hirnvolumens zur Baseline, LS Mean (SE)	-1,06 (0,17)	-1,29 (0,18)	Nicht erhoben	Kein Unterschied
MWD (95 %-KI); p-Wert	0,23 (-0,17; 0,63); 0,2557			
Symptomatik (EQ-5D-3L VAS)				
Veränderung der VAS zur Baseline, LS Mean (SE)	3,19 (4,02)	-4,38 (4,53)	-0,19 (3,92)	Ausgeprägter Nutzen
MWD (95 %-KI); p-Wert	7,57 (0,21; 14,94); 0,0441		n. b.	

Endpunkt/ Studie	Ergebnisse			Ausmaß des medizinischen Nutzens
	CLARITY		CLARITY EXT	
	Cladribin- Tabletten (n = 94)	Placebo (n = 93)	Cladribin- Tabletten (n = 22)	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
Utility Index Score (EQ-5D-3L)				
Anteil Teilnehmer mit klinisch relevanter Verbesserung im Index Score	46,0 %	44,1 %	63,2 %	Kein Unterschied
RR (95 %-KI); p-Wert	1,04 (0,64; 1,69); 0,8654		n. b.	
Anteil Teilnehmer mit klinisch relevanter Verschlechterung im Index Score	48,0 %	50,0 %	57,9 %	Kein Unterschied
RR (95 %-KI); p-Wert	0,96 (0,62; 1,50); 0,8567		n. b.	
Veränderung des Index Scores zur Baseline, LS Mean (SE)	0,00 (0,03)	0,00 (0,04)	-0,07 (0,04)	Kein Unterschied
MWD (95 %-KI); p-Wert	-0,00 (-0,06; 0,06); 0,9142		n. b.	
Sicherheit				
Jegliche UE				
Anteil Teilnehmer mit UE	76,6 %	72,0 %	86,4 %	Kein Unterschied
RR (95 %-KI); p-Wert	1,06 (0,90; 1,26); 0,4769		n. b.	
Jegliche schwere UE				
Anteil Teilnehmer mit schwerem UE	7,4 %	3,2 %	36,4 %	Kein Unterschied
RR (95 %-KI); p-Wert	2,31 (0,62; 8,66); 0,2148		n. b.	
Jegliche SUE				
Anteil Teilnehmer mit SUE	7,4 %	4,3 %	18,2 %	Kein Unterschied
RR (95 %-KI); p-Wert	1,73 (0,52; 5,72); 0,3678		n. b.	
UE, die zum Therapieabbruch führten				
Anteil Teilnehmer mit UE	2,1 %	0,0 %	13,6 %	Kein Unterschied
RR (95 %-KI); p-Wert	4,95 (0,24; 101,68); 0,2999		n. b.	
UE, die zum Tod führten				
Anteil Teilnehmer mit UE	2,1 %	0,0 %	4,5 %	Kein Unterschied
RR (95 %-KI); p-Wert	4,95 (0,24; 101,68); 0,2999		n. b.	
CU: Combined Unique; EDSS: Expanded Disability Status Scale; EQ: EuroQol; Gd+: Gadolinium- anreichernd; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; MRT: Magnetresonanztomo- graphie; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; n. b.: Nicht berechenbar; n. e.: Nicht erreicht; RR: Relatives Risiko; SE: Standardfehler; STD: Standardabweichung; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala; vs.: Versus				

Mortalität

Mortalitätsdaten wurden im Rahmen der Sicherheitsanalysen erhoben und werden dort dargestellt (Abschnitt 4.3.1.3.1.4). Das Gesamtüberleben als Endpunkt wurde nicht explizit erhoben.

Morbidität

Krankheitsschübe

Multiple Sklerose-bedingte Schübe sind das Ergebnis akuter, fokaler, disseminierter und wiederkehrender Entzündungen im zentralen Nervensystem (ZNS). Der daraus resultierende Verlust der Nervenfasern ist selten vollständig reversibel und ist mit bleibenden neurologischen Beeinträchtigungen der Betroffenen verbunden (4). Die Reduktion der Schubrate und die Verzögerung der Behinderungsprogression ist daher ein Hauptziel der Therapie der Multiplen Sklerose und gibt unmittelbar Auskunft über den Gesundheitszustand der Patienten.

Primärer Studienendpunkt war die **jährliche Schubrate**. Für die relevante Subpopulation der nicht-vorbehandelten RRMS-Patienten mit einer hochaktiven Erkrankung zeigte sich in der CLARITY-Studie bei der jährlichen Schubrate ein statistisch signifikanter Vorteil für den Interventionsarm [Cladribin-Tabletten: 0,12 (0,07; 0,17) vs. Placebo: 0,45 (0,35; 0,56)]. Cladribin-Tabletten reduzierten das Risiko eines bestätigten Schubs bei nicht-vorbehandelten Patienten mit einer hochaktiven RRMS statistisch signifikant um 74 %. [RR (95 %-KI): 0,26 (0,16; 0,43); p-Wert < 0,0001]. Dieses Ergebnis wurde im Rahmen dreier Sensitivitätsanalysen bestätigt (Tabelle 4-17). Im LLPP-Arm der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION, in dem die Patienten entsprechend der Vorgabe der Fachinformation in den Jahren 3 und 4 weiter beobachtet wurden, wurden eine anhaltend niedrige Anzahl bestätigter Schübe [0,41 (0,73)] und eine niedrige jährliche Schubrate [0,20 (0,07; 0,34)] beobachtet. Das Ausmaß der Wirkung hinsichtlich der Reduktion der Schubhäufigkeit blieb somit erhalten. Die Tabletteneinnahme erfolgte nur an zweimal fünf Behandlungstagen in den ersten beiden Behandlungsjahren in der CLARITY-Studie, gefolgt von einem zweijährigen therapiefreien Intervall.

Für den Endpunkt **Anzahl Teilnehmer mit bestätigtem Schub** ergab sich bei der CLARITY-Studie ebenfalls ein signifikanter Vorteil zugunsten von Cladribin-Tabletten [RR (95 %-KI): 0,47 (0,31; 0,73); p-Wert = 0,0007]. Nach 96 Wochen war bei 22,3 % der Teilnehmer unter Behandlung mit Cladribin-Tabletten und bei 47,3 % unter Placebo ein bestätigter Schub aufgetreten. Dies ging mit einer statistisch signifikant längeren Zeit bis zum ersten bestätigten Schub unter Cladribin-Tabletten im Vergleich zu Placebo einher (263 vs. 82 Tage) [HR (95 %-KI): 0,36 (0,21; 0,62); p-Wert = 0,0002] (Abbildung 4-6). In der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION, ohne weitere Einnahme von Cladribin-Tabletten, lag der Anteil Teilnehmer mit einem bestätigten Schub bei 27,3 %. Die Wirkung blieb somit in den Jahren 3 und 4 weitgehend erhalten.

Teilnehmern, die trotz der Studienmedikation weiterhin Schubaktivität aufwiesen, standen bei Vorliegen definierter Kriterien weitere Arzneimittel als Rescue-Therapie zur Verfügung. In der CLARITY-Studie lag der **Anteil Teilnehmer mit Rescue-Therapie** im Cladribin-Tabletten-Arm mit 0,0 % statistisch signifikant unter dem Anteil im Placebo-Arm (8,6 %) [RR (95 %-KI): 0,06 (0,00; 0,99); p-Wert = 0,0495]. In der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION benötigten ohne Fortführung der Therapie in den Jahren 3 und 4 mit Cladribin-Tabletten 4,5 % der Teilnehmer im LLPP-Arm eine Rescue-Therapie.

Schwere Schübe bedürfen einer stationären Behandlung. Diese ist neben einschneidenden Konsequenzen für die Betroffenen auch durch die entstehenden direkten und indirekten Kosten sowie den zusätzlichen Ressourcenverbrauch auch aus gesellschaftlicher Sicht relevant. Die **schubbedingte Hospitalisierungsrate** war in der CLARITY-Studie unter Cladribin-Tabletten (0,07) wesentlich geringer als unter Placebo (0,17) [RR (95 %-KI): 0,37 (0,18; 0,74); p-Wert = 0,0051]. Dieser Unterschied war statistisch signifikant. In der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION blieb die schubbedingte Hospitalisierungsrate ohne weitere Therapie unverändert bei 0,07.

Behinderungsprogression mittels EDSS

Die Multiple Sklerose ist eine progrediente neurologische Erkrankung und geht mit einem Fortschreiten des Behinderungsgrades einher. Das Ausmaß der Behinderung wurde mittels EDSS gemessen. Patienten mit einem EDSS-Wert unter 6 sind noch ohne Hilfsmittel gehfähig, können aber ab einem gewissen Grad der Behinderung keine Strecken über 500 Meter ohne Pause zurücklegen (EDSS-Wert ≥ 4). Ab einem EDSS-Wert von 7 sind die Multiple Sklerose-Patienten in der Regel weitestgehend an einen Rollstuhl bzw. ab einem Wert von 8,5 weitestgehend an das Bett gebunden und können sich ab einem EDSS-Wert von 9 nicht mehr selbst pflegen (5).

In der CLARITY-Studie wurde bezüglich der Behinderungsprogression ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Cladribin-Tabletten beobachtet. Der Anteil nicht-vorbehandelter Teilnehmer mit hochaktiver RRMS, die eine Behinderungsprogression erlitten, war unter Cladribin-Tabletten deutlich niedriger als in der Placebo-Gruppe (über 3 Monate bestätigt: 10,6 vs. 28,0 % bzw. über 6 Monate bestätigt: 4,3 vs. 16,1 %). Die Wahrscheinlichkeit eine Behinderungsprogression zu erfahren, wurde durch Cladribin-Tabletten statistisch signifikant um 62 % (über 3 Monate bestätigt) bzw. 74 % (über 6 Monate bestätigt) reduziert (p-Wert = 0,0047 bzw. 0,0142) [RR (95 %-KI): 0,38 (0,19; 0,74) bzw. 0,26 (0,09; 0,77)]. Die Zeit bis zur Behinderungsprogression war im Cladribin-Tabletten-Arm im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant verlängert (Behinderungsprogression über 3 Monate bestätigt (20. Perzentil) nicht erreicht vs. 497 Tage bzw. Behinderungsprogression über 6 Monate bestätigt (10. Perzentil) nicht erreicht vs. 245 Tage). In der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION trat, ohne Einnahme von Cladribin-Tabletten, bei zwei Patienten eine Behinderungsprogression (über 6 Monate bestätigt) auf, die Zeit bis zur Behinderungsprogression betrug 582 Tage (10. Perzentil).

MRT-Parameter

Die Magnetresonanztomographie (MRT)-Parameter, z. B. Läsionslast, werden sowohl zur Diagnose als auch zur Verlaufskontrolle der Krankheitsaktivität verwendet (6). Das MRT visualisiert zum einen direkt Entzündungsreaktionen, die mit neurologischen Funktionsverlusten einhergehen können. Zum anderen ermöglichen die Bestimmung der initialen Läsionslast und der Entwicklung der Läsionen in Anzahl und Volumen einen Rückschluss auf die Prognose des Patienten. So ist eine erhöhte T2-Läsionslast innerhalb der ersten fünf Erkrankungsjahre beispielsweise sowohl mit einem erhöhten Risiko einer frühen Behinderungsprogression als auch mit einer stärkeren Behinderung nach 14 bzw. 20 Jahren verbunden (7, 8). Mittels MRT-Untersuchung können bereits im Frühstadium der Erkrankung weitere Veränderungen im Gehirn festgestellt werden, wie z. B. die Zunahme des Ventrikelvolumens und damit einhergehend die für MS typische Schrumpfung der Hirnmasse (Hirnatrophie), die auch mit einer kognitiven Funktionseinbuße einhergehen kann. Aus diesem Grund ist das Erreichen von Freiheit von jedweder Krankheitsaktivität, u. a. gemessen mittels der in dieser Studie verwendeten MRT-Parameter, ein patientenrelevantes Therapieziel.

Die Behandlung mit Cladribin-Tabletten führte gegenüber Placebo bei Teilnehmern der CLARITY-Studie zu einer statistisch signifikanten Verbesserung verschiedener MRT-Parameter. Der Anteil Studienteilnehmer, bei denen keine neuen Gd+T1-Läsionen beobachtet wurden, war im Cladribin-Tabletten-Arm mehr als doppelt so hoch wie unter Placebo (84,0 vs. 38,7 %). Unter Therapie mit Cladribin-Tabletten war die Anzahl neu auftretender Gd+T1-Läsionen und hypointenser T1-Läsionen im Vergleich zum Placebo-Arm statistisch signifikant reduziert [Cladribin-Tabletten: 0,13 (0,40) vs. Placebo: 1,21 (2,18) bzw. 0,14 (0,32) vs. 0,71 (1,19)] [Differenz (95 %-KI): -1,09 (-1,52; -0,67); p-Wert < 0,0001 bzw. -0,58 (-0,82; -0,35); p-Wert < 0,0001]. Ebenso reduzierten Cladribin-Tabletten die Anzahl aktiver T2-Läsionen sowie die Anzahl der Combined Unique (CU)-Läsionen im Vergleich zum Placebo-Arm statistisch signifikant [Cladribin-Tabletten: 0,39 (0,72) vs. Placebo: 1,87 (2,47) bzw. 0,43 (0,79) vs. 2,27 (2,99)] [Differenz (95 %-KI): -1,38 (-1,88; -0,88); p-Wert < 0,0001 bzw. -1,85 (-2,46; -1,23); p-Wert < 0,0001]. Für den Endpunkt Hirnatrophie zeigte sich ein numerischer Trend zugunsten der Cladribin-Tabletten [Differenz (95 %-KI): 0,23 (-0,17; 0,63); p-Wert = 0,2557].

Im LLPP-Arm der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION, ohne aktive Therapie mit Cladribin-Tabletten, betrug die Anzahl neuer Gd+T1-Läsionen und hypointenser T1-Läsionen 0,32 bzw. 0,96. 72,7 % der Teilnehmer der Verlängerungsstudie CLARITY Extension hatten, ohne weitere Therapie im Jahr 3 und 4, keine neuen Gd+T1-Läsionen. Die Anzahl neuer aktiver T2-Läsionen bzw. CU-Läsionen betrug 0,78 bzw. 2,41.

Insgesamt führte die Therapie mit Cladribin-Tabletten zu einer deutlichen Minderung der Läsionslast im MRT. Dies belegt die Wirkung von Cladribin-Tabletten auf die zugrundeliegenden pathologischen Entzündungen im ZNS. Die Reduktion der Krankheitsaktivität ist Voraussetzung der Verbesserung des Gesundheitszustandes der Studienteilnehmer und geht gleichzeitig mit einer besseren Prognose einher (9, 10).

Symptomatik (EQ-5D-3L VAS)

Die VAS ermöglicht eine allgemeine Einschätzung des Gesundheitszustandes im Hinblick auf die morbiditätsbezogene Symptomatik unabhängig von den fünf Einzeldimensionen des EQ-5D-3L. Sie reicht von 0 (schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand).

In der CLARITY-Studie verbesserte sich der Gesundheitszustand unter Cladribin-Tabletten nach Einschätzung der Teilnehmer mittels EQ-5D-3L VAS statistisch signifikant stärker als unter Placebo [MWD (95 %-KI): 7,57 (0,21; 14,94); p-Wert = 0,0441]. Im LLPP-Arm der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION blieb die Einschätzung des Gesundheitszustandes von Studienbeginn bis Woche 96 nahezu gleich (69,16 vs. 67,84 Punkte).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EQ-5D-3L Utility Index Score

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in den dieser Bewertung zugrunde liegenden Studien mittels EQ-5D-3L Utility Index Score gemessen. Der Indexwert reicht von 0 (schlechtester Gesundheitszustand) bis 1 (bestmöglicher Gesundheitszustand).

Die Auswertung des **EQ-5D-3L Utility Index Scores** zeigte, dass die Wahrscheinlichkeit, sowohl eine klinisch relevante Verbesserung als auch eine klinisch relevante Verschlechterung um mindestens 0,05 Punkte zu erreichen, im Interventionsarm vergleichbar mit dem Kontrollarm war (Verbesserung [RR (95 %-KI): 1,04 (0,64; 1,69); p-Wert = 0,8654]; Verschlechterung [RR (95 %-KI): 0,96 (0,62; 1,50); p-Wert = 0,8567]). Auch die Veränderung des EQ-5D-3L Utility Index Scores im Vergleich zur Baseline zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen [MWD (95 %-KI): -0,00 (-0,06; 0,06); p-Wert = 0,9142].

Im LLPP-Arm der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION, mit einer aktiven Therapie nur in den ersten zwei Behandlungsjahren, wurde bei jeweils zwölf der 19 analysierten Teilnehmer eine klinisch relevante Verbesserung und bei elf der 19 Teilnehmer eine klinisch relevante Verschlechterung beobachtet.

Sicherheit

Übersicht über unerwünschte Ereignisse

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. In die Bewertung der einzelnen unerwünschten Ereignisse sind neben der Häufigkeit insbesondere auch die Schwere und Reversibilität der Symptome einzubeziehen.

In der CLARITY-Studie zeigte sich für die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines unerwünschten Ereignisses bzw. eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses kein statistisch signifikanter Unterschied [RR (95 %-KI): 1,06 (0,90; 1,26); p-Wert = 0,4769 bzw. 1,73 (0,52; 5,72); p-Wert = 0,3678]. Bei 76,6 % der mit Cladribin-Tabletten behandelten Teilnehmer bzw. bei 72,0 % der Patienten unter Placebo trat mindestens ein unerwünschtes Ereignis auf. Mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis wiesen 7,4 % der Patienten im Cladribin-Tabletten-Arm sowie 4,3 % im Placebo-Arm auf. Die Gesamtrate der Patienten mit mindestens einem schweren unerwünschten Ereignis (7,4 vs. 3,2 %) war in beiden Studienarmen vergleichbar [RR (95 %-KI): 2,31 (0,62; 8,66); p-Wert = 0,2148]. Der Anteil Teilnehmer, der die Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen abbrach, sowie die Anzahl unerwünschter Ereignisse mit Todesfolge betrug jeweils 2,1 % im Cladribin-Tabletten-Arm bzw. 0,0 % unter Placebo [RR (95 %-KI): 4,95 (0,24; 101,68); p-Wert = 0,2999].

In der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION, ohne aktive Therapie, hatten 86,4 % der Teilnehmer mindestens ein unerwünschtes Ereignis. Bei 18,2 bzw. 36,4 % der Patienten im LLPP-Arm wurde ein schwerwiegendes bzw. schweres unerwünschtes Ereignis beobachtet. 13,6 % der Teilnehmer brachen die Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab und ein Patient verstarb.

Unerwünschte Ereignisse mit einer Häufigkeit ≥ 5 % (moderat, schwer) auf System Organ Class (SOC)-Ebene

Die Darstellung moderater oder schwerer unerwünschter Ereignisse mit einer Häufigkeit ≥ 5 % auf SOC-Ebene der CLARITY-Studie zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied lediglich bei den Erkrankungen des Blutbildes und des lymphatischen Systems [RR (95 %-KI): 5,94 (1,37; 25,80); p-Wert = 0,0175].

In der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION, ohne aktive Therapie, hatten 45,5 % der LLPP-Teilnehmer eine Infektion oder Infestation, 13,6 % hatten eine Störung des Nervensystems und ebenfalls 13,6 % hatten psychiatrische Störungen.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse wurden Infektionen/Infestationen, maligne Erkrankungen sowie Lymphopenien ausgewertet. Hierbei wurden in der Analyse alle Schweregrade berücksichtigt. Der Wirkmechanismus von Cladribin-Tabletten ist mit einer Reduktion der Lymphozytenzahl assoziiert. Bei nicht-vorbehandelten Studienteilnehmern mit hochaktiver RRMS zeigte sich zwischen den Studiengruppen lediglich bei den Lymphopenien ein statistisch signifikanter Unterschied.

Generell traten Lymphopenien bei 21,3 % der mit Cladribin-Tabletten behandelten Teilnehmer bzw. bei 2,2 % der Patienten unter Placebo auf [RR (95 %-KI): 9,89 (2,38; 41,14); p-Wert = 0,0016]. Diese traten unter Behandlung mit Cladribin-Tabletten früher auf als bei Studienteilnehmern des Placebo-Arms [HR (95 %-KI): 10,66 (2,49; 45,59); p-Wert = 0,0014]. Die meisten Fälle von Lymphopenien waren vorübergehend und bei Patienten mit hochaktiver RRMS unter Therapie mit Cladribin-Tabletten im Mittel nach 322 Tagen (bzw. im Median nach 218 Tagen) abgeklungen (11). 78,7 % der Teilnehmer des Cladribin-Tabletten-Arms hatten keine durch den Arzt eingestufte Lymphopenie.

Unter Cladribin-Tabletten trat bei 19,5 % der analysierten Teilnehmer eine Lymphopenie \geq Grad 2 (Lymphozytenzahl < 800 Zellen/mm³) und bei 21,3 % der Teilnehmer eine Lymphopenie Grad 3/4 (Lymphozytenzahl $< 500 - 200 / < 200$ Zellen/mm³) auf. Eine Lymphopenie \geq Grad 2 wurde bei 1,2 % und eine Lymphopenie Grad 3/4 wurde bei keinem der Teilnehmer des Placebo-Arms beobachtet. Das erhöhte Risiko einer Lymphopenie Grad 3/4 unter Behandlung mit Cladribin-Tabletten [RR (95 %-KI): 40,57 (2,49; 661,11); p-Wert = 0,0093] ist durch den Wirkmechanismus des Arzneimittels bedingt. Das Risiko für eine Lymphopenie-assoziierte Infektion war zwischen den Studienarmen nicht statistisch signifikant unterschiedlich [RR (95 %-KI): 11,98 (0,69; 209,31); p-Wert = 0,0889]. Bei den meisten Patienten mit einer Lymphopenie Grad 3/4 trat diese zwei Monate nach der ersten Cladribin-Tabletten-Gabe im jeweiligen Jahr auf (1). Die Lymphozytenwerte normalisierten sich bei den meisten Patienten innerhalb von neun Monaten oder stiegen zumindest auf > 800 /mm³ an (1). In keiner der beiden Studiengruppen traten Lymphopenien Grad 4 auf. Um Lymphopenie-assoziierten Nebenwirkungen bestmöglich vorzubeugen, wurde in die Fachinformation die Empfehlung aufgenommen, in Jahr 2 die Therapie mit MAVENCLAD® nur fortzusetzen, wenn die Lymphozytenzahl mindestens 800 Zellen/mm³ beträgt (in der CLARITY-Studie betrug die Untergrenze 500 Zellen/mm³).

Das Risiko für das Auftreten von malignen oder unspezifizierten Tumoren unterscheidet sich zwischen den Behandlungsgruppen der nicht-vorbehandelten Teilnehmer der CLARITY-Studie nicht [RR (95 %-KI): 4,95 (0,24; 101,68); p-Wert = 0,2999]. Es wurde keine Clusterung von Tumorentitäten beobachtet (12). Die Rate aufgetretener maligner Tumoren unter Cladribin-Tabletten war vergleichbar zu derjenigen unter anderen krankheitsmodifizierenden Therapien (13).

Auch das Risiko für maligne Erkrankungen, die mit einer Lymphopenie Grad 3/4 assoziiert sind, war unter Therapie mit Cladribin-Tabletten gegenüber Placebo nicht statistisch signifikant verändert [RR (95 %-KI): 2,76 (0,11; 66,90); p-Wert = 0,5317].

In der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION, ohne aktive Therapie, hatten über alle Schweregrade hinweg betrachtet 59,1 % der Teilnehmer eine Infektion und 36,4 % hatten eine virale Infektion.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Schlussfolgerungen aus randomisierten kontrollierten klinischen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Ergebnisse zeigen für Cladribin-Tabletten einen ausgeprägten medizinischen Nutzen hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte (Jährliche Schubrate, bestätigte Schübe, Rescue-Therapie, schubbedingte Hospitalisierungsrate, Behinderungsprogression, MRT-Parameter, Symptomatik anhand der EQ-5D-3L VAS). Dabei beträgt die Gesamttherapiedauer vier Jahre, zusammengesetzt aus zwei einjährigen Behandlungsphasen – mit zwei vier- bis fünftägigen Behandlungswochen zu Beginn des ersten und zu Beginn des zweiten Behandlungsmonats – und einer zweijährigen Beobachtungsphase.

Insbesondere die ausgeprägte Reduktion der Schubrate [Cladribin-Tabletten: 0,12 vs. Placebo: 0,45], einhergehend mit einer Verlängerung der schubfreien Zeit (263 vs. 82 Tage), bildet den medizinisch- und patientenrelevanten Nutzen von Cladribin-Tabletten ab. Die Entwicklung einer irreversiblen neurologischen Behinderung, insbesondere wenn diese motorische und kognitive Funktionen betrifft, kann schwerwiegende Auswirkungen auf die Lebensqualität und auf den Gesundheitszustand der Patienten insgesamt haben. Eine signifikante Reduktion der Schubrate und der Wahrscheinlichkeit einer Behinderungsprogression um 62 % (über 3 Monate bestätigt) bzw. 74 % (über 6 Monate bestätigt), so wie in der CLARITY-Studie mit Cladribin-Tabletten gezeigt, muss daher als patientenrelevanter Nutzen angesehen werden, insbesondere wenn diese Wirkung in der therapiefreien Beobachtungszeit erhalten bleibt.

Insgesamt führt die Therapie mit Cladribin-Tabletten zu einer deutlichen Minderung der Läsionslast im MRT. Dies belegt die Wirkung von Cladribin-Tabletten auf die zugrundeliegenden pathologischen Entzündungen im ZNS. Die Reduktion der Krankheitsaktivität ist Voraussetzung der Verbesserung des Gesundheitszustandes der Studienteilnehmer und kann gleichzeitig mit einer besseren Prognose einhergehen (9, 10).

Die Ergebnisse zur VAS des EQ-5D-3L zeigen eine Verbesserung des Gesundheitszustandes der Patienten im Vergleich zu Placebo und somit einen ausgeprägten Nutzen von Cladribin-Tabletten im Hinblick auf die Einschätzung des Gesundheitszustandes durch die Studienteilnehmer. Dies wird gestützt durch die Ergebnisse des EQ-5D-3L Utility Index Scores.

Die Reduktion der Schubrate geht mit einem Erhalt oder einer Verbesserung der physischen und psychischen Lebensqualität bei den betroffenen Patienten einher, da jeder Schub, auch leichte Schübe zu einer signifikanten Verschlechterung der Fatigue und des allgemeinen Gesundheitszustandes führt (14). Die Reduktion der Hospitalisierungsrate ist für den Patienten relevant und wirkt sich positiv auf die Therapiekosten aus.

In der Gesamtschau ergibt sich zudem ein positives Sicherheitsprofil von Cladribin-Tabletten.

Schlussfolgerungen zur Deckung des therapeutischen Bedarfs

Cladribin-Tabletten tragen in einem erheblichen Maß zur Deckung des bestehenden therapeutischen Bedarfs in der Zielpopulation bei (siehe Modul 3A, Abschnitt 3.2.2). Mit Cladribin-Tabletten (MAVENCLAD®) steht erstmals ein hochwirksames Arzneimittel für Patienten mit hochaktiver schubförmiger Multipler Sklerose unabhängig von der Vortherapie zur Verfügung. Trotz einer Behandlungsdauer von maximal 20 Tagen in den ersten zwei Jahren kann der Mechanismus des oral verabreichten Wirkstoffs bei Patienten mit RRMS zu einem über vier Jahre anhaltenden Therapieeffekt führen.

Die Wirkung der bisher im Markt befindlichen Arzneimittel (Ausnahme: Alemtuzumab) hört mit dem Absetzen des jeweiligen Arzneimittels auf. Nach Beendigung der Therapie kann es zum Auftreten neuer, schwerwiegender klinischer und subklinischer Krankheitsaktivitäten (Rebound-Effekt) kommen (15, 16). Bei Cladribin-Tabletten (MAVENCLAD®) hingegen blieb das Ausmaß der Wirkung hinsichtlich der Reduktion der Schubhäufigkeit und Verzögerung der Behinderungsprogression bei Patienten, die über zwei Jahre eine Dosis von 3,5 mg/kg erhielten, in den Jahren 3 und 4 nach Behandlungsende erhalten.

Die Behandlung mit Cladribin-Tabletten stellt gegenüber den anderen im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln daher eine erhebliche Vereinfachung der Therapie und eine Entlastung für den Patienten durch das lange therapiefreie Intervall dar. Aufgrund der geringen Einnahmehäufigkeit ist mit einer besseren Therapieadhärenz unter Cladribin-Tabletten zu rechnen. Dies kann sich in einer Verbesserung des Gesundheitszustandes der Patienten in Form seltenerer Schübe, einer besseren Lebensqualität und weniger neuropsychologischer Störungen niederschlagen. Darüber hinaus kann sich die im Gegensatz zu anderen Therapien im Anwendungsgebiet nur temporär manifestierende Suppression des Immunsystems in einem geringeren Infektrisiko mit Cladribin-Tabletten ausdrücken. Diese aufgeführten Vorteile lassen sich mit der verfügbaren Evidenz jedoch nicht quantifizieren.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen

Ein Vergleich von Cladribin-Tabletten mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie konnte nicht durchgeführt werden, da weder direkt vergleichende RCT noch RCT, die für einen indirekten Vergleich geeignet wären, zur Verfügung stehen. Aufgrund des stark ausgeprägten medizinischen Nutzens sowie der beschriebenen Deckung des hohen therapeutischen Bedarfs durch Cladribin-Tabletten wird davon ausgegangen, dass neben dem nachgewiesenen ausgeprägten medizinischen Nutzen auch ein medizinischer Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht, der jedoch aufgrund der fehlenden Evidenz **nicht quantifizierbar** ist.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

Cladribin-Tabletten (MAVENCLAD[®]) sind als neues Arzneimittel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit hochaktiver schubförmiger Multipler Sklerose, definiert durch klinische oder bildgebende Befunde, zugelassen. Dabei handelt es sich um einen bekannten Wirkstoff mit neuem Unterlagenschutz, dessen Wirkung bei hochaktiver schubförmiger Multipler Sklerose über vier Jahre anhalten kann, obwohl die Tabletten nur in der ersten und fünften Behandlungswoche der ersten zwei Behandlungsjahre eingenommen werden. Die schubförmige Multiple Sklerose umfasst sowohl die schubförmig-remittierende Multiple Sklerose als auch die sekundär progrediente Multiple Sklerose mit aufgesetzten Schüben (2). Da eine hohe Krankheitsaktivität in den gültigen international anerkannten Leitlinien bisher nicht einheitlich definiert ist, wurde nachfolgend die Formulierung gemäß Abschnitt 5.1 der Fachinformation von MAVENCLAD[®] verwendet. Diese ist in Modul 3 ausführlich erläutert.

Fragestellung

Der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen für Cladribin-Tabletten (MAVENCLAD[®]) zur Behandlung von hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose soll gemäß § 35a SGB V bewertet werden. Dazu werden auf Basis randomisierter, kontrollierter klinischer Studien patientenrelevante Endpunkte bezüglich Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit dargestellt.

Patientenpopulation

Für Cladribin-Tabletten (MAVENCLAD®) zur Behandlung von hochaktiver schubförmiger Multipler Sklerose bei erwachsenen Patienten nahm Merck Serono am 01.06.2017 ein Beratungsgespräch beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) in Anspruch (17). In diesem Gespräch hat der G-BA zwischen drei Subpopulationen unterschieden (17):

- Population 1: Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose, die noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben.
- Population 2: Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose, die mindestens eine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben.
- Population 3: Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose mit aufgesetzten Schüben.

Dieses Modul 4A behandelt die Subpopulation der nicht-vorbehandelten RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung (Population 1).

Die Module 4B und 4C adressieren die Subpopulation der vorbehandelten RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung (Population 2) bzw. die Subpopulation der Patienten mit SPMS mit aufgesetzten Schüben (Population 3).

Intervention

Cladribin-Tabletten werden gemäß Fachinformation im Anwendungsgebiet mit einer kumulativen Dosis von 3,5 mg/kg in zwei aufeinanderfolgenden Jahren eingenommen (1). In den beiden Behandlungsjahren erfolgt die Einnahme über vier oder fünf Tage jeweils zu Beginn des ersten Behandlungsmonats und zu Beginn des zweiten Behandlungsmonats. Nach Abschluss der Einnahme ist keine weitere Behandlung mit Cladribin-Tabletten (MAVENCLAD®) in den Jahren 3 und 4 erforderlich.

Vergleichstherapie

Für die in diesem Modul 4A behandelte Population 1, Patienten mit hochaktiver RRMS, die keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben, empfahl der G-BA im Rahmen des Beratungsgesprächs am 01.06.2017 Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b (Beta-Interferone) oder Glatirameracetat als zweckmäßige Vergleichstherapie (17).

Zielgrößen

Die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens erfolgt unter Bezug auf die folgenden patientenrelevanten Nutzendimensionen:

1.) Mortalität

- Mortalitätsdaten wurden im Rahmen der Sicherheitsanalysen erhoben und werden dort dargestellt. Das Gesamtüberleben als Endpunkt wurde nicht explizit erhoben.

2.) Morbidität

- Schubbezogene Endpunkte
- Behinderungsprogression (EDSS)
- MRT-Parameter
- Symptomatik gemessen anhand der VAS des EQ-5D-3L

3.) Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- EQ-5D-3L Einzeldimensionen und Summenscore

4.) Sicherheit

- Jegliche unerwünschte Ereignisse
- Jegliche schwere unerwünschte Ereignisse
- Jegliche schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten
- Unerwünschte Ereignisse (moderat, schwer), die in mehr als 5 % der Teilnehmer auftraten (SOC-Ebene)
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Preferred Term (PT)-Ebene)

Studientypen

Zur Nutzenbewertung liegen Daten der Zulassungsstudien CLARITY und der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION vor. Bei der CLARITY-Studie handelt es sich um eine randomisierte, placebo-kontrollierte Phase III-Studie, bei der CLARITY EXTENSION-Studie um die Verlängerungsstudie der CLARITY-Studie. In einer systematischen Literaturrecherche wurden keine direkt vergleichenden Studien gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie Beta-Interferone oder Glatirameracetat identifiziert.

Das Ausmaß des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Cladribin-Tabletten (MAVENCLAD®) im Sinne des § 35a SGB V wird daher aus den randomisierten, placebo-kontrollierten Zulassungsstudien CLARITY und der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION abgeleitet.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Die nachfolgende Tabelle fasst die Ein-/Ausschlusskriterien zusammen, die bei der Identifizierung der für die vorliegende Nutzenbewertung geeigneten Studien verwendet wurden. Diese werden folgendermaßen begründet:

Patientenpopulation

Bei der Patientenpopulation in Anwendungsgebiet A handelt es sich um Patienten mit einer hochaktiven schubförmig-remittierender Multiplen Sklerose, die noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben. Dies begründet sich, wie im Abschnitt 4.2.1 beschrieben, auf der Zulassung von Cladribin-Tabletten, die Patienten mit einer hochaktiven schubförmigen Multiple Sklerose sowohl mit als auch ohne Vorbehandlung umfasst (1).

Intervention

Die Intervention ist eine Monotherapie mit Cladribin-Tabletten (MAVENCLAD®) mit einer kumulativen Dosis von 3,5 mg/kg in zwei aufeinanderfolgenden Jahren. In den beiden Behandlungsjahren erfolgt die Einnahme über vier oder fünf Tage jeweils zu Beginn des ersten Behandlungsmonats und zu Beginn des zweiten Behandlungsmonats. Nach Abschluss der Einnahme ist keine weitere Behandlung mit Cladribin-Tabletten (MAVENCLAD®) in den Jahren 3 und 4 erforderlich. Die zu identifizierenden relevanten Studien sollten diese Intervention aufweisen.

Vergleichstherapie

Für das Anwendungsgebiet A wurden durch den G-BA im Rahmen des Beratungsgesprächs am 01.06.2017 Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat als zweckmäßige Vergleichstherapie empfohlen (17).

Endpunkte

In Übereinstimmung mit § 2 Abs. 3 AM-NutzenV müssen die zu identifizierenden Studien verwertbare Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Kategorien berichten, um für die Berücksichtigung bei der Nutzenbewertung in Frage zu kommen:

- Mortalität
- Morbidität
- Lebensqualität
- Sicherheit

Studientyp

Soweit verfügbar werden ausschließlich RCTs zur Ermittlung des Zusatznutzens von Cladribin-Tabletten verwendet, da diese, sofern methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind.

Studiendauer

Eine Beobachtungsdauer von mindestens 12 Monaten wurde in früheren Nutzenbewertungen im vorliegenden Anwendungsgebiet als ausreichende Studiendauer erachtet (18, 19). Zudem sollte die Studiendauer mindestens 12 Monate betragen haben, um für einen möglichen indirekten Vergleich in Frage zu kommen.

Tabelle 4-2: Einschlusskriterien für die Selektion von RCT für die Nutzenbewertung

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Patientenpopulation	Erwachsene nicht-vorbehandelte Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose.	Patientenpopulation nicht dem deutschen Zulassungsstatus entsprechend
Intervention^a	Cladribin-Tabletten in zulassungskonformer Anwendung	Intervention abweichend
Vergleichstherapie^a	Beta-Interferone oder Glatirameracetat jeweils in zulassungskonformer Anwendung	Vergleichstherapie abweichend
Endpunkte^b	Mortalität Morbidität Lebensqualität Sicherheit	Keine Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Sicherheit verwendet werden können
Studientyp	Randomisierte kontrollierte klinische Studien	Studien, die nicht randomisiert, nicht kontrolliert oder nicht klinisch sind

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Studiendauer	12 Monate und länger (Behandlungsdauer von mindestens 48 Wochen)	Kürzer als 12 Monate
Publikationstyp	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen in Anlehnung an die CONSORT-Kriterien (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder -paper, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit)

a: Werden keine direkten Vergleichsstudien mit diesen Einschlusskriterien gefunden, so wird nach Studien für einen indirekten Vergleich mit der Intervention ODER der Vergleichstherapie im Vergleich zu einem geeigneten Brückenkomparator gesucht, für die die weiteren Ein- und Ausschlusskriterien gleichermaßen gelten.

b: Operationalisierungen siehe Tabelle 4-14, Tabelle 4-21, Tabelle 4-25, Tabelle 4-33, Tabelle 4-37 und Tabelle 4-41

CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; z. B.: Zum Beispiel

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Zur Identifizierung von relevanten Primärpublikationen wurde eine systematische bibliographische Literaturrecherche durchgeführt (Suchzeitpunkt: 04.10.2017). Diese erfolgte für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung. Für die Recherche wurde auf der Suchoberfläche OVID jeweils einzeln in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und in der Datenbank Cochrane Clinical Trials nach relevanten Treffern gesucht. Die Suchstrategie war für die jeweilige Datenbank jeweils in Blöcken getrennt nach Indikation, Intervention und Studientypen aufgebaut. Es wurde auf englisch- und deutschsprachige Literatur beschränkt. Für die Einschränkung der Suche hinsichtlich des Studientyps auf randomisierte kontrollierte Studien wurde der validierte und in der VerFO empfohlene Wong-Filter verwendet (20). In der Datenbank MEDLINE wurde zusätzlich der Cochrane-Filter für Randomized Controlled Trial (RCT)-Studien mit einer OR-Verknüpfung verwendet (21). Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert. Die Ergebnisse der bibliografischen Literaturrecherche werden in Abschnitt 4.3.1.1.2 dargestellt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

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

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

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

Für die Identifikation von relevanten Studien wurden die Studienregister [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), [clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP) und Klinische Prüfungen PharmNet.Bund nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien durchsucht.

Die Suche wurde in den genannten Studienregistern einzeln, mit einer für das jeweilige Register abgestimmten Suchstrategie durchgeführt. Diese entsprechen den Vorgaben und sind in Anhang 4-B dokumentiert. Die Ergebnisse der Studienregistersuche werden in Abschnitt 4.3.1.1.3 dargestellt.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Bibliographische Literaturrecherche

Die in der bibliographischen Literaturrecherche identifizierten Publikationen, wurden unabhängig von zwei Personen unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien aus Tabelle 4-2 auf ihre Relevanz hin überprüft.

Zunächst wurden die Publikationen, deren Titel eindeutig eine Einstufung als nicht relevant zuließ, ausgeschlossen. In nachfolgenden Schritten wurde zunächst der Abstract und bei Unklarheiten der Volltext gesichtet, um festzustellen, ob alle Einschlusskriterien erfüllt waren. Etwaige Diskrepanzen im Selektionsprozess wurden diskutiert und ggf. unter Einbeziehung eines dritten Bewerter behoben. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wurde die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien (Abschnitt 4.3.1.1.4) eingeschlossen.

Suche in Studienregistern

Die aus den Registersuchen zusammengestellten Einträge wurden unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien (Tabelle 4-2) unabhängig von zwei Personen selektiert. Relevante Studien mussten dem Anwendungsgebiet hochaktiver RRMS entsprechen und die Intervention auf Cladribin-Tabletten schließen lassen.

Bei Unklarheiten wurde der Gesamteintrag gesichtet und dann über Ein- oder Ausschluss entschieden. Voneinander abweichende Einstufungen wurden ggf. unter Einbeziehung eines dritten Bewerter diskutiert und aufgelöst.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)

- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

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

Für jede eingeschlossene Studie erfolgte die Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise gemäß der oben beschriebenen Methodik. Die Verzerrungsaspekte wurden sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene anhand der zur Verfügung stehenden Quellen wie Studienberichten und/oder Studienprotokollen eingeschätzt und in den Bewertungsbögen in Anhang 4-F ausführlich dargestellt.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Design und Methodik der eingeschlossenen Studien wurden im Abschnitt 4.3.1 und Abschnitt 4.3.2 sowie den dazugehörigen Anhängen dokumentiert. Die Bewertung erfolgte gemäß den Anforderungen des CONSORT-Statements (22). Items 2b bis 14 des CONSORT-Statements 2010 sowie das CONSORT-Flow-Chart sind in Anhang 4-E aufgeführt.

Nicht-randomisierte Studien werden nicht zur Bewertung des Nutzens und des Zusatznutzens von Cladribin-Tabletten im Anwendungsgebiet herangezogen.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als

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

² Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

³ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Patientencharakteristika

Das Ausmaß des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Cladribin-Tabletten wird auf Basis der Ergebnisse der Zulassungsstudien CLARITY und der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION abgeleitet. Für die in die Nutzenbewertung eingeschlossene CLARITY-Studie und die Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION mit dem zu bewertenden Arzneimittel werden folgende Charakteristika erhoben und dokumentiert:

Demographische Charakteristika:

- Alter
- Geschlecht
- Gewicht
- Ethnizität

Krankheitsspezifische Charakteristika:

- Dauer der Erkrankung seit Diagnose
- Zeit seit dem letzten bestätigten Schub
- EDSS-Score
- Hirnvolumen
- Teilnehmer mit Gd+T1-Läsionen
- Anzahl Gd+T1-Läsionen
- Volumen von T2-Läsionen

Die Charakterisierung der Studienpopulationen ist in Tabelle 4-10 und Tabelle 4-11 berichtet.

Endpunkte

Die Ergebnisse der relevanten Zulassungsstudie CLARITY einschließlich der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION werden in Abschnitt 4.3.1 dargestellt und gemeinsam diskutiert.

Die Verfahrensordnung des G-BA definiert nach § 35a SGB V (Sozialgesetzbuch - Fünftes Buch) den patientenrelevanten Effekt im 5. Kapitel § 3 Absatz 1 als Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen oder Verbesserung der Lebensqualität.

Im Rahmen des Nutzendossiers zu Cladribin-Tabletten (MAVENCLAD®) werden folgende patientenrelevanten Endpunkte dargestellt:

Mortalität

Mortalitätsdaten wurden im Rahmen der Sicherheitsanalysen erhoben und werden dort dargestellt (Abschnitt 4.3.1.3.1.4). Das Gesamtüberleben als Endpunkt wurde nicht explizit erhoben.

Morbidität

- Schubbezogene Endpunkte
 - Jährliche Schubrate
 - Anzahl bestätigter Schübe
 - Zeit bis zum Auftreten eines Schubes
 - Anteil Teilnehmer mit bestätigtem Schub
 - Anteil Teilnehmer mit Rescue-Therapie
 - Schubbedingte Hospitalisierungsrate
- Behinderungsprogression
 - Zeit bis zur Behinderungsprogression
 - Behinderungsprogression mittels EDSS
- MRT-Parameter
 - Anzahl Gadolinium-anreichernde T1-Läsionen
 - Anzahl Teilnehmer mit Gd+ T1-Läsionen
 - Anzahl hypointense T1-Läsionen
 - Anzahl aktive T2-Läsionen
 - Anzahl CU-Läsionen
 - Hirnatrophie
- Symptomatik gemessen anhand der VAS des EQ-5D-3L

Lebensqualität

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand EQ-5D-3L
 - Einzeldimensionen und Summenscore
- SF-36
- MSQOL-54

Sicherheit

- Jegliche unerwünschte Ereignisse
- Jegliche schwere unerwünschte Ereignisse
- Jegliche schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten

- Unerwünschte Ereignisse (moderat, schwer), die in mehr als 5 % der Teilnehmer auftraten (SOC-Ebene)
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (PT-Ebene)

Patientenrelevanz

Mortalität

Mortalitätsdaten wurden im Rahmen der Sicherheitsanalysen erhoben und werden dort dargestellt (Abschnitt 4.3.1.3.1.4). Das Gesamtüberleben als Endpunkt wurde nicht explizit erhoben.

Morbidität

Als morbiditätsbezogene klinische Effektparameter wurden Ergebnisse zu Krankheitsschüben, Behinderungsprogression und den MRT-Parametern dargestellt.

Die Erkrankung der schubförmig-remittierend verlaufenden Multiplen Sklerose beeinträchtigt Betroffene in zweierlei Hinsicht, einerseits durch die Akutsymptomatik während eines Schubes, sowie andererseits durch eine fortschreitende Behinderung, die als chronische Symptomatik angesehen werden kann.

Schubbezogene Endpunkte

Bestätigter Schub

Die RRMS ist gekennzeichnet durch akute Episoden mit neurologischen Ausfällen, sog. Schübe, gefolgt von Perioden sog. klinischer Stabilität. Multiple Sklerose-bedingte Schübe sind das Ergebnis akuter, fokaler, disseminierter und wiederkehrender Entzündungen im ZNS. Der daraus resultierende Verlust der Nervenfasern ist selten vollständig reversibel und ist mit bleibenden neurologischen Beeinträchtigungen der Betroffenen verbunden (4). Ein Schub geht mit einer Verschlechterung der klinischen Symptomatik einher. Eine vollständige Wiederherstellung nach einem Schub ist zwar möglich, genauso häufig bleiben jedoch Residualsymptome bestehen. Daher sind die Verringerung von Krankheitsaktivität und Schubfrequenz essentielle Ziele in der Behandlung der Multiplen Sklerose und als patientenrelevant anzusehen.

Ein bestätigter Schub war definiert als neu aufgetretene neurologische Symptome oder Verschlechterungen neurologischer Einschränkungen, die im sogenannten Kurtzke Funktionellen System (KFS) entweder zum Anstieg um mindestens zwei Punkte in einem KFS oder zum Anstieg um mindestens einen Punkt in zwei KFS führten. Änderungen in Darm/Blase oder der Kognition sind ausgenommen. Es darf ebenfalls keine Anzeichen einer Infektion oder Fieber geben. Diese Veränderung musste nach einer Phase von mindestens 30 Tagen klinischer Stabilität auftreten, mindestens 24 Stunden anhalten und ohne Fieber oder Infektion verlaufen.

Schubbezogene Endpunkte wie die Jährliche Schubrate oder die Zeit bis zum Schub geben die Veränderung des Gesundheitszustandes wieder und werden in der CHMP-Guideline als primärer Endpunkt zur Bewertung der Wirksamkeit einer Therapie empfohlen. Darüber hinaus wurden die erwähnten Endpunkte im Rahmen anderer Nutzenbewertungen zur Darstellung eines Zusatznutzens akzeptiert (18, 19).

In der pivotalen CLARITY-Studie war die Rate bestätigter Schübe nach 96 Wochen primärer Endpunkt. Selbige wurde in der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION als sekundärer Endpunkt erhoben.

Rescue-Therapie

Teilnehmern mit einer anhaltenden Schubaktivität standen weitere Medikamente als Rescue-Therapie zur Verfügung, wenn ein Teilnehmer folgende Kriterien erfüllte:

- Zwei oder mehr bestätigte Schübe während eines Kalenderjahres und/oder
- eine drei Monate anhaltende Veränderung des EDSS-Punktwertes:
 - um $\geq 1,5$ Punkt, wenn der EDSS-Punktwert zu Studienbeginn 0 Punkte betrug.
 - um ≥ 1 Punkt, wenn der EDSS-Punktwert zu Studienbeginn zwischen $\geq 1,0$ und $< 4,5$ Punkte betrug.
 - um $\geq 0,5$ Punkte, wenn der EDSS-Punktwert zu Studienbeginn ≥ 5 Punkte betrug.

Das Auftreten weiterer Schubaktivität trotz einer aktiven Therapie weist häufig auf eine weitere Zunahme der Krankheitsaktivität mit Verschlechterung der Erkrankung oder Behinderungsprogression hin. Dies ist als patientenrelevant anzusehen, insbesondere wenn in diesen Fällen der Wechsel zu einer anderen Therapie, d.h. zu einem anderen Wirkprinzip, angezeigt ist.

Schubbedingte Hospitalisierungsrate

Schwere Schübe bedürfen einer stationären Behandlung. Eine solche stellt für die Betroffenen einen Einschnitt in das private, familiäre und berufliche Leben dar. Stationäre Behandlungen sind dabei sowohl aus gesellschaftlicher als auch aus individueller Perspektive mit einem erheblichen Ressourcenverbrauch und damit einhergehenden direkten und indirekten Kosten verbunden. Eine Verminderung der Anzahl der Krankenhausaufenthalte wird als patientenrelevant angesehen.

Für jeden Schub wurde im elektronischen Case Report Form (CRF) erhoben, ob dieser Schub eine Hospitalisierung des Teilnehmers erforderte. Aus den mit „ja“ markierten Schüben, wurde die Anzahl der Teilnehmer mit schubbedingter Hospitalisierung ermittelt und hieraus die Hospitalisierungsrate errechnet.

Behinderungsprogression

Die Multiple Sklerose ist eine progrediente neurologische Erkrankung, die mit einem Fortschreiten des Behinderungsgrades einhergeht. Die EDSS beschreibt die Behinderungsprogression und bildet den Verlauf der Erkrankung ab. Die MS-bedingte Behinderung ist unmittelbar patientenrelevant. Mit der Erkrankungsdauer eines Patienten nimmt der Schweregrad bleibender körperlicher Einschränkungen zu. In den frühen Phasen der Erkrankung kann eine Funktionseinschränkung Teil der Symptomatik eines Schubes und damit reversibel sein. Die Funktionseinschränkungen steigern sich jedoch im Verlauf der Erkrankung von Schub zu Schub. Demzufolge ist besonders die Erfassung von Ausmaß und Persistenz der Behinderung und der Progression relevant. Die Quantifizierung der Funktionseinschränkung erfolgt mithilfe der EDSS.

In einer standardisierten Untersuchung wird anhand von acht funktionalen Systemen (Pyramidenbahn, Kleinhirn, Hirnstamm, Sensorium, Blasen- und Mastdarmfunktion, Sehfunktion, zerebrale Funktionen und weitere Funktionen) der neurologische Behinderungsgrad der Patienten auf einer 6-gradigen Skala eingestuft (Grad 0 = normal; Grad 5 = völliger Funktionsverlust). Zudem wird die Gehfähigkeit des Patienten beurteilt. Die Ergebnisse können im Anschluss einem Punktwert auf der EDSS-Skala zugeordnet werden. Die 20-stufige Skala spiegelt die Behinderung des Patienten auf einer Skala von 0,0 (keine Behinderung) bis zu 10,0 (Tod) in Halbpunkt-Schritten wider (Tabelle 4-3). Zur Sicherstellung konsistenter Erhebungen zwischen den Studienzentren wurden Prüfarzte bezüglich der EDSS-Einstufung anhand des Neurostatus-Tools geschult.

Bereits mit einem EDSS-Wert von 2,0 ist eine Behinderung in einem funktionellen System bemerkbar. Patienten mit einem EDSS-Wert unter 6,0 sind noch ohne Hilfsmittel gehfähig, können aber keine Strecken über 500 Meter ohne Pause zurücklegen (EDSS-Wert $\geq 4,0$). Ab einem EDSS-Wert von 7,0 sind die MS-Patienten in der Regel weitestgehend an einen Rollstuhl bzw. ab einem Wert von 8,5 weitestgehend an das Bett gebunden und können sich ab einem EDSS-Wert von 9,0 nicht mehr selbst pflegen.

Die EDSS ist ein anerkanntes und breit eingesetztes Instrument zur Erhebung des Behinderungsgrades von Patienten mit Multipler Sklerose. Die DGN-Leitlinie sieht bei Verdacht auf Multiple Sklerose eine Einstufung des Behinderungsgrades anhand der etablierten EDSS vor (6). Zudem wird die EDSS in der Leitlinie der EMA zur Durchführung klinischer Studien bei Multipler Sklerose empfohlen (2) und für die Bewertung der klinischen Wirksamkeit von Arzneimitteln zur Behandlung der Multiplen Sklerose in Zulassungsstudien eingesetzt.

Die Kriterien für eine Behinderungsprogression, d. h. Verschlechterung, erfasst mittels EDSS, waren a priori im Prüfplan der CLARITY-Studie und der Verlängerungsstudie (CLARITY EXTENSION) definiert. Zur Gewährleistung konsistenter EDSS-Punktwert-Erhebung durchliefen die Studienärzte ein standardisiertes Training. Die Erhebung des Endpunktes Behinderungsprogression wurde über die Studienzentren hinweg standardisiert und verblindet durchgeführt.

In der CLARITY-Studie und der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION wurde der sekundäre Endpunkt Behinderungsprogression, über 3 Monate bestätigt, wie folgt definiert:

- um $\geq 1,5$ EDSS-Punkte bei einem EDSS-Punktwert = 0 zu Studienbeginn.
- um $\geq 1,0$ EDSS-Punkte bei einem EDSS-Punktwert zwischen $\geq 0,5$ und $< 4,5$ Punkte zu Studienbeginn.
- um $\geq 0,5$ Punkte, bei einem EDSS-Punktwert ≥ 5 Punkte zu Studienbeginn.

Post-hoc wurde ebenfalls eine über 6 Monate bestätigte Behinderungsprogression mittels EDSS erfasst, da dieser Endpunkt seit Beginn der CLARITY-Studie Aufnahme in die Guidelines der EMA gefunden hat (2).

Tabelle 4-3: Expanded Disability Status Scale nach Kurtzke

Grad	Beschreibung
0	Normale neurologische Untersuchung in allen Funktionssystemen (= FS) Grad 0
1,0	Keine Behinderung, minimale Symptome (Grad 1) in einem FS
1,5	Keine Behinderung, minimale Symptome (Grad 1) in mehr als einem FS
2,0	Minimale Behinderung (Grad 2) in einem FS
2,5	Minimale Behinderung in zwei FS
3,0	Mäßige Behinderung (Grad 3) in einem FS oder leichte Behinderung in drei bis vier FS, voll gehfähig
3,5	Voll gehfähig, aber mäßige Behinderung in einem FS und Grad 2 in ein bis zwei FS oder Grad 3 in zwei FS oder Grad 2 in fünf FS
4,0	Ohne Hilfe und Pause gehfähig für 500 Meter, aktiv während circa 12 h pro Tag trotz relativ schwerer Behinderung
4,5	Ohne Hilfe und Pause gehfähig für 300 Meter, ganztägig arbeitsfähig, gewisse Einschränkung der Aktivität, benötigt minimale Hilfe, relativ schwere Behinderung Grad 4 in einem FS (übrige 0 oder 1) oder Kombinationen geringerer Grade, welche die Grenzen der vorhergehenden Stufen überschreiten
5,0	Ohne Hilfe und Pause gehfähig für 200 Meter, Behinderung schwer genug, um tägliche Aktivität zu beeinträchtigen Grad 5 in einem FS (übrige 0 oder 1) oder Kombinationen geringerer Grade, welche 4,0 überschreiten
5,5	Ohne Hilfe und Pause gehfähig für 100 Meter, Behinderung schwer genug, um normale tägliche Aktivität unmöglich zu machen Grad 5 in einem FS (übrige 0 oder 1) oder Kombinationen geringerer Grade, welche 4,0 überschreiten
6,0	Vorübergehende oder ständige Unterstützung (Stützen, Schiene) auf einer Seite erforderlich, um etwa 100 Meter mit oder ohne Pause zu gehen Kombination von Grad 3+ in mehr als zwei FS
6,5	Ständige beidseitige Unterstützung erforderlich, um circa 20 Meter ohne Pause zu gehen

Grad	Beschreibung
7,0	Unfähig, trotz Hilfe mehr als 5 Meter zu gehen. weitgehend an den Rollstuhl gebunden, bewegt Rollstuhl selbst und kann selbstständig ein- und aussteigen, ist circa 12 h am Tag im Rollstuhl mobil Kombination von Grad 4+ in mehr als zwei FS; sehr selten Grad 5 allein in der Pyramidenbahnfunktion
7,5	Unfähig, selbst mit Hilfe, mehr als ein paar Schritte zu gehen, auf den Rollstuhl angewiesen, benötigt Hilfe beim Transfer, bewegt Rollstuhl selbst, kann aber nicht einen vollen Tag darin verbringen, benötigt möglicherweise Elektrorollstuhl Kombination von Grad 4+ in mehr als zwei FS
8,0	Weitgehend ans Bett oder einen Stuhl gebunden oder wird im Rollstuhl umhergefahren – ist aber große Teile des Tages aus dem Bett, kann viele Verrichtungen selbstständig ausführen und die Arme effektiv einsetzen Kombinationen von Grad 4+ in mehreren FS
8,5	Weitgehend für den Großteil des Tages ans Bett gebunden, kann einige Verrichtungen noch selbstständig ausführen und die Arme teilweise effektiv einsetzen Kombinationen von Grad 4+ in mehreren FS
9,0	Hilflos und bettlägerig, kann essen und kommunizieren Kombinationen Grad 4+ in den meisten FS
9,5	Völlig hilflos und bettlägerig, unfähig zu essen, zu schlucken und zu kommunizieren Kombinationen Grad 4+ in fast allen FS
10,0	Tod infolge Multipler Sklerose
Grad 0 = normal Grad 1 = abnorme Zeichen ohne Behinderung Grad 2 = leichte Behinderung Grad 3 = mäßige Beeinträchtigungen Grad 4 = ausgeprägte Beeinträchtigungen Grad 5 = völliger Funktionsverlust FS: Funktionelles System; h: Stunde Quelle: (5, 28)	

MRT-bezogene Parameter

In der CLARITY-Studie und der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION wurden die MRT-Parameter als sekundärer Endpunkt erhoben. Neben der Änderung der Läsionszahl und der Änderung des Gesamtvolumens der Läsionen war die Erfassung der Änderung des Hirnvolumens ebenfalls Bestandteil der Operationalisierung der MRT-Parameter.

Die MRT-Untersuchungen erfolgten nach einem standardisierten Protokoll und wurden durch ein zentrales, verblindetes Zentrum ausgewertet. Die Anzahl der Läsionen wird angegeben als Läsionen pro Teilnehmer pro Scan. Hierzu wurden alle post-Baseline-Läsionen aller verfügbarer Scans eines Teilnehmers summiert und durch die Anzahl post-Baseline-Scans dieses Teilnehmers geteilt. Im Folgenden werden jedoch nur die Messungen zu Baseline und nach 96 Wochen betrachtet.

Bei jeder Untersuchung wurden folgende MRT-Parameter erhoben:

- Anzahl Gd+T1-Läsionen
 - Zur Baseline
 - Neu aufgetreten bis zur Woche 96
- Anzahl hypointenser T1-Läsionen
 - Zur Baseline
 - Neu aufgetreten bis zur Woche 96
- Anzahl T2-Läsionen
 - Zur Baseline
 - Aktive T2-Läsionen, definiert als neue oder sich vergrößernde Läsionen bis zur Woche 96
- Anzahl CU-Läsionen bis zur Woche 96, definiert als
 - Neue Gd+T1-Läsionen oder
 - Neue oder sich vergrößernde T2-Läsionen oder
 - Neue Gd+T1- und neue oder sich vergrößernde T2-Läsionen, ohne Doppelzählung
- Hirnatrophie

Im Allgemeinen wird die Krankheitsaktivität von Patienten mit Multipler Sklerose anhand der Schubfrequenz und des Auftretens neurologischer Symptome bzw. deren Verschlechterung gemessen. Trotz fehlender Krankheitssymptomatik finden sich jedoch bei einigen Patienten noch Entzündungszeichen mittels MRT im Gehirn. Dies weist auf eine stumme Progredienz der Erkrankung hin und erklärt auch, wieso es bei den Patienten nicht zu einer Restitutio ad integrum kommt. In einer präzisierten Definition der Krankheitsaktivität finden darüber hinaus klinische Marker, Geschicklichkeit/Mobilität, geistige Fähigkeiten und MRT-Läsionslast Berücksichtigung. Gadolinium-anreichernde T1-Läsionen sind repräsentativ für eine lokale Schädigung der Blut-Hirn-Schranke und damit für eine akute Entzündungsreaktion (ca. drei bis sechs Wochen detektierbar) (24), wohingegen T2-Läsionen vorherige, fokale Entzündungsherde repräsentieren. Die hochsensitive MRT erlaubt somit nicht nur eine nicht-invasive In-vivo-Detektion von fokalen und diffusen entzündlichen Komponenten der Multiplen Sklerose, sondern auch die zeitliche und räumliche Dissemination der demyelinisierenden Läsionen. T1-hypointense Läsionen zeigen demyelinisierte Regionen mit irreversiblen Axonverlust, die als Folge der Entzündungsprozesse auftreten. Das Auftreten dieser Läsionen korreliert mit neurologischen Funktionsverlusten (25). Die Hirnatrophie ist neben den entzündlichen Läsionen ein Hauptmerkmal der Erkrankung und ist assoziiert mit neurologischen und kognitiven Funktionsverlusten, Depression und Fatigue (26-28).

Wie sich in verschiedenen Studien zeigte, ermöglichen die initiale Läsionslast und die Entwicklung der Läsionen in Anzahl und Volumen einen Rückschluss auf die Prognose des Patienten. Eine erhöhte T2-Läsionslast innerhalb der ersten fünf Erkrankungsjahre ist beispielsweise mit einer höheren Wahrscheinlichkeit einer stärkeren Behinderung nach 14 bzw. 20 Jahren assoziiert (8), lässt aber auch Aussagen über die Wahrscheinlichkeit einer zeitnah eintretenden Behinderungsprogression zu (7). Aus einer Meta-Analyse von 31 Studien geht hervor, dass sich der Effekt einer sechs bis neunmonatigen krankheitsmodifizierenden Therapie auf die Schübe der nächsten 12 bis 24 Monate anhand des Effekts auf die MRT-Läsionen prognostizieren lässt (29). Gleichzeitig sind neu auftretende Läsionen innerhalb von sechs bis 24 Monaten unter Beta-Interferon-Therapie ein Indiz für ein schlechtes Therapieansprechen und prognostizieren eine Behinderungsprogression (30-32). Diese Erkenntnisse haben dazu beigetragen, dass das Therapieziel nicht mehr lediglich in der Reduktion der Schubfrequenz liegt, sondern in dem Erreichen der Freiheit von Krankheitsaktivität (NEDA), gemessen anhand klinischer und paraklinischer Parameter.

Die Erhebung verschiedener MRT-Parameter bietet die Möglichkeit patientenindividuell Daten zur Krankheitsaktivität, Krankheitsprogression und damit verbundener funktioneller Beeinträchtigung des Patienten abzuleiten. Bildgebende Verfahren tragen dazu bei, den Patienten frühestmöglich und mit größter Effizienz zu therapieren, um dem Abbau der Hirnsubstanz entgegenzuwirken und dadurch neurologischen Funktionseinschränkungen und der Minderung der Lebensqualität vorzubeugen. Aus diesem Grund sind MRT-Parameter als patientenrelevant anzusehen.

Symptomatik gemessen anhand der VAS des EQ-5D-3L

Symptome sind in der Regel durch den Patienten selbst erfahrbare negative Begleiterscheinungen einer Erkrankung, die zum einen durch die Erkrankung selbst, zum anderen aber auch durch die Therapie verursacht werden können. Da es sich um durch den Patienten selbst erfahrbare Faktoren handelt, ist es ohne Zweifel ein patientenrelevanter Endpunkt. Die VAS ermöglicht eine allgemeine Einschätzung des Gesundheitszustandes unabhängig von den fünf Einzeldimensionen. Bei der EQ-5D-3L VAS handelt es sich somit um einen patientenrelevanten Endpunkt

In der CLARITY-Studie wurde die Symptomatik anhand der VAS des generischen Patientenfragebogens EQ-5D-3L dokumentiert. Der EQ-5D ist ein standardisierter, krankheitsübergreifender Fragebogen zur Messung der Lebensqualität und besteht aus zwei Teilen (33). Der erste Teil umfasst fünf Fragen zu unterschiedlichen Aspekten der Lebensqualität.

Im zweiten Teil beurteilen die Befragten ihren Gesundheitszustand anhand einer visuellen Analogskala (EQ-5D VAS) von 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 0 (schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand).

Der EQ-5D zählt zu den weltweit am häufigsten angewendeten Instrumenten zur Erhebung des Gesundheitsstatus und ist für zahlreiche Länder validiert (34). Eine Berücksichtigung durch den G-BA erfolgte u. a. im Fingolimod-Dossier (35) und wurde auch für die Indikation Multiple Sklerose vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) als valides Messinstrument akzeptiert (36). Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse der EQ-5D-3L VAS zur Dokumentation des Gesundheitszustandes (im Hinblick auf die morbiditätsbezogene Symptomatik) der in der CLARITY-Studie und in der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION behandelten Patienten herangezogen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten umfasst das körperliche und psychische Wohlbefinden im Krankheitskontext und stellt eine wichtige patientenrelevante Zielgröße bei der Evaluation insbesondere onkologischer Therapien dar. Die Erhebung der Lebensqualität zählt sowohl gemäß der AM-NutzenV als auch nach Ansicht des IQWiG zu den unbestreitbar patientenrelevanten Endpunkten einer klinischen Untersuchung. Damit ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität geeignet, im Rahmen einer Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen zu werden (37, 38).

Die Lebensqualität wurde in der CLARITY-Studie und in der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION anhand des Fragebogens EQ-5D-3L erhoben.

EQ-5D-3L

Der EQ-5D-3L besteht neben der VAS aus einem weiteren Teil, der fünf Fragen zu unterschiedlichen Aspekten der Lebensqualität (Mobilität, Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen, Angst/Niedergeschlagenheit) mit je drei Antwortmöglichkeiten (keine Probleme, einige Probleme und extreme Probleme) umfasst. Hieraus ergeben sich 243 mögliche Gesundheitszustände. Die Auswertung erfolgt auf Grundlage standardisierter Algorithmen, dabei wird der Gesundheitszustand durch eine Gewichtung in einen Indexwert umgewandelt. Diese Gewichtung erfolgte für dieses Dossier auf Grundlage des Werte-Sets für Europa, da dieses Deutschland inkludiert und ein Werte-Set für Deutschland nicht verfügbar war. Der Indexwert reicht von 0 (schlechtesten Gesundheitszustand) bis 1 (bestmöglicher Gesundheitszustand). Für den EQ-5D liegen Normwerte für zahlreiche Bevölkerungsgruppen vor, die eine objektive Beurteilung der erhobenen Daten ermöglichen (39).

Für die Indikation Multiple Sklerose wird eine Verbesserung des Indexwertes um 0,05 bis 0,084 als klinisch bedeutsame Veränderung angesehen (40, 41). Für die dichotomisierte Auswertung des EQ-5D-3L-Indexwertes wurde in diesem Dossier daher eine Minimal Clinically Important Difference (MCID) von 0,05 Punkten als Cut-Off-Wert verwendet.

SF-36 und MSQOL-54

Im Rahmen der CLARITY-Studie und der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION wurde der Effekt einer Therapie mit Cladribin-Tabletten auf die Lebensqualität ebenfalls mit den Instrumenten SF-36 und MSQOL-54 erhoben.

Der SF-36 ist ein krankheitsübergreifender, validierter Fragebogen, der die acht Skalen körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden umfasst. Die Test Retest Reliabilität des SF-36 wurde in verschiedenen Studien nachgewiesen (42).

Der MSQOL-54 ist ein multidimensionales Instrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, das für Multiple Sklerose spezifische mit allgemeinen Aspekten kombiniert (43, 44). Der SF-36 war das Gerüst dieses Instrumentes und wurde um 18 spezifische Fragen zur Symptomatik der Multiplen Sklerose (Fatigue, kognitive Funktion) erweitert.

Die Implementierung des Fragebogens SF-36 in das Studienprotokoll erfolgte nachträglich (Amendement 6 vom 21.08.2006 des Studienprotokolls). Durch die später erfolgte Implementierung liegen zur Baseline (CLARITY: 1,1 % bzw. 0,0 % im Cladribin-Tabletten bzw. Placebo-Arm) und zur Woche 96 (CLARITY: 28,7 % bzw. 22,6 % im Cladribin-Tabletten bzw. Placebo-Arm (11)) nur für einen sehr geringen Teil der Studienteilnehmer Daten vor. Der Fragebogen MSQOL-54 war zum Zeitpunkt des Amendements nur in Englisch, Italienisch und in kanadischem Französisch verfügbar, sodass dieser nur bei Studienteilnehmern in den USA, UK, Australien, Kanada und Italien eingesetzt werden konnte. Somit sind für den MSQOL-54 nur eine geringe Anzahl Fragebögen zur Baseline (CLARITY: 3,2 % bzw. 0,0 % im Cladribin-Tabletten bzw. Placebo-Arm) und zur Woche 96 (CLARITY: 7,4 % bzw. 0,0 % im Cladribin-Tabletten bzw. Placebo-Arm (11)) verfügbar.

Aus diesem Grund wird auf die Darstellung der Ergebnisse des SF-36 und MSQOL-54 in diesem Dossier verzichtet. Eine unabhängige Analyse der Ergebnisse für die Intention to treat (ITT)-Population der CLARITY-Studie erfolgte durch Afolabi et al. (45).

Sicherheit

In der CLARITY-Studie und der Verlängerungsstudie (CLARITY-EXTENSION) wurden Daten zur Sicherheit erhoben, da ein Arzneimittel im Rahmen einer Therapie neben der erwünschten Wirkung auf die behandelte Erkrankung auch unerwünschte Wirkungen hervorrufen kann, die die Patienten neben der eigentlichen Erkrankung zusätzlich physisch und psychisch belasten können. Das Auftreten von Nebenwirkungen kann Änderungen der Therapie oder den Therapieabbruch bedingen. Die Verringerung von Nebenwirkungen zählt zu den Aspekten einer therapiebedingten Morbidität und ist ein durch das IQWiG anerkannter patientenrelevanter Endpunkt (38).

Es wurden alle randomisierten Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten und für die Follow-up-Daten zur Sicherheit verfügbar waren, in die Analyse zur Sicherheit (Safety-Population) eingeschlossen. Im vorliegenden Dossier wurden unerwünschte Ereignisse unabhängig von ihrer möglichen Ursache berichtet (Treatment-emergent Adverse Event).

Gemäß Studienprotokoll wurden unerwünschte Ereignisse anhand des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 11.0 kodiert. Der Schweregrad anormaler Laborwerte wurde anhand der National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE)-Kriterien Version 3.0 klassifiziert. Weitere unerwünschte Ereignisse wurden nach „mild“, „moderat“ und „schwer“ eingeteilt:

- Mild: tolerierbare Symptome eines unerwünschten Ereignisses (UE).
- Moderat: Der Studienteilnehmer weist Beschwerden auf, die zur Einschränkung der allgemeinen Aktivitäten führen.
- Schwer: Die Beschwerden des Studienteilnehmers führen zu einem signifikanten Funktionsverlust, sodass allgemeine Aktivitäten nicht mehr ausgeübt werden können und/oder das Leben des Studienteilnehmers bedroht ist.

Im Studienprotokoll waren schwerwiegende unerwünschte Ereignisse definiert als jedes Ereignis, das tödlich oder lebensbedrohend ist, eine stationäre Behandlung oder deren Verlängerung erforderlich macht oder zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung oder Invalidität führt oder eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler zur Folge hat.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten⁴ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

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

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

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

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

Bei der CLARITY EXTENSION-Studie handelt es sich um die Verlängerungsstudie der CLARITY-Studie. Nach Abschluss der CLARITY-Studie wurde Studienteilnehmern, die alle Studienvisiten über 96 Wochen absolviert hatten, die Teilnahme an der CLARITY EXTENSION-Studie angeboten. Bei Aufnahme in die CLARITY EXTENSION-Studie wurden die Studienteilnehmer der CLARITY-Studie re-randomisiert. Eine meta-analytische Zusammenfassung der Daten aus der CLARITY-Studie und der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION ist aus diesem Grund nicht möglich.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

⁵ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. *Analysing data and undertaking meta-analyses*. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

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

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

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse der CLARITY-Studie wurden für die nicht-vorbehandelten Teilnehmer mit hochaktiver RRMS für den primären Endpunkt Jährliche Schubrate die im Studienbericht von CLARITY aufgeführten Sensitivitätsanalysen durchgeführt (46).

Beobachtete Schübe ohne Imputation

In der Hauptanalyse der CLARITY-Studie wurden bei der Auswertung der jährlichen Schubrate für Teilnehmer, die nach einer Rescue-Therapie weitere Schübe erlitten, die bestätigten Schübe nach dem Rescue-Datum nicht gezählt, sondern nach folgendem Algorithmus imputiert:

- Es wurden nur Daten von Teilnehmern der Placebo-Gruppe verwendet.
- Die Schubrate vor einer Rescue-Therapie wurde pro Teilnehmer und Tag berechnet: (Anzahl aller Schübe bis Woche 96 für Teilnehmer ohne Rescue-Therapie bzw. Anzahl Schübe bis zum Rescue-Datum für Teilnehmer mit Rescue-Therapie) / (Beobachtungszeitraum des jeweiligen Teilnehmers in der Studie für Teilnehmer ohne Rescue-Therapie bzw. Beobachtungszeitraum des jeweiligen Teilnehmers bis zum Rescue-Datum für Teilnehmer mit Rescue-Therapie).
- Für die Imputation berechnete Anzahl bestätigter Schübe nach Rescue-Therapie: (Schubrate vor Rescue-Therapie pro Teilnehmer und Tag) x (Beobachtungszeitraum in der Studie nach Rescue-Datum)
- Für die Imputation berechnete Anzahl bestätigter Schübe gesamt (bis Woche 96): (Anzahl bestätigter Schübe vor dem Rescue-Datum) + (für die Imputation berechnete Anzahl bestätigter Schübe nach Rescue-Therapie)

Als Sensitivitätsanalyse wurde eine Analyse ohne Imputation durchgeführt. Hierbei wurden alle bestätigten Schübe berücksichtigt, unabhängig davon, ob diese vor oder nach einer Rescue-Therapie auftraten.

Pseudo-Center

In einer weiteren Sensitivitätsanalyse wurde die Rate bestätigter Schübe nach 96 Wochen aus einem Modell mit Pseudo-Center anstelle von Region als feste Variable ermittelt. Dafür wurden Studienzentren mit weniger als sechs Teilnehmern zunächst, vorzugsweise innerhalb desselben Landes, mit größeren Zentren zusammengefasst und anschließend so gruppiert, dass die Standardabweichung des Endpunktes Anzahl bestätigter Schübe nach 96 Wochen in keinem der sich ergebenden Pseudo-Center Null ergab.

Überdispersion

Es wurde eine Poisson-Regressionsanalyse durchgeführt, um für Überdispersion zu adjustieren.

Baseline-Charakteristika

Für die Baseline Charakteristika (1) Zeit seit dem ersten Schub, (2) Anzahl hypointenser T1-Läsionen und (3) T2-Läsionsvolumen wurde bei der ITT-Population der CLARITY-Studie zwischen dem 5,25 mg/kg Cladribin-Tabletten-Arm und dem 3,5 mg/kg Cladribin-Tabletten-Arm bzw. der Placebo-Gruppe ein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt. Aus diesem Grund wurden im Studienbericht Sensitivitätsanalysen mit Adjustierung für die Variablen durchgeführt. Für die Subpopulation der Studienteilnehmer mit hochaktiver RRMS wurden zwischen dem 3,5 mg/kg Cladribin-Tabletten-Arm und der Placebo-Gruppe bezüglich dieser Charakteristika keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt und somit auf die Darstellung dieser Sensitivitätsanalysen in diesem Dossier verzichtet (11).

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionsen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

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

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

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

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

Laut Prüfplan der CLARITY-Studie waren a priori keine Subgruppenanalysen vorgesehen. Somit wurden die Ergebnisse der CLARITY-Studie post-hoc hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren untersucht.

Für das vorliegende Dossier wurden die Endpunkte für folgende Subgruppen analysiert:

- Alter (< 40 Jahre vs. ≥ 40 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Region (Westeuropa vs. Osteuropa vs. andere)
- Krankheitsschwere zu Studienbeginn (EDSS-Wert ≤ 2,0 vs. > 2,0)
- Anzahl der bestätigten Schübe zu Studienbeginn (1 vs. ≥ 2)

Für kategoriale Variablen wurden für die genannten Subgruppen die Risikoschätzer (OR, RR, RD, HR, Rate Ratio) sowie das zugehörige 95 %-Konfidenzintervall und der p-Wert berechnet. Im Fall von kontinuierlichen Variablen wurden die (adjustierten) Mittelwertdifferenzen, der Standardfehler sowie der p-Wert der Differenz dargestellt.

Die Untersuchung auf potenzielle Effektmodifikatoren erfolgte mit Hilfe von Interaktionstermen. Die Interaktionstests wurden jeweils zwischen der Behandlung und den oben aufgeführten Faktoren anhand geeigneter Modelle (Poisson-Regressions-Modell, Cox-Proportional-Hazard-Modell, logistisches Regressions-Modell, ANCOVA-Modell) durchgeführt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

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

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

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

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

„Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁰, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

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

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

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

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

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

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

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

¹² Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
CLARITY (25643)	ja	ja	abgeschlossen	96 Wochen	a) Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg b) Cladribin-Tabletten 5,25 mg/kg c) Placebo
CLARITY EXTENSION (27820)	ja	ja	abgeschlossen	96 Wochen	a) Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg b) Placebo
ONWARD (26593)	ja	ja	abgeschlossen	96 Wochen + 96 Wochen Extension	a) Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg + Interferon beta b) Placebo + Interferon beta Extension: a) Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg + Interferon beta b) Interferon beta
ORACLE MS (28821)	ja	ja	abgeschlossen	96 Wochen	a) Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg b) Cladribin-Tabletten 5,25 mg/kg c) Placebo
27967	nein	ja	abgeschlossen	bis zu 64 Tage	a) Cladribin-Tabletten gefolgt von Cladribin-Tabletten + Pantoprazol b) Cladribin-Tabletten + Pantoprazol gefolgt von Cladribin-Tabletten
Scripps-C	ja	ja	abgeschlossen	18 Monate	a) Cladribin s. c. 2,1 mg/kg b) Placebo
IXR 101-09-186	nein	ja	abgeschlossen	52 ± 2 Tage	a) Cladribin-Tabletten 1 ^a 3 mg b) Cladribin-Tabletten 2 ^b 3 mg c) Cladribin-Kapsel p. o. 3 mg d) Cladribin s. c. 3 mg (1 mg/ml)

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien-dauer	Therapiearme
IXR 102-09-186	nein	ja	abgeschlossen	43 ± 2 Tage	a) Cladribin-Tabletten 3 mg b) Cladribin-Tabletten 10 mg c) Cladribin s. c. 3 mg
26127	nein	ja	abgeschlossen	63 ± 3 Tage	a) 10 mg Cladribin-Tabletten
26486	nein	ja	abgeschlossen	116 ± 3 Tage	a) Cladribin-Tabletten + Interferon-beta
25803	nein	ja	abgeschlossen	73 ± 3 Tage	a) Cladribin-Tabletten 10 mg b) Cladribin i. v. 3 mg
a: Cladribin-Tabletten 1 Zyklohextrin-Formulierung b: Cladribin-Tabletten 2 mucoadhäsive Formulierung i. v.: Intravenös; kg: Kilogramm; mg: Milligramm; p. o.: Per os s. c.: Subkutan					

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

Stand der Information: 04.10.2017.

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

Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
ORACLE MS (28821)	Von der Zulassung abweichende Population
ONWARD (26593)	Von der Zulassung abweichende Intervention
27967	Von der Zulassung abweichende Intervention
Scripps-C	Von der Zulassung abweichende Darreichungsform/Dosierung
IXR 101-09-186	Von der Zulassung abweichende Dosierung
IXR 102-09-186	Von der Zulassung abweichende Dosierung
26127	Von der Zulassung abweichende Dosierung
26486	Von der Zulassung abweichende Intervention
25803	Von der Zulassung abweichende Dosierung

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

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

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

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

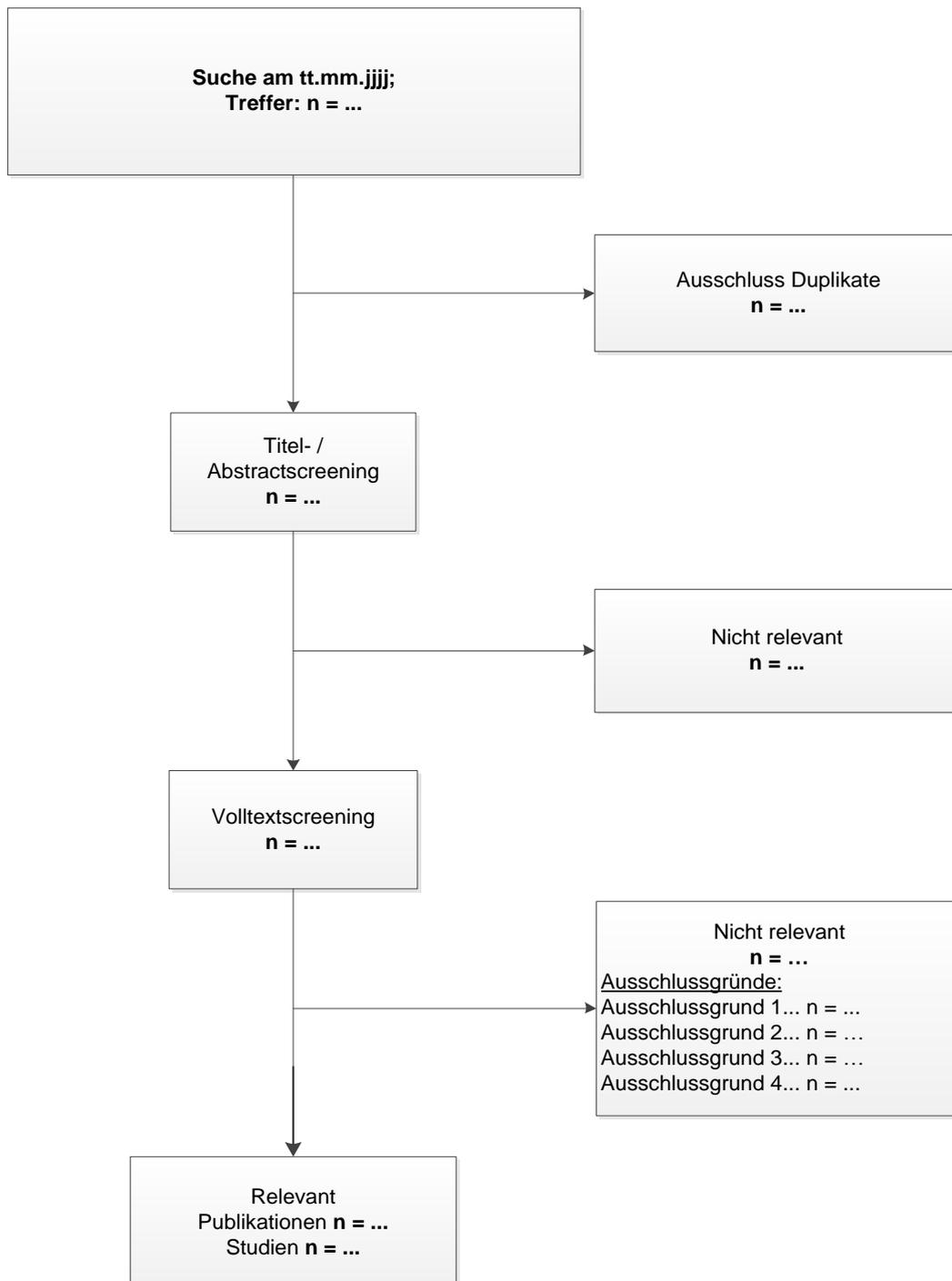


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

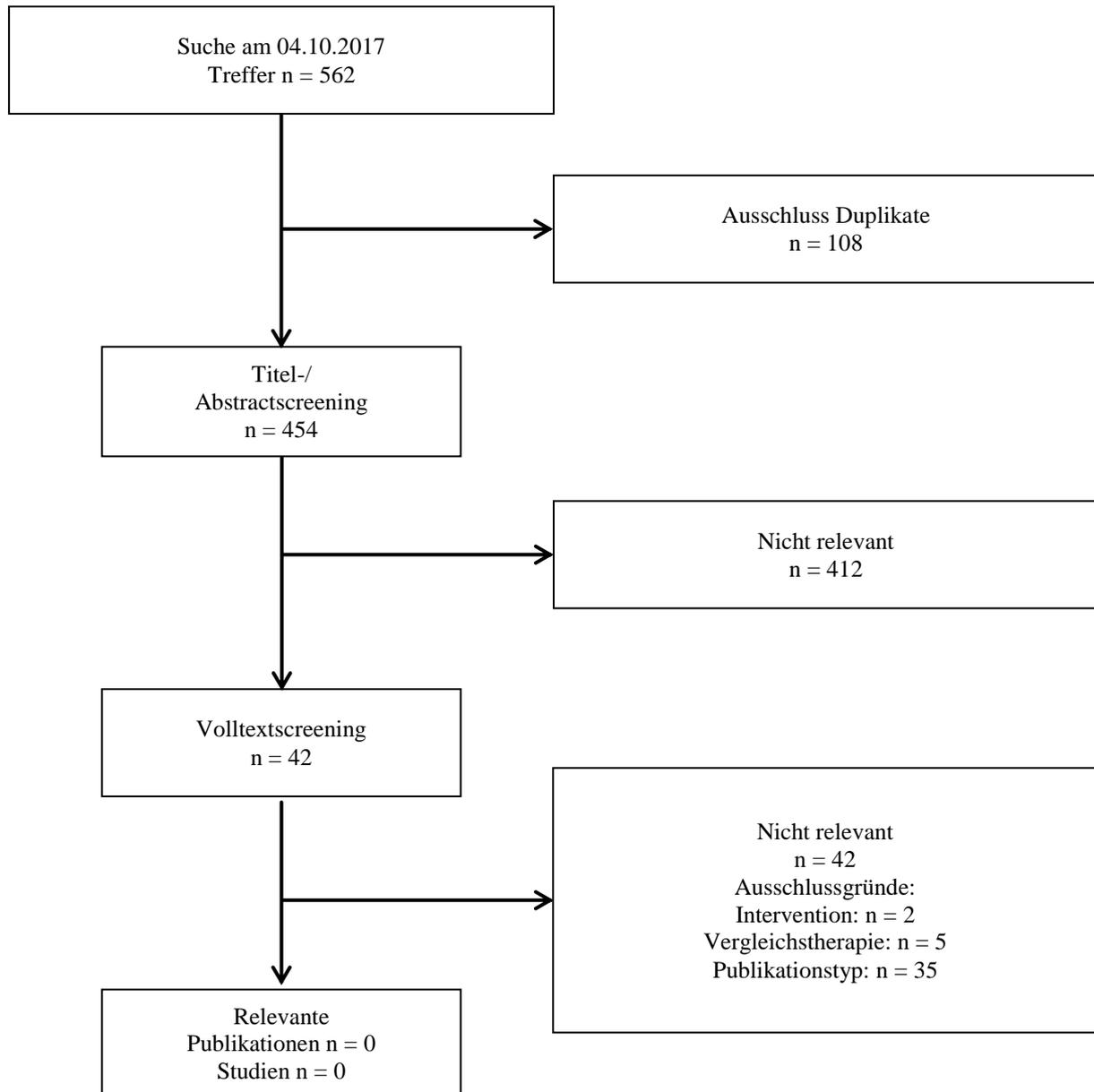


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche fand am 04.10.2017 statt und erzielte insgesamt 562 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate ($n = 108$) wurden Titel und Abstract der verbleibenden 454 Publikationen unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 gesichtet.

Für die Population der nicht-vorbehandelten erwachsenen Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose wurde keine Studie mit direkter Evidenz gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie identifiziert.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-4) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecher- che identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
CLARITY (25643)	<u>clinicaltrials.gov:</u> NCT00213135 (47) (48, 49) <u>clinicaltrialsregister.eu:</u> EudraCT 2004-005148-28 (50) <u>ICTRP:</u> NCT00213135 (51) <u>Klinische Prüfungen</u> <u>PharmNet.Bund:</u> EudraCT 2004-005148-28 (52)	ja	ja	abgeschlossen
CLARITY EXT (27820)	<u>clinicaltrials.gov:</u> NCT00641537 (53) <u>clinicaltrialsregister.eu:</u> EudraCT 2007-000381-20 (54) <u>ICTRP:</u> EUCTR2007-000381-20-FI (55) <u>Klinische Prüfungen</u> <u>PharmNet.Bund:</u> EudraCT 2007-000381-20 (56)	ja	ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform Search Portal				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 04.10.2017

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Placebo-kontrolliert						
CLARITY (25643)	ja	ja	nein	ja (46)	ja clinicaltrials.gov : NCT00213135 (47) clinicaltrialsregister.eu : EudraCT 2004-005148-28 (50) ICTRP : NCT00213135 (51) Klinische Prüfungen PharmNet.Bund : EudraCT 2004-005148-28 (52)	ja (45, 48, 49, 57-59)

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
CLARITY EXT (27820)	ja	ja	nein	ja (60)	ja clinicaltrials.gov : NCT00641537 (53) clinicaltrialsregister.eu : EudraCT 2007-000381-20 (54) ICTRP : EUCTR2007-000381-20-FI (55) Klinische Prüfungen PharmNet.Bund : EudraCT 2007-000381-20 (56)	ja (61)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform Search Portal</p>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

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

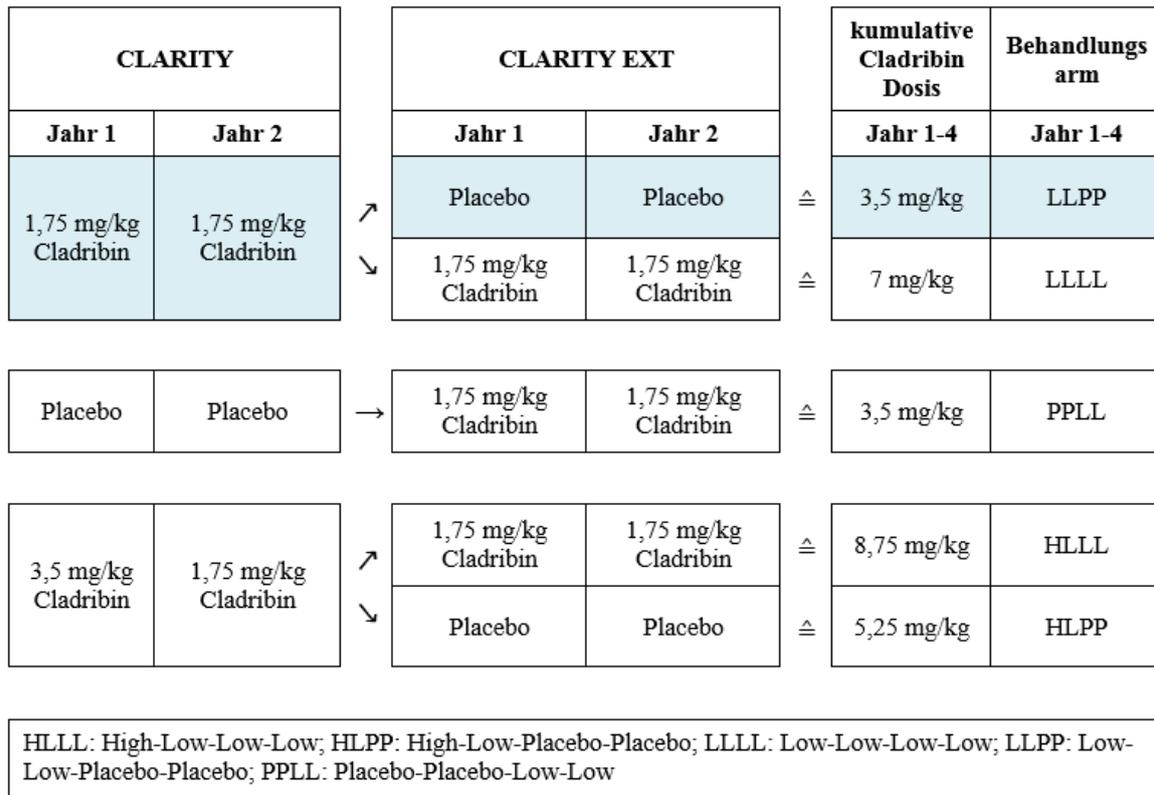
Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/crossover etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		
CLARITY (25643)	RCT, doppelblind, parallel, placebo-kontrolliert, Phase III	Erwachsene Patienten mit RRMS ^a mit mind. einem Schub in den vorangegangenen zwölf Monaten, EDSS 0 – 5,5	Cladribin-Tabletten 5,25 mg/kg ^b (n = 456) davon Patienten im AWG ^c : 0 Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg ^a (n = 433) davon Patienten im AWG ^c : 94 Placebo (n = 437) davon Patienten im AWG ^c : 93	96 Wochen	155 Studienzentren in 32 Ländern: Australien, Belgien, Brasilien, Bulgarien, Dänemark, Deutschland, Estland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Großbritannien, Israel, Italien, Kanada, Kroatien, Libanon, Lettland, Litauen, Marokko, Niederlande, Österreich, Polen, Portugal, Russland, Saudi Arabien, Serbien und Montenegro, Schweiz, Tschechische Republik, Tunesien, Türkei, Ukraine, USA 04/2005 – 11/2008	<u>Primärer Endpunkt:</u> Jährliche Schubrate <u>Sekundäre Endpunkte:</u> schubbezogene Endpunkte, Behinderungsprogression, MRT-Parameter, Sicherheit <u>Tertiäre Endpunkte:</u> Lebensqualität
CLARITY EXT (27820)	RCT, doppelblind, parallel, placebo-kontrolliert, Phase III-Verlängerungsstudie der CLARITY-Studie	Teilnehmer der CLARITY-Studie, die alle Studienvisiten über 96 Wochen absolviert hatten	Die angegebenen Dosierungen beziehen sich auf CLARITY + CLARITY EXT Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg LLPP (n = 98) davon Patienten im AWG ^c : 22 Cladribin-Tabletten 7 mg/kg LLLL ^b (n = 186) davon Patienten im AWG ^c : 0 Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg PPLL ^b	96 Wochen + 24 Wochen Safety Follow up Phase (ohne Behandlung mit Studienmedikation)	133 Studienzentren in 30 Ländern: Australien, Belgien, Brasilien, Bulgarien, Dänemark, Deutschland, Estland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Italien, Lettland, Libanon, Litauen, Kanada, Kroatien, Marokko, Österreich, Polen, Portugal, Russland, Saudi-Arabien, Schweiz, Serbien und Montenegro, Tschechische Republik, Tunesien, Türkei, UK, Ukraine, USA 02/2008 – 12/2011	<u>Primärer Endpunkt:</u> Sicherheit <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Jährliche Schubrate, schubbezogene Endpunkte, Behinderungsprogression, MRT-Parameter, Lebensqualität

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppel-blind/einfach verblindet/offen, parallel/crossover etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte	
			(n = 244) davon Patienten im AWG ^c : 0 Cladribin-Tabletten 5,25 mg/kg HLPP ^b (n = 92) davon Patienten im AWG ^c : 0 Cladribin-Tabletten 8,75 mg/kg HLLL ^b (n = 186) davon Patienten im AWG ^c : 0				
<p>a: Die Studienpopulation umfasst die gemäß Zulassung relevante Patientenpopulation. Zur Definition der Subpopulation siehe Abschnitt 4.2.1.</p> <p>b: Die untersuchte Dosierung wurde nicht zur Zulassung eingereicht und wird deshalb im Folgenden nicht weiter dargestellt.</p> <p>c: Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst nicht-vorbehandelte Patienten mit hochaktiver RRMS.</p> <p>AWG: Anwendungsgebiet; EDSS: Expanded Disability Status Scale; etc.: Et cetera; ggf.: Gegebenenfalls; HLLL: High-Low-Low-Low; HLPP: High-Low-Placebo-Placebo; kg: Kilogramm; LLLL: Low-Low-Low-Low; LLPP: Low-Low-Placebo-Placebo; mg: Milligramm; MRT: Magnetresonanztomographie; PPLL: Placebo-Placebo-Low-Low; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose; USA: United States of America; z. B.: Zum Beispiel</p>							

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

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
CLARITY (25643)	<p>Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg</p> <p>Cladribin-Tabletten körpertgewichtsabhängig an 4 oder 5 aufeinanderfolgenden Tagen in der Woche 1 und 5 des jeweiligen Behandlungsjahres (Jahr 1 und 2)</p> <p>+</p> <p>Placebo an 4 oder 5 aufeinanderfolgenden Tagen in den Wochen 9 und 13 (Jahr 1)^b</p>	<p>Placebo</p> <p>Placebo p. o. an 4 oder 5 aufeinanderfolgenden Tagen in den Behandlungswochen 1, 5, 9 und 13 (Jahr 1) und in den Behandlungswochen 1 und 5 (Jahr 2)</p>	<p><u>Rescue-Therapie</u></p> <p>Ab Woche 24 Interferon beta-1a 44 µg dreimal wöchentlich als Rescue-Medikation erlaubt, falls Teilnehmer in einem Kalenderjahr ≥ 2 Schübe hatten und/oder 3 Monate anhaltende Erhöhung des EDSS-Punktwertes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • um $\geq 1,5$ Punkt, wenn der EDSS-Punktwert zu Studienbeginn 0 Punkte betrug. • um ≥ 1 Punkt, wenn der EDSS-Punktwert zu Studienbeginn zwischen $\geq 1,0$ und $< 4,5$ Punkte betrug. • um $\geq 0,5$ Punkte, wenn der EDSS-Punktwert zu Studienbeginn ≥ 5 Punkte betrug.
CLARITY EXT (27820)	<p>Teilnehmer erhielten vorab im Rahmen der CLARITY-Studie 3,5 mg/kg Cladribin-Tabletten</p> <p>Placebo (LLPP)^a</p> <p>Placebo p. o. an 4 oder 5 aufeinanderfolgenden Tagen in den Wochen 1, 5, (Jahr 1) und in den Wochen 48 und 52 (Jahr 2)</p>	<p>Teilnehmer mussten alle Studienvisiten der CLARITY-Studie über 96 Wochen absolviert haben.</p> <p><u>Rescue-Therapie</u></p> <p>Ab Woche 24 Interferon beta-1a 44 µg s. c. dreimal wöchentlich sowie Glatirameracetat 20 mg s. c. täglich als Rescue-Medikation erlaubt, falls Teilnehmer in einem Kalenderjahr ≥ 2 Schübe hatten und/oder 3 Monate anhaltende Erhöhung des EDSS-Punktwertes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • um $\geq 1,5$ Punkt, wenn der EDSS-Punktwert zu Studienbeginn 0 Punkte betrug. • um ≥ 1 Punkt, wenn der EDSS-Punktwert zu Studienbeginn zwischen $\geq 1,0$ und $< 4,5$ Punkte betrug. • um $\geq 0,5$ Punkte, wenn der EDSS-Punktwert zu Studienbeginn ≥ 5 Punkte betrug. 	
<p>a: Kumulative Dosis von Cladribin-Tabletten betrug nach vier Jahren 3,5 mg/kg. b: Placebo-Gabe begründet durch dreiarmiges Studiendesign.</p> <p>EDSS: Expanded Disability Status Scale; etc.: Et cetera; ggf.: Gegebenenfalls; kg: Kilogramm; LLPP: Low-Low-Placebo-Placebo; mg: Milligramm; p. o.: per os; s. c.: Subkutan; z. B.: Zum Beispiel; µg: Mikrogramm</p>			



Quelle: Eigene Darstellung

Abbildung 4-3: Charakterisierung der Interventionen pro Jahr der Studien CLARITY und der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION

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

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei nicht-vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS (I)

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w /m (%)	Gewicht (kg)	Ethnizität n (%)	Dauer der Erkrankung seit Diagnose (Jahre)
		MW ± STD				MW ± STD
CLARITY (25643)						
Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg	94	36,1 ± 10,0	w: 69 (73,4) m: 25 (26,6)	69,16 ± 14,62	Weiß: 92 (97,9) Schwarz: 1 (1,1) Andere: 1 (1,1)	5,3 ± 6,4
Placebo	93	36,8 ± 10,7	w: 54 (58,1) m: 39 (41,9)	69,11 ± 14,37	Weiß: 91 (97,8) Schwarz: 0 (0) Andere: 2 (2,2)	6,4 ± 7,4
CLARITY EXT (27820)						
<u>Zu Beginn der CLARITY-Studie</u>						
Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg (LLPP)	22	34,7 ± 12,3	w: 16 (72,7) m: 6 (27,3)	65,96 ± 12,31	Weiß: 22 (100,0) Schwarz: 0 (0) Andere: 0 (0)	3,9 ± 5,6
<u>Zu Beginn der CLARITY EXT-Studie</u>						
Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg (LLPP) ^a	22	37,4 ± 12,4	w: 16 (72,7) m: 6 (27,3)	67,23 ± 14,08	Weiß: 22 (100,0) Schwarz: 0 (0) Andere: 0 (0)	6,6 ± 5,7
a: Die kumulative Dosis von Cladribin-Tabletten betrug über einen Zeitraum von vier Jahren im LLPP-Studienarm 3,5 mg/kg. kg: Kilogramm; LLPP: Low-Low-Placebo-Placebo; m: Männlich; mg: Milligramm; MW: Mittelwert; STD: Standardabweichung; w: Weiblich Quelle: (11)						

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

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei nicht-vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS (II)

Studie Gruppe	Zeit seit dem letzten bestätigten Schub (Monate)	EDSS-Score n (%)	Hirnvolumen cm ³	Teilnehmer mit Gd+T1-Läsionen		Anzahl Gd+T1- Läsionen	Volumen von T2- Läsionen (mm ³)
	MW ± STD	MW ± STD	MW ± STD	n (%)	MW ± STD	MW ± STD	
CLARITY (25643)							
Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg	4,0 ± 2,1	2,78 ± 1,24	1.557,86 ± 141,45	ja: 33 (35,1) nein: 61 (64,9)	1,4 ± 3,9	14.851,15 ± 18.129,18	
Placebo	4,2 ± 1,9	2,96 ± 1,41	1.542,29 ± 143,66	ja: 31 (33,3) nein: 62 (66,7)	1,2 ± 3,3	15.095,52 ± 14.727,49	
CLARITY EXT (27820)							
<u>Zu Beginn der CLARITY-Studie</u>							
Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg (LLPP) ^a	3,5 ± 1,6	2,82 ± 1,37	Nicht erhoben	ja: 9 (40,9) nein: 13 (59,1)	1,5 ± 2,8	18.180,18 ± 17.023,84	
<u>Zu Beginn der CLARITY EXT-Studie</u>							
Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg (LLPP) ^a	30,1 ± 10,5	2,82 ± 1,39	Nicht erhoben	ja: 4 (18,2) nein: 18 (81,8)	0,8 ± 1,9	17.116,50 ± 19.496,86	
a: Die kumulative Dosis von Cladribin-Tabletten betrug über einen Zeitraum von vier Jahren im LLPP-Studienarm 3,5 mg/kg. cm ³ : Kubikzentimeter; EDSS: Expanded Disability Status Scale; Gd+: Gadolinium-anreichernd; kg: Kilogramm; LLPP: Low-Low-Placebo-Placebo; mm ³ : Kubikmillimeter; mg: Milligramm; MW: Mittelwert; STD: Standardabweichung Quelle: (11)							

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

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

Zur Nutzenbewertung von Cladribin-Tabletten wurden die multizentrische, doppelblinde und randomisierte Phase III-Zulassungsstudie CLARITY und deren Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION herangezogen.

Studiendesign

In die dreiarmlige CLARITY-Studie (26543; NCT00213135) wurden erwachsene Patienten mit einer RRMS eingeschlossen (46). Die Diagnose erfolgte nach den revidierten McDonald-Kriterien des Jahres 2005 (62). Teilnehmer mussten in den zwölf Monaten vor Studienbeginn einen Krankheitsschub erfahren haben. Der EDSS-Punktwert musste $\leq 5,5$ sein und das Körpergewicht zwischen 40 und 120 kg liegen. Die Behandlungsdauer betrug 96 Wochen. In zwei Behandlungsarmen erhielten die Teilnehmer in den zwei Behandlungsjahren Cladribin-Tabletten in den kumulativen Dosierungen 3,5 mg/kg bzw. 5,25 mg/kg Körpergewicht, im dritten Behandlungsarm Placebo.

Die Zulassung von Cladribin-Tabletten (MAVENCLAD[®]) erfolgte ausschließlich für die kumulative Dosis von 3,5 mg/kg, bezogen auf den Einnahmezeitraum von zwei Jahren und der anschließenden Beobachtungsphase von zwei Jahren. Aus diesem Grund entspricht der Studienarm mit der kumulativen Dosis von 5,25 mg/kg nicht der Zulassung und wird nicht in diesem Dossier beschrieben.

Bei der CLARITY EXTENSION-Studie (27820; NCT00641537) handelt es sich um eine Verlängerungsstudie der CLARITY-Studie. Nach Abschluss der CLARITY-Studie wurde Studienteilnehmern, die alle Studienvisiten über 96 Wochen absolviert hatten, die Teilnahme an der CLARITY EXTENSION-Studie angeboten. Bei Aufnahme in die placebo-kontrollierte Phase III-CLARITY EXTENSION-Studie wurden die Studienteilnehmer der CLARITY-Studie re-randomisiert.

Die Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION bestand aus einer pre-study Evaluation-Phase, zwei verblindeten Behandlungsperioden von jeweils 48 Wochen und einem 24-wöchigen supplemental-Safety-Follow-up (SUPF), zur weiterführenden Dokumentation von Wirksamkeit und Sicherheit von Cladribin.

Die protokollierte Beobachtungszeit in den Studien inklusive SUPF betrug 216 Wochen. Zwischen Beendigung der CLARITY-Studie und Beginn der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION lagen zwischen 0,1 - 118,0 Wochen.

Die Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION startete, nachdem bereits 54 % der Teilnehmer der CLARITY-Studie diese abgeschlossen hatten. Dies bedingte, dass einige Teilnehmer nicht sofort in die Verlängerungsphase eingeschlossen wurden (mediane Dauer der Unterbrechung 40,3 Wochen). Das Protokoll-Amendment 3 mit dem SUPF trat erst in Kraft als 8 % der Teilnehmer die doppelblinde Studienphase der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION bereits beendet hatten.

Die Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION hat fünf Studienarme. Die verblindete Zuteilung der Studienteilnehmer erfolgte in Abhängigkeit von der Behandlung in der CLARITY-Studie:

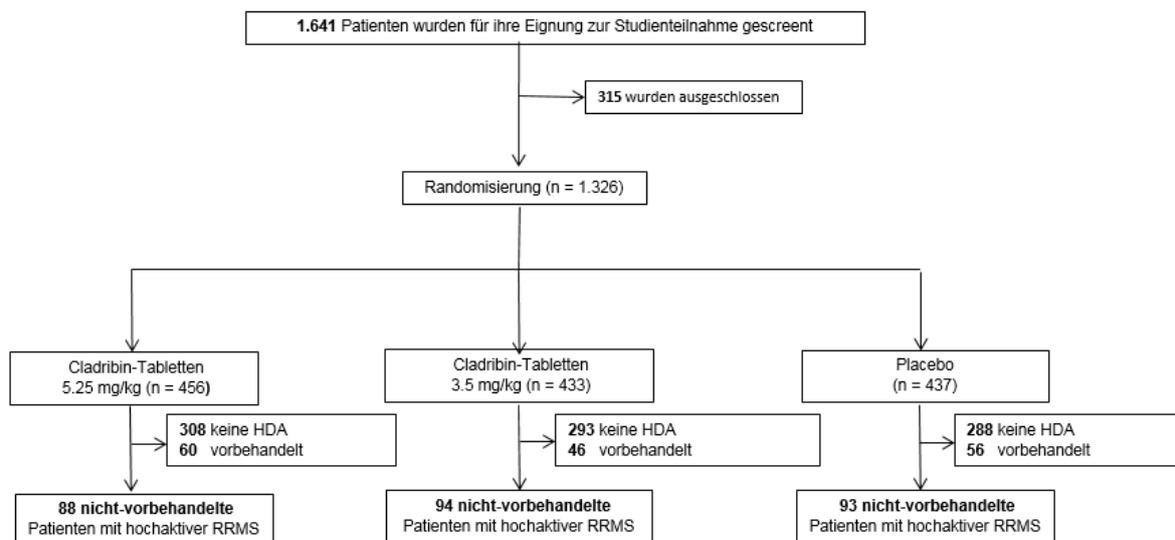
- Teilnehmer, die in der CLARITY-Studie Placebo erhielten, wurden in der Verlängerungsstudie dem 3,5 mg/kg-Dosisarm zugeteilt.
- Teilnehmer, die in der CLARITY-Studie 3,5 mg/kg Cladribin-Tabletten erhielten, wurden in der Verlängerungsstudie im Verhältnis 2:1 auf die Arme 3,5 mg/kg Cladribin-Tabletten oder Placebo randomisiert.
- Teilnehmer, die in der CLARITY-Studie 5,25 mg/kg Cladribin-Tabletten erhielten, wurden in der Verlängerungsstudie im Verhältnis 2:1 auf die Arme 3,5 mg/kg Cladribin-Tabletten oder Placebo randomisiert.

Aus der Randomisierung ergab sich somit, dass die Behandlung mit Cladribin-Tabletten mit kumulativen Dosierungen von (1) 3,5 mg/kg, (2) 5,25 mg/kg, (3) 7 mg/kg und (4) 8,75 mg/kg erfolgte (Abbildung 4-3).

Die Ergebnisse der CLARITY-Studie und der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION bestätigen die Wirksamkeit und Sicherheit von Cladribin-Tabletten in der Behandlung von nicht-vorbehandelten Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose. Zudem wird gezeigt, dass der therapeutische Nutzen (gemessen an reduzierter Schubrate und verlangsamter Behinderungsprogression) einer zweijährigen Behandlung mit 3,5 mg/kg Cladribin-Tabletten bei den meisten Patienten auch über mindestens weitere zwei Jahre nach Behandlungsende anhält. Weder die Therapie mit einer höheren kumulativen Dosis von 5,25 mg/kg Cladribin-Tabletten innerhalb von zwei Behandlungsjahren, noch Folgetherapien in Jahr 3 und 4 führten zu einem klinisch relevanten Vorteil gegenüber der kumulativen Cladribin-Tabletten-Dosis von 3,5 mg/kg. Im vorliegenden Modul werden die Ergebnisse des als „LLPP“ bezeichneten Studienarms für nicht-vorbehandelte Patienten dargestellt, da in diesem Cladribin-Tabletten (MAVENCLAD®) zulassungskonform gegeben wurde.

Studienpopulation

Die CLARITY-Studie hatte insgesamt 1.326 Teilnehmer. In die für die Nutzenbewertung relevanten Studienarme mit zulassungskonformer Dosierung von Cladribin-Tabletten von 3,5 mg/kg über zwei Jahre wurden 870 Teilnehmer im Verhältnis 1:1 randomisiert. Die Teilpopulation der RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die vor Studienaufnahme keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben, umfasst insgesamt 187 Teilnehmer. Davon erhielten 94 Teilnehmer Cladribin-Tabletten mit einer kumulativen Dosis von 3,5 mg/kg und 93 Teilnehmer ein Placebo.



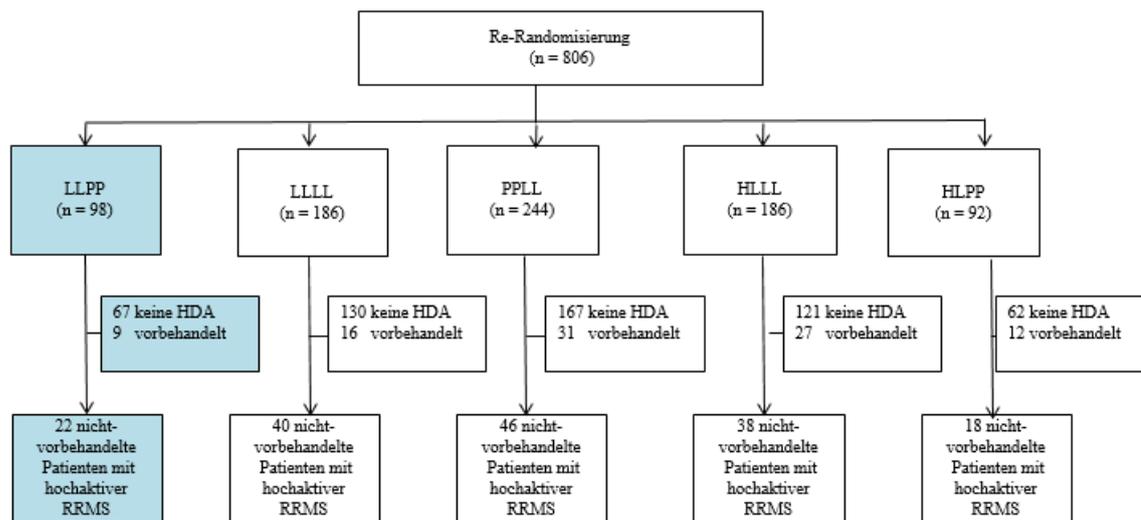
Quelle: Eigene Darstellung

Abbildung 4-4: Flussdiagramm der nicht-vorbehandelten Teilnehmer mit hochaktiver RRMS (CLARITY)

HDA: High disease activity; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose

In die Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION wurden insgesamt 867 Teilnehmer aus der CLARITY-Studie aufgenommen, wovon 806 Teilnehmer verblindet auf die Studienarme randomisiert wurden. 61 Teilnehmer wurden ohne Re-Randomisierung im Safety-Follow-Up (SAFUP) ohne weitere Behandlung mit Cladribin-Tabletten beobachtet.

Unter Beachtung des zugelassenen Anwendungsgebietes wurden in der CLARITY-Studie insgesamt 187 Teilnehmer ohne Vorbehandlung mit einer hochaktiven RRMS in den Cladribin-Tabletten-Arm 3,5 mg/kg bzw. Placebo randomisiert. Von diesen wurden 22 Patienten zulassungskonform in der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION ohne weitere Cladribin-Tabletten-Gabe aufgenommen. Die Charakteristika dieser Teilnehmer waren mit den Patientencharakteristika der CLARITY-Studie vergleichbar.



Quelle: Eigene Darstellung

Abbildung 4-5: Flussdiagramm der nicht-vorbehandelten Teilnehmer mit hochaktiver RRMS (Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION)

HDA: High disease activity; HLLL: High-Low-Low-Low; HLPP: High-Low-Placebo-Placebo; LLLL: Low-Low-Low-Low; LLPP: Low-Low-Placebo-Placebo; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose

Intervention und Vergleichstherapie

Die empfohlene kumulative Dosis von Cladribin-Tabletten beträgt 3,5 mg/kg Körpergewicht (KG) über zwei Jahre und wurde gleichmäßig auf die Behandlungsphasen verteilt.

Die Behandlungsphase zu Beginn des jeweiligen Behandlungsjahres bestand aus zwei Behandlungswochen mit einem Abstand von einem Monat. Eine Behandlungswoche bestand aus vier bis fünf aufeinanderfolgenden Tagen. In Behandlungsjahr 1 wurden Cladribin-Tabletten p. o. in den Wochen 1 und 5 und in Behandlungsjahr 2 in den Wochen 1 und 5 eingenommen. Zusätzlich wurde in den Wochen 9 und 13 des ersten Jahres Placebo gegeben, um die Verblindung auch gegenüber der Hochdosis-Gruppe mit Cladribin-Tabletten 5,25 mg/kg aufrechtzuerhalten.

Als Vergleichstherapie erhielten die Teilnehmer des Kontrollarms jeweils Placebo mit dem beschriebenen Behandlungsschema.

In der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION wurden Teilnehmer im LLPP-Arm, die in der CLARITY-Studie mit einer kumulativen Dosierung von 3,5 mg/kg Cladribin-Tabletten erhielten, mit Placebo behandelt.

Endpunkte

Primärer Endpunkt der CLARITY-Studie war die jährliche Schubrate. Weitere Endpunkte waren schubbedingte Endpunkte (bestätigte Schübe, Rescue-Therapie, schubbedingte Hospitalisierung), Behinderungsprogression, MRT-Parameter, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit.

In der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION wurde die Sicherheit als primärer Endpunkt erhoben. Weitere Endpunkte waren schubbedingte Endpunkte (bestätigte Schübe, Rescue-Therapie, schubbedingte Hospitalisierung), Behinderungsprogression, MRT-Parameter und die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Analysezeitraum

Die vorliegenden Ergebnisse beziehen sich auf Daten der CLARITY-Studie, die in der Zeit vom 20.04.2005 bis 12.11.2008 erhoben wurden.

Die Daten der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION wurden in der Zeit vom 18.02.2008 bis 08.12.2011 erhoben.

Bei den im Dossier präsentierten Ergebnissen der relevanten Subpopulation der nicht-vorbehandelten RRMS-Patienten mit einer hochaktiven Erkrankung handelt es sich um post-hoc-Analysen.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Zum Zeitpunkt der Dossiererstellung waren keine Daten für die Eigenschaften von Patienten mit hochaktiver RRMS aus dem deutschen Versorgungsalltag verfügbar. Ein Hinweis auf eine Übertragbarkeit der post-hoc-Analysen aus der CLARITY-Studie auf den deutschen Versorgungskontext ergab sich jedoch aus der Tatsache, dass es sich zu einem Großteil um Patienten europäischer Abstammung (Weiße) handelte: 98,2% der mit Cladribin-Tabletten behandelten und 98,2% der mit Placebo behandelten Patienten aus der CLARITY-Studie waren europäischer Abstammung (48). Auch die post-hoc analysierte Teilpopulation der hochaktiven RRMS-Patienten unter Behandlung mit Cladribin-Tabletten bestand zu 97,9% und unter Placebo zu 97,8% aus Patienten mit europäischer Abstammung (63). Insgesamt gibt es keine Hinweise auf signifikante Abweichungen der Patientenpopulationen vom deutschen Versorgungskontext.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
CLARITY	ja	ja	ja	nein ^a	ja	ja	niedrig
CLARITY EXT	ja	ja	ja	nein ^a	ja	ja	niedrig

a: Der Studienarzt zur Beurteilung der Verlaufskontrollen sowie das behandelnde Pflegepersonal in den Studienzentren/den neuroradiologischen Zentren waren verblindet, der behandelnde Arzt jedoch nicht.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der CLARITY-Studie und der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION handelt es sich um randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studien der Phase III. Für die Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION wurde jedoch nur der LLPP-Arm dargestellt, da in dem geplanten Studiendesign kein durchgängiger Placebo-Arm (PPPP-Arm) vorgesehen war. Die Gruppenzuteilung wurde verdeckt und zentralisiert mittels computergestütztem Interactive Voice Response-System (IVRS) vorgenommen. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das behandelnde Pflegepersonal in den Studienzentren sowie den jeweiligen neuroradiologischen Zentren erhielten keine Information zur Gruppenzuteilung. Der behandelnde Arzt war nicht verblindet. Um Rückschlüsse z. B. aus dem Krankheitsverlauf auf die Gruppenzuteilung zu vermeiden, erfolgten die Verlaufskontrollen von einem unabhängigen zweiten Studienarzt, der keine Kenntnis über die Gruppenzuteilung besaß. Somit ist diesbezüglich keine Verzerrung der Studienergebnisse zu erwarten. Es liegen keine Hinweise auf eine ereignisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte vor, sodass das Verzerrungspotenzial der CLARITY-Studie und der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION auf Studienebene als niedrig einzuschätzen ist.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Studie	Mortalität	Morbidität				Lebens- qualität	Sicher- heit
		Krankheits- schübe	Behinderungs- progression (EDSS)	MRT- Para- meter	Sympto- matik (EQ-5D VAS)		
CLARITY	nein ^a	ja	ja	ja	ja	ja	ja
CLARITY EXT	nein ^a	ja	ja	ja	ja	ja	ja

a: Mortalitätsdaten wurden im Rahmen der Sicherheitsanalysen erhoben und werden dort dargestellt (Abschnitt 4.3.1.3.1.4). Das Gesamtüberleben als Endpunkt wurde nicht explizit erhoben.
EDSS: Expanded Disability Status Scale; MRT: Magnetresonanztomographie; VAS: Visuelle Analogskala

4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT

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

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

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

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

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

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

4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT

Mortalitätsdaten wurden im Rahmen der Sicherheitsanalysen erhoben und werden dort dargestellt (Abschnitt 4.3.1.3.1.4). Das Gesamtüberleben als Endpunkt wurde nicht explizit erhoben.

4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT

4.3.1.3.1.2.1 Krankheitsschübe - RCT

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

Tabelle 4-14: Operationalisierung von Krankheitsschüben

Studie	Operationalisierung
CLARITY/ CLARITY EXT ^a	<p>Berichtet werden folgende schubbezogene Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jährliche Schubrate • Anzahl bestätigter Schübe • Zeit bis zum Auftreten eines Schubes • Anteil Teilnehmer mit bestätigtem Schub • Anteil Teilnehmer mit Rescue-Therapie • Schubbedingte Hospitalisierungen <p><u>Krankheitsschübe:</u></p> <p>Ein bestätigter Krankheitsschub war definiert als Anstieg in mindestens einem Kurzzeitfunktionellen System (KFS) um zwei Punkte oder als Anstieg in mindestens zwei KFS um einen Punkt (ausgenommen Änderungen in Darm/Blase oder Kognition). Diese Veränderung musste nach einer Phase von ≥ 30 Tagen klinischer Stabilität auftreten, mindestens 24 Stunden anhalten und ohne Fieber oder Infektion verlaufen. Die Dokumentation eines Krankheitsschubes erfolgte im Rahmen der neurologischen Untersuchungen. Diese erfolgten bei der Pre-Study Evaluation, an Studientag 1 sowie in den Wochen 13, 24, 36, 48, 60, 72, 84 und 96. Studienteilnehmer wurden angewiesen, bei Verdacht auf einen beginnenden Krankheitsschub innerhalb von 24 Stunden das Studienzentrum zu informieren. Falls eine neurologische Untersuchung indiziert war, sollte diese vorzugsweise innerhalb von sieben Tagen nach Beginn der Schubsymptomatik erfolgen.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Bei der Analyse der schubbezogenen Endpunkte Jährliche Schubrate Anzahl bestätigter Schübe, Anteil Teilnehmer mit bestätigten Schub, Anteil Teilnehmer mit Rescue-Therapie und schubbedingte Hospitalisierungen wurden fehlende Daten anhand festgelegter Algorithmen imputiert. Bei dem Effektschätzer Hazard Ratio war eine Imputation für einen bestimmten Tag nicht möglich, da in dieser Analyse der gesamte Zeitraum betrachtet wurde.</p> <p><u>Rescue-Therapie:</u></p> <p>Teilnehmern mit einer anhaltenden Schubaktivität standen weitere Therapieoptionen zur Verfügung, wenn ein Teilnehmer folgende Kriterien erfüllte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zwei oder mehr bestätigte Schübe während eines Kalenderjahres und/oder • eine 3 Monate anhaltende Veränderung des EDSS-Punktwertes: <ul style="list-style-type: none"> ○ um $\geq 1,5$ Punkt, wenn der EDSS-Punktwert zu Studienbeginn 0 Punkte betrug. ○ um ≥ 1 Punkt, wenn der EDSS-Punktwert zu Studienbeginn zwischen $\geq 1,0$ und $< 4,5$ Punkte betrug. ○ um $\geq 0,5$ Punkte, wenn der EDSS-Punktwert zu Studienbeginn ≥ 5 Punkte betrug. <p><u>Schubbedingte Hospitalisierungen:</u></p> <p>Für jeden Schub wurde im eCRF erhoben, ob dieser Schub eine Hospitalisierung des Teilnehmers erforderte. Aus den mit „ja“ markierten Schüben, wurde die Anzahl der Teilnehmer mit schubbedingter Hospitalisierung und die Anzahl Hospitalisierungen ermittelt.</p>
	<p>a: Der Endpunkt wurde in den Prüfplänen der CLARITY-Studie und der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION identisch operationalisiert.</p> <p>eCRF: Electronic Case Report Form; EDSS: Expanded Disability Status Scale; KFS: Kurtzke Funktionelles System</p>

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

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

Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Krankheitsschübe in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

a: Der Studienarzt zur Beurteilung der Verlaufskontrollen sowie das behandelnde Pflegepersonal in den Studienzentren/den neuroradiologischen Zentren waren verblindet, der behandelnde Arzt jedoch nicht.
ITT: Intention to treat

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial in CLARITY und der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION auf Studienebene ist niedrig.

Es wurden jeweils zwei unabhängige Ärzte zur Behandlung und Diagnosestellung bzw. für die Verlaufskontrollen eingesetzt. Der Studienarzt, verantwortlich für die neurologischen Untersuchungen, war verblindet, d. h. er hatte keine Kenntnis über die Gruppenzuteilung. Ein weiterer behandelnder Arzt war für die Dokumentation der unerwünschten Ereignisse zuständig und besaß Kenntnis über die Gruppenzuteilung. Bei Auftreten eines Schubes wurde die neurologische Untersuchung zur Bewertung des Krankheitsschubes von dem verblindeten Studienarzt durchgeführt und dokumentiert. Für die Auswertung der CLARITY-Studie und der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Im Rahmen des Zulassungsverfahrens wurden post-hoc-Analysen für Patienten mit hochaktiver Multipler Sklerose durchgeführt. Studienteilnehmer, die die Studie vorzeitig abbrachen, wurden in beiden Studienberichten transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden zudem keine sonstigen verzerrenden Aspekte identifiziert. Somit ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Krankheitsschübe jeweils als niedrig anzusehen.

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

Tabelle 4-16: Ergebnisse für den Endpunkt Jährliche Schubrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei nicht-vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS

Studienarm	Anzahl bestätigter Schübe nach 96 Wochen, MW (± STD)	Jährliche Schubrate (95 %-KI)	Relatives Risiko (95 %-KI); p-Wert ^c
CLARITY			
Cladribin-Tabletten (n = 94) ^a	0,21 (0,44)	0,12 (0,07; 0,17)	0,26 (0,16; 0,43); < 0,0001
Placebo (n = 93) ^a	0,76 (1,04)	0,45 (0,35; 0,56)	
CLARITY EXT^b			
Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg LLPP (n = 22) ^a	0,41 (0,73)	0,20 (0,07; 0,34)	-
Fehlende Daten wurden anhand festgelegter Algorithmen imputiert. a: Anzahl analysierter Studienteilnehmer. b: Die kumulative Dosis von Cladribin-Tabletten betrug über einen Zeitraum von vier Jahren im LLPP-Studienarm 3,5 mg/kg. c: p-Wert basierend auf einem Wald-Chi-Quadrat-Test. kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; LLPP: Low-Low-Placebo-Placebo; mg: Milligramm; MW: Mittelwert; STD: Standardabweichung Quelle: (11)			

In der CLARITY-Studie wurde die jährliche Schubrate als primärer Endpunkt erhoben. Für die relevante Subpopulation der nicht-vorbehandelten RRMS-Patienten mit einer hochaktiven Erkrankung zeigte sich bei der jährlichen Schubrate ein statistisch signifikanter Vorteil für den Interventionsarm. Die jährliche Schubrate war unter Behandlung mit Cladribin-Tabletten mit 0,12 (95 %-KI: 0,07; 0,17) deutlich niedriger als im Kontrollarm mit 0,45 (95 %-KI: 0,35; 0,56). Cladribin-Tabletten reduzierten das Risiko eines bestätigten Schubs statistisch signifikant um 74 % (p-Wert < 0,0001).

Im LLPP-Arm der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION wurde eine anhaltende Wirksamkeit mit niedriger Anzahl bestätigter Schübe und niedriger jährlicher Schubrate beobachtet. 72,7 % der Teilnehmer, die ausschließlich in Jahr 1 und 2 Cladribin-Tabletten erhalten haben, waren in Jahr 3 und 4 schubfrei (Tabelle 4-18).

Tabelle 4-17: Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Jährliche Schubrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei nicht-vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS

Studienarm	Anzahl bestätigter Schübe nach 96 Wochen, MW (\pm STD)	Jährliche Schubrate (95 %-KI)	Relatives Risiko (95 %-KI); p-Wert ^b
CLARITY			
Beobachtete Schübe ohne Imputation			
Cladribin-Tabletten (n = 94) ^a	0,21 (0,44)	0,12 (0,07; 0,17)	0,25 (0,15; 0,41); < 0,0001
Placebo (n = 93) ^a	0,80 (1,14)	0,47 (0,37; 0,58)	
Pseudo-Center			
Cladribin-Tabletten (n = 94) ^a	0,21 (0,44)	0,12 (0,07; 0,17)	0,27 (0,16; 0,45); < 0,0001
Placebo (n = 93) ^a	0,76 (1,04)	0,45 (0,35; 0,56)	
Überdispersion			
Cladribin-Tabletten (n = 94) ^a	0,21 (0,44)	0,12 (0,07; 0,17)	0,26 (0,14; 0,50); < 0,0001
Placebo (n = 93) ^a	0,76 (1,04)	0,45 (0,35; 0,56)	
a: Anzahl analysierter Studienteilnehmer. b: p-Wert basierend auf einem Wald-Chi-Quadrat-Test. kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; MW: Mittelwert; STD: Standardabweichung Quelle: (11)			

Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen für den primären Endpunkt Jährliche Schubrate bestätigten für die relevante Subpopulation der nicht-vorbehandelten RRMS-Patienten mit einer hochaktiven Erkrankung den statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Cladribin-Tabletten gegenüber Placebo (p-Wert jeweils < 0,0001).

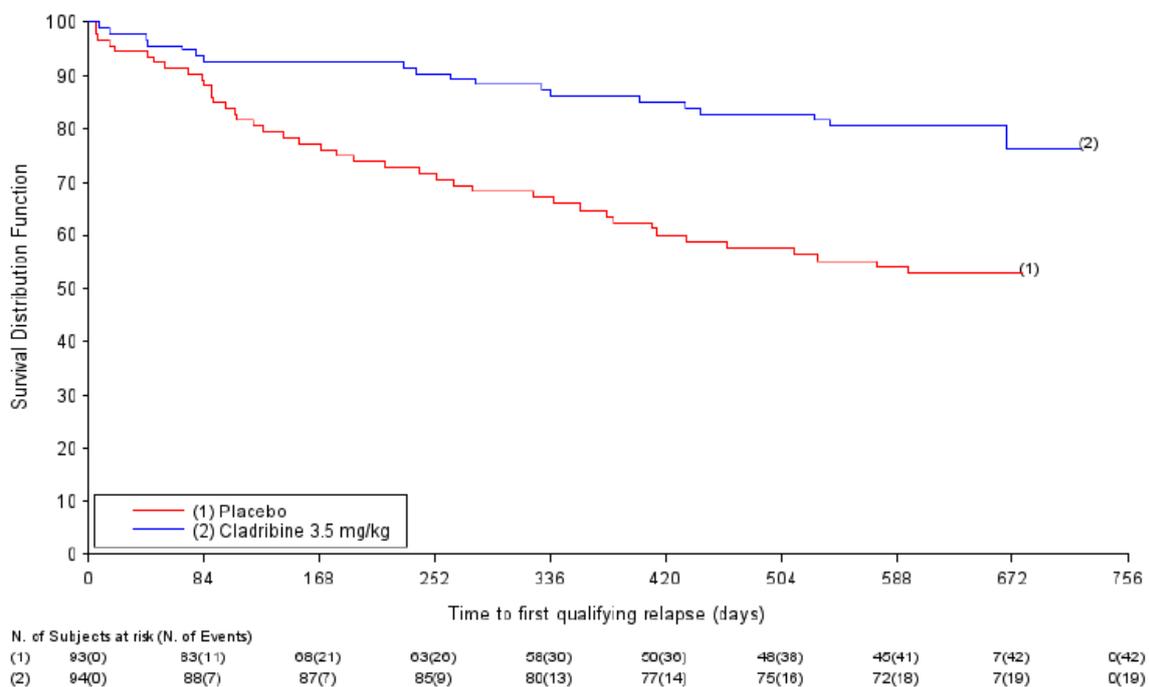
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-18: Ergebnisse für den Endpunkt Anzahl Teilnehmer mit bestätigtem Schub aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei nicht-vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS

Studienarm	Anzahl schubfreier Teilnehmer n (%)	Anzahl Teilnehmer mit bestätigtem Schub n (%)	OR ^c (95 %-KI); p-Wert ^d	RR (95 %-KI); p-Wert ^e	RD (95 %-KI); p-Wert ^f	Zeit bis zum ersten bestätigten Schub 10. Perzentil (Tage)	HR (95 %-KI); p-Wert ^g
CLARITY							
Cladribin-Tabletten (n = 94) ^a	73 (77,7)	21 (22,3)	0,32 (0,17; 0,60); 0,0004	0,47 (0,31; 0,73); 0,0007	-24,97 (-38,16; -11,79); 0,0004	263	0,36 (0,21; 0,62); 0,0002
Placebo (n = 93) ^a	49 (52,7)	44 (47,3)				82	
CLARITY EXT^b							
Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg LLPP (n = 22) ^a	16 (72,7)	6 (27,3)	-	-	-	191	-
<p>Bei der Anzahl der Teilnehmer mit bestätigtem Schub wurden fehlende Daten anhand festgelegter Algorithmen imputiert.</p> <p>a: Anzahl analysierter Studienteilnehmer. b: Die kumulative Dosis von Cladribin-Tabletten betrug über einen Zeitraum von vier Jahren im LLPP-Studienarm 3,5 mg/kg. c: OR basierend auf logistischen Regressions-Modell mit festen Effekten für Behandlungsgruppe und Region. d: p-Wert basierend auf Wald-Chi-Quadrat-Test. e: p-Wert errechnet anhand der Perzentile der Standard-Normalverteilung. f: p-Wert basierend auf Fisher-Exact-Test. g: HR und p-Wert basierend auf Cox-Proportional-Hazard-Modell mit festen Effekten für Behandlungsgruppe.</p> <p>HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; LLPP: Low-Low-Placebo-Placebo; mg: Milligramm; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: (11)</p>							

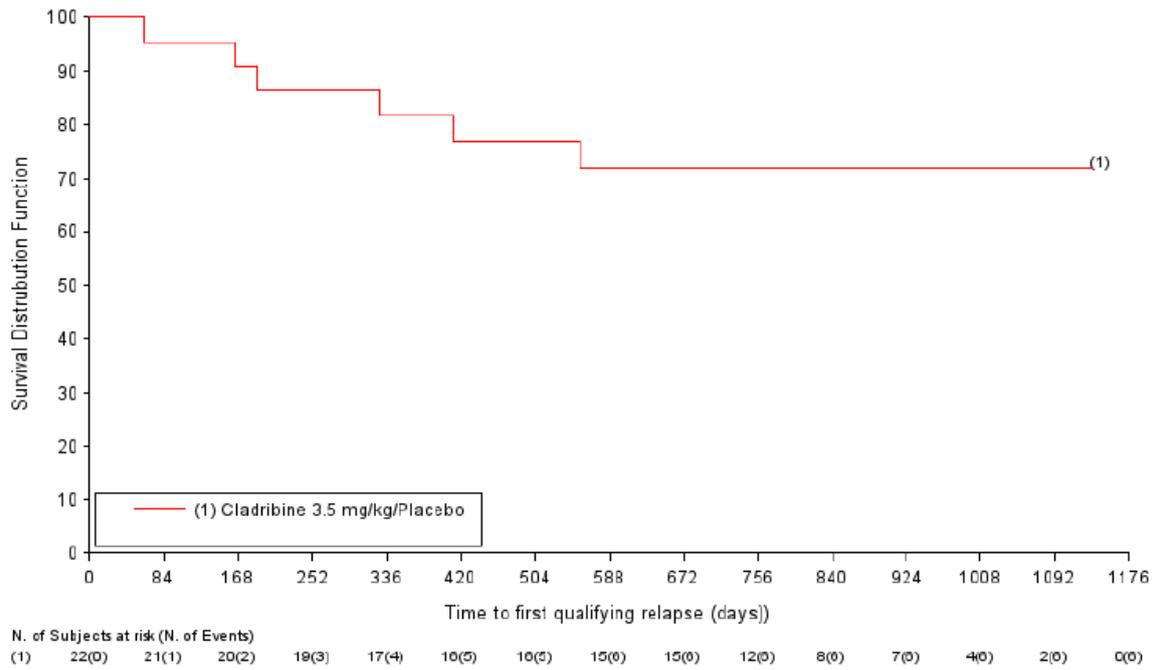
Bezogen auf die Anzahl Teilnehmer mit bestätigtem Schub zeigte sich in der CLARITY-Studie eine deutliche Überlegenheit der Therapie mit Cladribin-Tabletten gegenüber Placebo. Die Wahrscheinlichkeit, einen bestätigten Schub zu erleiden war im Interventionsarm signifikant geringer als im Kontrollarm [RR (95 %-KI): 0,47 (0,31; 0,73); p-Wert = 0,0007]. Nach 96 Wochen war bei 22,3 % der Teilnehmer unter Behandlung mit Cladribin-Tabletten und bei 47,3 % unter Placebo ein bestätigter Schub aufgetreten. Die Teilnehmer unter Therapie mit Cladribin-Tabletten hatten den ersten bestätigten Schub im Vergleich zu Placebo signifikant später (263 vs. 82 Tage) [HR (95 %-KI): 0,36 (0,21; 0,62); p-Wert = 0,0002].

Im LLPP-Arm der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION lag der Anteil Teilnehmer mit einem bestätigten Schub bei 27,3 %. 72,7 % der Teilnehmer, die ausschließlich in Jahr 1 und 2 Cladribin-Tabletten erhalten haben, waren in Jahr 3 und 4 schubfrei.



Quelle: (11)

Abbildung 4-6: Zeit bis zum ersten bestätigten Schub bei nicht-vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS (CLARITY)

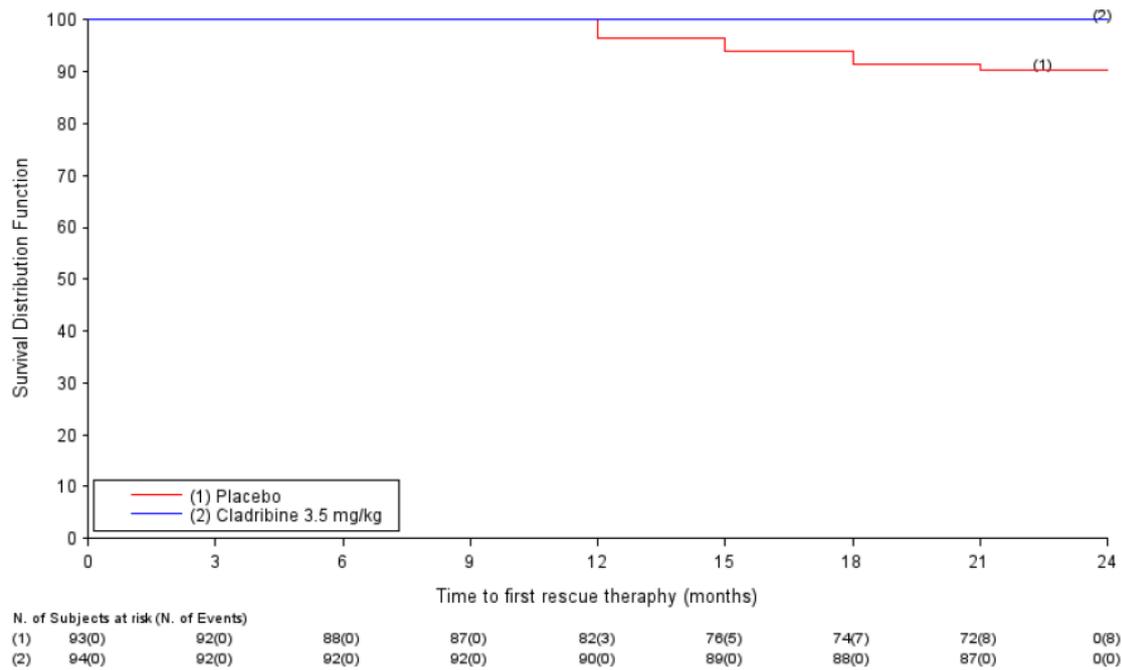


Quelle: (11)

Abbildung 4-7: Zeit bis zum ersten bestätigten Schub bei nicht-vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS (Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION)

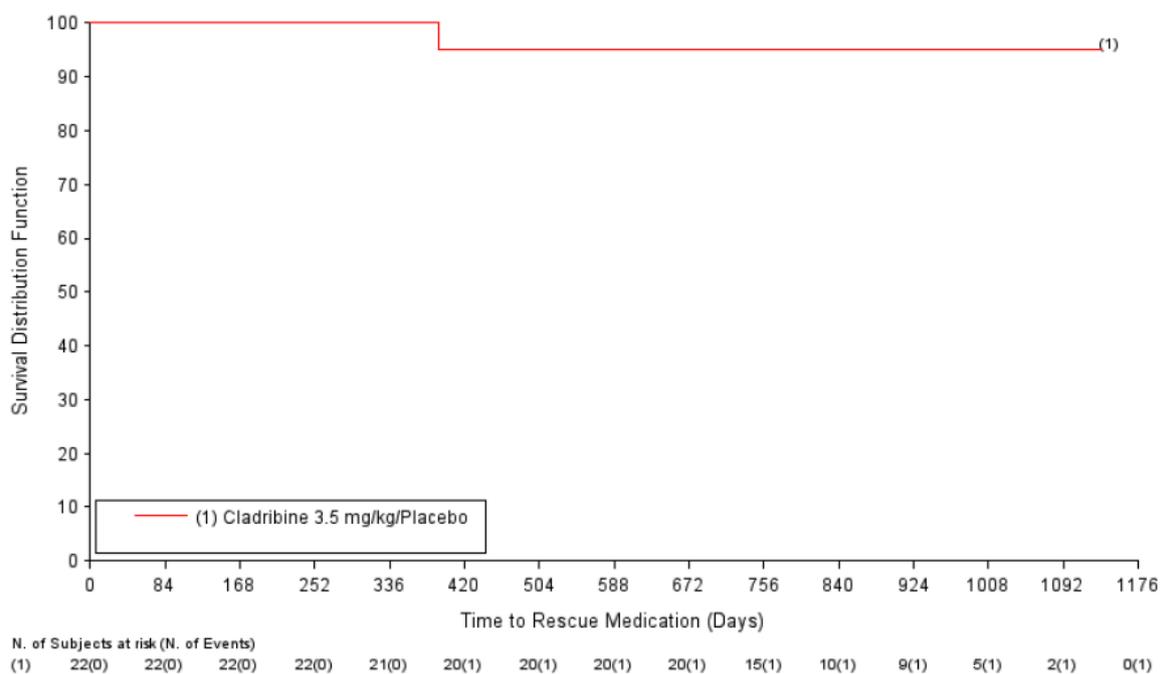
Tabelle 4-19: Ergebnisse für den Endpunkt Rescue-Therapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei nicht-vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS

Studienarm	Anzahl Teilnehmer ohne Rescue-Therapie n (%)	Anzahl Teilnehmer mit Rescue-Therapie n (%)	OR ^c (95 %-KI); p-Wert ^d	RR (95 %-KI); p-Wert ^e	RD (95 %-KI); p-Wert ^f
CLARITY					
Cladribin-Tabletten (n = 94) ^a	94 (100,0)	0 (0,0)	0,05 ^g (0,00; 0,94); 0,0449	0,06 ^g (0,00; 0,99); 0,0495	-8,60 (-14,30; -2,90); 0,0032
Placebo (n = 93) ^a	85 (91,4)	8 (8,6)			
CLARITY EXT^b					
Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg LLPP (n = 22) ^a	21 (95,5)	1 (4,5)	-	-	-
Bei der Anzahl der Teilnehmer mit Rescue-Therapie wurden fehlende Daten anhand festgelegter Algorithmen imputiert. a: Anzahl analysierter Studienteilnehmer. b: Die kumulative Dosis von Cladribin-Tabletten betrug über einen Zeitraum von vier Jahren im LLPP-Studienarm 3,5 mg/kg. c: OR basierend auf logistischen Regressions-Modell mit festen Effekten für Behandlungsgruppe und Region. d: p-Wert basierend auf Wald-Chi-Quadrat-Test. e: p-Wert errechnet anhand der Perzentile der Standard-Normalverteilung. f: p-Wert basierend auf Fisher-Exact-Test. g: OR bzw. RR und zugehöriges 95 %-KI wurden nach Addition des Korrekturwertes von 0,5 zu jeder Zellhäufigkeit der entsprechenden Vierfeldertafeln berechnet. kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; LLPP: Low-Low-Placebo-Placebo; mg: Milligramm; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: (11)					



Quelle: (11)

Abbildung 4-8: Zeit bis zur ersten Rescue-Therapie (war erst nach Woche 24 erlaubt) bei nicht-vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS (CLARITY)



Quelle: (11)

Abbildung 4-9: Zeit bis zur ersten Rescue-Therapie bei nicht-vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS (Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION)

In der relevanten Subpopulation der RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die zuvor mit keiner krankheitsmodifizierenden Therapie behandelt waren, war bezogen auf die Rescue-Therapie ein deutlicher Unterschied zwischen den Studienarmen der CLARITY-Studie feststellbar. Im Placebo-Arm wurden 8,6 % der Teilnehmer schubbedingt mit einer Rescue-Therapie behandelt, wohingegen keiner der Teilnehmer im Cladribin-Tabletten-Arm eine Rescue-Therapie erhalten hatte. Cladribin-Tabletten reduzierten die Wahrscheinlichkeit eine Rescue-Therapie zu erhalten statistisch signifikant [RR (95 %-KI): 0,06 (0,00; 0,99); p-Wert = 0,0495].

Bei Teilnehmern des LLPP-Arms der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION war nur bei einem Teilnehmer die Gabe einer Rescue-Therapie erforderlich, obwohl die aktive Therapie nach den ersten zwei Jahren nicht fortgesetzt wurde.

Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt schubbedingte Hospitalisierungsrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei nicht-vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS

Studienarm	Anzahl schubbedingter Hospitalisierungen nach 96 Wochen, MW (\pm STD)	Hospitalisierungsrate (95 %-KI)	Relatives Risiko (95 %-KI); p-Wert ^{c,d}
CLARITY			
Cladribin-Tabletten (n = 94) ^a	0,12 (0,35)	0,07 (0,03; 0,11)	0,37 (0,18; 0,74); 0,0051
Placebo (n = 93) ^a	0,29 (0,68)	0,17 (0,11; 0,24)	
CLARITY EXT^b			
Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg LLPP (n = 22) ^a	0,14 (0,47)	0,07 (-0,01; 0,15)	-
Bei der Anzahl schubbedingter Hospitalisierungen wurden fehlende Daten anhand festgelegter Algorithmen imputiert.			
a: Anzahl analysierter Studienteilnehmer.			
b: Die kumulative Dosis von Cladribin-Tabletten betrug über einen Zeitraum von vier Jahren im LLPP-Studienarm 3,5 mg/kg.			
c: p-Wert basierend auf einem Wald-Chi-Quadrat-Test.			
d: Für die Analyse der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION-Daten wurde der Faktor Region aus dem Modell entfernt, um eine Berechnung des RR zu ermöglichen.			
kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; LLPP: Low-Low-Placebo-Placebo; mg: Milligramm; MW: Mittelwert; n. b.: Nicht berechenbar; STD: Standardabweichung			
Quelle: (11)			

Ergänzend zu den direkten schubbezogenen Endpunkten wird ebenfalls die Rate schubbedingter Hospitalisierungen dargestellt. Durch die Therapie mit Cladribin-Tabletten wurde die Hospitalisierungsrate im Vergleich zum Kontrollarm deutlich vermindert [Cladribin-Tabletten: 0,07 (0,03; 0,11) vs. Placebo: 0,17 (0,11; 0,24)]. Teilnehmer der CLARITY-Studie, die mit Cladribin-Tabletten behandelt wurden, wiesen ein um 63 % reduziertes Risiko eines schubbedingten Krankenhausaufenthaltes auf [RR (95 %-KI): 0,37 (0,18; 0,74)]. Dieser Unterschied war statistisch signifikant (p-Wert = 0,0051).

Die Rate schubbedingter Hospitalisierungen betrug bei Teilnehmern des LLPP-Arms der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION ohne weitere Einnahme von Cladribin-Tabletten 0,07 (-0,01; 0,15).

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

Bei der CLARITY EXTENSION-Studie handelt es sich um die Verlängerungsstudie der CLARITY-Studie. Nach Abschluss der CLARITY-Studie wurde Studienteilnehmern, die alle Studienvisiten über 96 Wochen absolviert hatten, die Teilnahme an der CLARITY EXTENSION-Studie angeboten. Bei Aufnahme in die Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION wurden die Studienteilnehmer der CLARITY-Studie re-randomisiert. Eine meta-analytische Zusammenfassung der Daten aus der CLARITY-Studie und der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION ist aus diesem Grund nicht möglich.

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

4.3.1.3.1.2 Behinderungsprogression - RCT

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

Tabelle 4-21: Operationalisierung von Behinderungsprogression

Studie	Operationalisierung
CLARITY/ CLARITY EXT ^a	<u>Behinderungsprogression:</u> Gemessen wird die Behinderungsprogression mittels Expanded Disability Status Scale nach Kurtzke (5), die folgende funktionelle Systeme berücksichtigt: <ul style="list-style-type: none"> • Pyramidenbahn • Kleinhirn • Hirnstamm • Sensorium • Blasen-Mastdarmfunktionen

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Sehfunktionen • Zerebrale Funktionen • Weitere Funktionen <p>Jedes der acht funktionellen Systeme wird auf einer Skala von 0 bis 5 bzw. 6 bewertet, wobei Grad 0 der normalen Funktion und der höchste Grad dem vollständigen Funktionsverlust entsprechen. Zusätzlich wird die Strecke gemessen, die ein Betroffener gehen kann. Zusammen mit den Bewertungen der einzelnen funktionellen Systeme ergibt sich daraus ein EDSS-Gesamtscore zwischen 0 und 10 (0 $\hat{=}$ keine neurologischen Auffälligkeiten; 10 $\hat{=}$ Tod infolge MS) (Abschnitt 4.2). Die Erhebung des EDSS-Punktwertes erfolgte in der CLARITY-Studie und in der CLARITY-EXTENSION-Studie zur Pre-Study Evaluation, an den im Prüfplan vordefinierten Visiten zu Studientag 1 sowie in den Wochen 13, 24, 36, 48, 60, 72, 84 und 96. Darüber hinaus erfolgte die Evaluation des neurologischen Status nach Auftreten eines Schubes.</p> <p>Fehlende Daten wurden anhand festgelegter Algorithmen imputiert. Bei dem Effektschätzer Hazard Ratio war eine Imputation für einen bestimmten Tag nicht möglich, da in dieser Analyse der gesamte Zeitraum betrachtet wurde.</p> <p>Die Behinderungsprogression wurde definiert als eine Veränderung in der EDSS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • um $\geq 1,5$ Punkt, wenn der EDSS-Punktwert zu Studienbeginn 0 Punkte betrug. • um ≥ 1 Punkt, wenn der EDSS-Punktwert zu Studienbeginn zwischen $\geq 0,5$ und $< 4,5$ Punkte betrug. • um $\geq 0,5$ Punkte, wenn der EDSS-Punktwert zu Studienbeginn ≥ 5 Punkte betrug. <p>Diese Veränderung musste nach 3 Monaten bestätigt werden. Die untersuchenden Neurologen wurden in der Anwendung des EDSS geschult.</p> <p>Berichtet werden folgende Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3 Monate anhaltende Veränderung • 6 Monate anhaltende Veränderung <p><u>Zeit bis zur 3 Monate anhaltenden Behinderungsprogression</u> war definiert als die Zeit bis es zu einer Erhöhung des EDSS-Wertes im Vergleich zum Baseline kommt, die für mindestens 3 Monate bestehen bleibt. Diese wird dargestellt als die Zeit in Tagen, die von dem Tag des Behandlungsbeginns bis zum Zeitpunkt der ersten anhaltenden Behinderungsprogression vergeht.</p> <p>Die EMA legte in einer Guideline des Jahres 2015 fest, dass die Bestätigung der Behinderungsprogression nach 6 Monaten zu erfolgen hat (2). Daher wurde dieser Endpunkt post-hoc definiert und analysiert.</p>
a: Der Endpunkt wurde in den Prüfplänen der CLARITY-Studie und der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION identisch operationalisiert.	EDSS: Expanded Disability Status Scale; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; MS: Multiple Sklerose

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

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

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Behinderungsprogression in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

a: Der behandelnde Arzt war nicht verblindet; das behandelnde Pflegepersonal in den Studienzentren/den neuroradiologischen Zentren sowie der Studienarzt zur Beurteilung der Verlaufskontrollen waren verblindet.
ITT: Intention to treat

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der CLARITY-Studie und der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION auf Studienebene ist niedrig.

Zur Kontrolle des Verlaufs der klinischen Krankheitsaktivität und der Behinderungsprogression wurden sowohl Schubfrequenz und Schwere des Krankheitsschubs als auch der neurologische Status dokumentiert. Es wurden zwei unabhängige Ärzte zur Behandlung und Diagnosestellung bzw. für die Verlaufskontrollen eingesetzt. Ein Arzt war für die Behandlung und die Dokumentation der unerwünschten Ereignisse zuständig und besaß Kenntnis über die Gruppenzuteilung. Der Studienarzt, verantwortlich für die neurologischen Untersuchungen, war verblindet, d. h. er hatte keine Kenntnis über die Gruppenzuteilung. Die Kriterien für eine Behinderungsprogression (EDSS) waren a priori im Prüfplan definiert. Zur Sicherung einer konsistenten EDSS-Erhebung erhielten die Studienärzte ein standardisiertes Training. Die Erhebung des Endpunktes Behinderungsprogression wurde somit über die Studienzentren hinweg standardisiert und verblindet durchgeführt. Für die Auswertung der CLARITY-Studie und der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Im Rahmen des Zulassungsverfahrens wurden post-hoc-Analysen für Patienten mit hochaktiver Multipler Sklerose durchgeführt. Studienteilnehmer, die die Studie vorzeitig abbrechen, wurden im Studienbericht transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Zudem wurden keine sonstigen verzerrenden Aspekte identifiziert. Somit ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Behinderungsprogression als niedrig anzusehen.

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

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

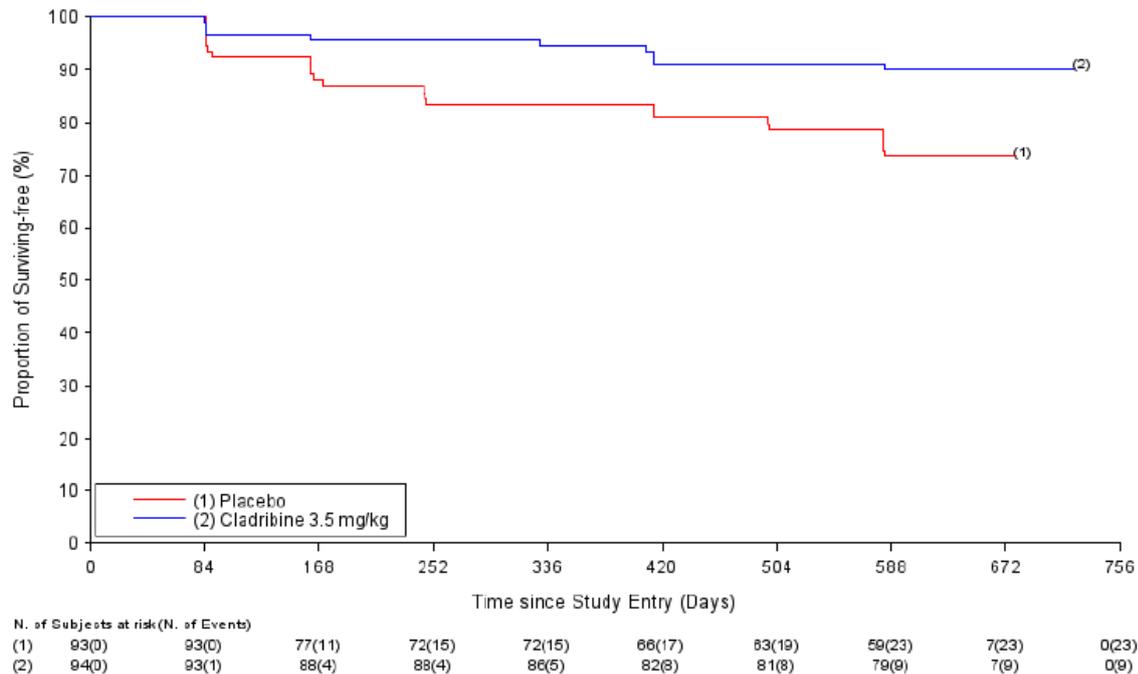
Tabelle 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt Behinderungsprogression mittels EDSS (über 3 Monate bestätigt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei nicht-vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS

Studienarm	Anzahl Teilnehmer ohne Behinderungsprogression (über 3 Monate bestätigt) n (%)	Anzahl Teilnehmer mit Behinderungsprogression (über 3 Monate bestätigt) n (%)	OR ^c (95 %-KI); p-Wert ^d	RR (95 %-KI); p-Wert ^e	RD (95 %-KI); p-Wert ^f	Zeit bis zur Behinderungsprogression 20. Perzentil (Tage)	HR (95 %-KI); p-Wert ^g
CLARITY							
Cladribin (n = 94) ^a	84 (89,4)	10 (10,6)	0,29; (0,13; 0,66); 0,0028	0,38; (0,19; 0,74); 0,0047	-17,32; (-28,37; -6,27); 0,0030	n. e.	0,34; (0,16; 0,74); 0,0065
Placebo (n = 93) ^a	67 (72,0)	26 (28,0)				497	
CLARITY EXT^b							
Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg LLPP (n = 22) ^a	19 (86,4)	3 (13,6)	-	-	-	n. e.	-
<p>Bei der Anzahl der Teilnehmer mit Behinderungsprogression wurden fehlende Daten anhand festgelegter Algorithmen imputiert.</p> <p>a: Anzahl analysierter Studienteilnehmer. b: Die kumulative Dosis von Cladribin-Tabletten betrug über einen Zeitraum von vier Jahren im LLPP-Studienarm 3,5 mg/kg. c: OR basierend auf logistischen Regressions-Modell mit festen Effekten für Behandlungsgruppe und Region. d: p-Wert basierend auf Wald-Chi-Quadrat-Test. e: p-Wert errechnet anhand der Perzentile der Standard-Normalverteilung. f: p-Wert basierend auf Fisher-Exact-Test. g: HR und p-Wert basierend auf Cox-Proportional-Hazard-Modell mit festen Effekten für Behandlungsgruppe und Region.</p> <p>HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; LLPP: Low-Low-Placebo-Placebo; mg: Milligramm; n. b.: Nicht berechenbar; n. e.: Nicht erreicht; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: (11)</p>							

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

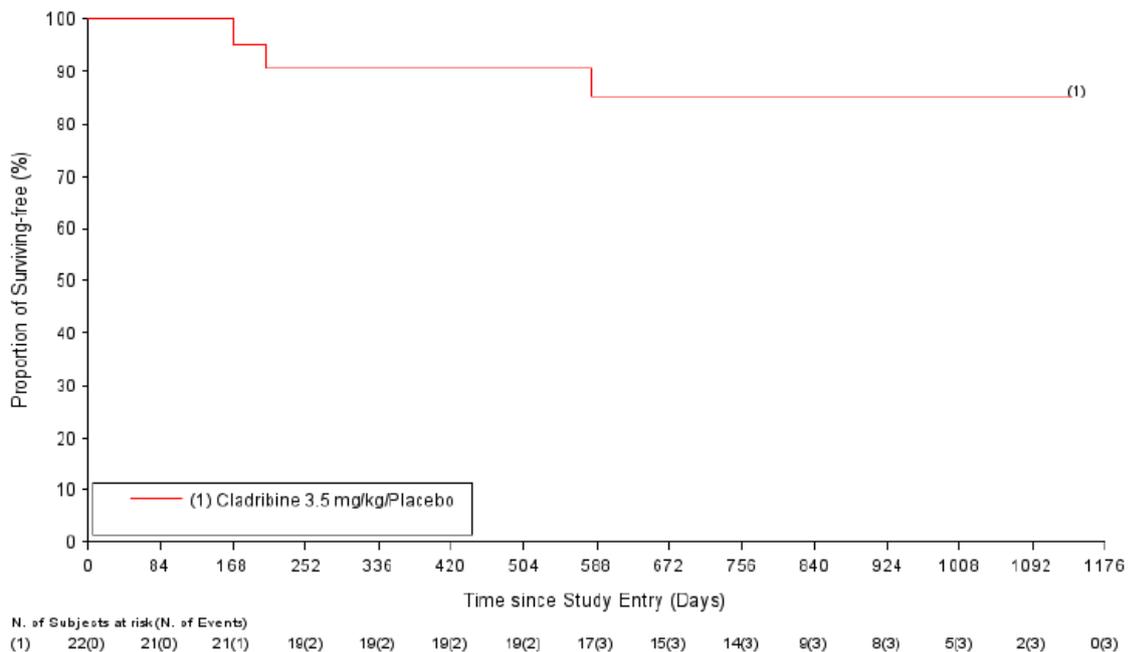
Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt Behinderungsprogression mittels EDSS (über 6 Monate bestätigt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei nicht-vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS

Studienarm	Anzahl Teilnehmer ohne Behinderungsprogression (über 6 Monate bestätigt) n (%)	Anzahl Teilnehmer mit Behinderungsprogression (über 6 Monate bestätigt) n (%)	OR ^c (95 %-KI); p-Wert ^d	RR (95 %-KI); p-Wert ^e	RD (95 %-KI); p-Wert ^f	Zeit bis zur Behinderungsprogression 10. Perzentil (Tage)	HR (95 %-KI); p-Wert ^g
CLARITY							
Cladribin (n = 94) ^a	90 (95,7)	4 (4,3)	0,22; (0,07; 0,69); 0,0096	0,26; (0,09; 0,77); 0,0142	-11,87; (-20,39; -3,36); 0,0079	n. e.	0,26; (0,09; 0,80); 0,0181
Placebo (n = 93) ^a	78 (83,9)	15 (16,1)				245	
CLARITY EXT^b							
Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg LLPP (n = 22) ^a	20 (90,9)	2 (9,1)	-	-	-	582	-
<p>Bei der Anzahl der Teilnehmer mit Behinderungsprogression wurden fehlende Daten anhand festgelegter Algorithmen imputiert.</p> <p>a: Anzahl analysierter Studienteilnehmer. b: Die kumulative Dosis von Cladribin-Tabletten betrug über einen Zeitraum von vier Jahren im LLPP-Studienarm 3,5 mg/kg. c: OR basierend auf logistischen Regressions-Modell mit festen Effekten für Behandlungsgruppe und Region. d: p-Wert basierend auf Wald-Chi-Quadrat-Test. e: p-Wert errechnet anhand der Perzentile der Standard-Normalverteilung. f: p-Wert basierend auf Fisher-Exact-Test. g: HR und p-Wert basierend auf Cox-Proportional-Hazard-Modell mit festen Effekten für Behandlungsgruppe und Region.</p> <p>HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; LLPP: Low-Low-Placebo-Placebo; mg: Milligramm; n. e.: Nicht erreicht; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: (11)</p>							



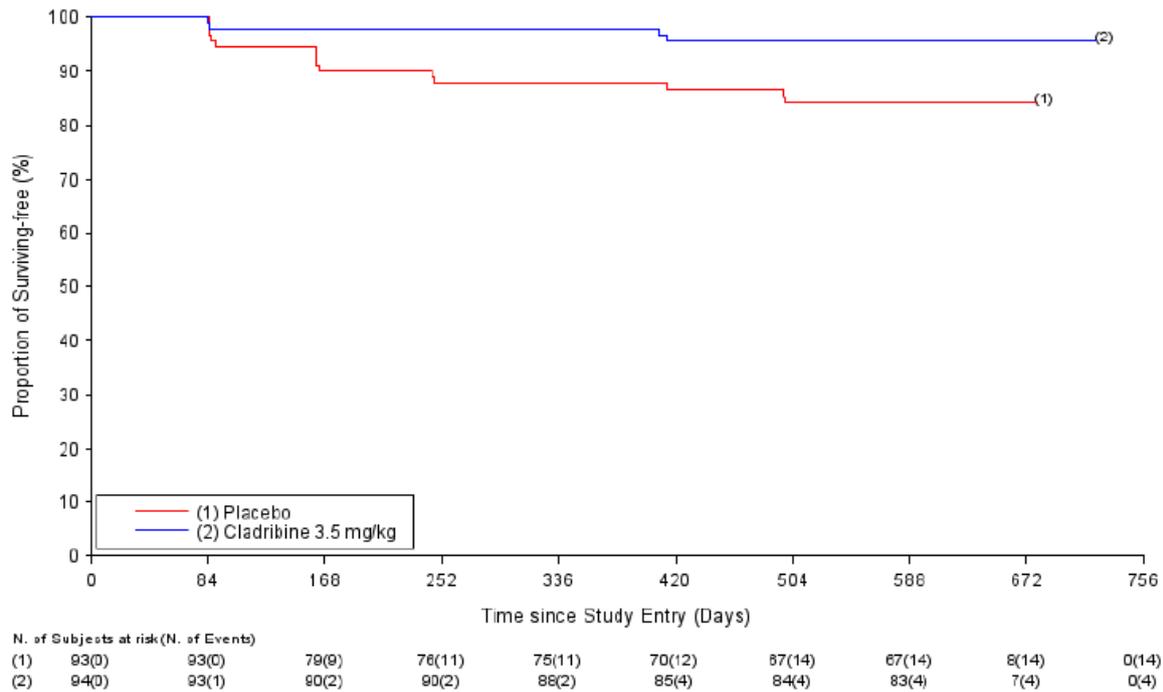
Quelle: (11)

Abbildung 4-10: Zeit bis zur Behinderungsprogression, über 3 Monate bestätigt bei nicht-vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS (CLARITY)



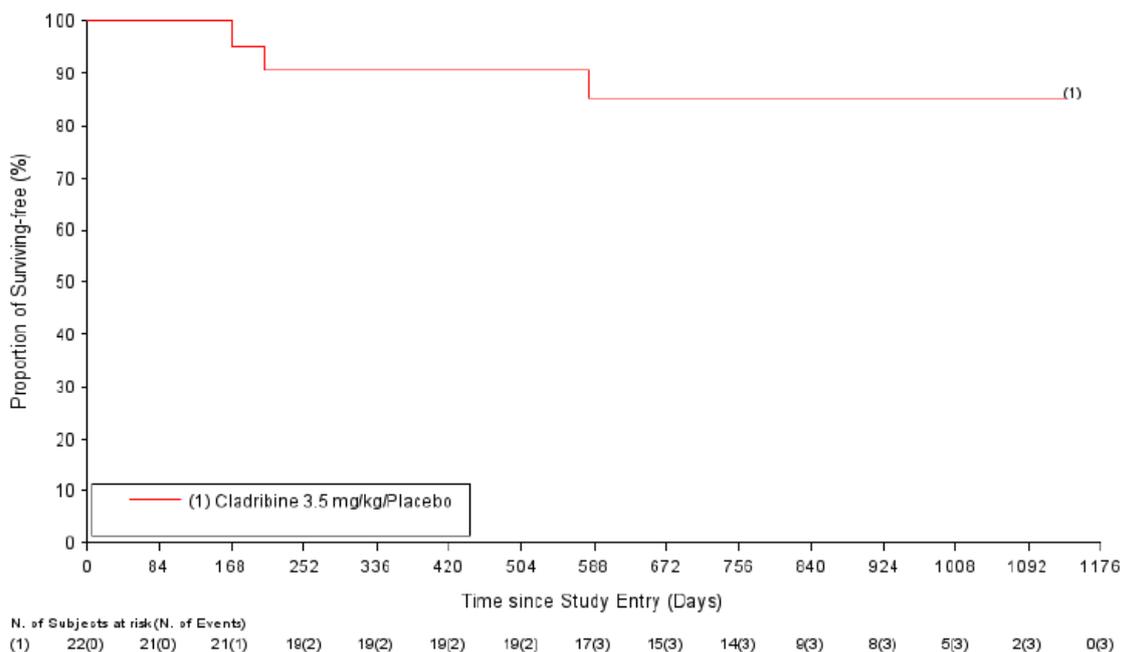
Quelle: (11)

Abbildung 4-11: Zeit bis zur Behinderungsprogression, über 3 Monate bestätigt bei nicht-vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS (Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION)



Quelle: (11)

Abbildung 4-12: Zeit bis zur Behinderungsprogression, über 6 Monate bestätigt bei nicht-vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS (CLARITY)



Quelle: (11)

Abbildung 4-13: Zeit bis zur Behinderungsprogression, über 6 Monate bestätigt bei nicht-vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS (Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION)

In der CLARITY-Studie wurde bezüglich der Behinderungsprogression ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Cladribin-Tabletten beobachtet. Der Anteil nicht-vorbehandelter Teilnehmer mit hochaktiver RRMS, die eine Behinderungsprogression erlitten, war unter Cladribin-Tabletten deutlich niedriger als in der Placebo-Gruppe (über 3 Monate bestätigt: 10,6 vs. 28,0 % bzw. über 6 Monate bestätigt: 4,3 vs. 16,1 %). Die Wahrscheinlichkeit eine Behinderungsprogression zu erfahren wurde durch Cladribin-Tabletten statistisch signifikant um 62 % (über 3 Monate bestätigt) bzw. 74 % (über 6 Monate bestätigt) reduziert (p-Wert = 0,0047 bzw. 0,0142) [RR (95 %-KI): 0,38 (0,19; 0,74) bzw. 0,26 (0,09; 0,77)]. Zudem war die Zeit bis zur Behinderungsprogression im Cladribin-Tabletten-Arm im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant verlängert (über 3 Monate bestätigt (20. Perzentil) nicht erreicht. vs. 497 Tage bzw. über 6 Monate bestätigt (10. Perzentil) nicht erreicht vs. 245 Tage).

In der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION hatten 86,4 bzw. 90,9 % der Teilnehmer in Jahr 3 und 4 keine EDSS-Erhöhung (über 3 bzw. 6 Monate bestätigt), nachdem sie ausschließlich in Jahr 1 und 2 mit Cladribin-Tabletten behandelt wurden.

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

Bei der CLARITY EXTENSION-Studie handelt es sich um die Verlängerungsstudie der CLARITY-Studie. Nach Abschluss der CLARITY-Studie wurde Studienteilnehmern, die alle Studienvisiten über 96 Wochen absolviert hatten, die Teilnahme an der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION angeboten. Bei Aufnahme in die Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION wurden die Studienteilnehmer der CLARITY-Studie re-randomisiert. Eine meta-analytische Zusammenfassung der Daten aus der CLARITY-Studie und der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION ist aus diesem Grund nicht möglich.

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

4.3.1.3.1.2.3 MRT-Parameter – RCT

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

Tabelle 4-25: Operationalisierung von MRT-Parameter bei nicht-vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS

Studie	Operationalisierung
CLARITY/ CLARITY EXT ^a	<p>Zur Untersuchung der Krankheitsaktivität wurden MRT-Parameter erhoben. Die MRT-Untersuchung wurde nach einem standardisierten Protokoll zur Pre-Study Evaluation in Woche 24, 48 und 96 durchgeführt. Die Auswertungen erfolgten zentral durch ein verblindetes Zentrum. Fehlende Daten wurden anhand festgelegter Algorithmen imputiert.</p> <p>Berichtet werden Ergebnisse zu folgenden MRT-Parametern:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl Gd+T1-Läsionen <ul style="list-style-type: none"> ○ Zur Baseline ○ Neu aufgetreten bis zur Woche 96 • Anzahl hypointenser T1-Läsionen <ul style="list-style-type: none"> ○ Zur Baseline ○ Neu aufgetreten bis zur Woche 96 • Anzahl T2-Läsionen <ul style="list-style-type: none"> ○ Zur Baseline ○ Aktive T2-Läsionen, definiert als neue oder sich vergrößernde Läsionen bis zur Woche 96 • Anzahl CU-Läsionen bis zur Woche 96, definiert als <ul style="list-style-type: none"> ○ Neue Gd+T1-Läsionen oder ○ Neue oder sich vergrößernde T2-Läsionen oder ○ Neue Gd+T1- und neue oder sich vergrößernde T2-Läsionen, ohne Doppelzählung • Hirnatrophie^b <p>Die Anzahl der Läsionen wird angegeben als Läsionen pro Teilnehmer pro Scan.</p>
<p>a: Der Endpunkt wurde in den Prüfplänen der CLARITY-Studie und der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION identisch operationalisiert.</p> <p>b: nur in der CLARITY-Studie erhoben.</p> <p>CU: Combined Unique; Gd+: Gadolinium-anreichernd; MRT: Magnetresonanztomographie</p>	

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

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

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt MRT-Parameter in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

a: Der Studienarzt zur Beurteilung der Verlaufskontrollen sowie das behandelnde Pflegepersonal in den Studienzentren/den neuroradiologischen Zentren waren verblindet, der behandelnde Arzt jedoch nicht.
ITT: Intention to treat

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial von CLARITY und der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION auf Studienebene ist niedrig.

Die Erhebung und Auswertung der MRT-Parameter erfolgte zentralisiert durch ein verblindetes Neurologie-Zentrum. Für die Auswertung der CLARITY-Studie und der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Im Rahmen des Zulassungsverfahrens wurden post-hoc-Analysen für Patienten mit hochaktiver Multipler Sklerose durchgeführt. Studienteilnehmer, die die Studie vorzeitig abbrachen, wurden im Studienbericht transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden zudem keine sonstigen verzerrenden Aspekte identifiziert. Somit ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt MRT-Parameter als niedrig anzusehen.

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

Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt Gd+T1-Läsionen (Teilnehmer mit neuen Gd+ T1-Läsionen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei nicht-vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS

Studienarm	Anzahl Teilnehmer ohne neue Gd+T1-Läsionen bis zur Woche 96 n (%)	Anzahl Teilnehmer mit neuen Gd+T1-Läsionen zur Woche 96 n (%)	OR ^c (95 %-KI); p-Wert ^d	RR (95 %-KI); p-Wert ^e	RD (95 %-KI); p-Wert ^f
CLARITY					
Cladribin-Tabletten (n = 94) ^a	79 (84,0)	15 (16,0)	8,34 (4,17; 16,66); < 0,0001	2,17 (1,66; 2,85); < 0,0001	45,33 (32,97; 57,69); < 0,0001
Placebo (n = 93) ^a	36 (38,7)	57 (61,3)			
CLARITY EXT^b					
Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg LLPP (n = 22) ^{a, g}	16 (72,7)	3 (13,6)	-	-	-
<p>Bei der Anzahl der Teilnehmer mit neuen Gd+T1-Läsionen wurden fehlende Daten anhand festgelegter Algorithmen imputiert.</p> <p>a: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population. b: Die kumulative Dosis von Cladribin-Tabletten betrug über einen Zeitraum von vier Jahren im LLPP-Studienarm 3,5 mg/kg. c: OR basierend auf logistischen Regressions-Modell mit festen Effekten für Behandlungsgruppe d: p-Wert basierend auf Wald-Chi-Quadrat-Test. e: p-Wert errechnet anhand der Perzentile der Standard-Normalverteilung. f: p-Wert basierend auf Fisher-Exact-Test. g: Bei drei Studienteilnehmern war der Status unbekannt.</p> <p>Gd+: Gadolinium-anreichernd; ITT: Intention to treat; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; LLPP: Low-Low-Placebo-Placebo; mg: Milligramm; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: (11)</p>					

Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt Gd+ T1-Läsionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei nicht-vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS

Studienarm	Anzahl Gd+T1-Läsionen zur Baseline, MW (\pm STD)	Anzahl neuer Gd+T1-Läsionen bis zur Woche 96 pro Teilnehmer pro Scan, MW (\pm STD) ^d	Differenz Cladribin-Tabletten vs. Placebo (95 %-KI); p-Wert ^c	Standardisierte Differenz der Behandlungen (95 %-KI)
CLARITY				
Cladribin-Tabletten (n = 94) ^a	1,35 (3,93)	0,13 (0,40)	-1,09 (-1,52; -0,67); < 0,0001	-0,71 (-0,98; -0,43)
Placebo (n = 93) ^a	1,17 (3,34)	1,21 (2,18)		
CLARITY EXT^b				
Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg LLPP (n = 22) ^a	0,15 (0,49)	0,32 (1,04)	-	-
<p>Fehlende Daten wurden anhand festgelegter Algorithmen imputiert.</p> <p>a: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population.</p> <p>b: Die kumulative Dosis von Cladribin-Tabletten betrug über einen Zeitraum von vier Jahren im LLPP-Studienarm 3,5 mg/kg.</p> <p>c: Punktschätzer (SE), 95 %-KI und p-Werte basierend auf einem ANCOVA-Modell mit festen Effekten für Behandlungsgruppe und Region und Gd+T1-Läsionen zur Baseline als Covariate.</p> <p>d: Alle Studienteilnehmer der CLARITY-Studie bzw. 90,9 % der LLPP-Gruppe hatten einen post-Baseline-Wert.</p> <p>Bzw.: Beziehungsweise; Gd+: Gadolinium-anreichernd; ITT: Intention to treat; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; LLPP: Low-Low-Placebo-Placebo; mg: Milligramm; MW: Mittelwert; STD: Standardabweichung</p> <p>Quelle: (11)</p>				

Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt hypointense T1-Läsionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei nicht-vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS

Studienarm	Anzahl hypointensere T1-Läsionen zur Baseline, MW (\pm STD)	Anzahl neuer hypointensere T1-Läsionen bis zur Woche 96 pro Teilnehmer pro Scan, MW (\pm STD) ^d	Differenz Cladribin-Tabletten vs. Placebo (95 %-KI); p-Wert ^e	Standardisierte Differenz der Behandlungen (95 %-KI)
CLARITY				
Cladribin-Tabletten (n = 94) ^a	6,94 (8,42)	0,14 (0,32)	-0,58 (-0,82; -0,35); < 0,0001	-0,70 (-0,98; -0,42)
Placebo (n = 93) ^a	6,46 (7,40)	0,71 (1,19)		
CLARITY EXT^b				
Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg LLPP (n = 22) ^a	11,85 (11,74)	0,96 (3,28)	-	-
Fehlende Daten wurden anhand festgelegter Algorithmen imputiert.				
a: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population.				
b: Die kumulative Dosis von Cladribin-Tabletten betrug über einen Zeitraum von vier Jahren im LLPP-Studienarm 3,5 mg/kg.				
c: Punktschätzer (SE), 95 %-KI und p-Werte basierend auf einem ANCOVA-Modell mit festen Effekten für Behandlungsgruppe und Region und hypointensere T1-Läsionen zur Baseline als Covariate.				
d: Alle Studienteilnehmer der CLARITY-Studie bzw. 90,9 % der LLPP-Gruppe hatten einen post-Baseline-Wert.				
Bzw.: Beziehungsweise; ITT: Intention to treat; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; LLPP: Low-Low-Placebo-Placebo; mg: Milligramm; MW: Mittelwert; STD: Standardabweichung				
Quelle: (11)				

Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt aktive T2-Läsionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei nicht-vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS

Studienarm	Anzahl aktiver T2-Läsionen zur Baseline, MW (\pm STD)	Anzahl neuer aktiver T2-Läsionen bis zur Woche 96 pro Teilnehmer pro Scan, MW (\pm STD) ^d	Differenz Cladribin-Tabletten vs. Placebo (95 %-KI); p-Wert ^c	Standardisierte Differenz der Behandlungen (95 %-KI)
CLARITY				
Cladribin-Tabletten (n = 94) ^a	24,50 (16,51)	0,39 (0,72)	-1,38 (-1,88; -0,88); < 0,0001	-0,79 (-1,08; -0,51)
Placebo (n = 93) ^a	28,29 (20,68)	1,87 (2,47)		
CLARITY EXT^b				
Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg LLPP (n = 22) ^a	26,50 (16,87)	0,78 (1,67)	-	-
Fehlende Daten wurden anhand festgelegter Algorithmen imputiert. a: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population. b: Die kumulative Dosis von Cladribin-Tabletten betrug über einen Zeitraum von vier Jahren im LLPP-Studienarm 3,5 mg/kg. c: Punktschätzer (SE), 95 %-KI und p-Werte basierend auf einem ANCOVA-Modell mit festen Effekten für Behandlungsgruppe und Region und T2-Läsionen zur Baseline als Covariate. d: Alle Studienteilnehmer der CLARITY-Studie bzw. 81,8 % der LLPP-Gruppe hatten einen post-Baseline-Wert. Bzw.: Beziehungsweise; ITT: Intention to treat; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; LLPP: Low-Low-Placebo-Placebo; mg: Milligramm; MW: Mittelwert; STD: Standardabweichung Quelle: (11)				

Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt CU-Läsionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei nicht-vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS

Studienarm	Anzahl CU-Läsionen bis zur Woche 96 pro Teilnehmer pro Scan, MW (\pm STD) ^{c, d}	Differenz Cladribin-Tabletten vs. Placebo (95 %-KI); p-Wert ^e	Standardisierte Differenz der Behandlungen (95 %-KI)
CLARITY			
Cladribin-Tabletten (n = 94) ^a	0,43 (0,79)	-1,85 (-2,46; -1,23); < 0,0001	-0,86 (-1,14; -0,57)
Placebo (n = 93) ^a	2,27 (2,99)		

Studienarm	Anzahl CU-Läsionen bis zur Woche 96 pro Teilnehmer pro Scan, MW (\pm STD) ^{c, d}	Differenz Cladribin-Tabletten vs. Placebo (95 %-KI); p-Wert ^e	Standardisierte Differenz der Behandlungen (95 %-KI)
CLARITY EXT^b			
Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg LLPP (n = 22) ^a	2,41 (7,60)	-	-
<p>Fehlende Daten wurden anhand festgelegter Algorithmen imputiert.</p> <p>a: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population.</p> <p>b: Die kumulative Dosis von Cladribin-Tabletten betrug über einen Zeitraum von vier Jahren im LLPP-Studienarm 3,5 mg/kg.</p> <p>c: Für CU-Läsionen gibt es per Definition keine Werte zur Baseline.</p> <p>d: Alle Studienteilnehmer der CLARITY-Studie bzw. 90,9 % der LLPP-Gruppe hatten einen post-Baseline-Wert.</p> <p>e: Punktschätzer, 95 %-KI und p-Werte basierend auf einem ANCOVA-Modell mit festen Effekten für Behandlungsgruppe und Region und Gd+T1-Läsionen zur Baseline als Covariate.</p> <p>Bzw.: Beziehungsweise; CU: Combined unique; Gd+: Gadolinium-anreichernd; ITT: Intention to treat; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; LLPP: Low-Low-Placebo-Placebo; mg: Milligramm; MW: Mittelwert; STD: Standardabweichung</p> <p>Quelle: (11)</p>			

Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt Hirnatrophie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei nicht-vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS

Studienarm	Hirnvolumen zur Baseline, MW (\pm STD) ^b	Veränderung zur Baseline LS Mean (SE) ^d	Differenz Cladribin-Tabletten vs. Placebo; (95 %-KI); p-Wert ^c	Standardisierte Differenz der Behandlungen (95 %-KI)
CLARITY				
Cladribin-Tabletten (n = 94) ^a	1.557,86 (141,45)	-1,06 (0,17)	0,23 (-0,17; 0,63); 0,2557	0,18 (-0,13; 0,50)
Placebo (n = 93) ^a	1.542,29 (143,66)	-1,29 (0,18)		
<p>a: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population.</p> <p>b: 92,6 % der Studienteilnehmer des Cladribin-Tabletten-Arms und 90,3 % der Studienteilnehmer des Placebo-Arms hatten einen Wert zur Baseline.</p> <p>c: Punktschätzer (SE), 95 %-KI und p-Werte basierend auf einem ANCOVA-Modell mit festen Effekten für Behandlungsgruppe und Region und Hirnvolumen zur Baseline als Covariate.</p> <p>d: 78,7 % der Studienteilnehmer des Cladribin-Tabletten-Arms und 75,3 % der Studienteilnehmer des Placebo-Arms hatten einen Baseline und einen Post-Baseline-Wert.</p> <p>ITT: Intention to treat; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; mg: Milligramm; MW: Mittelwert; SE: Standardfehler; STD: Standardabweichung</p> <p>Quelle: (11)</p>				

Die Behandlung mit Cladribin-Tabletten zeigte in der relevanten Subpopulation der nicht-vorbehandelten RRMS-Patienten mit einer hochaktiven Erkrankung statistisch signifikante Vorteile für die MRT-Parameter in der CLARITY-Studie. Der Anteil Studienteilnehmer, bei denen keine neuen Gd+T1-Läsionen beobachtet wurden, war im Cladribin-Tabletten-Arm mehr als doppelt so hoch wie unter Placebo (84,0 vs. 38,7 %). Unter Therapie mit Cladribin-Tabletten war die Anzahl neu auftretender Gd+T1-Läsionen und hypointenser T1-Läsionen im Vergleich zum Placebo-Arm statistisch signifikant reduziert [Cladribin-Tabletten: 0,13 (0,40) vs. Placebo: 1,21 (2,18) bzw. Cladribin-Tabletten: 0,14 (0,32) vs. Placebo: 0,71 (1,19)] [Differenz (95 %-KI): -1,09 (-1,52; -0,67); p-Wert < 0,0001 bzw. -0,58 (-0,82; -0,35); p-Wert < 0,0001]. Ebenso reduzierten Cladribin-Tabletten die Anzahl aktiver T2-Läsionen sowie die Anzahl der CU-Läsionen im Vergleich zum Placebo-Arm statistisch signifikant [Cladribin-Tabletten: 0,39 (0,72) vs. Placebo: 1,87 (2,47) bzw. Cladribin-Tabletten: 0,43 (0,79) vs. Placebo: 2,27 (2,99)] [Differenz (95 %-KI): -1,38 (-1,88; -0,88); p-Wert < 0,0001 bzw. -1,85 (-2,46; -1,23); p-Wert < 0,0001]. Für den Endpunkt Hirnatrophie zeigte sich ein numerischer Trend zugunsten Cladribin-Tabletten [Differenz (95 %-KI): 0,23 (-0,17; 0,63); p-Wert = 0,2557].

Im LLPP-Arm der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION, ohne aktive Therapie mit Cladribin-Tabletten, betrug die Anzahl neuer Gd+T1-Läsionen und hypointenser T1-Läsionen 0,32 bzw. 0,96. 72,7 % der Teilnehmer der Verlängerungsstudie CLARITY Extension hatten, ohne weitere Therapie im Jahr 3 und 4, keine neuen Gd+T1-Läsionen. Die Anzahl neuer aktiver T2-Läsionen bzw. CU-Läsionen betrug 0,78 bzw. 2,41.

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

Bei der CLARITY EXTENSION-Studie handelt es sich um die Verlängerungsstudie der CLARITY-Studie. Nach Abschluss der CLARITY-Studie wurde Studienteilnehmern, die alle Studienvisiten über 96 Wochen absolviert hatten, die Teilnahme an der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION angeboten. Bei Aufnahme in die Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION wurden die Studienteilnehmer der CLARITY-Studie re-randomisiert. Eine meta-analytische Zusammenfassung der Daten aus der CLARITY-Studie und der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION ist aus diesem Grund nicht möglich.

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

4.3.1.3.1.2.4 Symptomatik (EQ-5D-3L VAS) – RCT

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

Tabelle 4-33: Operationalisierung von Symptomatik (EQ-5D-3L VAS)

Studie	Operationalisierung
CLARITY/ CLARITY EXT ^a	<p>Die Bewertung der Symptomatik erfolgte anhand der VAS des krankheitsübergreifenden, validierten Fragebogens EQ-5D (33).</p> <p>Der EQ 5D ist ein standardisierter, krankheitsübergreifender Fragebogen zur Messung der Lebensqualität und besteht aus zwei Teilen. Der erste Teil umfasst fünf Fragen zu unterschiedlichen Aspekten der Lebensqualität. Im zweiten Teil beurteilen die Befragten ihren Gesundheitszustand anhand einer visuellen Analogskala (EQ 5D VAS).</p> <p>Der Fragebogen wird im Rahmen der Visiten an Tag 1 sowie zu Woche 24, 48, 72 und 96 von den Teilnehmern selbst ausgefüllt.</p> <p>Im Rahmen der CLARITY-Studie wurde die Symptomatik zusätzlich in Woche 13 bewertet.</p> <p><u>EQ-5D-3L VAS:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Visuelle Analogskala (VAS): 0 bis 100 (schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand bis bester vorstellbarer Gesundheitszustand) <p><u>Mittelwertdifferenzen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Analysen ohne Zeitinteraktion mit Angabe der standardisierten Mittelwertdifferenzen
<p>a: Der Endpunkt wurde in den Prüfplänen der CLARITY-Studie und der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION identisch operationalisiert.</p> <p>EQ: EuroQol; VAS: Visuelle Analogskala</p>	

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

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

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Symptomatik (EQ-5D-3L VAS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CLARITY	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
CLARITY EXT	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der CLARITY-Studie und der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION auf Studienebene ist niedrig.

Bei CLARITY handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, placebo-kontrollierte Phase III-Studie. Weder das behandelnde Personal noch die Studienteilnehmer wurden über die Gruppenzuteilung informiert. Die Einschätzung der Lebensqualität mittels EQ-5D-3L erfolgte durch die verblindeten Teilnehmer selbst. Die Auswertung basierte bei der CLARITY-Studie und der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION auf dem ITT-Prinzip, welches adäquat umgesetzt wurde. Im Rahmen des Zulassungsverfahrens wurden post-hoc-Analysen für Patienten mit hochaktiver Multipler Sklerose durchgeführt. Studienteilnehmer, die die Studie vorzeitig abbrachen, wurden im Studienbericht transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Aufgrund der Rücklaufquote von 60,6 % im Cladribin-Tabletten-Arm und bei 41,9 % im Placebo-Arm zur Woche 96 kann eine Verzerrung der Ergebnisse der CLARITY-Studie nicht ausgeschlossen werden. Für die Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION wurden keine sonstigen verzerrenden Aspekte identifiziert. Somit ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Symptomatik (EQ-5D-3L VAS) als niedrig anzusehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik (EQ-5D-3L VAS) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-35: Compliance für den Endpunkt EQ-5D-3L (VAS und Einzeldimensionen/Summenscore) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei nicht-vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS

	Studienarm	EQ-5D-3L VAS und Einzeldimensionen/Summenscore		
		Erwartet n (%) ^a	Erhalten n (%)	p-Wert
CLARITY				
Baseline	Cladribin	94 (100,0)	50 (53,2)	0,0163
	Placebo	93 (100,0)	34 (36,6)	
Woche 96	Cladribin	94 (100,0)	57 (60,6)	0,0084
	Placebo	93 (100,0)	39 (41,9)	
CLARITY EXT				
Baseline	Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg LLPP	22 (100,0)	20 (90,9)	-
Woche 96	Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg LLPP	22 (100,0)	20 (90,9)	-

	Studienarm	EQ-5D-3L VAS und Einzeldimensionen/Summenscore		
		Erwartet n (%) ^a	Erhalten n (%)	p-Wert
a: Laut Studienprotokoll war die Zustellung der Fragebögen an alle Studienteilnehmer vorgesehen. Da die tatsächliche Ausgabe der Fragebögen im CRF nicht dokumentiert wurde, ist die Zahl der erwarteten Fragebögen möglicherweise überschätzt.				
CRF: Case Report Form; kg: Kilogramm; LLPP: Low-Low-Placebo-Placebo; mg: Milligramm; VAS: Visuelle Analogskala				
Quelle: (11)				

Mittlere Veränderung zur Baseline

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik gemessen an der mittleren Veränderung der Visuellen Analogskala gemessen zur Baseline (EQ-5D-3L VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei nicht-vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS

Studienarm	Wert zur Baseline, MW (± STD)	Wert zur Woche 96 MW (± STD)	Veränderung zur Baseline LS Mean (SE) ^c	Differenz Cladribin-Tabletten vs. Placebo; (95 %-KI); p-Wert ^c	Standardisierte Differenz der Behandlungen (95 %-KI)
CLARITY					
Visuelle Analogskala					
Cladribin-Tabletten (n = 50) ^a	70,20 (16,46)	75,26 (18,85)	3,19 (4,02)	7,57 (0,21; 14,94); 0,0441	0,47 (0,01; 0,92)
Placebo (n = 34) ^a	68,42 (17,61)	68,44 (17,93)	-4,38 (4,53)		
CLARITY EXT^b					
Visuelle Analogskala					
Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg LLPP (n = 19) ^a	69,16 (15,50)	67,84 (18,76)	-0,19 (3,92)	-	-
a: Anzahl analysierter Studienteilnehmer (Woche 96: LOCF). Es wurden Studienteilnehmer berücksichtigt, für die ein Baseline-Wert und mindestens ein Post-Baseline-Wert verfügbar waren.					
b: Die kumulative Dosis von Cladribin-Tabletten betrug über einen Zeitraum von vier Jahren im LLPP-Studienarm 3,5 mg/kg.					
c: Punktschätzer (SE), 95 %-KI und p-Werte basierend auf einem ANCOVA-Modell mit festen Effekten für Behandlungsgruppe und Region und EQ-5D Score als Covariate.					
kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; LLPP: Low-Low-Placebo-Placebo; LOCF: Last observation carried forward; LS: Least Square; mg: Milligramm; MW: Mittelwert; SE: Standardfehler; STD: Standardabweichung					
Quelle: (11)					

Für die Subpopulation der nicht-vorbehandelten RRMS-Patienten mit einer hochaktiven Erkrankung zeigte sich bei der Visuellen Analogskala in der CLARITY-Studie ein statistisch signifikanter Vorteil für den Interventionsarm. Die Einschätzung der Studienteilnehmer bezüglich ihres Gesundheitszustandes verbesserte sich im Cladribin-Tabletten-Arm von im Mittel 70,20 auf 75,26 Punkte. Im Kontrollarm blieb die Einschätzung im Studienverlauf etwa gleich (Baseline: 68,42; Woche 96: 68,44 Punkte). Die mittlere Differenz der Veränderung zur Baseline betrug zu Woche 96 7,57 Punkte zugunsten der Cladribin-Tabletten und war statistisch signifikant (p-Wert = 0,0441).

Im LLPP-Arm der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION blieb die Einschätzung des Gesundheitszustandes von Studienbeginn bis Woche 96 auch ohne weitere Therapie nahezu gleich (69,16 vs. 67,84 Punkte).

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

Bei der CLARITY EXTENSION-Studie handelt es sich um die Verlängerungsstudie der CLARITY-Studie. Nach Abschluss der CLARITY-Studie wurde Studienteilnehmern, die alle Studienvisiten über 96 Wochen absolviert hatten, die Teilnahme an der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION angeboten. Bei Aufnahme in die Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION wurden die Studienteilnehmer der CLARITY-Studie re-randomisiert. Eine meta-analytische Zusammenfassung der Daten aus der CLARITY-Studie und der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION ist aus diesem Grund nicht möglich.

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

4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

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

Tabelle 4-37: Operationalisierung von Lebensqualität anhand von EQ-5D-3L – Einzeldimensionen und Summenscore

Studie	Operationalisierung
CLARITY/ CLARITY EXT ^a	<p>Die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte anhand des standardisierten European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D)-Fragebogens (33).</p> <p>Der EQ-5D-3L besteht neben der VAS aus einem weiteren Teil, der fünf Fragen zu unterschiedlichen Aspekten der Lebensqualität (Mobilität, Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen, Angst/Niedergeschlagenheit) mit je drei Antwortmöglichkeiten (keine Probleme, einige Probleme und extreme Probleme) umfasst. Hieraus ergeben sich 243 mögliche Gesundheitszustände. Diese werden auf Grundlage standardisierter Auswertungsalgorithmen in einen Indexwert umgewandelt.</p> <p>Der Fragebogen wird im Rahmen der Visiten an Tag 1 sowie zu Woche 24, 48, 72 und 96 von den Teilnehmern selbst ausgefüllt.</p> <p>Im Rahmen der CLARITY-Studie wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität zusätzlich in Woche 13 bewertet.</p> <p><u>Summen-Score (Utility Score Index):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Berechnung eines Utility Index Scores mit EU-Populationsgewichten basierend auf folgenden fünf Dimensionen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Mobilität ○ Selbstversorgung ○ Allgemeine Tätigkeiten ○ Schmerz ○ Angst/Depression • Utility Score Index: 0 bis 1 (schlechtester Gesundheitszustand bis bestmöglicher Gesundheitszustand) <p><u>Minimal Clinically Important Difference (MCID)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Verbesserung/Verschlechterung um $\geq 0,05$ Punkte zu jedem post-Baseline Assessment (40) <p><u>Mittelwertdifferenzen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Analysen ohne Zeitinteraktion mit Angabe der standardisierten Mittelwertdifferenzen
<p>a: Der Endpunkt wurde in den Prüfplänen der CLARITY-Studie und der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION identisch operationalisiert.</p> <p>EQ: EuroQol; EU: Europäische Union; MCID: Minimal Clinically Important Difference; VAS: Visuelle Analogskala</p>	

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

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

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EQ-5D-3L in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CLARITY	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
CLARITY EXT	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der CLARITY-Studie und der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION auf Studienebene ist niedrig.

CLARITY ist eine doppelblinde, randomisierte, placebo-kontrollierte Phase III-Studie. Weder das behandelnde Personal noch die Studienteilnehmer wurden über die Gruppenzuteilung informiert. Die Einschätzung der Lebensqualität mittels EQ-5D-3L erfolgte durch die verblindeten Teilnehmer selbst. Die Auswertung basierte bei der CLARITY-Studie und der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION auf dem ITT-Prinzip, welches adäquat umgesetzt wurde. Im Rahmen des Zulassungsverfahrens wurden post-hoc-Analysen für Patienten mit hochaktiver Multipler Sklerose durchgeführt. Studienteilnehmer, die die Studie vorzeitig abbrachen, wurden im Studienbericht transparent und nachvollziehbar dargestellt. Aufgrund der Rücklaufquote von 60,6 % im Cladribin-Tabletten-Arm und bei 41,9 % im Placebo-Arm zur Woche 96 kann eine Verzerrung der Ergebnisse der CLARITY-Studie nicht ausgeschlossen werden. Für die Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION wurden keine sonstigen verzerrenden Aspekte identifiziert. Somit ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EQ-5D-3L als niedrig anzusehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D-3L für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Beschreibung der Compliance für den EQ-5D-3L erfolgte in Tabelle 4-35.

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

Minimal Clinically Important Difference (MCID)

Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt klinisch relevante Änderung in der Lebensqualität (EQ-5D-3L – Summenscore) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei nicht-vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS

Studienarm	Anzahl analysierter Teilnehmer n (%) ^e	Verbesserung				Anzahl analysierter Teilnehmer n (%) ^e	Verschlechterung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^{b,c}	Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung 10. Perzentil (Tage)	HR (95 %-KI); p-Wert ^d		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung 10. Perzentil (Tage)	HR (95 %-KI); p-Wert ^d
CLARITY										
Utility Index Score (EU)										
Cladribin-Tabletten (n = 94)	50 (53,2)	23 (46,0)	1,09 (0,45; 2,65); 0,8502	169	1,68 (0,87; 3,23); 0,1197	50 (53,2)	24 (48,0)	0,99 (0,41; 2,38); 0,9735	330	1,41 (0,76; 2,64); 0,2771
Placebo (n = 93)	34 (36,6)	15 (44,1)	1,04 (0,64; 1,69); 0,8654	337		34 (36,6)	17 (50,0)	0,96 (0,62; 1,50); 0,8567	169	
			1,88 (-19,78; 23,55); 1,0000					-2,00 (-23,78; 19,78); 1,0000		

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

Studienarm	Anzahl analysierter Teilnehmer n (%) ^e	Verbesserung				Anzahl analysierter Teilnehmer n (%) ^e	Verschlechterung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^{b,c}	Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung 10. Perzentil (Tage)	HR (95 %-KI); p-Wert ^d		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung 10. Perzentil (Tage)	HR (95 %-KI); p-Wert ^d
CLARITY EXT^a										
Utility Index Score (EU)										
Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg LLPP (n = 22)	19 (86,4)	12 (63,2)	-	169	-	19 (86,4)	11 (57,9)	-	169	-
<p>a: Die kumulative Dosis von Cladribin-Tabletten betrug über einen Zeitraum von vier Jahren im LLPP-Studienarm 3,5 mg/kg.</p> <p>b: OR basierend auf logistischen Regressions-Modell mit festen Effekten für Behandlungsgruppe und Region.</p> <p>c: p-Wert basierend auf Wald-Chi-Quadrat-Test (OR), basierend auf Fisher-Exact-Test (RD) bzw. errechnet anhand der Perzentile der Standard-Normalverteilung (RR).</p> <p>d: HR und p-Wert basierend auf Cox-Proportional-Hazard-Modell mit festen Effekten für Behandlungsgruppe und Region.</p> <p>e: Es wurden Studienteilnehmer berücksichtigt, die diesen Teil des Fragebogens ausgefüllt hatten.</p> <p>EU: Europäische Union; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; LLPP: Low-Low-Placebo-Placebo; mg: Milligramm; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: (11)</p>										

Bezogen auf die Anzahl der Studienteilnehmer mit klinisch relevanter Änderung in der Lebensqualität, gemessen mittels EQ-5D-3L, zeigte sich in der CLARITY-Studie kein signifikanter Unterschied zwischen der Therapie mit Cladribin-Tabletten gegenüber Placebo. Die Wahrscheinlichkeit, eine klinisch relevante Verbesserung um mindestens 0,05 Punkte zu erreichen, war im Interventionsarm vergleichbar mit dem Kontrollarm [RR (95 %-KI): 1,04 (0,64; 1,69); p-Wert = 0,8654]. Auch die Wahrscheinlichkeit, eine klinisch relevante Verschlechterung um mindestens 0,05 Punkte zu erleiden, war zwischen den Armen vergleichbar [RR (95 %-KI): 0,96 (0,62; 1,50); p-Wert = 0,8567].

Bei der Zeit bis zum Eintritt einer klinisch relevanten Veränderung wurden numerische Vorteile zugunsten Cladribin-Tabletten beobachtet. Klinisch relevante Verbesserungen traten bei Teilnehmern des Cladribin-Tabletten-Arms rascher auf als im Placebo-Arm (169 vs. 337 Tage) [HR (95 %-KI): 1,68 (0,87; 3,23); p-Wert = 0,1197]. Zudem war die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung unter Cladribin-Behandlung im Vergleich zu Placebo länger (330 vs. 169 Tage) [HR (95 %-KI): 1,41 (0,76; 2,64); p-Wert = 0,2771].

Im LLPP-Arm der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION mit einer aktiven Therapie nur in den ersten zwei Behandlungsjahren wurde bei jeweils zwölf der 19 analysierten Teilnehmer eine klinisch relevante Verbesserung und bei elf der 19 Teilnehmer eine klinisch relevante Verschlechterung beobachtet.

Mittlere Veränderung zur Baseline

Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt mittlere Veränderung der Lebensqualität gemessen zur Baseline (EQ-5D-3L – Einzeldimensionen und Summenscore) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei nicht-vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS

Studienarm	Wert zur Baseline, MW (± STD)	Wert zur Woche 96 MW (± STD)	Veränderung zur Baseline LS Mean (SE) ^c	Differenz Cladribin-Tabletten vs. Placebo; (95 %-KI); p-Wert ^c	Standardisierte Differenz der Behandlungen (95 %-KI)
CLARITY					
Utility Index Score (EU)					
Cladribin-Tabletten (n = 50) ^a	0,75 (0,18)	0,74 (0,17)	0,00 (0,03)	0,00 (-0,06; 0,06); 0,9142	-0,02 (-0,47; 0,42)
Placebo (n = 34) ^a	0,73 (0,15)	0,73 (0,18)	0,00 (0,04)		
Mobilität					
Cladribin-Tabletten (n = 50) ^a	1,54 (0,50)	1,50 (0,51)	-0,13 (0,09)	-0,01 (-0,16; 0,15); 0,9318	-0,02 (-0,47; 0,43)
Placebo (n = 34) ^a	1,68 (0,47)	1,59 (0,50)	-0,12 (0,09)		

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

Studienarm	Wert zur Baseline, MW (± STD)	Wert zur Woche 96 MW (± STD)	Veränderung zur Baseline LS Mean (SE) ^c	Differenz Cladribin-Tabletten vs. Placebo; (95 %-KI); p-Wert ^e	Standardisierte Differenz der Behandlungen (95 %-KI)
Selbstversorgung					
Cladribin-Tabletten (n = 50) ^a	1,18 (0,39)	1,26 (0,44)	0,00 (0,10)	-0,02 (-0,19; 0,16); 0,8537	-0,04 (0,49; 0,40)
Placebo (n = 34) ^a	1,18 (0,39)	1,26 (0,45)	0,01 (0,11)		
Allgemeine Tätigkeiten					
Cladribin-Tabletten (n = 50) ^a	1,46 (0,54)	1,52 (0,61)	0,04 (0,11)	0,08 (-0,12; 0,29); 0,4258	0,18 (-0,27; 0,63)
Placebo (n = 34) ^a	1,47 (0,51)	1,44 (0,50)	-0,04 (0,13)		
Schmerz					
Cladribin-Tabletten (n = 50) ^a	1,62 (0,53)	1,60 (0,57)	-0,03 (0,12)	0,04 (-0,18; 0,26); 0,7410	0,07 (-0,37; 0,52)
Placebo (n = 34) ^a	1,71 (0,52)	1,62 (0,55)	-0,06 (0,14)		
Angst/Depression					
Cladribin-Tabletten (n = 50) ^a	1,52 (0,54)	1,50 (0,51)	-0,06 (0,13)	-0,11 (-0,34; 0,12); 0,3504	-0,21 (-0,66; 0,24)
Placebo (n = 34) ^a	1,44 (0,61)	1,59 (0,61)	0,05 (0,14)		
CLARITY EXT^b					
Utility Index Score					
Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg LLPP (n = 19) ^a	0,72 (0,18)	0,69 (0,22)	-0,07 (0,04)	-	-
Mobilität					
Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg LLPP (n = 19) ^a	1,63 (0,50)	1,63 (0,50)	0,00 (0,08)	-	-
Selbstversorgung					
Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg LLPP (n = 19) ^a	1,26 (0,45)	1,47 (0,61)	0,24 (0,13)	-	-
Allgemeine Tätigkeiten					
Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg LLPP (n = 19) ^a	1,63 (0,60)	1,47 (0,51)	0,03 (0,11)	-	-

Studienarm	Wert zur Baseline, MW (± STD)	Wert zur Woche 96 MW (± STD)	Veränderung zur Baseline LS Mean (SE) ^c	Differenz Cladribin-Tabletten vs. Placebo; (95 %-KI); p-Wert ^e	Standardisierte Differenz der Behandlungen (95 %-KI)
Schmerz					
Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg LLPP (n = 19) ^a	1,74 (0,56)	1,58 (0,51)	-0,05 (0,13)	-	-
Angst/Depression					
Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg LLPP (n = 19) ^a	1,37 (0,50)	1,58 (0,69)	0,32 (0,15)	-	-
<p>a: Anzahl analysierter Studienteilnehmer (Woche 96: LOCF). Es wurden Studienteilnehmer berücksichtigt, für die ein Baseline-Wert und mindestens ein Post-Baseline-Wert verfügbar waren.</p> <p>b: Die kumulative Dosis von Cladribin-Tabletten betrug über einen Zeitraum von vier Jahren im LLPP-Studienarm 3,5 mg/kg.</p> <p>c: Punktschätzer (SE), 95 %-KI und p-Werte basierend auf einem ANCOVA-Modell mit festen Effekten für Behandlungsgruppe und Region und EQ-5D Score als Covariate.</p> <p>EU: Europäische Union; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; LLPP: Low-Low-Placebo-Placebo; LOCF: Last observation carried forward; LS: Least Square; mg: Milligramm; MW: Mittelwert; SE: Standardfehler; STD: Standardabweichung; vs.: Versus</p> <p>Quelle: (11)</p>					

Für die relevante Subpopulation der nicht-vorbehandelten RRMS-Patienten mit einer hochaktiven Erkrankung zeigte sich bezüglich der Veränderung des Utility Index Scores (EU) von Baseline bis Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Cladribin-Tabletten- und der Placebo-Gruppe. Die Studienteilnehmer schätzten ihre gesundheitsbezogene Lebensqualität unter Cladribin-Tabletten und Placebo sowohl zu Studienbeginn als auch zu Woche 96 vergleichbar ein (Mittelwert Cladribin-Tabletten: Baseline: 0,75, Woche 96: 0,74; Mittelwert Placebo: Baseline und Woche 96: 0,73). Die mittlere Differenz der Veränderung zur Baseline betrug zu Woche 96 -0,00 und zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied (p-Wert = 0,9142).

Im LLPP-Arm der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION veränderte sich der Utility Index Score bis Woche 96 von durchschnittlich 0,72 auf 0,69 Punkte (LS Mean (SE): -0,07 (0,04)).

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

Bei der CLARITY EXTENSION-Studie handelt es sich um die Verlängerungsstudie der CLARITY-Studie. Nach Abschluss der CLARITY-Studie wurde Studienteilnehmern, die alle Studienvisiten über 96 Wochen absolviert hatten, die Teilnahme an der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION angeboten. Bei Aufnahme in die Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION wurden die Studienteilnehmer der CLARITY-Studie re-randomisiert. Eine meta-analytische Zusammenfassung der Daten aus der CLARITY-Studie und der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION ist aus diesem Grund nicht möglich.

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

4.3.1.3.1.4 Sicherheit – RCT

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

Tabelle 4-41: Operationalisierung von Sicherheit

Studie	Operationalisierung
CLARITY/ CLARITY EXT ^a	<p>Die Analyse erfolgte auf Grundlage der Safety-Population (Randomisierte Studienteilnehmer, die mindestens eine Studienmedikation erhielten). Das Auftreten unerwünschter Ereignisse wurde bei den Visiten anhand nicht-direkter Befragung des Patienten durch den behandelnden Arzt ermittelt.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 11.0 kodiert. Der Schweregrad anormaler Laborwerte wurde anhand der National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE)-Kriterien Version 3.0 klassifiziert. Weitere unerwünschte Ereignisse wurden nach „mild“, „moderat“ und „schwer“ eingeteilt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mild: tolerierbare Symptome eines UE. • Moderat: Der Studienteilnehmer weist Beschwerden auf, die zur Einschränkung der allgemeinen Aktivitäten führen. • Schwer: Die Beschwerden des Studienteilnehmers führen zu einem signifikanten Funktionsverlust, sodass allgemeine Aktivitäten nicht mehr ausgeübt werden können und/oder das Leben des Studienteilnehmers bedroht ist. <p><u>Übersicht über unerwünschte Ereignisse:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche UE • Jegliche schwere UE • Jegliche SUE • UE, die zum Therapieabbruch führten • UE, die zum Tod führten <p><u>Detaildarstellung unerwünschter Ereignisse:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse (moderat, schwer) mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$ (SOC-Ebene) • Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (PT-Ebene) <ul style="list-style-type: none"> ○ Infektionen und Infestationen ○ Lymphopenien ○ Maligne Erkrankungen

Studie	Operationalisierung
	MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: Unerwünschtes Ereignis

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

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

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Sicherheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CLARITY	niedrig	nein ^a	ja	ja	ja	niedrig
CLARITY EXT	niedrig	nein ^a	ja	ja	ja	niedrig
a: Der Studienarzt zur Beurteilung der Verlaufskontrollen sowie das behandelnde Pflegepersonal in den Studienzentren/den neuroradiologischen Zentren waren verblindet, der behandelnde Arzt jedoch nicht. ITT: Intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der CLARITY-Studie und der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION auf Studienebene ist niedrig.

Der behandelnde Arzt, der für die Dokumentation der unerwünschten Ereignisse sowie die Laborparameter zuständig war, besaß Kenntnis über die Gruppenzuteilung. Der Studienarzt, verantwortlich für die neurologischen Untersuchungen, war verblindet. Da der Wirkmechanismus von Cladribin-Tabletten mit einer Reduktion der Lymphozytenzahl und/oder deutlichen Veränderungen in weiteren hämatologischen Parametern assoziiert ist, können aus den Laborwerten Rückschlüsse zur Gruppenzugehörigkeit geschlossen werden. Aus diesem Grund hatte der für die neurologischen Untersuchungen verantwortliche Studienarzt keinen Zugang zu Laborergebnissen der Studienteilnehmer. Die unerwünschten Ereignisse wurden gemäß MedDRA Version 11.0 codiert. Die Auswertung basierte bei der CLARITY-Studie und der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION auf der Safety-Population. Diese umfasste alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.

Im Rahmen des Zulassungsverfahrens wurden post-hoc-Analysen für Patienten mit hochaktiver Multipler Sklerose durchgeführt. Studienteilnehmer, die die Studie vorzeitig abbrachen, wurden im Studienbericht transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die unerwünschten Ereignisse wurden von den verblindeten Studienteilnehmer gemeldet und durch den behandelnden Arzt anhand der standardisierten medizinischen Terminologie dokumentiert. Somit ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Sicherheit als niedrig anzusehen.

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

Übersicht über unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit - Übersicht über unerwünschte Ereignisse - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei nicht-vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS

Studienarm	Teilnehmer mit UE n (%)	OR ^c (95 %-KI); p-Wert ^d	RR (95 %-KI); p-Wert ^e	RD (95 %-KI); p-Wert ^f	Zeit bis UE	
					Tage, 10. Perzentil	HR (95 %-KI); p-Wert ^g
CLARITY						
Jegliche UE						
Cladribin-Tabletten (n = 94) ^a	72 (76,6)	1,27 (0,66; 2,45); 0,4765	1,06 (0,90; 1,26); 0,4769	4,55 (-7,96; 17,06); 0,5066	1	1,13 (0,81; 1,57); 0,4829
Placebo (n = 93) ^a	67 (72,0)				1	
Jegliche schwere UE						
Cladribin-Tabletten (n = 94) ^a	7 (7,4)	2,41 (0,60; 9,64); 0,2121	2,31 (0,62; 8,66); 0,2148	4,22 (-2,19; 10,63); 0,3303	n. e.	2,27 (0,59; 8,76); 0,2360
Placebo (n = 93) ^a	3 (3,2)				n. e.	
Jegliche SUE						
Cladribin-Tabletten (n = 94) ^a	7 (7,4)	1,79 (0,51; 6,33); 0,3663	1,73 (0,52; 5,72); 0,3678	3,15 (-3,57; 9,87); 0,5364	n. e.	1,69 (0,49; 5,76); 0,4044
Placebo (n = 93) ^a	4 (4,3)				n. e.	
UE, die zum Therapieabbruch führten						
Cladribin-Tabletten (n = 94) ^a	2 (2,1)	5,05 ^h (0,24; 106,72); 0,2978	4,95 ^h (0,24; 101,68); 0,2999	2,13 (-0,79; 5,04); 0,4973	n. e.	n. b. (n. b.; n. b.); 0,9964
Placebo (n = 93) ^a	0 (0,0)				n. e.	

Studienarm	Teilnehmer mit UE n (%)	OR ^c (95 %-KI); p-Wert ^d	RR (95 %-KI); p-Wert ^e	RD (95 %-KI); p-Wert ^f	Zeit bis UE	
					Tage, 10. Perzentil	HR (95 %-KI); p-Wert ^g
UE, die zum Tod führten						
Cladribin-Tabletten (n = 94) ^a	2 (2,1)	5,05 ^h (0,24; 106,72);	4,95 ^h (0,24; 101,68);	2,13 (-0,79; 5,04);	n. e.	n. b. (n. b.; n. b.);
Placebo (n = 93) ^a	0 (0,0)	0,2978	0,2999	0,4973	n. e.	0,9965
CLARITY EXT^b						
Jegliche UE						
Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg LLPP (n = 22) ^a	19 (86,4)	-	-	-	3	-
Jegliche schwere UE						
Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg LLPP (n = 22) ^a	8 (36,4)	-	-	-	229	-
Jegliche SUE						
Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg LLPP (n = 22) ^a	4 (18,2)	-	-	-	337	-
UE, die zum Therapieabbruch führten						
Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg LLPP (n = 22) ^a	3 (13,6)	-	-	-	337	-
UE, die zum Tod führten						
Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg LLPP (n = 22) ^a	1 (4,5)	-	-	-	n. b.	-
<p>a: Anzahl analysierter Studienteilnehmer. b: Die kumulative Dosis von Cladribin-Tabletten betrug über einen Zeitraum von vier Jahren im LLPP-Studienarm 3,5 mg/kg. c: OR basierend auf logistischen Regressions-Modell mit festen Effekten für Behandlungsgruppe d: p-Wert basierend auf Wald-Chi-Quadrat-Test. e: p-Wert errechnet anhand der Perzentile der Standard-Normalverteilung. f: p-Wert basierend auf Fisher-Exact-Test. g: HR und p-Wert basierend auf Cox-Proportional-Hazard-Modell mit festen Effekten für Behandlungsgruppe. h: OR bzw. RR und zugehöriges 95 %-KI wurden nach Addition des Korrekturwertes von 0,5 zu jeder Zellohäufigkeit der entsprechenden Vierfeldertafeln berechnet.</p> <p>Bzw.: Beziehungsweise; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; LLPP: Low-Low-Placebo-Placebo; mg: Milligramm; n. b.: Nicht berechenbar; n. e.: Nicht erreicht; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p> <p>Quelle: (11)</p>						

Eine Übersicht der in der CLARITY-Studie und der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION beobachteten unerwünschten Ereignisse bei nicht-vorbehandelten Studienteilnehmern mit hochaktiver RRMS ist in Tabelle 4-43 dargestellt. Mindestens ein unerwünschtes Ereignis trat bei 76,6 % der mit Cladribin-Tabletten behandelten Teilnehmer bzw. bei 72,0 % der Patienten unter Placebo auf. Ferner war die Wahrscheinlichkeit ein schweres unerwünschtes Ereignis zu erleiden in beiden Studienarmen (7,4 vs. 3,2 %) vergleichbar [RR (95 %-KI): 2,31 (0,62; 8,66); p-Wert = 0,2148]. Mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis wiesen 7,4 % der Patienten im Cladribin-Tabletten-Arm sowie 4,3 % im Placebo-Arm auf. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant [RR (95 %-KI): 1,73 (0,52; 5,72); p-Wert = 0,3678]. Der Anteil Teilnehmer, der die Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen abbrach sowie die Anzahl unerwünschter Ereignisse mit Todesfolge betragen jeweils 2,1 % im Cladribin-Tabletten-Arm (Therapieabbruch: Ovarialkarzinom, Myokardinfarkt; Todesfolge: Pankreaskarzinom und Myokardinfarkt (11)) bzw. 0,0 % unter Placebo [RR (95 %-KI): 4,95 (0,24; 101,68); p-Wert = 0,2999]. Aus den Daten geht hervor, dass die Behandlung mit Cladribin-Tabletten kein erhöhtes Risiko bedingt.

In der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION, ohne aktive Therapie mit Cladribin-Tabletten, hatten 86,4 % der Teilnehmer mindestens ein unerwünschtes Ereignis. Bei 18,2 % bzw. 36,4 % der Patienten im LLPP-Arm wurde ein schwerwiegendes bzw. schweres unerwünschtes Ereignis beobachtet. 13,6 % der Teilnehmer brachen die Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab (akute virale Hepatitis B, toxisches Struma, Schwangerschaft) und ein Patient verstarb (Todesursache unbekannt).

Detaildarstellung unerwünschter Ereignisse (moderat, schwer) mit einer Häufigkeit ≥ 5 % auf SOC-Ebene

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit - Detaildarstellung moderater und schwerer unerwünschter Ereignisse mit einer Häufigkeit ≥ 5 % auf SOC-Ebene - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei nicht-vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS

Studienarm	Teilnehmer mit UE n (%)	OR ^c (95 %-KI); p-Wert ^d	RR (95 %-KI); p-Wert ^e	RD (95 %-KI); p-Wert ^f	Zeit bis UE	
					Tage, 10. Perzentil	HR (95 %-KI); p-Wert ^g
CLARITY						
Moderate UE						
Störungen des Blutbildes und des lymphatischen Systems						
Cladribin-Tabletten (n = 94) ^a	12 (12,8)	6,66 (1,45; 30,64); 0,0149	5,94 (1,37; 25,80); 0,0175	10,62 (3,25; 17,98); 0,0099	505	6,17 (1,38; 27,54); 0,0172
Placebo (n = 93) ^a	2 (2,2)				n. e.	

Studienarm	Teilnehmer mit UE n (%)	OR ^c (95 %-KI); p-Wert ^d	RR (95 %-KI); p-Wert ^e	RD (95 %-KI); p-Wert ^f	Zeit bis UE	
					Tage, 10. Perzentil	HR (95 %-KI); p-Wert ^g
Gastrointestinale Störungen						
Cladribin-Tabletten (n = 94) ^a	8 (8,5)	0,57 (0,23; 1,45); 0,2407	0,61 (0,26; 1,40); 0,2429	-5,47 (-14,49; 3,56); 0,2563	n. e.	0,58 (0,24; 1,41); 0,2304
Placebo (n = 93) ^a	13 (14,0)				235	
Allgemeine Störungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Cladribin-Tabletten (n = 94) ^a	6 (6,4)	1,20 (0,35; 4,08); 0,7702	1,19 (0,38; 3,76); 0,7702	1,01 (-5,73; 7,75); 1,0000	n. e.	1,15 (0,35; 3,77); 0,8162
Placebo (n = 93) ^a	5 (5,4)				n. e.	
Infektionen und Infestationen						
Cladribin-Tabletten (n = 94) ^a	21 (22,3)	1,62 (0,77; 3,43); 0,2039	1,48 (0,80; 2,74); 0,2065	7,29 (-3,84; 18,41); 0,2608	312	1,44 (0,73; 2,83); 0,2899
Placebo (n = 93) ^a	14 (15,1)				277	
Verletzung, Vergiftung und prozedurale Komplikationen						
Cladribin-Tabletten (n = 94) ^a	4 (4,3)	0,64 (0,18; 2,36); 0,5074	0,66 (0,19; 2,26); 0,5080	-2,20 (-8,64; 4,25); 0,5364	n. e.	0,63 (0,18; 2,25); 0,4795
Placebo (n = 93) ^a	6 (6,5)				n. e.	
Muskuloskeletale und konnektive Gewebestörungen						
Cladribin-Tabletten (n = 94) ^a	7 (7,4)	0,60 (0,22; 1,62); 0,3137	0,63 (0,26; 1,55); 0,3154	-4,38 (-12,82; 4,06); 0,3334	n. e.	0,60 (0,23; 1,55); 0,2941
Placebo (n = 93) ^a	11 (11,8)				583	
Störungen des Nervensystems						
Cladribin-Tabletten (n = 94) ^a	10 (10,6)	0,57 (0,25; 1,34); 0,1982	0,62 (0,30; 1,29); 0,2007	-6,57 (-16,45; 3,32); 0,2116	424.	0,58 (0,26; 1,27); 0,1714
Placebo (n = 93) ^a	16 (17,2)				82	
Psychiatrische Störungen						
Cladribin-Tabletten (n = 94) ^a	5 (5,3)	2,56 (0,48; 13,52); 0,2694	2,47 (0,49; 12,43); 0,2716	3,17 (-2,24; 8,58); 0,4442	n. e.	2,41 (0,47; 12,42); 0,2933
Placebo (n = 93) ^a	2 (2,2)				n. e.	

Studienarm	Teilnehmer mit UE n (%)	OR ^c (95 %-KI); p-Wert ^d	RR (95 %-KI); p-Wert ^e	RD (95 %-KI); p-Wert ^f	Zeit bis UE	
					Tage, 10. Perzentil	HR (95 %-KI); p-Wert ^g
Störungen der Haut und des subkutanen Gewebes						
Cladribin-Tabletten (n = 94) ^a	5 (5,3)	1,25 (0,32; 4,81); 0,7455	1,24 (0,34; 4,46); 0,7456	1,02 (-5,11; 7,15); 1,0000	n. e.	1,23 (0,33; 4,57); 0,7614
Placebo (n = 93) ^a	4 (4,3)				n. e.	
CLARITY EXT						
Moderate UE						
Gastrointestinale Störungen						
Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg LLPP (n = 22) ^a	2 (9,1)	-	-	-	n. e.	-
Infektionen und Infestationen						
Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg LLPP (n = 22) ^a	10 (45,5)	-	-	-	29	-
Muskuloskeletale und konnektive Gewebestörungen						
Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg LLPP (n = 22) ^a	2 (9,1)	-	-	-	n. e.	-
Störungen des Nervensystems						
Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg LLPP (n = 22) ^a	3 (13,6)	-	-	-	517	-
Psychiatrische Störungen						
Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg LLPP (n = 22) ^a	3 (13,6)	-	-	-	551	-
Schwere UE						
Verletzung, Vergiftung und prozedurale Komplikationen						
Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg LLPP (n = 22) ^a	2 (9,1)	-	-	-	n. e.	-

Studienarm	Teilnehmer mit UE n (%)	OR ^c (95 %-KI); p-Wert ^d	RR (95 %-KI); p-Wert ^e	RD (95 %-KI); p-Wert ^f	Zeit bis UE	
					Tage, 10. Perzentil	HR (95 %-KI); p-Wert ^g
<p>a: Anzahl analysierter Studienteilnehmer. b: Die kumulative Dosis von Cladribin-Tabletten betrug über einen Zeitraum von vier Jahren im LLPP-Studienarm 3,5 mg/kg. c: OR basierend auf logistischen Regressions-Modell mit festen Effekten für Behandlungsgruppe d: p-Wert basierend auf Wald-Chi-Quadrat-Test. e: p-Wert errechnet anhand der Perzentile der Standard-Normalverteilung. f: p-Wert basierend auf Fisher-Exact-Test. g: HR und p-Wert basierend auf Cox-Proportional-Hazard-Modell mit festen Effekten für Behandlungsgruppe. HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; LLPP: Low-Low-Placebo-Placebo; mg: Milligramm; n. e.: Nicht erreicht; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: (11)</p>						

Die Darstellung der moderaten oder schweren unerwünschten Ereignisse, die in einem Studienarm der CLARITY-Studie bei mind. 5 % der nicht-vorbehandelten Studienteilnehmer mit hochaktiver RRMS auftraten, zeigt lediglich bei den Erkrankungen des Blutbildes und des lymphatischen Systems einen statistisch signifikanten Unterschied. Diese traten bei 12,8 % der mit Cladribin-Tabletten behandelten Teilnehmer bzw. bei 2,2 % der Patienten unter Placebo auf [RR (95 %-KI): 5,94 (1,37; 25,80); p-Wert = 0,0175]. Auch die Zeit bis zur Störung des Blutbildes und des lymphatischen Systems war unter Cladribin-Tabletten statistisch signifikant kürzer als unter Placebo [HR (95 %-KI): 6,17 (1,38; 27,54); p-Wert = 0,0172]. Unter Berücksichtigung des Wirkmechanismus von Cladribin-Tabletten handelt es sich bei der Veränderung des Blutbildes um eine zu erwartende Nebenwirkung.

In beiden Studienarmen trat bei jeweils einem Studienteilnehmer eine moderate Nausea, erfasst unter der Systemorganklasse Gastrointestinale Störungen, auf. Ebenso war die Zahl der Studienteilnehmer mit moderaten und schweren Kopfschmerzen, erfasst unter der Systemorganklasse Störung des Nervensystems, zwischen den Studienarmen vergleichbar (Cladribin-Tabletten: 8 (8,5 %) und 1 (1,1 %) vs. Placebo: 13 (14,0 %) und 0 (0 %)) (11).

In der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION hatten 45,5 % der Teilnehmer eine Infektion oder Infestation, 13,6 % hatten eine Störung des Nervensystems und 13,6 % psychiatrische Störungen. Lediglich ein Studienteilnehmer litt unter einer milden Nausea (4,5 %) und 3 Teilnehmer unter milden bzw. moderaten Kopfschmerzen (1 (4,5 %) vs. 2 (9,1 %)) (11).

Darstellung unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse

Tabelle 4-45: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei nicht-vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS

Studienarm	Teilnehmer mit UE n (%)	OR ^d (95 %-KI); p-Wert ^e	RR (95 %-KI); p-Wert ^f	RD (95 %-KI); p-Wert ^g	Zeit bis UE	
					Tage, 10. Perzentil	HR (95 %-KI); p-Wert ^h
CLARITY						
Infektionen						
Cladribin-Tabletten (n = 94) ^a	37 (39,4)	1,08 (0,60; 1,94); 0,8082	1,05 (0,73; 1,50); 0,8083	1,73 (-12,22; 15,67); 0,8808	58	1,06 (0,67; 1,69); 0,7950
Placebo (n = 93) ^a	35 (37,6)				58	
Schwere Infektionen						
Cladribin-Tabletten (n = 94) ^a	0 (0,0)	n. b. (n. b.; n. b.); 1,0000	n. b.	n. b.	n. e.	n. b.
Placebo (n = 93) ^a	0 (0,0)				n. e.	
Herpes-Infektionen						
Cladribin-Tabletten (n = 94) ^a	5 (5,3)	5,17 (0,59; 45,12); 0,1373	4,95 (0,59; 41,54); 0,1409	4,24 (-0,75; 9,24); 0,2112	n. e.	4,76 (0,56; 40,71); 0,1545
Placebo (n = 93) ^a	1 (1,1)				n. e.	
Virale Infektionen						
Cladribin-Tabletten (n = 94) ^a	16 (17,0)	1,38 (0,62; 3,11); 0,4313	1,32 (0,66; 2,63); 0,4323	4,12 (-6,09; 14,32); 0,5395	408	1,26 (0,59; 2,65); 0,5508
Placebo (n = 93) ^a	12 (12,9)				355	
Opportunistische Infektionen						
Cladribin-Tabletten (n = 94) ^a	6 (6,4)	6,27 (0,74; 53,16); 0,0922	5,94 (0,73; 48,36); 0,0961	5,31 (-0,06; 10,68); 0,1180	n. e.	5,80 (0,70; 48,19); 0,1034
Placebo (n = 93) ^a	1 (1,1)				n. e.	
Lymphopenie^k						
Cladribin-Tabletten (n = 94) ^a	20 (21,3)	12,30 (2,78; 54,32); 0,0009	9,89 (2,38; 41,14); 0,0016	19,13 (10,34; 27,91); < 0,0001	106	10,66 (2,49; 45,59); 0,0014
Placebo (n = 93) ^a	2 (2,2)				n. e.	

Studienarm	Teilnehmer mit UE n (%)	OR ^d (95 %-KI); p-Wert ^e	RR (95 %-KI); p-Wert ^f	RD (95 %-KI); p-Wert ^g	Zeit bis UE	
					Tage, 10. Perzentil	HR (95 %-KI); p-Wert ^h
Lymphopenie ≥ Grad 2 (Lymphozytenzahl < 800 Zellen/mm³)						
Cladribin-Tabletten (n = 87) ^{a, i}	17 (19,5)	19,43 (2,52; 149,74);	15,83 (2,16; 116,25);	18,31 (9,63; 26,98);	-	-
Placebo (n = 81) ^{a, i}	1 (1,2)	0,0044	0,0066	< 0,0001	-	
Lymphopenie Grad 3/4^c (Lymphozytenzahl < 500 – 200/< 200 Zellen/mm³)						
Cladribin-Tabletten (n = 94) ^a	20 (21,3)	51,46 ^j (3,06; 864,94);	40,57 ^j (2,49; 661,11);	21,28 (13,00; 29,55);	357	n. b. (n. b.; n. b.);
Placebo (n = 93) ^a	0 (0,0)	0,0062	0,0093	< 0,0001	n. e.	0,9887
Lymphopenie Grad 4^c (Lymphozytenzahl < 200 Zellen/mm³)						
Cladribin-Tabletten (n = 94) ^a	0 (0,0)	n. b. (n. b.; n. b.);	n. b.	n. b.	n. e.	n. b.
Placebo (n = 93) ^a	0 (0,0)	1,000			n. e.	
Mit Lymphopenie Grad 3/4 assoziierte Infektionen						
Cladribin-Tabletten (n = 88) ^{a, i}	6 (6,8)	12,84 (0,71; 231,71);	11,98 (0,69; 209,31);	6,82 (1,55; 12,08);	n. e.	n. e. (n. e.; n. e.);
Placebo (n = 81) ^{a, i}	0 (0,0)	0,0837	0,0889	0,0293	n. e.	0,9938
Maligne oder nicht spezifizierte Tumoren						
Cladribin-Tabletten (n = 94) ^a	2 (2,1)	5,05 ^j (0,24; 106,72);	4,95 ^j (0,24; 101,68);	2,13 (-0,79; 5,04);	n. e.	n. b. (n. b.; n. b.);
Placebo (n = 93) ^a	0 (0,0)	0,2978	0,2999	0,4973	n. e.	0,9964
Mit Lymphopenie Grad 3/4 assoziierte maligne Erkrankungen						
Cladribin-Tabletten (n = 88) ^{a, i}	1 (1,1)	2,79 (0,11; 69,58);	2,76 (0,11; 66,90);	1,14 (-1,08; 3,35);	n. e.	n. e. (n. e.; n. e.);
Placebo (n = 81) ^{a, i}	0 (0,0)	0,5310	0,5317	1,0000	n. e.	0,9975
CLARITY EXT						
Infektionen						
Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg LLPP (n = 22) ^a	13 (59,1)	-	-	-	23	
Schwere Infektionen						
Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg LLPP (n = 22) ^a	1 (4,5)	-	-	-	n. e.	-

Studienarm	Teilnehmer mit UE n (%)	OR ^d (95 %-KI); p-Wert ^e	RR (95 %-KI); p-Wert ^f	RD (95 %-KI); p-Wert ^g	Zeit bis UE	
					Tage, 10. Perzentil	HR (95 %-KI); p-Wert ^h
Herpes-Infektionen						
Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg LLPP (n = 22) ^a	2 (9,1)	-	-	-	n. e.	-
Virale Infektionen						
Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg LLPP (n = 22) ^a	8 (36,4)	-	-	-	89	-
Opportunistische Infektionen						
Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg LLPP (n = 22) ^a	2 (9,1)	-	-	-	n. e.	-
Lymphopenie^k						
Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg LLPP (n = 22) ^a	1 (4,5)	-	-	-	n. e.	-
Lymphopenie ≥ Grad 2 (Lymphozytenzahl < 800 Zellen/mm³)						
Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg LLPP (n = 15) ^{a, i}	1 (6,7)	-	-	-		
Lymphopenie Grad 3/4^c (Lymphozytenzahl < 500 – 200/< 200 Zellen/mm³)						
Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg LLPP (n = 22) ^a	0 (0)	-	-	-	n. e.	-
Lymphopenie Grad 4^c (Lymphozytenzahl < 200 Zellen/mm³)						
Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg LLPP (n = 22) ^a	0 (0)	-	-	-	n. e.	-
Mit Lymphopenie Grad 3/4 assoziierte Infektionen						
Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg LLPP (n = 22) ^a	0 (0,0)					
Maligne oder nicht spezifizierte Tumoren						
Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg LLPP (n = 22) ^a	0 (0)	-	-	-	n. e.	-

Studienarm	Teilnehmer mit UE n (%)	OR ^d (95 %-KI); p-Wert ^e	RR (95 %-KI); p-Wert ^f	RD (95 %-KI); p-Wert ^g	Zeit bis UE	
					Tage, 10. Perzentil	HR (95 %-KI); p-Wert ^h
Mit Lymphopenie Grad 3/4 assoziierte maligne Erkrankungen						
Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg LLPP (n = 20) ^{a, i}	0 (0,0)	-	-	-	-	-
<p>a: Anzahl analysierter Studienteilnehmer. b: Die kumulative Dosis von Cladribin-Tabletten betrug über einen Zeitraum von vier Jahren im LLPP-Studienarm 3,5 mg/kg. c: Einstufung des UE basierend auf Laborparametern. d: OR basierend auf logistischen Regressions-Modell mit festen Effekten für Behandlungsgruppe e: p-Wert basierend auf Wald-Chi-Quadrat-Test. f: p-Wert errechnet anhand der Perzentile der Standard-Normalverteilung. g: p-Wert basierend auf Fisher-Exact-Test. h: HR und p-Wert basierend auf Cox-Proportional-Hazard-Modell mit festen Effekten für Behandlungsgruppe. i: Es wurden nur Teilnehmer berücksichtigt, für die entsprechende Daten verfügbar waren. j: OR bzw. RR und zugehöriges 95 %-KI wurden nach Addition des Korrekturwertes von 0,5 zu jeder Zellohäufigkeit der entsprechenden Vierfeldertafeln berechnet. k: Einstufung des UE basierend auf Einschätzung des Arztes.</p> <p>Bzw.; Beziehungsweise; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; LLPP: Low-Low-Placebo-Placebo; mg: Milligramm; mm³: Kubikmillimeter; n. b.: Nicht berechenbar; n. e.: Nicht erreicht; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis</p> <p>Quelle: (11)</p>						

Die Analyse der CLARITY-Studie bezüglich unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse bei nicht-vorbehandelten Studienteilnehmern mit hochaktiver RRMS zeigte für die Kategorien Infektionen und Infestationen sowie Maligne Erkrankungen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studiengruppen.

Der Anteil Teilnehmer mit einer Infektion unterschied sich zwischen den Studienarmen nicht (Cladribin-Tabletten: 37 (39,4 %) vs. Placebo: 35 (37,6 %)). Von diesen hatten im Cladribin-Tabletten-Arm 10 Teilnehmer (10,6 %) eine milde und 4 Teilnehmer (4,3 %) eine moderate Nasopharyngitis. Für den Placebo-Arm wurde für 7 Teilnehmer (7,5 %) eine milde und für 1 Teilnehmer (1,1 %) eine moderate Nasopharyngitis dokumentiert (11). Eine milde oder moderate Infektion der oberen Atemwege trat bei insgesamt 20 Teilnehmern unter Behandlung mit Cladribin-Tabletten (Cladribin-Tabletten: 12 (12,8 %) vs. 8 (8,5 %)) und bei 8 Teilnehmern des Placebo-Arms (Placebo: 5 (5,4 %) vs. 3 (3,2 %)) auf (11).

Von den insgesamt fünf Herpes-Infektionen, die im Cladribin-Tabletten-Arm dokumentiert wurden, handelte es sich um vier Herpes Zoster-Infektionen, für die die Ausprägung mild oder moderat war (Cladribin-Tabletten: 2 (2,1 %) vs. 2 (2,1 %)) (11).

Der Wirkmechanismus von Cladribin-Tabletten steht in direktem Zusammenhang mit einer Verminderung der Lymphozytenzahl. Daher wurde das Auftreten von Lymphopenien als unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse ausgewertet. Im Detail wurden dazu sowohl Lymphopenien nach Einschätzung des Arztes als auch Lymphopenien basierend auf Laborparametern (Lymphozytenzahl < 800 Zellen/mm³, Lymphopenien Grad 3/4 oder Lymphopenien Grad 4) gesondert betrachtet.

Generell traten vom Arzt eingestufte Lymphopenien bei 21,3 % der mit Cladribin-Tabletten behandelten Teilnehmer bzw. bei 2,2 % der Teilnehmer des Placebo-Arms auf [RR (95 %-KI): 9,89 (2,38; 41,14); p-Wert = 0,0016]. Unter Behandlung mit Cladribin-Tabletten traten sie statistisch signifikant früher auf als unter Placebo [HR (95 %-KI): 10,66 (2,49; 45,59); p-Wert = 0,0014]. Die meisten Fälle von Lymphopenien waren vorübergehend (siehe Modul 2, Abschnitt 2.1.2) und bei Patienten mit hochaktiver RRMS unter Therapie mit Cladribin-Tabletten im Mittel nach 322 Tagen (bzw. im Median nach 218 Tagen) abgeklungen (11). 78,7 % der Teilnehmer des Cladribin-Tabletten-Arms hatten keine durch den Arzt eingestufte Lymphopenie. Das Risiko für Lymphopenien, die anhand von Laborparametern eingestuft wurden, war unter Behandlung mit Cladribin-Tabletten im Vergleich zur Placebo-Behandlung statistisch signifikant höher. Unter Cladribin-Tabletten trat bei 19,5 % der analysierten Teilnehmer eine Lymphopenie \geq Grad 2 (Lymphozytenzahl < 800 Zellen/mm³) und bei 21,3 % der Teilnehmer eine Lymphopenie Grad 3/4 (Lymphozytenzahl $< 500 - 200 / < 200$ Zellen/mm³) auf. Eine Lymphopenie \geq Grad 2 wurde bei 1,2 % der Teilnehmer des Placebo-Arms beobachtet, wohingegen keine Lymphopenie Grad 3/4 auftrat. Das erhöhte Risiko einer Lymphopenie Grad 3/4 unter Behandlung mit Cladribin-Tabletten [RR (95 %-KI): 40,57 (2,49; 661,11); p-Wert = 0,0093] ist durch den Wirkmechanismus des Arzneimittels bedingt. Bei den meisten Patienten mit einer Lymphopenie Grad 3/4 trat diese zwei Monate nach der ersten Cladribin-Tabletten-Gabe im jeweiligen Jahr auf (1). Die Lymphozytenwerte normalisierten sich bei den meisten Patienten innerhalb von neun Monaten oder stiegen zumindest auf > 800 /mm³ an (1). In keiner der beiden Studiengruppen traten Lymphopenien Grad 4 auf.

Das Risiko für eine Lymphopenie-assoziierte Infektion war zwischen den Studienarmen nicht statistisch signifikant unterschiedlich [RR (95 %-KI): 11,98 (0,69; 209,31); p-Wert = 0,0889].

Um Lymphopenie-assoziierten Nebenwirkungen bestmöglich vorzubeugen, wurde in die Fachinformation die Empfehlung aufgenommen, in Jahr 2 die Therapie mit MAVENCLAD® nur fortzusetzen, wenn die Lymphozytenzahl mindestens 800 Zellen/mm³ beträgt (in der CLARITY-Studie betrug die Untergrenze 500 Zellen/mm³).

Das Risiko für das Auftreten von malignen oder unspezifizierten Tumoren unterschied sich zwischen den Behandlungsgruppen der nicht-vorbehandelten Teilnehmern der CLARITY-Studie nicht [RR (95 %-KI): 4,95 (0,24; 101,68); p-Wert = 0,2999]. Es wurde keine Clusterung von Tumorentitäten beobachtet (12). Die Rate aufgetretener maligner Tumoren unter Cladribin-Tabletten war vergleichbar zu derjenigen unter anderen krankheitsmodifizierenden Therapien (13).

Auch das Risiko für maligne Erkrankungen, die mit einer Lymphopenie Grad 3/4 assoziiert sind, war unter Therapie mit Cladribin-Tabletten gegenüber Placebo nicht statistisch signifikant verändert [RR (95 %-KI): 2,76 (0,11; 66,90); p-Wert = 0,5317].

In der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION hatten 59,1 % der Teilnehmer eine Infektion und 36,4 % eine virale Infektion. Darunter fielen 3 Teilnehmer mit einer milden oder moderaten Nasopharyngitis (1 (4,5 %) vs. 2 (9,1 %) und 1 Teilnehmer (4,5 %) mit einer milden Infektion der oberen Atemwege (11). Für keinen der Teilnehmer wurde eine Herpes Zoster-Infektion dokumentiert (11).

Bei Teilnehmern der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION ist keine auf Basis von Laborparametern eingestufte Lymphopenie aufgetreten.

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

Bei der CLARITY EXTENSION-Studie handelt es sich um die Verlängerungsstudie der CLARITY-Studie. Nach Abschluss der CLARITY-Studie wurde Studienteilnehmern, die alle Studienvisiten über 96 Wochen absolviert hatten, die Teilnahme an der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION angeboten. Bei Aufnahme in die Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION wurden die Studienteilnehmer der CLARITY-Studie re-randomisiert. Eine meta-analytische Zusammenfassung der Daten aus der CLARITY-Studie und der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION ist aus diesem Grund nicht möglich.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

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

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

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

4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalysen

Für das Dossier wurden die Nutzendimensionen Krankheitsschübe, Behinderungsprogression, MRT-Parameter, Symptomatik (EQ-5D-3L VAS) und Sicherheit in post-hoc definierten Subgruppen analysiert.

Die Subgruppen wurden wie folgt definiert:

- Alter (< 40 Jahre vs. \geq 40 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Region (Westeuropa vs. Osteuropa vs. Andere)
- EDSS-Punktwert zu Studienbeginn (\leq 2,0 vs. > 2,0)
- Anzahl der bestätigten Schübe zu Studienbeginn (1 vs. \geq 2)

In Tabelle 4-46 werden die Ergebnisse der Interaktionstests für die oben aufgeführten Endpunkte dargestellt. Nachfolgend werden die detaillierten Ergebnisse für alle Subgruppen, für die ein Beleg für eine Effektmodifikation vorliegt (p-Wert des Interaktionstests < 0,05), berichtet (Tabelle 4-47).

Tabelle 4-46: Ergebnisse der Interaktionstests zur Subgruppenanalyse bei nicht-vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS

Subgruppe Endpunkt	Alter (< 40 J vs. ≥ 40 J)	Geschlecht (m vs. w)	Region (Westeuropa vs. Osteuropa vs. Andere)	EDSS^a ($\leq 2,0$ vs. $> 2,0$)	Bestätigte Schübe^a (1 vs. ≥ 2)
CLARITY					
Krankheitsschübe					
Jährliche Schub- rate	0,6156	0,6416	0,8455	0,9704	n. b.
Anzahl Teilnehmer mit bestätigtem Schub	0,7976	0,4847	0,9243	0,9913	n. b.
Zeit bis zum ersten bestätigten Schub	0,8654	0,6207	0,8336	0,9416	n. b.
Behinderungsprogression					
Über 3 Monate bestätigt					
Anzahl Teilnehmer mit Behinderungs- progression	0,5536	0,5821	0,7106	0,7997	n. b.
Zeit bis zur Behin- derungsprogres- sion	0,6490	0,5238	0,1308	0,7723	n. b.
Behinderungsprogression					
Über 6 Monate bestätigt					
Anzahl Teilnehmer mit Behinderungs- progression	0,8598	0,4733	0,5225	0,6049	n. b.
Zeit bis zur Behin- derungsprogres- sion	0,9672	0,3578	0,1966	0,5844	n. b.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Utility Index Score (EU)					
MCID Verbesserung	0,4114	0,6385	0,5866	0,2700	n. b.
MCID Verschlechterung	0,1040	0,8319	0,7696	0,1275	n. b.
MRT-Parameter					
Gd+T1-Läsionen	0,7026	0,6427	0,0026	0,3625	n. b.
Hypointense T1- Läsionen	0,4859	0,2082	0,0660	0,5704	n. b.
Aktive T2- Läsionen	0,0950	0,7400	0,8803	0,2951	n. b.

Subgruppe Endpunkt	Alter (< 40 J vs. ≥ 40 J)	Geschlecht (m vs. w)	Region (Westeuropa vs. Osteuropa vs. Andere)	EDSS^a ($\leq 2,0$ vs. $> 2,0$)	Bestätigte Schübe^a (1 vs. ≥ 2)
Hirnatrophie	0,1026	0,5715	0,7767	0,1807	n. b.
Sicherheit					
Jegliche UE	0,7439	0,9179	0,8628	0,1303	n. b.
Jegliche schwere UE	n. b.	0,7833	0,9998	0,2006	n. b.
Jegliche SUE	0,1350	0,9100	0,9999	0,1194	n. b.
UE, die zum Therapieabbruch führten	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
UE, die zum Tod führten	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
a: Zu Studienbeginn. EDSS: Expanded Disability Status Scale; EU: Europäische Union; Gd+: Gadolinium-anreichernd; J: Jahre; m: Männlich; MCID: Minimal Clinically Important Difference; n. b.: Nicht berechenbar; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: Versus; w: Weiblich Quelle: (11)					

Die Interaktionstests zu den Subgruppenanalysen ergaben für den Endpunkt Gd+T1-Läsionen mit einem p-Wert von 0,0026 einen Beleg für eine Interaktion durch den Effektmodifikator Region (Westeuropa vs. Osteuropa vs. Andere).

Im Folgenden werden für diese Subgruppe die detaillierten Ergebnisse berichtet.

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

Tabelle 4-47: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen bei nicht-vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS – Gd+T1-Läsionen

Subgruppe	Cladribin-Tabletten				Placebo				Mittlere Differenz der Veränderung zur Baseline; (95 %-KI); p-Wert ^b	Standardisierte mittlere Differenz (95 %-KI)
	Anzahl analysierter Teilnehmer n (%)	Anzahl Gd+T1-Läsionen zur Baseline, MW (± STD)	Anzahl Gd+T1-Läsionen zur Woche 96 MW (± STD) ^c	Veränderung zur Baseline LS Mean (SE) ^b	Anzahl analysierter Teilnehmer n (%)	Anzahl Gd+T1-Läsionen zur Baseline, MW (± STD)	Anzahl Gd+T1-Läsionen zur Woche 96 MW (± STD) ^c	Veränderung zur Baseline LS Mean (SE) ^b		
Gd+T1-Läsionen										
Region										
Westeuropa	12 (100,0)	1,17 (1,64)	0,00 (0,00)	-0,76 (0,07)	16 (100,0)	0,38 (1,02)	0,25 (0,35)	-0,43 (0,06)	-0,33 (-0,52; -0,14); 0,0013	-1,37 (-2,14; -0,59)
Osteuropa	45 (100,0)	0,18 (0,44)	0,07 (0,23)	-0,27 (0,09)	39 (100,0)	0,59 (1,33)	0,65 (0,93)	0,25 (0,10)	-0,52 (-0,80; -0,24); 0,0004	-0,81 (-1,25; -0,37)
Andere	37 (100,0)	2,84 (5,89)	0,24 (0,56)	-2,37 (0,40)	38 (100,0)	2,11 (4,90)	2,19 (3,03)	-0,38 (0,41)	-1,99 (-2,98; -1,00); 0,0002	-0,91 (-1,36; -0,45)
a: Anzahl analysierter Studienteilnehmer. b: Punktschätzer (SE), 95 %-KI und p-Werte basierend auf einem ANCOVA-Modell mit festen Effekten für Behandlungsgruppe und Region und aktiven Gd+T1-Läsionen zur Baseline als Covariate. c: Alle Studienteilnehmer der CLARITY-Studie hatten einen post-Baseline-Wert. Gd+: Gadolinium-anreichernd; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; SE: Standardfehler; STD: Standardabweichung Quelle: (11)										

Für den Endpunkt Gd+T1-Läsionen zeigten die Subgruppenergebnisse zur Region unterschiedlich stark ausgeprägte Effekte in den analysierten Subgruppen. Eine mögliche Ursache könnte sich aus der dezentralen Durchführung der MRT-Untersuchungen ergeben. Es wurden alle möglichen Maßnahmen zur Vereinheitlichung und Validierung der Messungen durchgeführt (zentrale Kontrolle eines MRT-Testlaufs eines jeden Zentrums vor erstem Screening, Durchführung der MRT-Untersuchungen nach einem standardisierten Protokoll, kontinuierliche Qualitätskontrolle der durchgeführten Scans sowie Auswertung durch ein zentrales, verblindetes Zentrum). Eine quantitative Effektmodifikation kann jedoch nicht völlig ausgeschlossen werden. In Übereinstimmung mit der Gesamtpopulation waren die Effekte in den Subgruppen gleichgerichtet und statistisch signifikant zugunsten von Cladribin-Tabletten (Westeuropa: [MWD (95 %-KI): -0,33 (-0,52; -0,14); p-Wert = 0,0013]; Osteuropa: [MWD (95 %-KI): -0,52 (-0,80; -0,24); p-Wert = 0,0004]; Andere: [MWD (95 %-KI): -1,99 (-2,98; -1,00); p-Wert = 0,0002]). Daher wird abschließend von keiner klinisch relevanten Effektmodifikation bezüglich der Gd+T1-Läsionen durch die Region ausgegangen.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Tabelle 4-48: Zusammenfassung der Ergebnisse

Endpunkt/ Studie	Ergebnisse		
	CLARITY		CLARITY EXT
	Cladribin-Tabletten (n = 94)	Placebo (n = 93)	Cladribin-Tabletten (n = 22)
Morbidität			
Jährliche Schubrate			
Jährliche Schubrate (95 %-KI)	0,12 (0,07; 0,17)	0,45 (0,35; 0,56)	0,20 (0,07; 0,34)
RR (95 %-KI); p-Wert	0,26 (0,16; 0,43); < 0,0001		n. b.
Anzahl Teilnehmer mit bestätigtem Schub			
Anteil Teilnehmer mit bestätigtem Schub	22,3 %	47,3 %	27,3 %
RR (95 %-KI); p-Wert	0,47 (0,31; 0,73); 0,0007		n. b.
Zeit bis zum ersten bestätigten Schub (10. Perzentil)	263 Tage	82 Tage	191 Tage
HR (95 %-KI); p-Wert	0,36 (0,21; 0,62); 0,0002		n. e.
Rescue-Therapie			
Anteil Teilnehmer mit Rescue- Therapie	0,0 %	8,6 %	4,5 %
RR (95 %-KI); p-Wert	0,06 (0,00; 0,99); 0,0495		n. b.
Schubbedingte Hospitalisierungsrate			
Hospitalisierungsrate (95 %-KI)	0,07 (0,03; 0,11)	0,17 (0,11; 0,24)	0,07 (-0,01; 0,15)
RR (95 %-KI); p-Wert	0,37 (0,18; 0,74); 0,0051		n. b.

Endpunkt/ Studie	Ergebnisse		
	CLARITY		CLARITY EXT
	Cladribin-Tabletten (n = 94)	Placebo (n = 93)	Cladribin-Tabletten (n = 22)
Behinderungsprogression mittels EDSS (über 3 Monate bestätigt)			
Anteil Teilnehmer mit Behinderungsprogression	10,6 %	28,0 %	13,6 %
RR (95 %-KI); p-Wert	0,38 (0,19; 0,74); 0,0047		n. b.
Zeit bis zur Behinderungsprogression (20. Perzentil)	n. e.	497 Tage	n. e.
HR (95 %-KI); p-Wert	0,34 (0,16; 0,74); 0,0065		n. b.
Behinderungsprogression mittels EDSS (über 6 Monate bestätigt)			
Anteil Teilnehmer mit Behinderungsprogression	4,3 %	16,1 %	9,1 %
RR (95 %-KI); p-Wert	0,26 (0,09; 0,77); 0,0142		n. b.
Zeit bis zur Behinderungsprogression (10. Perzentil)	n. e.	245	n. e.
HR (95 %-KI); p-Wert	0,26; (0,09; 0,80); 0,0181		n. b.
MRT-Parameter: Gd+T1-Läsionen			
Anzahl Teilnehmer mit neuen Gd+T1-Läsionen	16,0 %	61,3 %	13,6
RR (95 %-KI); p-Wert	2,17 (1,66; 2,85); < 0,0001		n. b.
Anzahl neuer Gd+T1-Läsionen bis zur Woche 96, MW (± STD)	0,13 (0,40)	1,21 (2,18)	0,32 (1,04)
Differenz Cladribin-Tabletten vs. Placebo (95 %-KI); p-Wert	-1,09 (-1,52; -0,67); < 0,0001		n. b.
MRT-Parameter: Hypointense T1-Läsionen			
Anzahl neuer hypointenser T1-Läsionen bis zur Woche 96, MW (± STD)	0,14 (0,32)	0,71 (1,19)	0,96 (3,28)
Differenz Cladribin-Tabletten vs. Placebo (95 %-KI); p-Wert	-0,58 (-0,82; -0,35); < 0,0001		n. b.
MRT-Parameter: Aktive T2-Läsionen			
Anzahl aktiver T2-Läsionen bis zur Woche 96, MW (± STD)	0,39 (0,72)	1,87 (2,47)	0,78 (1,67)
Differenz Cladribin-Tabletten vs. Placebo (95 %-KI); p-Wert	-1,38 (-1,88; -0,88); < 0,0001		n. b.

Endpunkt/ Studie	Ergebnisse		
	CLARITY		CLARITY EXT
	Cladribin-Tabletten (n = 94)	Placebo (n = 93)	Cladribin-Tabletten (n = 22)
MRT-Parameter: CU-Läsionen			
Anzahl CU-Läsionen bis zur Woche 96, MW (\pm STD)	0,43 (0,79)	2,27 (2,99)	2,41 (7,60)
Differenz Cladribin-Tabletten vs. Placebo (95 %-KI); p-Wert	-1,85 (-2,46; -1,23); < 0,0001		n. b.
MRT-Parameter: Hirnatrophie			
Veränderung des Hirnvolumens zur Baseline, LS Mean (SE)	-1,06 (0,17)	-1,29 (0,18)	Nicht erhoben
MWD (95 %-KI); p-Wert	0,23 (-0,17; 0,63); 0,2557		
Symptomatik (EQ-5D-3L VAS)			
Veränderung der VAS zur Baseline, LS Mean (SE)	3,19 (4,02)	-4,38 (4,53)	-0,19 (3,92)
MWD (95 %-KI); p-Wert	7,57 (0,21; 14,94); 0,0441		n. b.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Utility Index Score (EQ-5D-3L)			
Anteil Teilnehmer mit klinisch relevanter Verbesserung im Index Score	46,0 %	44,1 %	63,2 %
RR (95 %-KI); p-Wert	1,04 (0,64; 1,69); 0,8654		n. b.
Anteil Teilnehmer mit klinisch relevanter Verschlechterung im Index Score	48,0 %	50,0 %	57,9 %
RR (95 %-KI); p-Wert	0,96 (0,62; 1,50); 0,8567		n. b.
Veränderung des Index Scores zur Baseline, LS Mean (SE)	0,00 (0,03)	0,00 (0,04)	-0,07 (0,04)
MWD (95 %-KI); p-Wert	-0,00 (-0,06; 0,06); 0,9142		n. b.
Sicherheit			
Jegliche UE			
Anteil Teilnehmer mit UE	76,6 %	72,0 %	86,4 %
RR (95 %-KI); p-Wert	1,06 (0,90; 1,26); 0,4769		n. b.
Jegliche schwere UE			
Anteil Teilnehmer mit schwerem UE	7,4 %	3,2 %	36,4 %
RR (95 %-KI); p-Wert	2,31 (0,62; 8,66); 0,2148		n. b.
Jegliche SUE			
Anteil Teilnehmer mit SUE	7,4 %	4,3 %	18,2 %
RR (95 %-KI); p-Wert	1,73 (0,52; 5,72); 0,3678		n. b.

Endpunkt/ Studie	Ergebnisse		
	CLARITY		CLARITY EXT
	Cladribin-Tabletten (n = 94)	Placebo (n = 93)	Cladribin-Tabletten (n = 22)
UE, die zum Therapieabbruch führten			
Anteil Teilnehmer mit UE	2,1 %	0,0 %	13,6 %
RR (95 %-KI); p-Wert	4,95 (0,24; 101,68); 0,2999		n. b.
UE, die zum Tod führten			
Anteil Teilnehmer mit UE	2,1 %	0,0 %	4,5 %
RR (95 %-KI); p-Wert	4,95 (0,24; 101,68); 0,2999		n. b.
CU: Combined Unique; EDSS: Expanded Disability Status Scale; EQ: EuroQol; Gd+: Gadolinium-anreichernd; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LS : Least Square; MRT: Magnetresonanztomographie; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; n. b.: Nicht berechenbar; n. e.: Nicht erreicht; RR: Relatives Risiko; SE: Standardfehler; STD: Standardabweichung; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala; vs.: Versus			

Mortalität

Mortalitätsdaten wurden im Rahmen der Sicherheitsanalysen erhoben und werden dort dargestellt. Das Gesamtüberleben als Endpunkt wurde nicht explizit erhoben.

Morbidität

Krankheitsschübe

Primärer Studienendpunkt war die **jährliche Schubrate**. Für die relevante Subpopulation der nicht-vorbehandelten RRMS-Patienten mit einer hochaktiven Erkrankung zeigte sich in der CLARITY-Studie bei der jährlichen Schubrate ein statistisch signifikanter Vorteil für den Interventionsarm [Cladribin-Tabletten: 0,12 (0,07; 0,17) vs. Placebo: 0,45 (0,35; 0,56)]. Cladribin-Tabletten reduzierten das Risiko eines bestätigten Schubs bei nicht-vorbehandelten Patienten mit einer hochaktiven RRMS statistisch signifikant um 74 %. [RR (95 %-KI): 0,26 (0,16; 0,43); p-Wert < 0,0001]. Dieses Ergebnis wurde im Rahmen dreier Sensitivitätsanalysen bestätigt (Tabelle 4-17).

Im LLPP-Arm der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION, in dem die Patienten entsprechend der Vorgabe der Fachinformation ohne aktive Therapie in den Jahren 3 und 4 weiter beobachtet wurden, wurde eine niedrige Anzahl bestätigter Schübe [0,41 (0,73)] und eine niedrige jährliche Schubrate [0,20 (0,07; 0,34)] beobachtet. Das Ausmaß der Wirkung hinsichtlich der Reduktion der Schubhäufigkeit blieb somit erhalten. Die Tabletteneinnahme erfolgte nur an zweimal fünf Behandlungstagen in den ersten beiden Behandlungsjahren in der CLARITY-Studie, gefolgt von einem zweijährigen therapiefreien Intervall.

Für den Endpunkt **Anzahl Teilnehmer mit bestätigtem Schub** ergab sich bei der CLARITY-Studie ebenfalls ein signifikanter Vorteil zugunsten von Cladribin-Tabletten [RR (95 %-KI): 0,47 (0,31; 0,73); p-Wert = 0,0007]. Nach 96 Wochen war lediglich bei 22,3 % der Teilnehmer unter Behandlung mit Cladribin-Tabletten, aber bei 47,3 % unter Placebo ein bestätigter Schub aufgetreten. Dies ging mit einer statistisch signifikant längeren Zeit bis zum ersten bestätigten Schub unter Cladribin-Tabletten im Vergleich zu Placebo einher (263 vs. 82 Tage) [HR (95 %-KI): 0,36 (0,21; 0,62); p-Wert = 0,0002] (Abbildung 4-6). Die schubfreie Phase konnte durch eine Therapie mit Cladribin-Tabletten verlängert werden. In der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION, ohne weitere Einnahme von Cladribin-Tabletten, war der Anteil Teilnehmer mit einem bestätigten Schub mit 27,3 % niedrig. Die Wirkung blieb somit in den Jahren 3 und 4 erhalten.

In der CLARITY-Studie lag der **Anteil Teilnehmer mit Rescue-Therapie** im Cladribin-Tabletten-Arm mit 0,0 % statistisch signifikant unter dem Anteil im Placebo-Arm (8,6 %) [RR (95 %-KI): 0,06 (0,00; 0,99); p-Wert = 0,0495]. In der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION benötigten, ohne Fortführung der Therapie in den Jahren 3 und 4 mit Cladribin-Tabletten, 4,5 % der Teilnehmer im LLPP-Arm eine Rescue-Therapie.

Die **schubbedingte Hospitalisierungsrate** war in der CLARITY-Studie unter Cladribin-Tabletten (0,07) wesentlich geringer als unter Placebo (0,17) [RR (95 %-KI): 0,37 (0,18; 0,74); p-Wert = 0,0051]. Dieser Unterschied war statistisch signifikant. In der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION blieb die schubbedingte Hospitalisierungsrate ohne weitere Therapie unverändert bei 0,07.

Behinderungsprogression mittels EDSS

In der CLARITY-Studie wurde bezüglich der Behinderungsprogression ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten Cladribin-Tabletten beobachtet. Der Anteil nicht-vorbehandelter Teilnehmer mit hochaktiver RRMS, die eine Behinderungsprogression erlitten, war unter Cladribin-Tabletten deutlich niedriger als in der Placebo-Gruppe (über 3 Monate bestätigt: 10,6 vs. 28,0 % bzw. über 6 Monate bestätigt: 4,3 vs. 16,1 %). Die Wahrscheinlichkeit eine Behinderungsprogression zu erfahren, wurde durch Cladribin-Tabletten statistisch signifikant um 62 bzw. 74 % (über 3 bzw. 6 Monate bestätigt) reduziert (p-Wert = 0,0047 bzw. 0,0142) [RR (95 %-KI): 0,38 (0,19; 0,74) bzw. 0,26 (0,09; 0,77)]. Die Zeit bis zur Behinderungsprogression war im Cladribin-Tabletten-Arm im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant verlängert (über 3 Monate bestätigt (20. Perzentil) nicht erreicht vs. 497 Tage bzw. über 6 Monate bestätigt (10. Perzentil) nicht erreicht vs. 245 Tage).

In der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION trat, ohne Einnahme von Cladribin-Tabletten, bei zwei Patienten eine Behinderungsprogression (über 6 Monate bestätigt) auf, die Zeit bis zur Behinderungsprogression betrug 582 Tage (10. Perzentil).

MRT-Parameter

Die Behandlung mit Cladribin-Tabletten führte gegenüber Placebo bei Teilnehmern der CLARITY-Studie zu einer statistisch signifikanten Verbesserung verschiedener MRT-Parameter. Der Anteil Studienteilnehmer, bei denen keine neuen Gd+T1-Läsionen beobachtet wurden, war im Cladribin-Tabletten-Arm mehr als doppelt so hoch wie unter Placebo (84,0 vs. 38,7 %). Unter Therapie mit Cladribin-Tabletten war die Anzahl neu auftretender Gd+T1-Läsionen und hypointenser T1-Läsionen im Vergleich zum Placebo-Arm statistisch signifikant geringer [Cladribin-Tabletten: 0,13 (0,40) vs. Placebo: 1,21 (2,18) bzw. Cladribin-Tabletten: 0,14 (0,32) vs. Placebo: 0,71 (1,19)] [Differenz (95 %-KI): -1,09 (-1,52; -0,67); p-Wert < 0,0001 bzw. -0,58 (-0,82; -0,35); p-Wert < 0,0001]. Ebenso reduzierten Cladribin-Tabletten die Anzahl aktiver T2-Läsionen sowie die Anzahl der CU-Läsionen im Vergleich zum Placebo-Arm statistisch signifikant [Cladribin-Tabletten: 0,39 (0,72) vs. Placebo: 1,87 (2,47) bzw. Cladribin-Tabletten: 0,43 (0,79) vs. Placebo: 2,27 (2,99)] [Differenz (95 %-KI): -1,38 (-1,88; -0,88); p-Wert < 0,0001 bzw. -1,85 (-2,46; -1,23); p-Wert < 0,0001]. Für den Endpunkt Hirnatrophie zeigte sich ein numerischer Trend zugunsten der Cladribin-Tabletten [Differenz (95 %-KI): 0,23 (-0,17; 0,63); p-Wert = 0,2557].

Im LLPP-Arm der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION, ohne aktive Therapie mit Cladribin-Tabletten, betrug die Anzahl neuer Gd+T1-Läsionen und hypointenser T1-Läsionen 0,32 bzw. 0,96. 72,7 % der Teilnehmer der Verlängerungsstudie CLARITY Extension wiesen auch ohne weitere Therapie im Jahr 3 und 4 keine neuen Gd+T1-Läsionen auf. Die Anzahl neuer aktiver T2-Läsionen bzw. CU-Läsionen betrug 0,78 bzw. 2,41.

Symptomatik (EQ-5D-3L VAS)

In der CLARITY-Studie verbesserte sich der Gesundheitszustand unter Cladribin-Tabletten nach Einschätzung der Teilnehmer mittels EQ-5D-3L VAS statistisch signifikant stärker als unter Placebo [MWD (95 %-KI): 7,57 (0,21; 14,94); p-Wert = 0,0441]. Im LLPP-Arm der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION blieb die Einschätzung des Gesundheitszustandes von Studienbeginn bis Woche 96 nahezu gleich (69,16 vs. 67,84 Punkte).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EQ-5D-3L Utility Index Score

Die Auswertung des **EQ-5D-3L Utility Index Scores** zeigte, dass die Wahrscheinlichkeit, sowohl eine klinisch relevante Verbesserung als auch eine klinisch relevante Verschlechterung um mindestens 0,05 Punkte zu erreichen, im Interventionsarm vergleichbar mit dem Kontrollarm war (Verbesserung [RR (95 %-KI): 1,04 (0,64; 1,69); p-Wert = 0,8654]; Verschlechterung [RR (95 %-KI): 0,96 (0,62; 1,50); p-Wert = 0,8567]). Auch die Veränderung des EQ-5D-3L Utility Index Scores im Vergleich zur Baseline zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen [MWD (95 %-KI): -0,00 (-0,06; 0,06); p-Wert = 0,9142].

Im LLPP-Arm der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION, mit einer aktiven Therapie nur in den ersten zwei Behandlungsjahren, wurde bei jeweils zwölf der 19 analysierten Teilnehmer eine klinisch relevante Verbesserung und bei elf der 19 Teilnehmer eine klinisch relevante Verschlechterung beobachtet.

Sicherheit

Übersicht über unerwünschte Ereignisse

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. In die Bewertung der einzelnen unerwünschten Ereignisse sind neben der Häufigkeit insbesondere auch die Schwere und Reversibilität der Symptome einzubeziehen.

In der CLARITY-Studie zeigte sich für die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines unerwünschten Ereignisses bzw. eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses kein statistisch signifikanter Unterschied [RR (95 %-KI): 1,06 (0,90; 1,26); p-Wert = 0,4769 bzw. 1,73 (0,52; 5,72); p-Wert = 0,3678]. Bei 76,6 % der mit Cladribin-Tabletten behandelten Teilnehmer bzw. bei 72,0 % der Patienten unter Placebo trat mindestens ein unerwünschtes Ereignis auf. Mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis wiesen 7,4 % der Patienten im Cladribin-Tabletten-Arm sowie 4,3 % im Placebo-Arm auf. Die Gesamtrate der Patienten mit mindestens einem schweren unerwünschten Ereignis (7,4 vs. 3,2 %) war in beiden Studienarmen vergleichbar [RR (95 %-KI): 2,31 (0,62; 8,66); p-Wert = 0,2148]. Der Anteil Teilnehmer, der die Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen abbrach sowie die Anzahl unerwünschter Ereignisse mit Todesfolge betrug jeweils 2,1 % im Cladribin-Tabletten-Arm bzw. 0,0 % unter Placebo [RR (95 %-KI): 4,95 (0,24; 101,68); p-Wert = 0,2999].

In der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION, ohne Fortführung der aktiven Therapie, hatten 86,4 % der Teilnehmer mindestens ein unerwünschtes Ereignis. Bei 18,2 % bzw. 36,4 % der Patienten im LLPP-Arm wurde ein schwerwiegendes bzw. schweres unerwünschtes Ereignis beobachtet. 13,6 % der Teilnehmer brachen die Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab und ein Patient verstarb.

Unerwünschte Ereignisse (moderat, schwer) mit einer Häufigkeit ≥ 5 % auf SOC-Ebene

Die Darstellung der moderaten oder schweren unerwünschten Ereignisse mit einer Häufigkeit ≥ 5 % auf SOC-Ebene der CLARITY-Studie zeigt lediglich bei den Erkrankungen des Blutbildes und des lymphatischen Systems einen statistisch signifikanten Unterschied [RR (95 %-KI): 5,94 (1,37; 25,80); p-Wert = 0,0175].

In der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION, ohne Fortführung der aktiven Therapie, hatten 45,5 % der LLPP-Teilnehmer eine Infektion oder Infestation, 13,6 % hatten eine Störung des Nervensystems und ebenfalls 13,6 % hatten psychiatrische Störungen.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse wurden Infektionen/Infestationen, maligne Erkrankungen sowie Lymphopenien ausgewertet. Hierbei wurden in der Analyse alle Schweregrade berücksichtigt. Der Wirkmechanismus von Cladribin-Tabletten ist mit einer Reduktion der Lymphozytenzahl assoziiert. Bei nicht-vorbehandelten Studienteilnehmern mit hochaktiver RRMS zeigte sich zwischen den Studiengruppen lediglich bei den Lymphopenien ein statistisch signifikanter Unterschied.

Generell traten Lymphopenien bei 21,3 % der mit Cladribin-Tabletten behandelten Teilnehmer bzw. bei 2,2 % der Patienten unter Placebo auf [RR (95 %-KI): 9,89 (2,38; 41,14); p-Wert = 0,0016]. Diese traten unter Behandlung mit Cladribin-Tabletten früher auf als bei Studienteilnehmern des Placebo-Arms [HR (95 %-KI): 10,66 (2,49; 45,59); p-Wert = 0,0014]. Die meisten Fälle von Lymphopenien waren vorübergehend (siehe Modul 2) und waren bei Patienten mit hochaktiver RRMS unter Cladribin mit Mittel nach 322 Tagen (bzw. im Median nach 218 Tagen) abgeklungen (11). 78,7 % der Teilnehmer des Cladribin-Tabletten-Arms hatten keine durch den Arzt eingestufte Lymphopenie.

Unter Cladribin-Tabletten trat bei 19,5 % der analysierten Teilnehmer eine Lymphopenie \geq Grad 2 (Lymphozytenzahl < 800 Zellen/mm³) und bei 21,3 % der Teilnehmer eine Lymphopenie Grad 3/4 (Lymphozytenzahl $< 500 - 200 / < 200$ Zellen/mm³) auf. Eine Lymphopenie \geq Grad 2 wurde bei 1,2 % der Teilnehmer des Placebo-Arms beobachtet, wohingegen keine Lymphopenie Grad 3/4 auftrat. Das erhöhte Risiko einer Lymphopenie Grad 3/4 unter Behandlung mit Cladribin-Tabletten [RR (95 %-KI): 40,57 (2,49; 661,11); p-Wert = 0,0093] ist durch den Wirkmechanismus des Arzneimittels bedingt. Das Risiko für eine Lymphopenie-assoziierte Infektion war zwischen den Studienarmen nicht statistisch signifikant unterschiedlich [RR (95 %-KI): 11,98 (0,69; 209,31); p-Wert = 0,0889]. Bei den meisten Patienten mit einer Lymphopenie Grad 3/4 trat diese zwei Monate nach der ersten Cladribin-Tabletten-Gabe im jeweiligen Jahr auf (1). Die Lymphozytenwerte normalisierten sich bei den meisten Patienten innerhalb von neun Monaten oder stiegen zumindest wieder auf > 800 Zellen/mm³ an (1). In keiner der beiden Studiengruppen traten Lymphopenien Grad 4 auf.

Um Lymphopenie-assoziierten Nebenwirkungen bestmöglich vorzubeugen, wurde in die Fachinformation die Empfehlung aufgenommen, in Jahr 2 die Therapie mit MAVENCLAD® nur fortzusetzen, wenn die Lymphozytenzahl mindestens 800 Zellen/mm³ beträgt (in der CLARITY-Studie betrug die Untergrenze 500 Zellen/mm³).

Das Risiko für das Auftreten von malignen oder unspezifizierten Tumoren unterschied sich zwischen den Behandlungsgruppen der nicht-vorbehandelten Teilnehmer der CLARITY-Studie nicht [RR (95 %-KI): 4,95 (0,24; 101,68); p-Wert = 0,2999]. Die Rate aufgetretener maligner Tumoren unter Cladribin-Tabletten war vergleichbar zu derjenigen unter anderen krankheitsmodifizierenden Therapien (13).

Auch das Risiko für maligne Erkrankungen, die mit einer Lymphopenie Grad 3/4 assoziiert sind, war unter Therapie mit Cladribin-Tabletten gegenüber Placebo nicht statistisch signifikant verändert [RR (95 %-KI): 2,76 (0,11; 66,90); p-Wert = 0,5317].

In der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION, ohne aktive Therapie, hatten 59,1 % der Teilnehmer eine Infektion und 36,4 % hatten eine virale Infektion.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

Tabelle 4-49: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien-dauer	Therapiearme
CLARITY (25643)	ja	ja	abgeschlossen	96 Wochen	a) Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg b) Cladribin-Tabletten 5,25 mg/kg c) Placebo
CLARITY EXTENSION (27820)	ja	ja	abgeschlossen	96 Wochen	a) Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg b) Placebo
ONWARD (26593)	ja	ja	abgeschlossen	96 Wochen + 96 Wochen Extension	a) Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg + Interferon beta b) Placebo + Interferon beta Extension: a) Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg + Interferon beta b) Interferon beta
ORACLE MS (28821)	ja	ja	abgeschlossen	96 Wochen	a) Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg b) Cladribin-Tabletten 5,25 mg/kg c) Placebo
27967	nein	ja	abgeschlossen	bis zu 64 Tage	a) Cladribin-Tabletten gefolgt von Cladribin-Tabletten + Pantoprazol b) Cladribin-Tabletten + Pantoprazol gefolgt von Cladribin-Tabletten
Scripps-C	ja	ja	abgeschlossen	18 Monate	a) Cladribin s. c. 2,1 mg/kg b) Placebo
IXR 101-09-186	nein	ja	abgeschlossen	52 ± 2 Tage	a) Cladribin-Tabletten 1 ^a 3 mg b) Cladribin-Tabletten 2 ^b 3 mg c) Cladribin-Kapsel p. o. 3 mg d) Cladribin s. c. 3 mg (1 mg/ml)
IXR 102-09-186	nein	ja	abgeschlossen	43 ± 2 Tage	a) Cladribin-Tabletten 3 mg b) Cladribin-Tabletten 10 mg c) Cladribin s. c. 3 mg
26127	nein	ja	abgeschlossen	63 ± 3 Tage	a) 10 mg Cladribin-Tabletten

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien-dauer	Therapiearme
26486	nein	ja	abgeschlossen	116 ± 3 Tage	a) Cladribin-Tabletten + Interferon-beta
25803	nein	ja	abgeschlossen	73 ± 3 Tage	a) Cladribin-Tabletten 10 mg b) Cladribin i. v. 3 mg
a: Cladribin-Tabletten 1 Zyklodextrin-Formulierung b: Cladribin-Tabletten 2 mucoadhäsive Formulierung i. v.: Intravenös; kg: Kilogramm; mg: Milligramm; p. o.: Per os; s. c.: Subkutan					

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

Stand der Information: 04.10.2017

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

Tabelle 4-50: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
ORACLE MS (28821)	Von der Zulassung abweichende Population
ONWARD (26593)	Von der Zulassung abweichende Intervention
27967	Von der Zulassung abweichende Intervention
Scripps-C	Von der Zulassung abweichende Darreichungsform/Dosierung
IXR 101-09-186	Von der Zulassung abweichende Dosierung
IXR 102-09-186	Von der Zulassung abweichende Dosierung
26127	Von der Zulassung abweichende Dosierung
26486	Von der Zulassung abweichende Intervention
25803	Von der Zulassung abweichende Dosierung

4.3.2.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie

viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

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

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

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

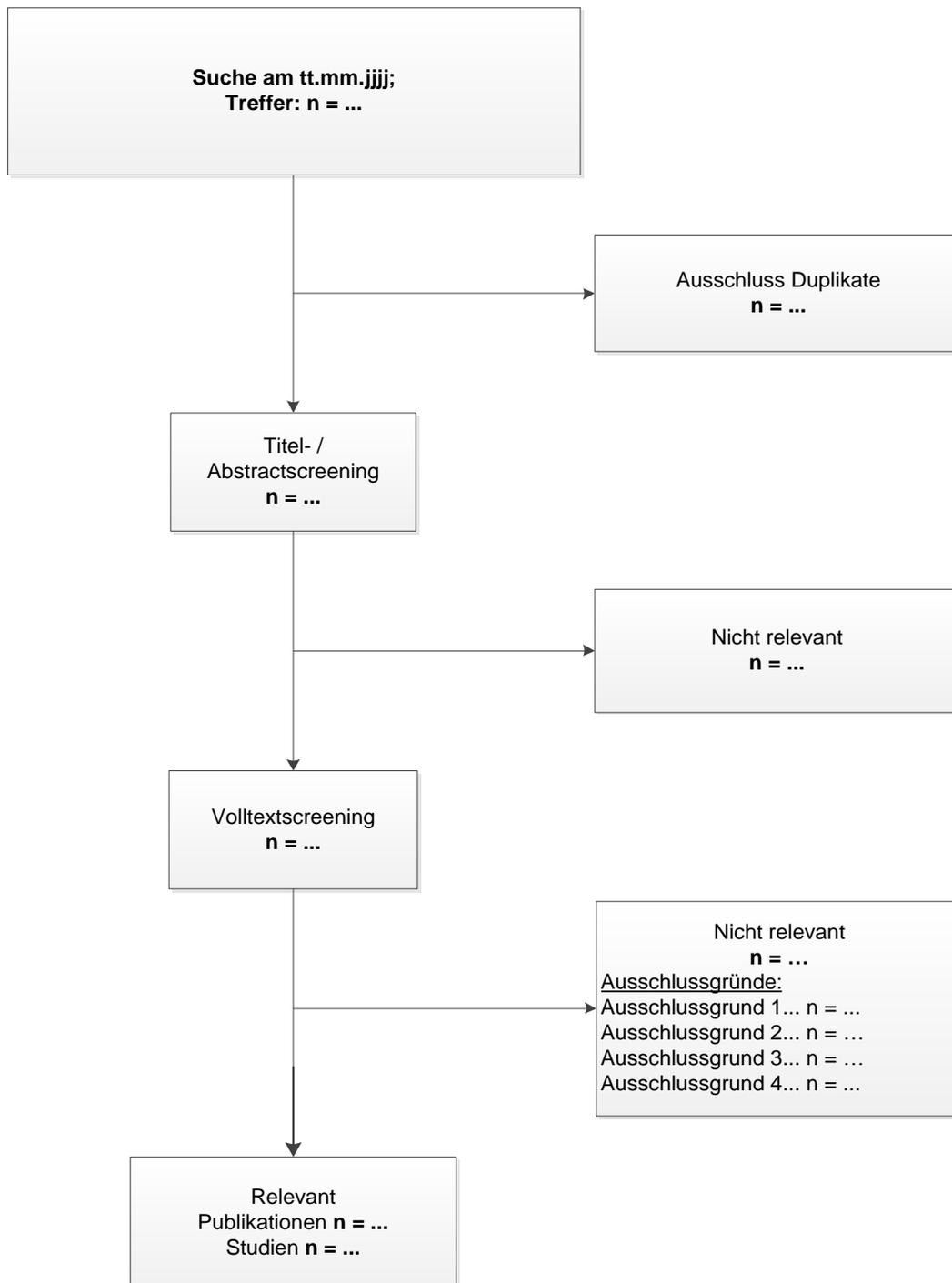


Abbildung 4-14: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

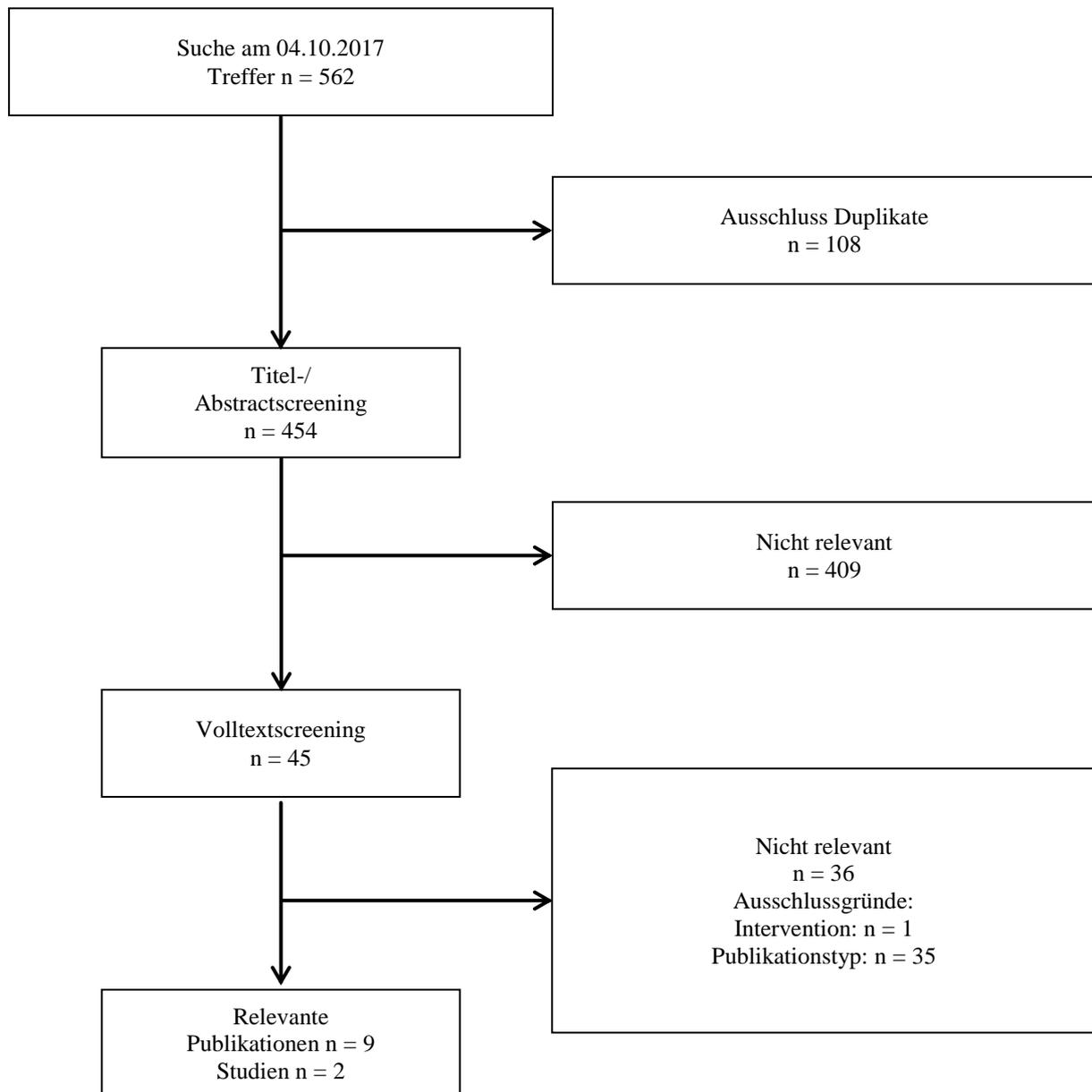


Abbildung 4-15: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche

Die bibliografische Literaturrecherche fand am 04.10.2017 statt und erzielte insgesamt 562 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate ($n = 108$) wurden Titel und Abstract der verbleibenden 454 Publikationen unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 gesichtet.

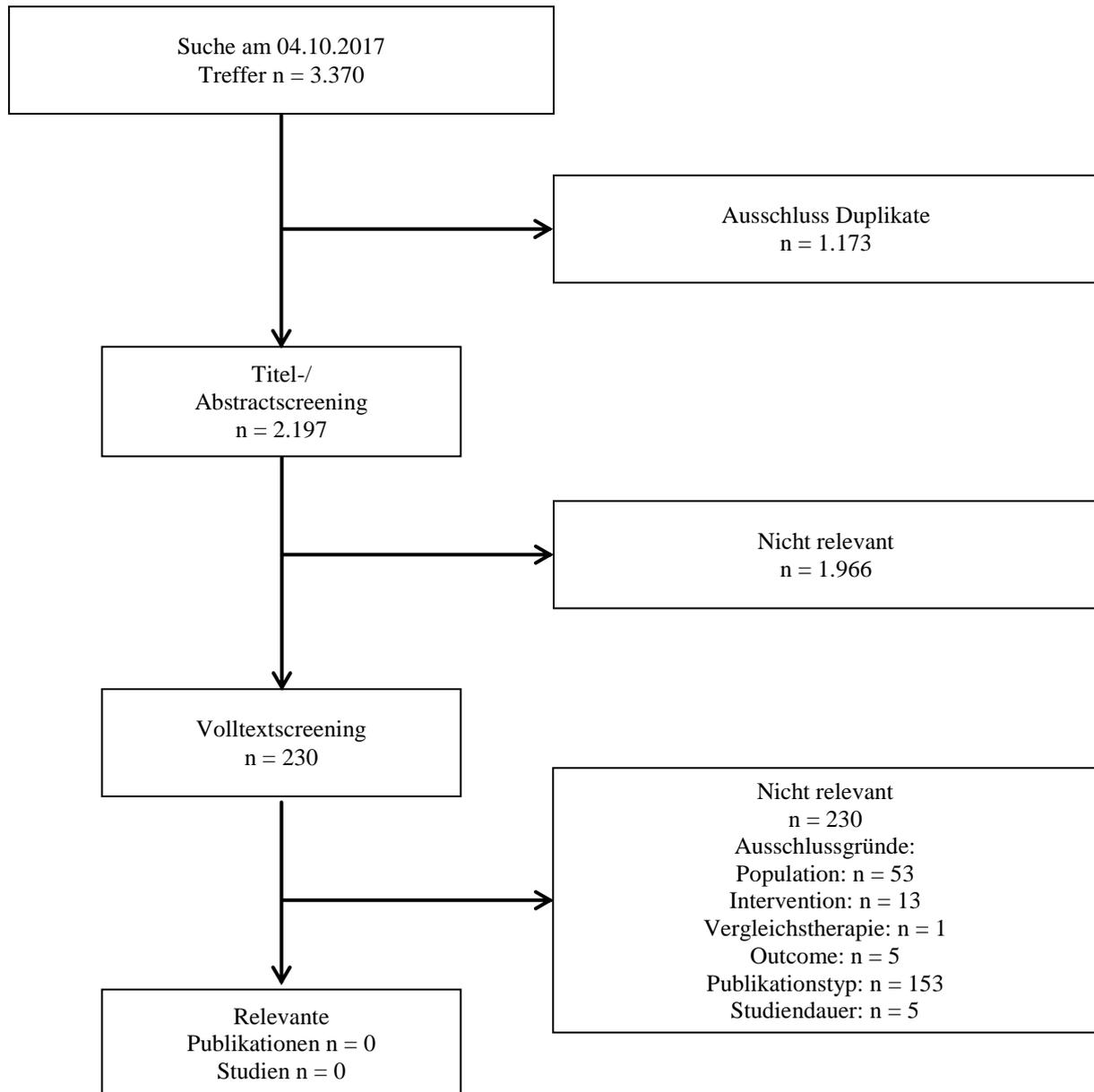


Abbildung 4-16: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für indirekte Vergleiche

Die bibliografische Literaturrecherche fand am 04.10.2017 statt und erzielte insgesamt 3.370 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate ($n = 1.173$) wurden Titel und Abstract der verbleibenden 2.197 Publikationen unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 gesichtet.

Es wurde keine Studie mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert, die für einen indirekten Vergleich im Anwendungsgebiet herangezogen werden kann.

4.3.2.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-4) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-51: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
Zu bewertendes Arzneimittel				
CLARITY	<u>clinicaltrials.gov</u> : NCT00213135 (47) (48, 49) <u>clinicaltrialsregister.eu</u> : EudraCT 2004-005148-28 (50) <u>ICTRP</u> : NCT00213135 (51) <u>Klinische Prüfungen PharmNet.Bund</u> : EudraCT 2004-005148-28	ja	ja	abgeschlossen
CLARITY EXT	<u>clinicaltrials.gov</u> : NCT00641537 (53) <u>clinicaltrialsregister.eu</u> : EudraCT 2007-000381-20 (54) <u>ICTRP</u> : EUCTR2007-000381-20-FI (55) <u>Klinische Prüfungen PharmNet.Bund</u> : EudraCT 2007-000381-20 (56)	ja	ja	abgeschlossen

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend.				
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder –ergebnisse. ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform Search Portal				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 04.10.2017

4.3.2.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.1.1, 4.3.2.1.2 und 4.3.2.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-52: Studienpool – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Placebo-kontrolliert						
Zu bewertendes Arzneimittel						
CLARITY	ja	ja	nein	ja (46)	ja <u>clinicaltrials.gov:</u> NCT00213135 (47) <u>clinicaltrialsregister.eu:</u> EudraCT 2004-005148-28 (50) <u>ICTRP:</u> NCT00213135 (51) <u>Klinische Prüfungen PharmNet.Bund:</u> EudraCT 2004-005148-28 (52)	ja (45, 48, 49, 57-59)
CLARITY EXT	ja	ja	nein	ja (60)	ja <u>clinicaltrials.gov:</u> NCT00641537 (53) <u>clinicaltrialsregister.eu:</u> EudraCT 2007-000381-20 (54) <u>ICTRP:</u> EUCTR2007-000381-20-FI (55) <u>Klinische Prüfungen PharmNet.Bund:</u> EudraCT 2007-000381-20 (56)	ja (61)

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Nicht zutreffend.	-	-	-	-	-	-
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder –ergebnisse.</p> <p>ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform Search Portal</p>						

4.3.2.1.5 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Es konnte keine placebo-kontrollierte Studie mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert werden, die einen indirekten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet zuließe.

4.3.2.1.6 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-53: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.6.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-54: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-55: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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

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

Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-57: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.6.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-58: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-59: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-60: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur

Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-61: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die

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

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Zur Nutzenbewertung liegen Daten der Zulassungsstudie CLARITY und der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION vor. Dabei handelt es sich um eine randomisierte, placebo-kontrollierte Phase III-Studie mit der entsprechenden Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION. In einer systematischen Literaturrecherche wurden keine direkt vergleichenden Studien gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie Beta-Interferone oder Glatirameracetat identifiziert.

Das Ausmaß des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Cladribin-Tabletten (MAVENCLAD®) im Sinne des § 35a SGB V wird daher aus den randomisierten, placebo-kontrollierten Zulassungsstudien CLARITY und der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION abgeleitet.

Die herangezogenen klinischen Studien wurden anhand des CONSORT-Statements und der Cochrane-Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse (Anhang 4-E, Anhang 4-F) auf die Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität überprüft. Für die Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens wurden die dazugehörigen Studiendokumente Studienprotokoll, Statistical Analysis Plan, Studienbericht, Publikationen) herangezogen und die Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte im Dossier dargestellt.

Die Aussagekraft der Nachweise wurde auf Endpunktebene mit Beleg, Hinweis oder Anhaltspunkt bewertet (38).

Studienqualität

Bei der CLARITY-Studie und der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION handelt es sich um randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studien der Phase III. Die Gruppenzuteilung wurde verdeckt und zentralisiert mittels computergestütztem Interactive Voice Response-System (IVRS) vorgenommen. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das behandelnde Pflegepersonal in den Studienzentren sowie den jeweiligen neuroradiologischen Zentren erhielt keine Information zur Gruppenzuteilung. Der behandelnde Arzt war nicht verblindet. Um Rückschlüsse z. B. aus dem Krankheitsverlauf auf die Gruppenzuteilung zu vermeiden, erfolgten die Verlaufskontrollen von einem unabhängigen zweiten Studienarzt, der keine Kenntnis über die Gruppenzuteilung besaß. Somit ist diesbezüglich keine Verzerrung der Studienergebnisse zu erwarten. Es liegen keine Hinweise auf eine ereignisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte vor, sodass das Verzerrungspotenzial von CLARITY und der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION auf Studienebene als niedrig einzuschätzen ist.

Validität der Endpunkte

Für die Bewertung des Zusatznutzens wurden die Nutzendimensionen Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit berücksichtigt. Mortalitätsdaten wurden im Rahmen der Sicherheitsanalysen erhoben und werden dort dargestellt (Abschnitt 4.3.1.3.1.4). Das Gesamtüberleben als Endpunkt wurde nicht explizit erhoben.

Für die Operationalisierung der Nutzendimensionen wurden nur patientenrelevante Endpunkte verwendet. Die Erhebungsinstrumente der jeweiligen Endpunkte sind validiert (Abschnitt 4.2.5.2).

Evidenzstufe

Bei beiden der Bewertung zu Grunde liegenden Studien handelte es sich um randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, klinische Studien der Evidenzstufe Ib.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Cladribin-Tabletten bei Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose, die noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben, erfolgt auf Grundlage der Zulassungsstudien CLARITY und der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION. Die Ergebnisse anhand der das Ausmaß des Zusatznutzens nachfolgend beurteilt wird, sind in Tabelle 4-62: zusammengefasst.

Tabelle 4-62: Ausmaß des medizinischen Nutzens auf Endpunktebene

Endpunkt/ Studie	Ergebnisse			Ausmaß des medizinischen Nutzens
	CLARITY		CLARITY EXT	
	Cladribin- Tabletten (n = 94)	Placebo (n = 93)	Cladribin- Tabletten (n = 22)	
Morbidität				
Jährliche Schubrate				
Jährliche Schubrate (95 %-KI)	0,12 (0,07; 0,17)	0,45 (0,35; 0,56)	0,20 (0,07; 0,34)	Ausgeprägter Nutzen
RR (95 %-KI); p-Wert	0,26 (0,16; 0,43); < 0,0001		n. b.	
Anzahl Teilnehmer mit bestätigtem Schub				
Anteil Teilnehmer mit bestätigtem Schub	22,3 %	47,3 %	27,3 %	Ausgeprägter Nutzen
RR (95 %-KI); p-Wert	0,47 (0,31; 0,73); 0,0007		n. b.	
Zeit bis zum ersten bestätigten Schub (10. Perzentil)	263 Tage	82 Tage	191 Tage	Ausgeprägter Nutzen
HR (95 %-KI); p-Wert	0,36 (0,21; 0,62); 0,0002		n. b.	
Rescue-Therapie				
Anteil Teilnehmer mit Rescue- Therapie	0,0 %	8,6 %	4,5 %	Ausgeprägter Nutzen
RR (95 %-KI); p-Wert	0,06 (0,00; 0,99); 0,0495		n. b.	
Schubbedingte Hospitalisierungsrate				
Hospitalisierungsrate (95 %-KI)	0,07 (0,03; 0,11)	0,17 (0,11; 0,24)	0,07 (-0,01; 0,15)	Ausgeprägter Nutzen
RR (95 %-KI); p-Wert	0,37 (0,18; 0,74); 0,0051		n. b.	
Behinderungsprogression mittels EDSS (über 3 Monate bestätigt)				
Anteil Teilnehmer mit Behinderungsprogression	10,6 %	28,0 %	13,6 %	Ausgeprägter Nutzen
RR (95 %-KI); p-Wert	0,38 (0,19; 0,74); 0,0047		n. b.	
Zeit bis zur Behinderungsprogression (20. Perzentil)	n. e.	497 Tage	n. e.	Ausgeprägter Nutzen
HR (95 %-KI); p-Wert	0,34 (0,16; 0,74); 0,0065		n. b.	
Behinderungsprogression mittels EDSS (über 6 Monate bestätigt)				
Anteil Teilnehmer mit Behinderungsprogression	4,3 %	16,1 %	9,1 %	Ausgeprägter Nutzen
RR (95 %-KI); p-Wert	0,26 (0,09; 0,77); 0,0142		n. b.	
Zeit bis zur Behinderungsprogression (10. Perzentil)	n. e.	245	582	Ausgeprägter Nutzen
HR (95 %-KI); p-Wert	0,26; (0,09; 0,80); 0,0181		n. b.	

Endpunkt/ Studie	Ergebnisse			Ausmaß des medizinischen Nutzens
	CLARITY		CLARITY EXT	
	Cladribin- Tabletten (n = 94)	Placebo (n = 93)	Cladribin- Tabletten (n = 22)	
MRT-Parameter: Gd+T1-Läsionen				
Anzahl Teilnehmer mit neuen Gd+T1-Läsionen	16,0 %	61,3 %	13,6	Ausgeprägter Nutzen
RR (95 %-KI); p-Wert	2,17 (1,66; 2,85); < 0,0001		n. b.	
Anzahl neuer Gd+T1-Läsionen bis zur Woche 96, MW (± STD)	0,13 (0,40)	1,21 (2,18)	0,32 (1,04)	
Differenz Cladribin-Tabletten vs. Placebo (95 %-KI); p-Wert	-1,09 (-1,52; -0,67); < 0,0001		n. b.	
MRT-Parameter: Hypointense T1-Läsionen				
Anzahl neuer hypointenser T1- Läsionen bis zur Woche 96, MW (± STD)	0,14 (0,32)	0,71 (1,19)	0,96 (3,28)	Ausgeprägter Nutzen
Differenz Cladribin-Tabletten vs. Placebo (95 %-KI); p-Wert	-0,58 (-0,82; -0,35); < 0,0001		n. b.	
MRT-Parameter: Aktive T2-Läsionen				
Anzahl aktiver T2-Läsionen bis zur Woche 96, MW (± STD)	0,39 (0,72)	1,87 (2,47)	0,78 (1,67)	Ausgeprägter Nutzen
Differenz Cladribin-Tabletten vs. Placebo (95 %-KI); p-Wert	-1,38 (-1,88; -0,88); < 0,0001		n. b.	
MRT-Parameter: CU-Läsionen				
Anzahl CU-Läsionen bis zur Woche 96, MW (± STD)	0,43 (0,79)	2,27 (2,99)	2,41 (7,60)	Ausgeprägter Nutzen
Differenz Cladribin-Tabletten vs. Placebo (95 %-KI); p-Wert	-1,85 (-2,46; -1,23); < 0,0001		n. b.	
MRT-Parameter: Hirnatrophie				
Veränderung des Hirnvolumens zur Baseline, LS Mean (SE)	-1,06 (0,17)	-1,29 (0,18)	Nicht erhoben	Kein Unterschied
MWD (95 %-KI); p-Wert	0,23 (-0,17; 0,63); 0,2557			
Symptomatik (EQ-5D-3L VAS)				
Veränderung der VAS zur Baseline, LS Mean (SE)	3,19 (4,02)	-4,38 (4,53)	-0,19 (3,92)	Ausgeprägter Nutzen
MWD (95 %-KI); p-Wert	7,57 (0,21; 14,94); 0,0441		n. b.	

Endpunkt/ Studie	Ergebnisse			Ausmaß des medizinischen Nutzens
	CLARITY		CLARITY EXT	
	Cladribin- Tabletten (n = 94)	Placebo (n = 93)	Cladribin- Tabletten (n = 22)	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
Utility Index Score (EQ-5D-3L)				
Anteil Teilnehmer mit klinisch relevanter Verbesserung im Index Score	46,0 %	44,1 %	63,2 %	Kein Unterschied
RR (95 %-KI); p-Wert	1,04 (0,64; 1,69); 0,8654		n. b.	
Anteil Teilnehmer mit klinisch relevanter Verschlechterung im Index Score	48,0 %	50,0 %	57,9 %	Kein Unterschied
RR (95 %-KI); p-Wert	0,96 (0,62; 1,50); 0,8567		n. b.	
Veränderung des Index Scores zur Baseline, LS Mean (SE)	0,00 (0,03)	0,00 (0,04)	-0,07 (0,04)	Kein Unterschied
MWD (95 %-KI); p-Wert	-0,00 (-0,06; 0,06); 0,9142		n. b.	
Sicherheit				
Jegliche UE				
Anteil Teilnehmer mit UE	76,6 %	72,0 %	86,4 %	Kein Unterschied
RR (95 %-KI); p-Wert	1,06 (0,90; 1,26); 0,4769		n. b.	
Jegliche schwere UE				
Anteil Teilnehmer mit schwerem UE	7,4 %	3,2 %	36,4 %	Kein Unterschied
RR (95 %-KI); p-Wert	2,31 (0,62; 8,66); 0,2148		n. b.	
Jegliche SUE				
Anteil Teilnehmer mit SUE	7,4 %	4,3 %	18,2 %	Kein Unterschied
RR (95 %-KI); p-Wert	1,73 (0,52; 5,72); 0,3678		n. b.	
UE, die zum Therapieabbruch führten				
Anteil Teilnehmer mit UE	2,1 %	0,0 %	13,6 %	Kein Unterschied
RR (95 %-KI); p-Wert	4,95 (0,24; 101,68); 0,2999		n. b.	
UE, die zum Tod führten				
Anteil Teilnehmer mit UE	2,1 %	0,0 %	4,5 %	Kein Unterschied
RR (95 %-KI); p-Wert	4,95 (0,24; 101,68); 0,2999		n. b.	
CU: Combined Unique; EDSS: Expanded Disability Status Scale; EQ: EuroQol; Gd+: Gadolinium- anreichernd; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; MRT: Magnetresonanztomographie; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; n. b.: Nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RR: Relatives Risiko; SE: Standardfehler; STD: Standardabweichung; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala; vs.: Versus				

Mortalität

Mortalitätsdaten wurden im Rahmen der Sicherheitsanalysen erhoben und werden dort dargestellt (Abschnitt 4.3.1.3.1.4). Das Gesamtüberleben als Endpunkt wurde nicht explizit erhoben.

Morbidität

Krankheitsschübe

Multiple Sklerose-bedingte Schübe sind das Ergebnis akuter, fokaler, disseminierter und wiederkehrender Entzündungen im ZNS. Der daraus resultierende Verlust der Nervenfasern ist selten vollständig reversibel und ist mit bleibenden neurologischen Beeinträchtigungen der Betroffenen verbunden (4) Die Reduktion der Schubrate und die Verzögerung der Behinderungsprogression ist daher ein Hauptziel der Therapie der Multiplen Sklerose und gibt unmittelbar Aussage über den Gesundheitszustand der Patienten.

Primärer Studienendpunkt war die **jährliche Schubrate**. Für die relevante Subpopulation der nicht-vorbehandelten RRMS-Patienten mit einer hochaktiven Erkrankung zeigte sich in der CLARITY-Studie bei der jährlichen Schubrate ein statistisch signifikanter Vorteil für den Interventionsarm [Cladribin-Tabletten: 0,12 (0,07; 0,17) vs. Placebo: 0,45 (0,35; 0,56)]. Cladribin-Tabletten reduzierten das Risiko eines bestätigten Schubs bei nicht-vorbehandelten Patienten mit einer hochaktiven RRMS statistisch signifikant um 74 %. [RR (95 %-KI): 0,26 (0,16; 0,43); p-Wert < 0,0001]. Dieses Ergebnis wurde im Rahmen dreier Sensitivitätsanalysen bestätigt (Tabelle 4-17). Im LLPP-Arm der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION, in dem die Patienten entsprechend der Vorgabe der Fachinformation in den Jahren 3 und 4 weiter beobachtet wurden, wurde eine anhaltende niedrige Anzahl bestätigter Schübe [0,41 (0,73)] und eine niedrige jährliche Schubrate [0,20 (0,07; 0,34)] beobachtet. Das Ausmaß der Wirkung hinsichtlich der Reduktion der Schubhäufigkeit blieb somit erhalten. Die Tabletteneinnahme erfolgte nur an zweimal fünf Behandlungstagen in den ersten beiden Behandlungsjahren in der CLARITY-Studie, gefolgt von einem zweijährigen therapiefreien Intervall.

Für den Endpunkt **Anzahl Teilnehmer mit bestätigtem Schub** ergab sich bei der CLARITY-Studie ebenfalls ein signifikanter Vorteil zugunsten von Cladribin-Tabletten [RR (95 %-KI): 0,47 (0,31; 0,73); p-Wert = 0,0007]. Nach 96 Wochen war bei 22,3 % der Teilnehmer unter Behandlung mit Cladribin-Tabletten und bei 47,3 % unter Placebo ein bestätigter Schub aufgetreten. Dies ging mit einer statistisch signifikant längeren Zeit bis zum ersten bestätigten Schub unter Cladribin-Tabletten im Vergleich zu Placebo einher (263 vs. 82 Tage) [HR (95 %-KI): 0,36 (0,21; 0,62); p-Wert = 0,0002] (Abbildung 4-6). In der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION, ohne weitere Einnahme von Cladribin-Tabletten, lag der Anteil Teilnehmer mit einem bestätigten Schub bei 27,3 %. Die Wirkung blieb somit in den Jahren 3 und 4 erhalten.

Teilnehmern, die trotz der Studienmedikation weiterhin Schubaktivität aufwiesen, standen bei Vorliegen definierter Kriterien weitere Arzneimittel als Rescue-Therapie zur Verfügung. In der CLARITY-Studie lag der **Anteil Teilnehmer mit Rescue-Therapie** im Cladribin-Tabletten-Arm mit 0,0 % statistisch signifikant unter dem Anteil im Placebo-Arm (8,6 %) [RR (95 %-KI): 0,06 (0,00; 0,99); p-Wert = 0,0495]. In der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION benötigten, ohne Fortführung der Therapie in den Jahren 3 und 4 mit Cladribin-Tabletten, 4,5 % der Teilnehmer im LLPP-Arm eine Rescue-Therapie.

Schwere Schübe bedürfen einer stationären Behandlung. Diese ist neben einschneidenden Konsequenzen für die Betroffenen auch durch die entstehenden direkten und indirekten Kosten sowie zusätzlichem Ressourcenverbrauch auch aus gesellschaftlicher Sicht relevant. Die **schubbedingte Hospitalisierungsrate** war in der CLARITY-Studie unter Cladribin-Tabletten (0,07) wesentlich geringer als unter Placebo (0,17) [RR (95 %-KI): 0,37 (0,18; 0,74); p-Wert = 0,0051]. Dieser Unterschied war statistisch signifikant. In der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION blieb die schubbedingte Hospitalisierungsrate ohne weitere Therapie unverändert bei 0,07.

Auf Basis der Ergebnisse für die jährliche Schubrate, der Anzahl Teilnehmer mit bestätigtem Schub, die Zeit bis zum ersten bestätigten Schub und die schubbedingte Hospitalisierungsrate konnte in der Gesamtschau ein ausgeprägter medizinischer Nutzen von Cladribin-Tabletten in Bezug auf die Krankheitsschübe gezeigt werden. Dies bedeutet, dass nicht-vorbehandelte RRMS-Patienten, die mit Cladribin-Tabletten behandelt werden, in der Gesamtschau über einen längeren Zeitraum symptomfrei sind.

Behinderungsprogression mittels EDSS

Die Multiple Sklerose ist eine progrediente neurologische Erkrankung und geht mit einem Fortschreiten des Behinderungsgrades einher. Das Ausmaß der Behinderung wurde mittels EDSS gemessen. Patienten mit einem EDSS-Wert unter 6,0 sind noch ohne Hilfsmittel gehfähig, können aber ab einem gewissen Grad der Behinderung keine Strecken über 500 Meter ohne Pause zurücklegen (EDSS-Wert $\geq 4,0$). Ab einem EDSS-Wert von 7,0 sind die MS-Patienten in der Regel weitestgehend an einen Rollstuhl bzw. ab einem Wert von 8,5 weitestgehend an das Bett gebunden und können sich ab einem EDSS-Wert von 9,0 nicht mehr selbst pflegen (5).

In der CLARITY-Studie wurde bezüglich der Behinderungsprogression ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Cladribin-Tabletten beobachtet. Der Anteil nicht-vorbehandelter Teilnehmer mit hochaktiver RRMS, die eine Behinderungsprogression erlitten, war unter Cladribin-Tabletten deutlich niedriger als in der Placebo-Gruppe (über 3 Monate bestätigt: 10,6 vs. 28,0 % bzw. über 6 Monate bestätigt: 4,3 vs. 16,1 %). Die Wahrscheinlichkeit eine Behinderungsprogression zu erfahren, wurde durch Cladribin-Tabletten statistisch signifikant um 62 % (über 3 Monate bestätigt) bzw. 74 % (über 6 Monate bestätigt) reduziert (p-Wert = 0,0047 bzw. 0,0142) [RR (95 %-KI): 0,38 (0,19; 0,74) bzw. 0,26 (0,09; 0,77)].

Die Zeit bis zur Behinderungsprogression war im Cladribin-Tabletten-Arm im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant verlängert (Behinderungsprogression über 3 Monate bestätigt (20. Perzentil) nicht erreicht. vs. 497 Tage bzw. Behinderungsprogression über 6 Monate bestätigt (10. Perzentil) nicht erreicht vs. 245 Tage). In der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION trat, ohne Einnahme von Cladribin-Tabletten, bei zwei Patienten eine Behinderungsprogression (über 6 Monate bestätigt) auf, die Zeit bis zur Behinderungsprogression betrug 582 Tage (10. Perzentil).

Die Entwicklung einer irreversiblen neurologischen Behinderung, insbesondere wenn diese motorische und kognitive Funktionen betrifft, kann schwerwiegende Auswirkungen auf den Gesundheitszustand und die Lebensqualität der Patienten insgesamt haben (64, 65). Eine signifikante Reduzierung des Risikos der Behinderungsprogression, so wie in der CLARITY-Studie mit Cladribin-Tabletten gezeigt, muss daher als ein patientenrelevanter ausgeprägter Nutzen angesehen werden.

MRT-Parameter

Die MRT-Parameter, z. B. die Läsionslast, werden sowohl zur Diagnose als auch zur Verlaufskontrolle der Krankheitsaktivität verwendet (6). Das MRT visualisiert zum einen direkt Entzündungsreaktionen, die mit neurologischen Funktionsverlusten einhergehen können. Zum anderen ermöglichen die Bestimmung der initialen Läsionslast und die Entwicklung der Läsionen in Anzahl und Volumen einen Rückschluss auf die Prognose des Patienten. So ist eine erhöhte T2-Läsionslast innerhalb der ersten fünf Erkrankungsjahre beispielsweise sowohl mit einem erhöhten Risiko einer frühen Behinderungsprogression sowie mit einer stärkeren Behinderung nach 14 bzw. 20 Jahren verbunden (7, 8). Mittels MRT-Untersuchung können bereits im Frühstadium der Erkrankung weitere Veränderungen im Gehirn festgestellt werden, wie z. B. die Zunahme des Ventrikelvolumens und damit einhergehend die für MS typische Schrumpfung der Hirnmasse (Hirnatrophie), die auch mit einer kognitiven Funktionseinbuße einhergehen kann. Aus diesem Grund ist das Erreichen von Freiheit von jedweder Krankheitsaktivität, u. a. gemessen mittels der in dieser Studie verwendeten MRT-Parameter ein anerkanntes und patientenrelevantes Therapieziel.

Die Behandlung mit Cladribin-Tabletten führte gegenüber Placebo bei Teilnehmern der CLARITY-Studie zu einer statistisch signifikanten Verbesserung verschiedener MRT-Parameter. Der Anteil Studienteilnehmer, bei denen keine neuen Gd+T1-Läsionen beobachtet wurden, war im Cladribin-Tabletten-Arm mehr als doppelt so hoch als unter Placebo (84,0 vs. 38,7 %). Unter Therapie mit Cladribin-Tabletten war die Anzahl neu auftretender Gd+T1-Läsionen und hypointenser T1-Läsionen im Vergleich zum Placebo-Arm statistisch signifikant reduziert [Cladribin-Tabletten: 0,13 (0,40) vs. Placebo: 1,21 (2,18) bzw. Cladribin-Tabletten: 0,14 (0,32) vs. Placebo: 0,71 (1,19)] [Differenz (95 %-KI): -1,09 (-1,52; -0,67); p-Wert < 0,0001 bzw. -0,58 (-0,82; -0,35); p-Wert < 0,0001]. Ebenso reduzierten Cladribin-Tabletten die Anzahl aktiver T2-Läsionen sowie der Anzahl der CU-Läsionen im Vergleich zum Placebo-Arm statistisch signifikant [Cladribin-Tabletten: 0,39 (0,72) vs. Placebo: 1,87 (2,47) bzw. Cladribin-Tabletten: 0,43 (0,79) vs. Placebo: 2,27 (2,99)] [Differenz (95 %-KI): -1,38 (-1,88; -0,88); p-Wert < 0,0001 bzw. -1,85 (-2,46; -1,23); p-Wert < 0,0001].

Für den Endpunkt Hirnatrophie zeigte sich ein numerischer Trend zugunsten der Cladribin-Tabletten [Differenz (95 %-KI): 0,23 (-0,17; 0,63); p-Wert = 0,2557].

Im LLPP-Arm der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION, ohne aktive Therapie mit Cladribin-Tabletten, betrug die Anzahl neuer Gd+T1-Läsionen und hypointenser T1-Läsionen 0,32 bzw. 0,96. 72,7 % der Teilnehmer der Verlängerungsstudie CLARITY Extension hatten, ohne weitere Therapie im Jahr 3 und 4, keine neuen Gd+T1-Läsionen. Die Anzahl neuer aktiver T2-Läsionen bzw. CU-Läsionen betrug 0,78 bzw. 2,41.

Insgesamt führte die Therapie mit Cladribin-Tabletten zu einer deutlichen Minderung der Läsionslast im MRT. Dies belegt die Wirkung von Cladribin-Tabletten auf die zugrundeliegenden pathologischen Entzündungen im ZNS. Die Reduktion der Krankheitsaktivität ist Voraussetzung der Verbesserung des Gesundheitszustandes der Studienteilnehmer und geht gleichzeitig mit einer besseren Prognose einher.

Symptomatik (EQ-5D-3L VAS)

Die VAS ermöglicht eine allgemeine Einschätzung des Gesundheitszustandes im Hinblick auf die morbiditätsbezogene Symptomatik unabhängig von den fünf Einzeldimensionen des EQ-5D-3L. Sie reicht von 0 (schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand).

In der CLARITY-Studie verbesserte sich der Gesundheitszustand unter Cladribin-Tabletten nach Einschätzung der Teilnehmer mittels EQ-5D-3L VAS statistisch signifikant stärker als unter Placebo [MWD (95 %-KI): 7,57 (0,21; 14,94); p-Wert = 0,0441]. Im LLPP-Arm der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION blieb die Einschätzung des Gesundheitszustandes von Studienbeginn bis Woche 96 nahezu gleich (69,16 vs. 67,84 Punkte).

Die Ergebnisse zur VAS des EQ-5D-3L zeigen eine Verbesserung des Gesundheitszustandes der Patienten im Vergleich zu Placebo und somit einen ausgeprägten Nutzen von Cladribin-Tabletten im Hinblick auf die Einschätzung des Gesundheitszustandes durch die Studienteilnehmer.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EQ-5D-3L Utility Index Score

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in den dieser Bewertung zugrunde liegenden Studien mittels EQ-5D-3L Utility Index Score gemessen. Der Indexwert reicht von 0 (schlechtester Gesundheitszustand) bis 1 (bestmöglicher Gesundheitszustand).

Die Auswertung des **EQ-5D-3L Utility Index Scores** zeigte, dass die Wahrscheinlichkeit, sowohl eine klinisch relevante Verbesserung als auch eine klinisch relevante Verschlechterung um mindestens 0,05 Punkte zu erreichen, im Interventionsarm vergleichbar mit dem Kontrollarm war (Verbesserung [RR (95 %-KI): 1,04 (0,64; 1,69); p-Wert = 0,8654]; Verschlechterung [RR (95 %-KI): 0,96 (0,62; 1,50); p-Wert = 0,8567]). Auch die Veränderung des EQ-5D-3L Utility Index Scores im Vergleich zur Baseline zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen [MWD (95 %-KI): -0,00 (-0,06; 0,06); p-Wert = 0,9142].

Im LLPP-Arm der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION, mit einer aktiven Therapie nur in den ersten zwei Behandlungsjahren, wurde bei jeweils zwölf der 19 analysierten Teilnehmer eine klinisch relevante Verbesserung und bei elf der 19 Teilnehmer eine klinisch relevante Verschlechterung beobachtet.

Mittels EQ-5D-3L Utility Index Score konnte kein signifikanter Unterschied im Hinblick auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Studienteilnehmer zwischen Cladribin-Tabletten und Placebo festgestellt werden.

Sicherheit

Übersicht über unerwünschte Ereignisse

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. In die Bewertung der einzelnen unerwünschten Ereignisse sind neben der Häufigkeit insbesondere auch die Schwere und Reversibilität der Symptome einzubeziehen.

In der CLARITY-Studie zeigte sich für die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines unerwünschten Ereignisses bzw. eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses kein statistisch signifikanter Unterschied [RR (95 %-KI): 1,06 (0,90; 1,26); p-Wert = 0,4769 bzw. 1,73 (0,52; 5,72); p-Wert = 0,3678]. Bei 76,6 % der mit Cladribin-Tabletten behandelten Teilnehmer bzw. bei 72,0 % der Patienten unter Placebo trat mindestens ein unerwünschtes Ereignis auf. Mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis wiesen 7,4 % der Patienten im Cladribin-Tabletten-Arm sowie 4,3 % im Placebo-Arm auf. Die Gesamtrate der Patienten mit mindestens einem schweren unerwünschten Ereignis (7,4 vs. 3,2 %) war in beiden Studienarmen vergleichbar [RR (95 %-KI): 2,31 (0,62; 8,66); p-Wert = 0,2148]. Der Anteil Teilnehmer, der die Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen abbrach sowie die Anzahl unerwünschter Ereignisse mit Todesfolge betragen jeweils 2,1 % im Cladribin-Tabletten-Arm bzw. 0,0 % unter Placebo [RR (95 %-KI): 4,95 (0,24; 101,68); p-Wert = 0,2999].

In der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION, ohne aktive Therapie, hatten 86,4 % der Teilnehmer mindestens ein unerwünschtes Ereignis. Bei 18,2 % bzw. 36,4 % der Patienten im LLPP-Arm wurde ein schwerwiegendes bzw. schweres unerwünschtes Ereignis beobachtet. 13,6 % der Teilnehmer brachen die Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab und ein Patient verstarb.

Unerwünschte Ereignisse (moderat, schwer) mit einer Häufigkeit ≥ 5 % auf SOC-Ebene

Die Darstellung der moderaten oder schweren unerwünschten Ereignisse mit einer Häufigkeit ≥ 5 % auf SOC-Ebene der CLARITY-Studie zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied lediglich bei den Erkrankungen des Blutbildes und des lymphatischen Systems [RR (95 %-KI): 5,94 (1,37; 25,80); p-Wert = 0,0175].

In der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION hatten 45,5 % der LLPP-Teilnehmer eine Infektion oder Infestation, 13,6 % hatten eine Störung des Nervensystems und ebenfalls 13,6 % hatten psychiatrische Störungen.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse wurden Infektionen/Infestationen, maligne Erkrankungen sowie Lymphopenien ausgewertet. Hierbei wurden in der Analyse alle Schweregrade berücksichtigt. Der Wirkmechanismus von Cladribin-Tabletten ist mit einer Reduktion der Lymphozytenzahl assoziiert. Bei nicht-vorbehandelten Studienteilnehmern mit hochaktiver RRMS zeigte zwischen den Studiengruppen lediglich bei den Lymphopenien ein statistisch signifikanter Unterschied.

Generell traten Lymphopenien bei 21,3 % der mit Cladribin-Tabletten behandelten Teilnehmer bzw. bei 2,2 % der Patienten unter Placebo auf [RR (95 %-KI): 9,89 (2,38; 41,14); p-Wert = 0,0016]. Diese traten unter Behandlung mit Cladribin-Tabletten früher auf als bei Studienteilnehmern des Placebo-Arms [HR (95 %-KI): 10,66 (2,49; 45,59); p-Wert = 0,0014]. Die meisten Fälle von Lymphopenien waren vorübergehend und waren bei Patienten mit hochaktiver RRMS unter Therapie mit Cladribin-Tabletten im Mittel nach 322 Tagen (bzw. im Median nach 218 Tagen) abgeklungen (11). 78,7 % der Teilnehmer des Cladribin-Tabletten-Arms hatten keine durch den Arzt eingestufte Lymphopenie.

Unter Cladribin-Tabletten trat bei 19,5 % der analysierten Teilnehmer eine Lymphopenie \geq Grad 2 (Lymphozytenzahl < 800 Zellen/mm³) und bei 21,3 % der Teilnehmer eine Lymphopenie Grad 3/4 (Lymphozytenzahl $< 500 - 200 / < 200$ Zellen/mm³) auf. Eine Lymphopenie \geq Grad 2 wurde bei 1,2 % der Teilnehmer des Placebo-Arms beobachtet, wohingegen keine Lymphopenie Grad 3/4 auftrat.

Das erhöhte Risiko einer Lymphopenie Grad 3/4 unter Behandlung mit Cladribin-Tabletten [RR (95 %-KI): 40,57 (2,49; 661,11); p-Wert = 0,0093] ist durch den Wirkmechanismus des Arzneimittels bedingt. Bei den meisten Patienten mit einer Lymphopenie Grad 3/4 trat diese zwei Monate nach der ersten Cladribin-Tabletten-Gabe im jeweiligen Jahr auf (1). Die Lymphozytenwerte normalisierten sich bei den meisten Patienten innerhalb von neun Monaten oder stiegen zumindest wieder auf > 800 Zellen/mm³ an (1). In keiner der beiden Studiengruppen traten Lymphopenien Grad 4 auf. Das Risiko für eine Lymphopenie-assoziierte Infektion war zwischen den Studienarmen nicht statistisch signifikant unterschiedlich [RR (95 %-KI): 11,98 (0,69; 209,31); p-Wert = 0,0889]. Um Lymphopenie-assoziierten Nebenwirkungen bestmöglich vorzubeugen, wurde in die Fachinformation die Empfehlung aufgenommen, in Jahr 2 die Therapie mit MAVENCLAD® nur fortzusetzen, wenn die Lymphozytenzahl mindestens 800 Zellen/mm³ beträgt (in der CLARITY-Studie betrug die Untergrenze 500 Zellen/mm³).

Das Risiko für das Auftreten von malignen oder unspezifizierten Tumoren unterschied sich zwischen den Behandlungsgruppen der nicht-vorbehandelten Teilnehmer der CLARITY-Studie nicht [RR (95 %-KI): 4,95 (0,24; 101,68); p-Wert = 0,2999]. Es wurde keine Clusterung von Tumorentitäten beobachtet (12). Die Rate aufgetretener maligner Tumoren unter Cladribin-Tabletten war vergleichbar zu derjenigen unter anderen krankheitsmodifizierenden Therapien (13).

Auch das Risiko für maligne Erkrankungen, die mit einer Lymphopenie Grad 3/4 assoziiert sind, war unter Therapie mit Cladribin-Tabletten gegenüber Placebo nicht statistisch signifikant verändert [RR (95 %-KI): 2,76 (0,11; 66,90); p-Wert = 0,5317].

In der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION, ohne aktive Therapie, hatten 59,1 % der Teilnehmer eine Infektion und 36,4 % hatten eine virale Infektion.

In der Gesamtschau ergibt sich ein positives Sicherheitsprofil von Cladribin-Tabletten.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Cladribin-Tabletten

Cladribin-Tabletten tragen in einem erheblichen Maß zur Deckung des bestehenden therapeutischen Bedarfs in der Zielpopulation bei (siehe Modul 3A, Abschnitt 3.2.2). Mit Cladribin-Tabletten (MAVENCLAD®) steht erstmals ein hochwirksames Arzneimittel für Patienten mit hochaktiver schubförmiger Multipler Sklerose unabhängig von der Vortherapie zur Verfügung. Trotz einer Behandlungsdauer von maximal 20 Tagen in den ersten in zwei Jahren kann der Mechanismus des oral verabreichten Wirkstoffs bei Patienten mit RRMS zu einem über vier Jahre anhaltenden Therapieeffekt führen.

Die Wirkung der bisher im Markt befindlichen Arzneimittel (Ausnahme: Alemtuzumab) hört mit dem Absetzen des jeweiligen Arzneimittels auf. Nach Beendigung der Therapie kann es sogar zum Auftreten neuer, klinischer und subklinischer Krankheitsaktivität (Rebound-Effekt) kommen (15, 16). Bei Cladribin-Tabletten (MAVENCLAD[®]) hingegen blieb das Ausmaß der Wirkung hinsichtlich der Reduktion der Schubhäufigkeit und Verzögerung der Behinderungsprogression bei Patienten, die über zwei Jahre eine Dosis von 3,5 mg/kg erhielten, in den Jahren 3 und 4 nach Behandlungsende erhalten.

Die Behandlung mit Cladribin-Tabletten stellt gegenüber den anderen im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln daher eine erhebliche Vereinfachung und Entlastung für den Patienten dar. Aufgrund der geringeren Einnahmehäufigkeit und dem langen therapiefreien Intervall ist mit einer besseren Therapieadhärenz unter Cladribin-Tabletten zu rechnen. Dies kann sich in einer Verbesserung des Gesundheitszustandes der Patienten in Form seltenerer Schübe, einer besseren Lebensqualität und weniger neuropsychologischen Störungen niederschlagen. Darüber hinaus kann sich die im Gegensatz zu anderen Therapien im Anwendungsgebiet nur temporär manifestierende Suppression des Immunsystems in einem geringeren Infektrisiko mit Cladribin-Tabletten ausdrücken. Diese aufgeführten Vorteile lassen sich mit der verfügbaren Evidenz jedoch nicht quantifizieren.

Fazit zum medizinischen Nutzen von Cladribin-Tabletten

Die Ergebnisse zeigen für Cladribin-Tabletten einen ausgeprägten medizinischen Nutzen hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte. Dabei beträgt die Gesamttherapiedauer vier Jahre, zusammengesetzt aus zwei einjährigen Behandlungsphasen – mit zwei vier- bis fünftägigen Behandlungswochen zu Beginn des ersten und zu Beginn des zweiten Behandlungsmonats – und einer zweijährigen Beobachtungsphase.

Insbesondere die ausgeprägte Reduktion der Schubrate, einhergehend mit einer Verlängerung der schubfreien Zeit, bildet den medizinisch- und patientenrelevanten Nutzen von Cladribin-Tabletten ab. Die Entwicklung einer irreversiblen neurologischen Behinderung, insbesondere wenn diese motorische und kognitive Funktionen betreffen, kann schwerwiegende Auswirkungen auf die Lebensqualität und auf den Gesundheitszustand der Patienten insgesamt haben. Eine signifikante Reduktion der Schubrate und des Risikos der Behinderungsprogression, so wie in der CLARITY-Studie mit Cladribin-Tabletten gezeigt, muss daher als patientenrelevanter Nutzen angesehen werden, insbesondere wenn diese Wirkung in der therapiefreien Beobachtungszeit erhalten bleibt.

Die Reduktion der Schubrate geht mit einem Erhalt oder einer Verbesserung der physischen und psychischen Lebensqualität bei den betroffenen Patienten einher, da jeder Schub, auch leichte Schübe zu einer signifikanten Verschlechterung der Fatigue und des allgemeinen Gesundheitszustandes führt (14). Die Reduktion der Hospitalisierungsrate ist für den Patienten relevant und wirkt sich positiv auf die Therapiekosten aus.

Ein Vergleich von Cladribin-Tabletten mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie konnte nicht durchgeführt werden, da weder direkt vergleichende RCT noch RCT, die für einen indirekten Vergleich geeignet wären, zur Verfügung stehen. Aufgrund des stark ausgeprägten medizinischen Nutzens sowie der beschriebenen Deckung des hohen therapeutischen Bedarfs durch Cladribin-Tabletten wird jedoch davon ausgegangen, dass neben dem nachgewiesenen ausgeprägten medizinischen Nutzen auch ein medizinischer Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht, der jedoch aufgrund der fehlenden Evidenz **nicht quantifizierbar** ist.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-63: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit hochaktiver RRMS ohne Vorbehandlung	Nicht quantifizierbar

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nichtrandomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁵) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006¹⁶) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

¹³ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁴ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

¹⁵ Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

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

Tabelle 4-64: Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	Quellen
CLARITY	Studienprotokoll (66) Studienbericht (46) <u>clinicaltrials.gov</u> : NCT00213135 (47) <u>clinicaltrialsregister.eu</u> : EudraCT2004-005148-28 (50) <u>ICTRP</u> : NCT00213135 (51) Klinische Prüfungen PharmNet.Bund: EudraCT 2004-005148-28 (52) Post-hoc-Analysen (11) Publikation Giovannoni et al., 2010 (48) Publikation Giovannoni et al., 2011 (57) Publikation Ali et al., 2012 (49) Publikation Comi et al., 2013 (58) Publikation Afolabi et al., 2017 (45)

Studie	Quellen
CLARITY EXTENSION	Studienprotokoll (67) Studienbericht (60) <u>clinicaltrials.gov:</u> NCT00641537 (53) <u>clinicaltrialsregister.eu:</u> EudraCT 2007-000381-20 (54) <u>ICTRP:</u> EUCTR2007-000381-20-FI (55) Klinische Prüfungen PharmNet.Bund: EudraCT 2007-000381-20 (56) Post-hoc-Analysen (11) Publikation Giovannoni et al, 2017 (61)

4.7 Referenzliste

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

1. Merck Serono Europe Limited. Fachinformation MAVENCLAD 10 mg Tabletten. Stand der Information: August 2017. 2017.
2. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis. 2015.
3. Huppke PG, J. S1-Leitlinie Pädiatrische Multiple Sklerose. AWMF online; 2016.
4. Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol.* 2015;15(9):545-58.
5. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* 1983;33(11):1444-52.
6. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN). Leitlinien für Diagnostik und Therapien in der Neurologie: Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Entwicklungsstufe S2e. Stand: 21.08.2015. 2015.
7. Gauthier SA, Mandel M, Guttmann CR, Glanz BI, Khoury SJ, Betensky RA, et al. Predicting short-term disability in multiple sclerosis. *Neurology.* 2007;68(24):2059-65.
8. Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, Miszkiel KA, Benton CE, Lanyon R, et al. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain : a journal of neurology.* 2008;131(Pt 3):808-17.
9. Giovannoni G, Butzkueven H, Dhib-Jalbut S, Hobart J, Kobelt G, Pepper G, et al. Brain health: time matters in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis and related disorders.* 2016;9 Suppl 1:S5-S48.
10. Ziemssen T, Derfuss T, de Stefano N, Giovannoni G, Palavra F, Tomic D, et al. Optimizing treatment success in multiple sclerosis. *J Neurol.* 2016;263(6):1053-65.
11. Merck Serono Europe Limited. Nachberechnungen zu den Studien CLARITY und CLARITY EXTENSION. 2017.
12. European Medicines Agency. Assessment Report - Mavenclad - International non-proprietary name: cladribine. 2017.

13. Pakpoor J, Disanto G, Altmann DR, Pavitt S, Turner BP, Marta M, et al. No evidence for higher risk of cancer in patients with multiple sclerosis taking cladribine. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2015;2(6):e158.
14. Maurer M, Comi G, Freedman MS, Kappos L, Olsson TP, Wolinsky JS, 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.
15. Hatcher SE, Waubant E, Nourbakhsh B, Crabtree-Hartman E, Graves JS. Rebound Syndrome in Patients With Multiple Sclerosis After Cessation of Fingolimod Treatment. *JAMA neurology.* 2016;73(7):790-4.
16. Gonzalez-Suarez I, Rodriguez de Antonio L, Orviz A, Moreno-Garcia S, Valle-Arcos MD, Matias-Guiu JA, et al. Catastrophic outcome of patients with a rebound after Natalizumab treatment discontinuation. *Brain Behav.* 2017;7(4):e00671.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2017-B-053 Cladribin. 2017.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 – Teriflunomid. 2014.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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). 2016.
20. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *Journal of the Medical Library Association : JMLA.* 2006;94(4):451-5.
21. Lefebvre C ME, Glanville J. Searching for studies. 6.4.11.1: Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0: The Cochrane Collaboration;* 2011.
22. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ (Clinical research ed).* 2010;340:c332.
23. Marks D. Multiple Sklerose - Schweregrad bestimmen. *Physiopraxis.* 2008;09:38-9.
24. Cotton F, Weiner HL, Jolesz FA, Guttmann CR. MRI contrast uptake in new lesions in relapsing-remitting MS followed at weekly intervals. *Neurology.* 2003;60(4):640-6.
25. Tam RC, Traboulsee A, Riddehough A, Sheikhzadeh F, Li DK. The impact of intensity variations in T1-hypointense lesions on clinical correlations in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England).* 2011;17(8):949-57.
26. Nourbakhsh B, Azevedo C, Nunan-Saah J, Maghzi AH, Spain R, Pelletier D, et al. Longitudinal associations between brain structural changes and fatigue in early MS. *Multiple sclerosis and related disorders.* 2016;5:29-33.
27. Zivadinov R, Uher T, Hagemeyer J, Vaneckova M, Ramasamy DP, Tyblova M, et al. A serial 10-year follow-up study of brain atrophy and disability progression in RRMS patients. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England).* 2016;22(13):1709-18.
28. Debernard L, Melzer TR, Alla S, Eagle J, Van Stockum S, Graham C, et al. Deep grey matter MRI abnormalities and cognitive function in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Psychiatry Res.* 2015;234(3):352-61.

29. Sormani MP, Bruzzi P. MRI lesions as a surrogate for relapses in multiple sclerosis: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet Neurol.* 2013;12(7):669-76.
30. Pozzilli C, Prosperini L, Sbardella E, De Giglio L, Onesti E, Tomassini V. Post-marketing survey on clinical response to interferon beta in relapsing multiple sclerosis: the Roman experience. *Neurol Sci.* 2005;26 Suppl 4:S174-8.
31. Tomassini V, Paolillo A, Russo P, Giugni E, Prosperini L, Gasperini C, et al. Predictors of long-term clinical response to interferon beta therapy in relapsing multiple sclerosis. *J Neurol.* 2006;253(3):287-93.
32. Dobson R, Rudick RA, Turner B, Schmierer K, Giovannoni G. Assessing treatment response to interferon-beta: is there a role for MRI? *Neurology.* 2014;82(3):248-54.
33. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med.* 2001;33(5):337-43.
34. EuroQoL Group. Self-Reported Population Health: An International Perspective based on EQ-5D: Springer Open; 2014.
35. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo - Wirkstoff: Ivacaftor. 2012.
36. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Fingolimod – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V 2012.
37. Bundesministerium für Justiz und Verbraucherschutz. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). 2017.
38. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG Methodenpapier Version 5.0: Allgemeine Methoden. 2017.
39. EuroQoL Group. EQ-5D-3L - Population Norms 2017 [updated 2017; cited 2017]. Available from: <https://euroqol.org/eq-5d-instruments/eq-5d-3l-about/population-norms/>.
40. Kohn CG, Sidovar MF, Kaur K, Zhu Y, Coleman CI. Estimating a minimal clinically important difference for the EuroQol 5-Dimension health status index in persons with multiple sclerosis. *Health Qual Life Outcomes.* 2014;12:66.
41. Walters SJ, Brazier JE. Comparison of the minimally important difference for two health state utility measures: EQ-5D and SF-6D. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation.* 2005;14(6):1523-32.
42. McHorney CA, Ware JE, Jr., Lu JF, Sherbourne CD. The MOS 36-item Short-Form Health Survey (SF-36): III. Tests of data quality, scaling assumptions, and reliability across diverse patient groups. *Med Care.* 1994;32(1):40-66.
43. Vickrey BG, Hays RD, Genovese BJ, Myers LW, Ellison GW. Comparison of a generic to disease-targeted health-related quality-of-life measures for multiple sclerosis. *J Clin Epidemiol.* 1997;50(5):557-69.
44. Vickrey BG, Hays RD, Harooni R, Myers LW, Ellison GW. A health-related quality of life measure for multiple sclerosis. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation.* 1995;4(3):187-206.
45. Afolabi D, Albor C, Zalewski L, Altmann DR, Baker D, Schmierer K. Positive impact of cladribine on quality of life in people with relapsing multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England).* 2017;1352458517726380.
46. Merck Serono S.A. Studienbericht CLARITY. 2010.

47. ClinicalTrials.gov. A Safety and Efficacy Study of Oral Cladribine in Subjects With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (RRMS) (CLARITY) NCT00213135 2017. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00213135?term=NCT00213135&rank=1>.
48. Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Soelberg Sorensen P, et al. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis-Supplemental Material. N Engl J Med. 2010;362(5):416-26.
49. Ali S, Paracha N, Cook S, Giovannoni G, Comi G, Rammohan K, 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. Clinical drug investigation. 2012;32(1):15-27.
50. EU Clinical Trials Register. 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. EudraCT2004-005148-28 2017. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2004-005148-28>.
51. ICTRP WHO. A Safety and Efficacy Study of Oral Cladribine in Subjects With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (RRMS) CLARITY NCT00213135 2017. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00213135>.
52. PharmNet.Bund. 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. EudraCT 2004-005148-28 2017. Available from: https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments#_DEFANCHOR.
53. ClinicalTrials.gov. A Phase IIIb, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Parallel Group, Extension Trial to Evaluate the Safety and Tolerability of Oral Cladribine in Subjects With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Who Have Completed Trial 25643 (CLARITY). NCT00641537 2017. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00641537?term=NCT00641537&rank=1>.
54. EU Clinical Trials Register. A Phase IIIb, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Parallel Group, Extension Trial to Evaluate the Safety and Tolerability of Oral Cladribine in Subjects with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Who Have Completed Trial 25643 (CLARITY) 2017 [cited 2016]. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-000381-20/results>.
55. ICTRP WHO. A Phase IIIb, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Parallel Group, Extension Trial to Evaluate the Safety and Tolerability of Oral Cladribine in Subjects with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Who Have Completed Trial 25643 (CLARITY). - CLARITY EXTENSION (EUCTR2007-000381-20-FI) 2012. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-000381-20-FI>.
56. PharmNet.Bund. A Phase IIIb, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Parallel Group, Extension Trial to Evaluate the Safety and Tolerability of Oral Cladribine in Subjects with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Who Have Completed Trial 25643 (CLARITY). EudraCT 2007-000381-20 2017. Available from: https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments#_DEFANCHOR.

57. Giovannoni G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Sorensen PS, Vermersch P, 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):329-37.
58. Comi G, Cook SD, Giovannoni G, Rammohan K, Rieckmann P, Sorensen PS, et al. MRI outcomes with cladribine tablets for multiple sclerosis in the CLARITY study. *J Neurol.* 2013;260(4):1136-46.
59. De Stefano N, Giorgio A, Battaglini M, De Leucio A, Hicking C, Dangond F, et al. Reduced brain atrophy rates are associated with lower risk of disability progression in patients with relapsing multiple sclerosis treated with cladribine tablets. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England).* 2017:1352458517690269.
60. Merck Serono S.A. Studienbericht CLARITY EXTENSION. 2016.
61. Giovannoni G, Soelberg Sorensen P, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Comi G, 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. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England).* 2017:1352458517727603.
62. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol.* 2005;58(6):840-6.
63. Merck Serono GmbH. Baselinecharakteristika der Patienten mit hochaktiver RRMS aus der CLARITY-Studie. 2017.
64. Gajofatto A, Calabrese M, Benedetti MD, Monaco S. Clinical, MRI, and CSF markers of disability progression in multiple sclerosis. *Dis Markers.* 2013;35(6):687-99.
65. Reese JP, Wienemann G, John A, Linnemann A, Balzer-Geldsetzer M, Mueller UO, et al. Preference-based Health status in a German outpatient cohort with multiple sclerosis. *Health Qual Life Outcomes.* 2013;11:162.
66. Merck Serono S.A. Studienprotokoll CLARITY. 2008.
67. Merck Serono S.A. Studienprotokoll CLARITY Extension. 2011.
68. Garcia JR, Rodriguez S, Sosa Henriquez M, Batista E, Corujo E, Font de Mora Turon A, et al. Prevalence of multiple sclerosis in Lanzarote (Canary Islands). *Neurology.* 1989;39(2 Pt 1):265-7.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁷] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

¹⁷ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	04.10.2017	
Zeitsegment	1991 bis Datum der Suche	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
a) Suche in Cochrane Central Register of Controlled Trials		
1	exp Cladribine/	69
2	cladribin*2.mp.	220
3	(Mavenclad or Movectro or Leustatin or Litak).mp.	3
4	(2-CdA or 2Cda or 2-chlorodeoxyadenosin? or 2-Chloro-2?-deoxyb-D-adenosin? or 2-Chlor-2?-desoxyadenosin?).mp.	60
5	(Chlor?de?oxyadenosin? or Chlor? de?oxyadenosin? or Chlor?de?oxy adenosin? or Chlor?de?oxy adenosin?).mp.	32
6	(2Chlor?de?oxyadenosin? or 2Chlor? de?oxyadenosin? or 2Chlor?de?oxy adenosin? or 2Chlor?de?oxy adenosin?).mp.	0
7	(Chlor? 2 de?oxyadenosin? or Chlor? 2 de?oxy adenosin? or 2Chlor? 2 de?oxyadenosin? or 2Chlor? 2 de?oxy adenosin?).mp.	9
8	(Chlor? de?oxy bD adenosin? or Chlor?de?oxy bD adenosin? or Chlor? de?oxy b D adenosin? or Chlor?de?oxy b D adenosin?).mp.	0
9	(Chlor? de?oxy betaD adenosin? or Chlor?de?oxy betaD adenosin? or Chlor? de?oxy beta D adenosin? or Chlor?de?oxy beta D adenosin?).mp.	0
10	(Chlor? de?oxy bDadenosin? or Chlor?de?oxy bDadenosin? Or Chlor? de?oxy b Dadenosin? or Chlor?de?oxy b Dadenosin?).mp.	0
11	(Chlor? de?oxy betaDadenosin? or Chlor?de?oxy betaDadenosin? or Chlor? de?oxy beta Dadenosin? or Chlor?de?oxy beta Dadenosin?).mp.	0
12	(2Chlor? de?oxy bD adenosin? or 2Chlor?de?oxy bD adenosin? or 2Chlor? de?oxy b D adenosin? or 2Chlor?de?oxy b Dadenosin?).mp.	0
13	(2Chlor? de?oxy betaD adenosin? or 2Chlor?de?oxy betaDadenosin? or 2Chlor? de?oxy beta D adenosin? or 2Chlor?de?oxybeta D adenosin?).mp.	0
14	(2Chlor? de?oxy bDadenosin? or 2Chlor?de?oxy bDadenosin? or 2Chlor? de?oxy b Dadenosin? or 2Chlor?de?oxy bDadenosin?).mp.	0
15	(2Chlor? de?oxy betaDadenosin? or 2Chlor?de?oxybetaDadenosin? or 2Chlor? de?oxy beta Dadenosin? Or 2Chlor?de?oxy beta Dadenosin?).mp.	0
16	(Chlor? 2 de?oxy bD adenosin? or Chlor? 2 de?oxy b D adenosin? or Chlor? 2 de?oxy betaD adenosin? or Chlor? 2 de?oxy beta Dadenosin?).mp.	0
17	(Chlor? 2 de?oxy bDadenosin? or Chlor? 2 de?oxy b Dadenosin? or Chlor? 2 de?oxy betaDadenosin? or Chlor? 2 de?oxy betaDadenosin?).mp.	0
18	(2Chlor? 2 de?oxy bD adenosin? or 2Chlor? 2 de?oxy b Dadenosin? or 2Chlor? 2 de?oxy betaD adenosin? or 2Chlor? 2de?oxy beta D adenosin?).mp.	0

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

#	Suchbegriffe	Ergebnis
19	(2Chlor? 2 de?oxy bDadenosin? or 2Chlor? 2 de?oxy b Dadenosin? or 2Chlor? 2 de?oxy betaDadenosin? or 2Chlor? 2 de?oxy betaDadenosin?).mp.	0
20	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19	248
21	exp Multiple Sclerosis/	2.023
22	(multiple adj scleros#s).mp.	5.906
23	MS.mp.	11.304
24	21 or 22 or 23	13.892
25	20 and 24	95
26	remove duplicates from 25	58

Datenbankname	Ovid MEDLINE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	04.10.2017
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien: Wong- und Cochrane-Filter (20, 21)

#	Suchbegriffe	Ergebnis
b) Suche in Ovid MEDLINE		
1	exp Cladribine/	1.450
2	cladribin*2.mp.	1.895
3	(Mavenclad or Movectro or Leustatin or Litak).mp.	20
4	(2-CdA or 2Cda or 2-chlorodeoxyadenosin? or 2-Chloro-2?-deoxyb-D-adenosin? or 2-Chlor-2?-desoxyadenosin?).mp.	928
5	(Chlor?de?oxyadenosin? or Chlor? de?oxyadenosin? or Chlor?de?oxy adenosin? or Chlor?de?oxy adenosin?).mp.	744
6	(2Chlor?de?oxyadenosin? or 2Chlor? de?oxyadenosin? or 2Chlor?de?oxy adenosin? or 2Chlor?de?oxy adenosin?).mp.	4
7	(Chlor? 2 de?oxyadenosin? or Chlor? 2 de?oxy adenosin? or 2Chlor? 2 de?oxyadenosin? or 2Chlor? 2 de?oxy adenosin?).mp.	227
8	(Chlor? de?oxy bD adenosin? or Chlor?de?oxy bD adenosin? or Chlor? de?oxy b D adenosin? or Chlor?de?oxy b D adenosin?).mp.	0
9	(Chlor? de?oxy betaD adenosin? or Chlor?de?oxy betaD adenosin? or Chlor? de?oxy beta D adenosin? or Chlor?de?oxy beta Dadenosin?).mp.	0
10	(Chlor? de?oxy bDadenosin? or Chlor?de?oxy bDadenosin? or Chlor? de?oxy b Dadenosin? or Chlor?de?oxy b Dadenosin?).mp.	0
11	(Chlor? de?oxy betaDadenosin? or Chlor?de?oxy betaDadenosin? or Chlor? de?oxy beta Dadenosin? or Chlor?de?oxy betaDadenosin?).mp.	0

#	Suchbegriffe	Ergebnis
12	(2Chlor? de?oxy bD adenosin? or 2Chlor?de?oxy bD adenosin? or 2Chlor? de?oxy b D adenosin? or 2Chlor?de?oxy b Dadenosin?).mp.	0
13	(2Chlor? de?oxy betaD adenosin? or 2Chlor?de?oxy betaDadenosin? or 2Chlor? de?oxy beta D adenosin? or 2Chlor?de?oxybeta D adenosin?).mp.	0
14	(2Chlor? de?oxy bDadenosin? or 2Chlor?de?oxy bDadenosin? or 2Chlor? de?oxy b Dadenosin? or 2Chlor?de?oxy bDadenosin?).mp.	0
15	(2Chlor? de?oxy betaDadenosin? or 2Chlor?de?oxybetaDadenosin? or 2Chlor? de?oxy beta Dadenosin? or 2Chlor?de?oxy beta Dadenosin?).mp.	0
16	(Chlor? 2 de?oxy bD adenosin? or Chlor? 2 de?oxy b D adenosin? or Chlor? 2 de?oxy betaD adenosin? or Chlor? 2 de?oxy beta Dadenosin?).mp.	0
17	(Chlor? 2 de?oxy bDadenosin? or Chlor? 2 de?oxy b Dadenosin? or Chlor? 2 de?oxy betaDadenosin? or Chlor? 2 de?oxy betaDadenosin?).mp.	0
18	(2Chlor? 2 de?oxy bD adenosin? or 2Chlor? 2 de?oxy b Dadenosin? or 2Chlor? 2 de?oxy betaD adenosin? or 2Chlor? 2de?oxy beta D adenosin?).mp.	0
19	(2Chlor? 2 de?oxy bDadenosin? or 2Chlor? 2 de?oxy b Dadenosin? or 2Chlor? 2 de?oxy betaDadenosin? or 2Chlor? 2 de?oxy betaDadenosin?).mp.	0
20	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19	2.182
21	exp Multiple Sclerosis/	54.048
22	(multiple adj scleros#s).mp.	74.297
23	MS.mp.	284.684
24	21 or 22 or 23	324.074
25	20 and 24	221
26	randomized controlled trial.pt.	483.055
27	controlled clinical trial.pt.	96.912
28	randomized.ab.	423.493
29	placebo.ab.	197.166
30	clinical trials as topic.sh.	190.644
31	randomly.ab.	293.112
32	trial.ti.	190.673
33	26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32	1.183.127
34	exp animals/ not humans.sh.	4.592.052
35	33 not 34	1.091.114
36	randomized controlled trial.pt.	483.055
37	randomized.mp.	762.631
38	placebo.mp.	203.393
39	36 or 37 or 38	822.809
40	25 and 35	88
41	25 and 39	62

#	Suchbegriffe	Ergebnis
42	40 or 41	95
43	limit 42 to (english or german)	92
44	remove duplicates from 43	85

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	04.10.2017
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien: Wong-Filter (20)

#	Suchbegriffe	Ergebnis
c) Suche in EMBASE		
1	exp cladribine/	5.880
2	cladribin*2.mp.	6.007
3	(Mavenclad or Movectro or Leustatin or Litak).mp.	285
4	(2-CdA or 2Cda or 2-chlorodeoxyadenosin? or 2-Chloro-2?-deoxyb-D-adenosin? or 2-Chlor-2?-desoxyadenosin?).mp.	1.172
5	(Chlor?de?oxyadenosin? or Chlor? de?oxyadenosin? or Chlor? de?oxy adenosin? or Chlor?de?oxy adenosin?).mp.	882
6	(2Chlor?de?oxyadenosin? or 2Chlor? de?oxyadenosin? or 2Chlor? de?oxy adenosin? or 2Chlor?de?oxy adenosin?).mp.	3
7	(Chlor? 2 de?oxyadenosin? or Chlor? 2 de?oxy adenosin? Or 2Chlor? 2 de?oxyadenosin? or 2Chlor? 2 de?oxy adenosin?).mp.	255
8	(Chlor? de?oxy bD adenosin? or Chlor?de?oxy bD adenosin? or Chlor? de?oxy b D adenosin? or Chlor?de?oxy b D adenosin?).mp.	0
9	(Chlor? de?oxy betaD adenosin? or Chlor?de?oxy betaD adenosin? or Chlor? de?oxy beta D adenosin? or Chlor?de?oxy beta Dadenosin?).mp.	0
10	(Chlor? de?oxy bDadenosin? or Chlor?de?oxy bDadenosin? or Chlor? de?oxy b Dadenosin? or Chlor?de?oxy b Dadenosin?).mp.	0
11	(Chlor? de?oxy betaDadenosin? or Chlor?de?oxy betaDadenosin? or Chlor? de?oxy beta Dadenosin? or Chlor?de?oxy betaDadenosin?).mp.	0
12	(2Chlor? de?oxy bD adenosin? or 2Chlor?de?oxy bD adenosin? or 2Chlor? de?oxy b D adenosin? or 2Chlor?de?oxy b Dadenosin?).mp.	0
13	(2Chlor? de?oxy betaD adenosin? or 2Chlor?de?oxy betaDadenosin? or 2Chlor? de?oxy beta D adenosin? or 2Chlor?de?oxybeta D adenosin?).mp.	0
14	(2Chlor? de?oxy bDadenosin? or 2Chlor?de?oxy bDadenosin? or 2Chlor? de?oxy b Dadenosin? or 2Chlor?de?oxy bDadenosin?).mp.	0
15	(2Chlor? de?oxy betaDadenosin? or 2Chlor?de?oxybetaDadenosin? or 2Chlor? de?oxy beta Dadenosin? or 2Chlor?de?oxy beta Dadenosin?).mp.	0
16	(Chlor? 2 de?oxy bD adenosin? or Chlor? 2 de?oxy b D adenosin? or Chlor? 2 de?oxy betaD adenosin? or Chlor? 2 de?oxy beta Dadenosin?).mp.	1

#	Suchbegriffe	Ergebnis
17	(Chlor? 2 de?oxy bDadenosin? or Chlor? 2 de?oxy b Dadenosin? or Chlor? 2 de?oxy betaDadenosin? or Chlor? 2 de?oxy betaDadenosin?).mp.	0
18	(2Chlor? 2 de?oxy bD adenosin? or 2Chlor? 2 de?oxy b Dadenosin? or 2Chlor? 2 de?oxy betaD adenosin? or 2Chlor? 2de?oxy beta D adenosin?).mp.	0
19	(2Chlor? 2 de?oxy bDadenosin? or 2Chlor? 2 de?oxy b Dadenosin? or 2Chlor? 2 de?oxy betaDadenosin? or 2Chlor? 2 de?oxy betaDadenosin?).mp.	0
20	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19	6.240
21	exp multiple sclerosis/	107.756
22	(multiple adj scleros#s).mp.	117.837
23	MS.mp.	382.603
24	21 or 22 or 23	443.691
25	20 and 24	894
26	random*.tw.	1.246.425
27	placebo*.mp.	406.751
28	double-blind*.tw.	183.429
29	26 or 27 or 28	1.489.257
30	25 and 29	386
31	30 not Medline.cr.	381
32	limit 31 to (english or german)	375
33	remove duplicates from 32	311

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Suche nach Cladribin

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	04.10.2017	
Zeitsegment	1991 bis Datum der Suche	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
a) Suche in Cochrane Central Register of Controlled Trials		
1	exp Cladribine/	69
2	cladribin*2.mp.	220
3	(Mavenclad or Movectro or Leustatin or Litak).mp.	3
4	(2-CdA or 2Cda or 2-chlorodeoxyadenosin? or 2-Chloro-2?-deoxyb-D-adenosin? or 2-Chlor-2?-desoxyadenosin?).mp.	60

#	Suchbegriffe	Ergebnis
5	(Chlor?de?oxyadenosin? or Chlor? de?oxyadenosin? or Chlor?de?oxy adenosin? or Chlor?de?oxy adenosin?).mp.	32
6	(2Chlor?de?oxyadenosin? or 2Chlor? de?oxyadenosin? or 2Chlor?de?oxy adenosin? or 2Chlor?de?oxy adenosin?).mp.	0
7	(Chlor? 2 de?oxyadenosin? or Chlor? 2 de?oxy adenosin? or 2Chlor? 2 de?oxyadenosin? or 2Chlor? 2 de?oxy adenosin?).mp.	9
8	(Chlor? de?oxy bD adenosin? or Chlor?de?oxy bD adenosin? or Chlor? de?oxy b D adenosin? or Chlor?de?oxy b D adenosin?).mp.	0
9	(Chlor? de?oxy betaD adenosin? or Chlor?de?oxy betaD adenosin? or Chlor? de?oxy beta D adenosin? or Chlor?de?oxy beta D adenosin?).mp.	0
10	(Chlor? de?oxy bDadenosin? or Chlor?de?oxy bDadenosin? Or Chlor? de?oxy b Dadenosin? or Chlor?de?oxy b Dadenosin?).mp.	0
11	(Chlor? de?oxy betaDadenosin? or Chlor?de?oxy betaDadenosin? or Chlor? de?oxy beta Dadenosin? or Chlor?de?oxy beta Dadenosin?).mp.	0
12	(2Chlor? de?oxy bD adenosin? or 2Chlor?de?oxy bD adenosin? or 2Chlor? de?oxy b D adenosin? or 2Chlor?de?oxy b Dadenosin?).mp.	0
13	(2Chlor? de?oxy betaD adenosin? or 2Chlor?de?oxy betaDadenosin? or 2Chlor? de?oxy beta D adenosin? or 2Chlor?de?oxybeta D adenosin?).mp.	0
14	(2Chlor? de?oxy bDadenosin? or 2Chlor?de?oxy bDadenosin? or 2Chlor? de?oxy b Dadenosin? or 2Chlor?de?oxy bDadenosin?).mp.	0
15	(2Chlor? de?oxy betaDadenosin? or 2Chlor?de?oxybetaDadenosin? or 2Chlor? de?oxy beta Dadenosin? Or 2Chlor?de?oxy beta Dadenosin?).mp.	0
16	(Chlor? 2 de?oxy bD adenosin? or Chlor? 2 de?oxy b D adenosin? or Chlor? 2 de?oxy betaD adenosin? or Chlor? 2 de?oxy beta Dadenosin?).mp.	0
17	(Chlor? 2 de?oxy bDadenosin? or Chlor? 2 de?oxy b Dadenosin? or Chlor? 2 de?oxy betaDadenosin? or Chlor? 2 de?oxy betaDadenosin?).mp.	0
18	(2Chlor? 2 de?oxy bD adenosin? or 2Chlor? 2 de?oxy b Dadenosin? or 2Chlor? 2 de?oxy betaD adenosin? or 2Chlor? 2de?oxy beta D adenosin?).mp.	0
19	(2Chlor? 2 de?oxy bDadenosin? or 2Chlor? 2 de?oxy b Dadenosin? or 2Chlor? 2 de?oxy betaDadenosin? or 2Chlor? 2 de?oxy betaDadenosin?).mp.	0
20	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19	248
21	exp Multiple Sclerosis/	2.023
22	(multiple adj scleros#s).mp.	5.906
23	MS.mp.	11.304
24	21 or 22 or 23	13.892
25	20 and 24	95
26	remove duplicates from 25	58

Datenbankname	Ovid MEDLINE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	04.10.2017	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien: Wong- und Cochrane-Filter (20, 21)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
b) Suche in Ovid MEDLINE		
1	exp Cladribine/	1.450
2	cladribin*2.mp.	1.895
3	(Mavenclad or Movectro or Leustatin or Litak).mp.	20
4	(2-CdA or 2CdA or 2-chlorodeoxyadenosin? or 2-Chloro-2?-deoxyb-D-adenosin? or 2-Chlor-2?-desoxyadenosin?).mp.	928
5	(Chlor?de?oxyadenosin? or Chlor? de?oxyadenosin? or Chlor?de?oxy adenosin? or Chlor?de?oxy adenosin?).mp.	744
6	(2Chlor?de?oxyadenosin? or 2Chlor? de?oxyadenosin? or 2Chlor?de?oxy adenosin? or 2Chlor?de?oxy adenosin?).mp.	4
7	(Chlor? 2 de?oxyadenosin? or Chlor? 2 de?oxy adenosin? or 2Chlor? 2 de?oxyadenosin? or 2Chlor? 2 de?oxy adenosin?).mp.	227
8	(Chlor? de?oxy bD adenosin? or Chlor?de?oxy bD adenosin? or Chlor? de?oxy b D adenosin? or Chlor?de?oxy b D adenosin?).mp.	0
9	(Chlor? de?oxy betaD adenosin? or Chlor?de?oxy betaD adenosin? or Chlor? de?oxy beta D adenosin? or Chlor?de?oxy beta Dadenosin?).mp.	0
10	(Chlor? de?oxy bDadenosin? or Chlor?de?oxy bDadenosin? or Chlor? de?oxy b Dadenosin? or Chlor?de?oxy b Dadenosin?).mp.	0
11	(Chlor? de?oxy betaDadenosin? or Chlor?de?oxy betaDadenosin? or Chlor? de?oxy beta Dadenosin? or Chlor?de?oxy betaDadenosin?).mp.	0
12	(2Chlor? de?oxy bD adenosin? or 2Chlor?de?oxy bD adenosin? or 2Chlor? de?oxy b D adenosin? or 2Chlor?de?oxy b Dadenosin?).mp.	0
13	(2Chlor? de?oxy betaD adenosin? or 2Chlor?de?oxy betaDadenosin? or 2Chlor? de?oxy beta D adenosin? or 2Chlor?de?oxybeta D adenosin?).mp.	0
14	(2Chlor? de?oxy bDadenosin? or 2Chlor?de?oxy bDadenosin? or 2Chlor? de?oxy b Dadenosin? or 2Chlor?de?oxy bDadenosin?).mp.	0
15	(2Chlor? de?oxy betaDadenosin? or 2Chlor?de?oxybetaDadenosin? or 2Chlor? de?oxy beta Dadenosin? or 2Chlor?de?oxy beta Dadenosin?).mp.	0
16	(Chlor? 2 de?oxy bD adenosin? or Chlor? 2 de?oxy b D adenosin? or Chlor? 2 de?oxy betaD adenosin? or Chlor? 2 de?oxy beta Dadenosin?).mp.	0
17	(Chlor? 2 de?oxy bDadenosin? or Chlor? 2 de?oxy b Dadenosin? or Chlor? 2 de?oxy betaDadenosin? or Chlor? 2 de?oxy betaDadenosin?).mp.	0
18	(2Chlor? 2 de?oxy bD adenosin? or 2Chlor? 2 de?oxy b Dadenosin? or 2Chlor? 2 de?oxy betaD adenosin? or 2Chlor? 2de?oxy beta D adenosin?).mp.	0
19	(2Chlor? 2 de?oxy bDadenosin? or 2Chlor? 2 de?oxy b Dadenosin? or 2Chlor? 2 de?oxy betaDadenosin? or 2Chlor? 2 de?oxy betaDadenosin?).mp.	0

#	Suchbegriffe	Ergebnis
20	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19	2.182
21	exp Multiple Sclerosis/	54.048
22	(multiple adj scleros#s).mp.	74.297
23	MS.mp.	284.684
24	21 or 22 or 23	324.074
25	20 and 24	221
26	randomized controlled trial.pt.	483.055
27	controlled clinical trial.pt.	96.912
28	randomized.ab.	423.493
29	placebo.ab.	197.166
30	clinical trials as topic.sh.	190.644
31	randomly.ab.	293.112
32	trial.ti.	190.673
33	26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32	1.183.127
34	exp animals/ not humans.sh.	4.592.052
35	33 not 34	1.091.114
36	randomized controlled trial.pt.	483.055
37	randomized.mp.	762.631
38	placebo.mp.	203.393
39	36 or 37 or 38	822.809
40	25 and 35	88
41	25 and 39	62
42	40 or 41	95
43	limit 42 to (english or german)	92
44	remove duplicates from 43	85

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	04.10.2017	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien: Wong-Filter (20)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
c) Suche in EMBASE		
1	exp cladribine/	5.880
2	cladribin*2.mp.	6.007

#	Suchbegriffe	Ergebnis
3	(Mavenclad or Movectro or Leustatin or Litak).mp.	285
4	(2-CdA or 2Cda or 2-chlorodeoxyadenosin? or 2-Chloro-2?-deoxyb-D-adenosin? or 2-Chlor-2?-desoxyadenosin?).mp.	1.172
5	(Chlor?de?oxyadenosin? or Chlor? de?oxyadenosin? or Chlor? de?oxy adenosin? or Chlor?de?oxy adenosin?).mp.	882
6	(2Chlor?de?oxyadenosin? or 2Chlor? de?oxyadenosin? or 2Chlor? de?oxy adenosin? or 2Chlor?de?oxy adenosin?).mp.	3
7	(Chlor? 2 de?oxyadenosin? or Chlor? 2 de?oxy adenosin? Or 2Chlor? 2 de?oxyadenosin? or 2Chlor? 2 de?oxy adenosin?).mp.	255
8	(Chlor? de?oxy bD adenosin? or Chlor?de?oxy bD adenosin? or Chlor? de?oxy b D adenosin? or Chlor?de?oxy b D adenosin?).mp.	0
9	(Chlor? de?oxy betaD adenosin? or Chlor?de?oxy betaD adenosin? or Chlor? de?oxy beta D adenosin? or Chlor?de?oxy beta Dadenosin?).mp.	0
10	(Chlor? de?oxy bDadenosin? or Chlor?de?oxy bDadenosin? or Chlor? de?oxy b Dadenosin? or Chlor?de?oxy b Dadenosin?).mp.	0
11	(Chlor? de?oxy betaDadenosin? or Chlor?de?oxy betaDadenosin? or Chlor? de?oxy beta Dadenosin? or Chlor?de?oxy betaDadenosin?).mp.	0
12	(2Chlor? de?oxy bD adenosin? or 2Chlor?de?oxy bD adenosin? or 2Chlor? de?oxy b D adenosin? or 2Chlor?de?oxy b Dadenosin?).mp.	0
13	(2Chlor? de?oxy betaD adenosin? or 2Chlor?de?oxy betaDadenosin? or 2Chlor? de?oxy beta D adenosin? or 2Chlor?de?oxybeta D adenosin?).mp.	0
14	(2Chlor? de?oxy bDadenosin? or 2Chlor?de?oxy bDadenosin? or 2Chlor? de?oxy b Dadenosin? or 2Chlor?de?oxy bDadenosin?).mp.	0
15	(2Chlor? de?oxy betaDadenosin? or 2Chlor?de?oxybetaDadenosin? or 2Chlor? de?oxy beta Dadenosin? or 2Chlor?de?oxy beta Dadenosin?).mp.	0
16	(Chlor? 2 de?oxy bD adenosin? or Chlor? 2 de?oxy b D adenosin? or Chlor? 2 de?oxy betaD adenosin? or Chlor? 2 de?oxy beta Dadenosin?).mp.	1
17	(Chlor? 2 de?oxy bDadenosin? or Chlor? 2 de?oxy b Dadenosin? or Chlor? 2 de?oxy betaDadenosin? or Chlor? 2 de?oxy betaDadenosin?).mp.	0
18	(2Chlor? 2 de?oxy bD adenosin? or 2Chlor? 2 de?oxy b Dadenosin? or 2Chlor? 2 de?oxy betaD adenosin? or 2Chlor? 2de?oxy beta D adenosin?).mp.	0
19	(2Chlor? 2 de?oxy bDadenosin? or 2Chlor? 2 de?oxy b Dadenosin? or 2Chlor? 2 de?oxy betaDadenosin? or 2Chlor? 2 de?oxy betaDadenosin?).mp.	0
20	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19	6.240
21	exp multiple sclerosis/	107.756
22	(multiple adj scleros#s).mp.	117.837
23	MS.mp.	382.603
24	21 or 22 or 23	443.691
25	20 and 24	894
26	random*.tw.	1.246.425
27	placebo*.mp.	406.751

#	Suchbegriffe	Ergebnis
28	double-blind*.tw.	183.429
29	26 or 27 or 28	1.489.257
30	25 and 29	386
31	30 not Medline.cr.	381
32	limit 31 to (english or german)	375
33	remove duplicates from 32	311

Suche nach Beta-Interferon und Glatirameracetat

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	04.10.2017
Zeitsegment	1991 bis Datum der Suche
Suchfilter	-

#	Suchbegriffe	Ergebnis
a)	Suche in Cochrane Central Register of Controlled Trials	
1	exp Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting/	512
2	exp Multiple Sclerosis/ and (relaps* adj1 remitt*).mp.	723
3	exp Multiple Sclerosis/ and (relaps* adj1 acut*).mp.	22
4	(relaps* adj1 remitt* adj5 (multiple adj scleros#s)).mp.	1.567
5	(relaps* adj1 acut* adj5 (multiple adj scleros#s)).mp.	19
6	(RRMS or RR-MS).mp.	973
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	1.911
8	exp Interferon-beta/	497
9	(interferon-beta* or interferonbeta* or ifn-beta* or ifnbeta*).mp.	1.429
10	((interferon? or ifn) adj3 (beta* or 1b or 1 b or Ib or I b or 1a or 1 a or Ia or I a)).mp.	2.866
11	(fiblaferon* or (interferon* adj3 fibroblast*)).mp.	48
12	(betaseron or betaferon or extavia or BAY86-5046 or BAY865046 or nvf233 or nvf 233 or sh4579a or sh 4579a or shy03967a or sh y03967a).mp.	78
13	(rebif or avonex or bg9418 or bg 9418).mp.	188
14	(Plegridy or peginterferon beta-1a or peginterferon-beta* or peginterferonbeta* or pegylated interferon beta-1a or BIIB017 or "BIIB 017" or UNII-I8309403R0).mp.	82
15	[(145258-61-3 or "145258613" or 145155-23-3 or "145155233" or 1211327-92-2 or "1211327922").rn.]	0
16	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15	2.946
17	exp Glatiramer Acetate/	0
18	glatiramer*.mp.	497
19	(Copaxon? or copolymer1 or copolymer 1 or cop 1 or cop1 or TV 5010 or TV5010).mp.	82

#	Suchbegriffe	Ergebnis
20	[(147245-92-9 or "147245929" or 28704-27-0 or "28704270").rn.]	0
21	17 or 18 or 19 or 20	524
22	7 and 16	754
23	7 and 21	342
24	23 not 22	226
25	remove duplicates from 22	451
26	remove duplicates from 24	151

Datenbankname	Ovid MEDLINE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	04.10.2017	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien: Wong- und Cochrane-Filter (20, 21)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
b)	Suche in Ovid MEDLINE	
1	exp Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting/	5.262
2	exp Multiple Sclerosis/ and (relaps* adj1 remitt*).mp.	8.311
3	exp Multiple Sclerosis/ and (relaps* adj1 acut*).mp.	279
4	(relaps* adj1 remitt* adj5 (multiple adj scleros#s)).mp.	7.160
5	(relaps* adj1 acut* adj5 (multiple adj scleros#s)).mp.	88
6	(RRMS or RR-MS).mp.	3.136
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	10.009
8	exp Interferon-beta/	8.953
9	(interferon-beta* or interferonbeta* or ifn-beta* or ifnbeta*).mp.	15.136
10	((interferon? or ifn) adj3 (beta* or 1b or 1 b or 1b or 1 b or 1a or 1 a or 1a or 1 a)).mp.	21.365
11	(fiblaferon* or (interferon* adj3 fibroblast*)).mp.	863
12	(betaseron or betaferon or extavia or BAY86-5046 or BAY865046 or nvf233 or nvf 233 or sh4579a or sh 4579a or shy03967a or sh y03967a).mp.	305
13	(rebif or avonex or bg9418 or bg 9418).mp.	457
14	(Plegridy or peginterferon beta-1a or peginterferon-beta* or peginterferonbeta* or pegylated interferon beta-1a or BIIB017 or "BIIB 017" or UNII-I8309403R0).mp.	80
15	(145258-61-3 or "145258613" or 145155-23-3 or "145155233" or 1211327-92-2 or "1211327922").rn.	1.016
16	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15	22.272
17	exp Glatiramer Acetate/	1.238
18	glatiramer*.mp.	1.903

#	Suchbegriffe	Ergebnis
19	(Copaxon? or copolymer1 or copolymer 1 or cop 1 or cop1 or TV 5010 or TV5010).mp.	990
20	(147245-92-9 or "147245929" or 28704-27-0 or "28704270").rn.	138
21	17 or 18 or 19 or 20	2.660
22	7 and 16	2.155
23	7 and 21	830
24	randomized controlled trial.pt.	483.055
25	controlled clinical trial.pt.	96.912
26	randomized.ab.	423.493
27	placebo.ab.	197.166
28	clinical trials as topic.sh.	190.644
29	randomly.ab.	293.112
30	trial.ti.	190.673
31	24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30	1.183.127
32	exp animals/ not humans.sh.	4.592.052
33	31 not 32	1.091.114
34	randomized controlled trial.pt.	483.055
35	randomized.mp.	762.631
36	placebo:.mp.	217.976
37	34 or 35 or 36	833.983
38	22 and 33	699
39	22 and 37	592
40	38 or 39	752
41	limit 40 to (english or german)	717
42	23 and 33	267
43	23 and 37	237
44	42 or 43	291
45	44 not 40	122
46	limit 45 to (english or german)	116
47	remove duplicates from 41	642
48	remove duplicates from 46	101

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	04.10.2017
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien: Wong-Filter (20)

#	Suchbegriffe	Ergebnis
c)	Suche in Embase	
1	exp multiple sclerosis/ and (relaps* adj1 remitt*).mp.	14.077
2	exp multiple sclerosis/ and (relaps* adj1 acut*).mp.	433
3	(relaps* adj1 remitt* adj5 (multiple adj scleros#s)).mp.	7.242
4	(relaps* adj1 acut* adj5 (multiple adj scleros#s)).mp.	112
5	(RRMS or RR-MS).ti,ab.	7.660
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	16.366
7	exp beta interferon/ or exp beta 1a interferon/ or exp beta 1 interferon/ or exp recombinant beta interferon/	28.446
8	(interferon-beta* or interferonbeta* or ifn-beta* or ifnbeta*).mp.	20.010
9	((interferon? or ifn) adj3 (beta* or 1b or 1 b or 1b or 1 b or 1 a or 1 a or 1a or 1 a)).mp.	38.853
10	(fibaferon* or (interferon* adj3 fibroblast*)).mp.	996
11	(betaseron or betaferon or extavia or BAY86-5046 or BAY865046 or nvf233 or nvf 233 or sh4579a or sh 4579a or shy03967a or sh y03967a).mp.	2.495
12	(rebif or avonex or bg9418 or bg 9418).mp.	3.335
13	(Plegridy or peginterferon beta-1a or peginterferon-beta* or peginterferonbeta* or pegylated interferon beta-1a or BIIB017 or "BIIB 017" or UNII-I8309403R0).mp.	326
14	(145258-61-3 or "145258613" or 145155-23-3 or "145155233" or 1211327-92-2 or "1211327922").rn.	1.277
15	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14	40.035
16	exp glatiramer/	7.255
17	glatiramer*.mp.	7.467
18	(Copaxon? or copolymer1 or copolymer 1 or cop 1 or cop1 or TV 5010 or TV5010).mp.	2.697
19	(147245-92-9 or "147245929" or 28704-27-0 or "28704270").rn.	5.967
20	16 or 17 or 18 or 19	8.151
21	6 and 15	4.195
22	6 and 20	2.247
23	random*.tw.	1.246.425
24	placebo*.mp.	406.751
25	double-blind*.tw.	183.429
26	23 or 24 or 25	1.489.257
27	21 and 26	1.304

#	Suchbegriffe	Ergebnis
28	27 not Medline.cr.	1.258
29	limit 28 to (english or german)	1.231
30	22 and 26	775
31	30 not 27	292
32	31 not Medline.cr.	287
33	limit 32 to (english or german)	285
34	remove duplicates from 29	713
35	remove duplicates from 33	139

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	04.10.2017
Suchstrategie^a	MOVECTRO OR CLADRIBINE OR 2-CDA OR (2 AND CDA) OR LEUSTATIN OR LITAK OR 2-CHLORODEOXYADENOSINE OR MAVENCLAD [Search Term]
Treffer	159
a: Folgende Synonyme wurden nicht ins Suchprofil aufgenommen, da hierdurch keine zusätzlichen Treffer erzielt wurden: CLADRIBIN, CLADRIBINUM, 2-CdA, 2Cda, CHLORODEOXYADENOSINE, 2-Chloro-2-deoxy-b-D-adenosin, 2-Chlor-2-desoxyadenosin, 2-Chlor-2-desoxyadenosin.	

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	04.10.2017
Suchstrategie^a	MOVECTRO OR CLADRIBINE OR 2-CDA OR (2 AND CDA) OR LEUSTATIN OR LITAK OR 2-CHLORODEOXYADENOSINE OR MAVENCLAD [Search Term]
Treffer	42
a: Folgende Synonyme wurden nicht ins Suchprofil aufgenommen, da hierdurch keine zusätzlichen Treffer erzielt wurden: CLADRIBIN, CLADRIBINUM, 2-CdA, 2Cda, CHLORODEOXYADENOSINE, 2-Chloro-2-deoxy-b-D-adenosin, 2-Chlor-2-desoxyadenosin, 2-Chlor-2-desoxyadenosin.	

Studienregister	ICTRP Search Portal (WHO)^a
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	04.10.2017
Suchstrategie^b	MOVECTRO OR CLADRIBINE OR 2-CDA OR LEUSTATIN OR LITAK OR 2-CHLORODEOXYADENOSINE OR MAVENCLAD [Search Term]
Treffer	126
<p>a: ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; WHO: World Health Organization.</p> <p>b: Folgende Synonyme wurden nicht ins Suchprofil aufgenommen, da hierdurch keine zusätzlichen Treffer erzielt wurden: CLADRIBIN, CLADRIBINUM, 2-CdA, 2Cda, CHLORODEOXYADENOSINE, 2-Chloro-2-deoxy-b-D-adenosin, 2-Chlor-2-desoxyadenosin, 2-Chlor-2-desoxyadenosin.</p>	

Studienregister	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	04.10.2017
Suchstrategie^a	<p>MOVECTRO OR CLADRIBINE OR 2-CDA OR LEUSTATIN OR LITAK OR 2-CHLORODEOXYADENOSINE OR MAVENCLAD [Textfelder]</p> <p>MOVECTRO OR CLADRIBINE OR 2-CDA OR LEUSTATIN OR LITAK OR 2-CHLORODEOXYADENOSINE OR MAVENCLAD [Title]</p> <p>MOVECTRO OR CLADRIBINE OR 2-CDA OR LEUSTATIN OR LITAK OR 2-CHLORODEOXYADENOSINE OR MAVENCLAD [Active Substance]</p> <p>MOVECTRO OR CLADRIBINE OR 2-CDA OR LEUSTATIN OR LITAK OR 2-CHLORODEOXYADENOSINE OR MAVENCLAD [Product name/code]</p>
Treffer	7
<p>a: Folgende Synonyme wurden nicht ins Suchprofil aufgenommen, da hierdurch keine zusätzlichen Treffer erzielt wurden: CLADRIBIN, CLADRIBINUM, 2-CdA, 2Cda, CHLORODEOXYADENOSINE, 2-Chloro-2-deoxy-b-D-adenosin, 2-Chlor-2-desoxyadenosin, 2-Chlor-2-desoxyadenosin.</p>	

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Suche nach Cladribin

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	04.10.2017
Suchstrategie^a	MOVECTRO OR CLADRIBINE OR 2-CDA OR (2 AND CDA) OR LEUSTATIN OR LITAK OR 2-CHLORODEOXYADENOSINE OR MAVENCLAD [Search Term]
Treffer	159
<p>a: Folgende Synonyme wurden nicht ins Suchprofil aufgenommen, da hierdurch keine zusätzlichen Treffer erzielt wurden: CLADRIBIN, CLADRIBINUM, 2-CdA, 2Cda, CHLORODEOXYADENOSINE, 2-Chloro-2-deoxy-b-D-adenosin, 2-Chlor-2-desoxyadenosin, 2-Chlor-2-desoxyadenosin.</p>	

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	04.10.2017
Suchstrategie^a	MOVECTRO OR CLADRIBINE OR 2-CDA OR (2 AND CDA) OR LEUSTATIN OR LITAK OR 2-CHLORODEOXYADENOSINE OR MAVENCLAD [Search Term]
Treffer	42
a: Folgende Synonyme wurden nicht ins Suchprofil aufgenommen, da hierdurch keine zusätzlichen Treffer erzielt wurden: CLADRIBIN, CLADRIBINUM, 2-CdA, 2Cda, CHLORODEOXYADENOSINE, 2-Chloro-2-deoxy-b-D-adenosin, 2-Chlor-2-desoxyadenosin, 2-Chlor-2-desoxyadenosin.	

Studienregister	ICTRP Search Portal (WHO)^a
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	04.10.2017
Suchstrategie^b	MOVECTRO OR CLADRIBINE OR 2-CDA OR LEUSTATIN OR LITAK OR 2-CHLORODEOXYADENOSINE OR MAVENCLAD [Search Term]
Treffer	126
a: ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; WHO: World Health Organization. b: Folgende Synonyme wurden nicht ins Suchprofil aufgenommen, da hierdurch keine zusätzlichen Treffer erzielt wurden: CLADRIBIN, CLADRIBINUM, 2-CdA, 2Cda, CHLORODEOXYADENOSINE, 2-Chloro-2-deoxy-b-D-adenosin, 2-Chlor-2-desoxyadenosin, 2-Chlor-2-desoxyadenosin.	

Studienregister	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	04.10.2017
Suchstrategie^a	MOVECTRO OR CLADRIBINE OR 2-CDA OR LEUSTATIN OR LITAK OR 2-CHLORODEOXYADENOSINE OR MAVENCLAD [Textfelder] MOVECTRO OR CLADRIBINE OR 2-CDA OR LEUSTATIN OR LITAK OR 2-CHLORODEOXYADENOSINE OR MAVENCLAD [Title] MOVECTRO OR CLADRIBINE OR 2-CDA OR LEUSTATIN OR LITAK OR 2-CHLORODEOXYADENOSINE OR MAVENCLAD [Active Substance] MOVECTRO OR CLADRIBINE OR 2-CDA OR LEUSTATIN OR LITAK OR 2-CHLORODEOXYADENOSINE OR MAVENCLAD [Product name/code]
Treffer	7
a: Folgende Synonyme wurden nicht ins Suchprofil aufgenommen, da hierdurch keine zusätzlichen Treffer erzielt wurden: CLADRIBIN, CLADRIBINUM, 2-CdA, 2Cda, CHLORODEOXYADENOSINE, 2-Chloro-2-deoxy-b-D-adenosin, 2-Chlor-2-desoxyadenosin, 2-Chlor-2-desoxyadenosin.	

Suche nach Beta-Interferon und Glatirameracetat

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	04.10.2017
Suchstrategie^a	((INTERFERON AND BETA) OR (INTERFERON AND β) OR IFN-BETA OR INTERFERON-BETA OR PEGINTERFERON-BETA OR BETAIFERON OR BETASERON OR REBIF OR AVONEX OR PLEGRIDY OR GLATIRAMER-ACETATE OR COPAXONE OR (COPOLYMER AND 1)) AND ((MULTIPLE AND SCLEROSIS) OR MS) [Search Term]
Treffer	349
<p>a: Folgende Synonyme wurden nicht ins Suchprofil aufgenommen, da hierdurch keine zusätzlichen Treffer erzielt wurden: BETA-INTERFERON, BETA-IFN, BETA-INTERFERON-1B, β-INTERFERON, FIBLAIFERON, extavia, BAY86-5046, BAY865046, nvf233, nvf AND 233, sh4579a, sh AND 4579a, shy03967a, sh AND y03967a, bg9418, PEGINTERFERONBETA, PEGYLATED INTERFERON BETA-1a, BIIB017, UNII-I8309403R0, 145258-61-3, 145258613, 145155-23-3, 145155233, 1211327-92-2, 1211327922, GLATIRAMERACETATE, GLATIRAMER-ACETAT, copolymer1, TV AND 5010, TV5010, 147245-92-9, 147245929, 28704-27-0, 28704270</p>	

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	04.10.2017
Suchstrategie^a	((INTERFERON AND BETA) OR (INTERFERON AND β) OR IFN-BETA OR INTERFERON-BETA OR PEGINTERFERON-BETA OR BETAIFERON OR BETASERON OR REBIF OR AVONEX OR PLEGRIDY OR GLATIRAMER-ACETATE OR COPAXONE OR (COPOLYMER AND 1)) AND ((MULTIPLE AND SCLEROSIS) OR MS) [Search Term]
Treffer	148
<p>a: Folgende Synonyme wurden nicht ins Suchprofil aufgenommen, da hierdurch keine zusätzlichen Treffer erzielt wurden: BETA-INTERFERON, BETA-IFN, BETA-INTERFERON-1B, β-INTERFERON, FIBLAIFERON, extavia, BAY86-5046, BAY865046, nvf233, nvf AND 233, sh4579a, sh AND 4579a, shy03967a, sh AND y03967a, bg9418, PEGINTERFERONBETA, PEGYLATED INTERFERON BETA-1a, BIIB017, UNII-I8309403R0, 145258-61-3, 145258613, 145155-23-3, 145155233, 1211327-92-2, 1211327922, GLATIRAMERACETATE, GLATIRAMER-ACETAT, copolymer1, TV AND 5010, TV5010, 147245-92-9, 147245929, 28704-27-0, 28704270</p>	

Studienregister	ICTRP Search Portal (WHO)^a
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	04.10.2017
Suchstrategie^b	INTERFERON AND BETA AND MULTIPLE AND SCLEROSIS OR INTERFERON AND BETA AND MS OR INTERFERON AND β AND MULTIPLE AND SCLEROSIS OR INTERFERON AND β AND MS OR IFN-BETA AND MULTIPLE AND SCLEROSIS OR IFN-BETA AND MS OR INTERFERON-BETA AND MULTIPLE AND SCLEROSIS OR INTERFERON-BETA AND MS OR PEGINTERFERON-BETA AND MULTIPLE AND SCLEROSIS OR PEGINTERFERON-BETA AND MS OR BETAIFERON AND MULTIPLE AND SCLEROSIS OR BETAIFERON AND MS OR BETASERON AND MULTIPLE AND SCLEROSIS OR BETASERON AND MS OR REBIF AND MULTIPLE AND SCLEROSIS OR REBIF AND MS OR AVONEX AND MULTIPLE AND SCLEROSIS OR AVONEX AND MS OR PLEGRIDY AND MULTIPLE AND SCLEROSIS OR PLEGRIDY AND MS OR GLATIRAMER-ACETATE AND MULTIPLE AND SCLEROSIS OR GLATIRAMER-ACETATE AND MS OR COPAXONE AND MULTIPLE AND SCLEROSIS OR COPAXONE AND MS OR COPOLYMER AND 1 AND MULTIPLE AND SCLEROSIS OR COPOLYMER AND 1 AND MS [Search Term]
Treffer	388
<p>a: ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; WHO: World Health Organization.</p> <p>b: Folgende Synonyme wurden nicht ins Suchprofil aufgenommen, da hierdurch keine zusätzlichen Treffer erzielt wurden: BETA-INTERFERON, BETA-IFN, BETA-INTERFERON-1B, β-INTERFERON, FIBLAIFERON, extavia, BAY86-5046, BAY865046, nvf233, nvf AND 233, sh4579a, sh AND 4579a, shy03967a, sh AND y03967a, bg9418, PEGINTERFERONBETA, PEGYLATED INTERFERON BETA-1a, BIIB017, UNII-I8309403R0, 145258-61-3, 145258613, 145155-23-3, 145155233, 1211327-92-2, 1211327922, GLATIRAMERACETATE, GLATIRAMER-ACETAT, copolymer1, TV AND 5010, TV5010, 147245-92-9, 147245929, 28704-27-0, 28704270</p>	

Studienregister	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	04.10.2017
Suchstrategie^a	<p>INTERFERON BETA OR IFN-BETA OR BETAIFERON OR REBIF OR AVONEX OR GLATIRAMER [Textfelder]</p> <p>INTERFERON BETA OR IFN-BETA OR BETAIFERON OR REBIF OR AVONEX OR GLATIRAMER [Title]</p> <p>INTERFERON BETA OR IFN-BETA OR BETAIFERON OR REBIF OR AVONEX OR GLATIRAMER [Active Substance]</p> <p>INTERFERON BETA OR IFN-BETA OR BETAIFERON OR REBIF OR AVONEX OR GLATIRAMER [Product name/code]</p>
Treffer	59
<p>a: Folgende Synonyme wurden nicht ins Suchprofil aufgenommen, da hierdurch keine zusätzlichen Treffer erzielt wurden: INTERFERON-BETA, INTERFERON—β, BETASERON, PLEGRIDY, PEGINTERFERON-BETA, COPAXONE, BETA-INTERFERON, BETA-IFN, BETA-INTERFERON-1B, β-INTERFERON, FIBLAIFERON, extavia, BAY86-5046, BAY865046, nvf233, nvf AND 233, sh4579a, sh AND 4579a, shy03967a, sh AND y03967a, bg9418, PEGINTERFERONBETA, PEGYLATED INTERFERON BETA-1a, BIIB017, UNII-I8309403R0, 145258-61-3, 145258613, 145155-23-3, 145155233, 1211327-92-2, 1211327922, GLATIRAMERACETATE, GLATIRAMER-ACETAT, copolymer1, TV AND 5010, TV5010, 147245-92-9, 147245929, 28704-27-0, 28704270</p>	

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
Cochrane Central Register of Controlled Trials		
1	Sipe JC RJK. Cladribine improves relapsing-remitting MS: A double blind, placebo-controlled study. <i>Neurology</i> . 1997;48 Suppl 2(3):A340.	anderer Publikationstyp
2	Stelmasiak Z. Cladribine (2-CDA) in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: 2 year double-blind crossover placebo-controlled study. <i>Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)</i> . 1997;3 Suppl:348.	anderer Publikationstyp
3	Wagner S SJRJAHB. Frequency and location of hypointense lesions on MRI in relapsing remitting multiple sclerosis - results of a cladribine-study. <i>Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)</i> . 1998;4(4):387.	anderer Publikationstyp
4	Wagner S SJRJB. Baseline disability measured by hypodense lesions on MRI in relapsing remitting multiple sclerosis - results of a Cladribine Study [abstract]. <i>Neurology</i> . 1998;50(4 Suppl 4):A191.	anderer Publikationstyp
MEDLINE		
5	Ali S, Paracha N, Cook S, Giovannoni G, Comi G, Rammohan K, Rieckmann P, Sorensen PS, Vermersch P, Greenberg S, Scott DA, Joyeux A. 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. <i>Clinical drug investigation</i> . 2012;32(1):15-27.	andere Vergleichstherapie
6	Comi G, Cook SD, Giovannoni G, Rammohan K, Rieckmann P, Sorensen PS, Vermersch P, Hamlett AC, Vigiotta V, Greenberg SJ. MRI outcomes with cladribine tablets for multiple sclerosis in the CLARITY study. <i>Journal of neurology</i> . 2013;260(4):1136-1146.	andere Vergleichstherapie
7	Beutler E, Sipe J, Romine J, McMillan R, Zyroff J, Koziol J. Treatment of multiple sclerosis and other autoimmune diseases with cladribine. <i>Seminars in hematology</i> . 1996;33(1 Suppl 1):45-52.	andere Intervention
8	Cook S, Vermersch P, Comi G, Giovannoni G, Rammohan K, Rieckmann P, Sorensen PS, Hamlett A, Miret M, Weiner J, Vigiotta V, Musch B, Greenberg SJ, CLARITY study group. Safety and tolerability of cladribine tablets in multiple sclerosis: the CLARITY (CLAdRIBine Tablets treating multiple sclerosis orally) study. <i>Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)</i> . 2011;17(5):578-593.	andere Vergleichstherapie

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
9	Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Soelberg Sorensen P, Vermersch P, Chang P, Hamlett A, Musch B, Greenberg SJ, CLARITY study group. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. The New England journal of medicine. 2010;362(5):416-426.	andere Vergleichstherapie
10	Giovannoni G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Sorensen PS, Vermersch P, Hamlett A, Viglietta V, Greenberg S, CLARITY study group. 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. The Lancet Neurology. 2011;10(4):329-337.	andere Vergleichstherapie
11	Grieb P, Ryba M, Stelmasiak Z, Nowicki J, Solksi J, Jakubowska B. Cladribine treatment of multiple sclerosis. Lancet (London, England). 1994;344(8921):538.	anderer Publikationstyp
12	Hughes J. ACP Journal Club. Oral cladribine was more effective than placebo for relapsing-remitting multiple sclerosis. Annals of internal medicine. 2010;152(10):JC5-JC8.	anderer Publikationstyp
13	Kumpfel T, Havla J, Hohlfeld R. [Progress of therapy in patients with multiple sclerosis]. MMW Fortschritte der Medizin. 2010;152(9):42-44.	anderer Publikationstyp
14	Murphy JA, Harris JA, Crannage AJ. Potential short-term use of oral cladribine in treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. Neuropsychiatric disease and treatment. 2010;6:619-625.	anderer Publikationstyp
15	Rammohan K, Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rieckmann P, Soelberg Sorensen P, Vermersch P, Hamlett A, Kurukulasuriya N, CLARITY (CLAdRiBine Tablets treating multiple sclerosis orally) Study Group. 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.	andere Vergleichstherapie
EMBASE		
16	Anonymous. Cladribine: Limited evaluation in multiple sclerosis. Prescrire International. 2011;20(118):175.	anderer Publikationstyp
17	Baumhackl U, Ladurner G. Multiple sclerosis consensus conference, January 17, 1997, Vienna. Neuropsychiatrie. 1997;11(3):101-13.	anderer Publikationstyp
18	Belden H. MS: Promising therapies take new approaches. Drug Topics. 2006;150(19):no pagination.	anderer Publikationstyp
19	Comi G, Cook S, Giovannoni G, Rammohan K, Rieckmann P, Soelberg Sorensen P, et al. Consistent MRI benefits with short-course cladribine tablets therapy across the range of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis in the double-blind, placebo-controlled, 96-week CLARITY study. Multiple Sclerosis. 2010;16(10 SUPPL. 1):S131-S2.	anderer Publikationstyp
20	Comi G, Cook S, Giovannoni G, Rammohan K, Rieckmann P, Soelberg-Sorensen P, et al. MRI outcomes of short-course oral treatment with cladribine tablets for relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) in the 96-week, phase III, double-blind, placebo-controlled CLARITY study. Journal of the Neurological Sciences. 2009;285:S114.	anderer Publikationstyp
21	Comi G, Cook S, Giovannoni G, Rammohan K, Rieckmann P, Soelberg-Sorensen P, et al. Consistent reductions in MRI activity with cladribine tablets therapy for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis in the CLARITY study. European Journal of Neurology. 2010;17:485.	anderer Publikationstyp

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
22	Cook S, Vermersch P, Comi G, Giovannoni G, Rammohan K, Rieckmann P, Sorensen PS, Chang P, Hamlett A, Musch B, Viglietta V, Greenberg S. Safety and tolerability of cladribine tablets in relapsing-remitting multiple sclerosis during the 96-week, phase III, double-blind, placebo-controlled CLARITY study Multiple Sclerosis. 2009;15:S20.	anderer Publikationstyp
23	Cook S, Vermersch P, Comi G, Giovannoni G, Rammohan K, Rieckmann P, et al. Safety profile of cladribine tablets in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis over 0 - 48 weeks compared with 48 - 96 weeks in the phase III, double-blind, placebo-controlled CLARITY study. Multiple Sclerosis. 2010;16(10 SUPPL. 1):S284-S5.	anderer Publikationstyp
24	Cook S, Vermersch P, Comi G, Giovannoni G, Rammohan K, Rieckmann P, et al. Safety and tolerability of short-course oral treatment with cladribine tablets for relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) in the 96-week, phase III, double-blind, placebo-controlled CLARITY study. Journal of the Neurological Sciences. 2009;285:S206.	anderer Publikationstyp
25	Cook S, Vermersch P, Comi G, Giovannoni G, Rammohan K, Rieckmann P, et al. Safety of Cladribine tablets in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS): Results from the CLARITY study, a 96-week, phase iii, double-blind, placebo-controlled trial. Journal of Neurology. 2009;256:S128.	anderer Publikationstyp
26	Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Soelberg Sorensen P, et al. Analysis of sustained disease activity-free status in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with cladribine tablets, in the double-blind, 96-week CLARITY study. Multiple Sclerosis. 2010;16(10 SUPPL. 1):S288.	anderer Publikationstyp
27	Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Soelberg-Sorensen P, et al. Analysis of clinical and radiological disease activity-free status in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with cladribine tablets, in the double-blind, 96-week CLARITY study. European Journal of Neurology. 2010;17:215.	anderer Publikationstyp
28	Hecht B. Multiple sclerosis: Oral therapy with cladribine. Arzneimitteltherapie. 2010;28(4):138-40.	anderer Publikationstyp
29	Heinzl S. Multiple sclerosis: New antibodies and oral drugs in sight. Pharmazeutische Zeitung. 2009;154(25):no pagination.	anderer Publikationstyp
30	Hellwig B. New studies on early treatment of multiple sclerosis. Deutsche Apotheker Zeitung. 2008;148(39):41-2.	anderer Publikationstyp
31	Hellwig B. Multiple sclerosis: No EU approval for cladribine. Deutsche Apotheker Zeitung. 2010;150(40):40.	anderer Publikationstyp
32	Joyeux A, Ali S, Comi G, Cook S, Giovannoni G, Greenberg S, et al. Reduced healthcare resource utilization with cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis in the double-blind 96-week CLARITY study. Multiple Sclerosis. 2010;16(10 SUPPL. 1):S70-S1.	anderer Publikationstyp
33	Miret M, Bock D, Bischof D. Analysis of the risk of malignancies in patients with multiple sclerosis treated with cladribine in completed and ongoing clinical studies. Multiple Sclerosis. 2011;17(10 SUPPL. 1):S420.	anderer Publikationstyp

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
34	Rammohan K, Comi G, Cook S, Giovannoni G, Rieckmann P, Soelberg Sorensen P, et al. Consistent efficacy of short-course CLAdRiBine tablets therapy across differing prognostic indicators for relapsing-remitting multiple sclerosis: Results from the phase III, double-blind, placebo-controlled, 96-week CLARITY study. <i>Multiple Sclerosis</i> . 2010;16(10 SUPPL. 1):S146.	anderer Publikationstyp
35	Rieckmann P, Cook S, Comi G, Giovannoni G, Rammohan K, Sorensen P, et al. Safety and tolerability of short-course oral therapy with cladribine tablets for relapsing-remitting multiple sclerosis in the 96-week, Phase III, double-blind, placebo-controlled CLARITY study. <i>Multiple Sclerosis</i> . 2010;16(10):1283-4.	anderer Publikationstyp
36	Rieckmann P, Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rammohan K, Sorensen P, et al. Efficacy of short-course oral therapy with cladribine tablets for relapsing-remitting multiple sclerosis in the 96-week, Phase III, double-blind, placebo-controlled CLARITY study. <i>Multiple Sclerosis</i> . 2010;16(10):1283.	anderer Publikationstyp
37	Savic R, Munafo A, Karlsson M. The effect of cladribine tablets on relapse rate dynamics: Repeated time-to-event analysis. <i>Clinical Pharmacology and Therapeutics</i> . 2011;89:S61.	anderer Publikationstyp
38	Savic RM, Munafo A, Karlsson MO. The effect of cladribine tablets on disease progression in multiple sclerosis: A non-linear mixed effect analysis. <i>Multiple Sclerosis</i> . 2010;16(10 SUPPL. 1):S148.	anderer Publikationstyp
39	Steinbrecher A, Dichgans J, Martin R. Diagnosis and therapy of multiple sclerosis. <i>Nervenheilkunde</i> . 1995;14(4):180-8.	anderer Publikationstyp
40	Strupp M. Multiple sclerosis: Transformation, freedom and clarity for our patients? <i>Journal of Neurology</i> . 2010;257(3):494-6.	anderer Publikationstyp
41	Viglietta V, Greenberg S, Mikol D, Weiner J, Alteri E, Chang P, et al. Clinical development plan for cladribine tablets, an oral immunomodulator, for the treatment of multiple sclerosis. <i>Multiple Sclerosis</i> . 2009;15(9 Suppl. S):S126.	anderer Publikationstyp
42	Vogel D, van der Star B, Amor S. Multiple sclerosis update: Hot topics from 5th joint triennial congress of the European and Americas committees for treatment and research in multiple sclerosis (ECTRIMS/ACTRIMS). <i>CNS and Neurological Disorders - Drug Targets</i> . 2012;11(2):99-100.	anderer Publikationstyp
a: In Abschnitt 4.3 werden Ergebnisse der pivotalen, placebo-kontrollierten CLARITY- und der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION dargestellt. Zugehörige Treffer werden in dieser Suche nach direkter Evidenz gegen die ZVT ausgeschlossen.		

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Suche nach Cladribin

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
Cochrane Central Register of Controlled Trials		
1	Sipe JC RJK. Cladribine improves relapsing-remitting MS: A double blind, placebo-controlled study. <i>Neurology</i> . 1997;48 Suppl 2(3):A340.	anderer Publikationstyp

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
2	Stelmasiak Z. Cladribine (2-CDA) in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: 2 year double-blind crossover placebo-controlled study. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England). 1997;3 Suppl:348.	anderer Publikationstyp
3	Wagner S SJRJAHB. Frequency and location of hypointense lesions on MRI in relapsing remitting multiple sclerosis - results of a cladribine-study. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England). 1998;4(4):387.	anderer Publikationstyp
4	Wagner S SJRJB. Baseline disability measured by hypodense lesions on MRI in relapsing remitting multiple sclerosis - results of a Cladribine Study [abstract]. Neurology. 1998;50(4 Suppl 4):A191.	anderer Publikationstyp
MEDLINE		
5	Beutler E, Sipe J, Romine J, McMillan R, Zyroff J, Koziol J. Treatment of multiple sclerosis and other autoimmune diseases with cladribine. Seminars in hematology. 1996;33(1 Suppl 1):45-52.	andere Intervention
6	Grieb P, Ryba M, Stelmasiak Z, Nowicki J, Solski J, Jakubowska B. Cladribine treatment of multiple sclerosis. Lancet (London, England). 1994;344(8921):538.	anderer Publikationstyp
7	Hughes J. ACP Journal Club. Oral cladribine was more effective than placebo for relapsing-remitting multiple sclerosis. Annals of internal medicine. 2010;152(10):JC5-JC8.	anderer Publikationstyp
8	Kumpfel T, Havla J, Hohlfeld R. [Progress of therapy in patients with multiple sclerosis]. MMW Fortschritte der Medizin. 2010;152(9):42-44.	anderer Publikationstyp
9	Murphy JA, Harris JA, Crannage AJ. Potential short-term use of oral cladribine in treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. Neuropsychiatric disease and treatment. 2010;6:619-625.	anderer Publikationstyp
EMBASE		
10	Anonymous. Cladribine: Limited evaluation in multiple sclerosis. Prescrire International. 2011;20(118):175.	anderer Publikationstyp
11	Baumhackl U, Ladurner G. Multiple sclerosis consensus conference, January 17, 1997, Vienna. Neuropsychiatrie. 1997;11(3):101-13.	anderer Publikationstyp
12	Belden H. MS: Promising therapies take new approaches. Drug Topics. 2006;150(19):no pagination.	anderer Publikationstyp
13	Comi G, Cook S, Giovannoni G, Rammohan K, Rieckmann P, Soelberg Sorensen P, et al. Consistent MRI benefits with short-course cladribine tablets therapy across the range of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis in the double-blind, placebo-controlled, 96-week CLARITY study. Multiple Sclerosis. 2010;16(10 SUPPL. 1):S131-S2.	anderer Publikationstyp
14	Comi G, Cook S, Giovannoni G, Rammohan K, Rieckmann P, Soelberg-Sorensen P, et al. MRI outcomes of short-course oral treatment with cladribine tablets for relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) in the 96-week, phase III, double-blind, placebo-controlled CLARITY study. Journal of the Neurological Sciences. 2009;285:S114.	anderer Publikationstyp
15	Comi G, Cook S, Giovannoni G, Rammohan K, Rieckmann P, Soelberg-Sorensen P, et al. Consistent reductions in MRI activity with cladribine tablets therapy for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis in the CLARITY study. European Journal of Neurology. 2010;17:485.	anderer Publikationstyp

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
16	Cook S, Vermersch P, Comi G, Giovannoni G, Rammohan K, Rieckmann P, Sorensen PS, Chang P, Hamlett A, Musch B, Viglietta V, Greenberg S. Safety and tolerability of cladribine tablets in relapsing-remitting multiple sclerosis during the 96-week, phase III, double-blind, placebo-controlled CLARITY study Multiple Sclerosis. 2009;15:S20.	anderer Publikationstyp
17	Cook S, Vermersch P, Comi G, Giovannoni G, Rammohan K, Rieckmann P, et al. Safety profile of cladribine tablets in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis over 0 - 48 weeks compared with 48 - 96 weeks in the phase III, double-blind, placebo-controlled CLARITY study. Multiple Sclerosis. 2010;16(10 SUPPL. 1):S284-S5.	anderer Publikationstyp
18	Cook S, Vermersch P, Comi G, Giovannoni G, Rammohan K, Rieckmann P, et al. Safety and tolerability of short-course oral treatment with cladribine tablets for relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) in the 96-week, phase III, double-blind, placebo-controlled CLARITY study. Journal of the Neurological Sciences. 2009;285:S206.	anderer Publikationstyp
19	Cook S, Vermersch P, Comi G, Giovannoni G, Rammohan K, Rieckmann P, et al. Safety of Cladribine tablets in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS): Results from the CLARITY study, a 96-week, phase iii, double-blind, placebo-controlled trial. Journal of Neurology. 2009;256:S128.	anderer Publikationstyp
20	Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Soelberg Sorensen P, et al. Analysis of sustained disease activity-free status in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with cladribine tablets, in the double-blind, 96-week CLARITY study. Multiple Sclerosis. 2010;16(10 SUPPL. 1):S288.	anderer Publikationstyp
21	Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Soelberg-Sorensen P, et al. Analysis of clinical and radiological disease activity-free status in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with cladribine tablets, in the double-blind, 96-week CLARITY study. European Journal of Neurology. 2010;17:215.	anderer Publikationstyp
22	Hecht B. Multiple sclerosis: Oral therapy with cladribine. Arzneimitteltherapie. 2010;28(4):138-40.	anderer Publikationstyp
23	Heinzl S. Multiple sclerosis: New antibodies and oral drugs in sight. Pharmazeutische Zeitung. 2009;154(25):no pagination.	anderer Publikationstyp
24	Hellwig B. New studies on early treatment of multiple sclerosis. Deutsche Apotheker Zeitung. 2008;148(39):41-2.	anderer Publikationstyp
25	Hellwig B. Multiple sclerosis: No EU approval for cladribine. Deutsche Apotheker Zeitung. 2010;150(40):40.	anderer Publikationstyp
26	Joyeux A, Ali S, Comi G, Cook S, Giovannoni G, Greenberg S, et al. Reduced healthcare resource utilization with cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis in the double-blind 96-week CLARITY study. Multiple Sclerosis. 2010;16(10 SUPPL. 1):S70-S1.	anderer Publikationstyp
27	Miret M, Bock D, Bischof D. Analysis of the risk of malignancies in patients with multiple sclerosis treated with cladribine in completed and ongoing clinical studies. Multiple Sclerosis. 2011;17(10 SUPPL. 1):S420.	anderer Publikationstyp

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
28	Rammohan K, Comi G, Cook S, Giovannoni G, Rieckmann P, Soelberg Sorensen P, et al. Consistent efficacy of short-course CLAdRiBine tablets therapy across differing prognostic indicators for relapsing-remitting multiple sclerosis: Results from the phase III, double-blind, placebo-controlled, 96-week CLARITY study. <i>Multiple Sclerosis</i> . 2010;16(10 SUPPL. 1):S146.	anderer Publikationstyp
29	Rieckmann P, Cook S, Comi G, Giovannoni G, Rammohan K, Sorensen P, et al. Safety and tolerability of short-course oral therapy with cladribine tablets for relapsing-remitting multiple sclerosis in the 96-week, Phase III, double-blind, placebo-controlled CLARITY study. <i>Multiple Sclerosis</i> . 2010;16(10):1283-4.	anderer Publikationstyp
30	Rieckmann P, Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rammohan K, Sorensen P, et al. Efficacy of short-course oral therapy with cladribine tablets for relapsing-remitting multiple sclerosis in the 96-week, Phase III, double-blind, placebo-controlled CLARITY study. <i>Multiple Sclerosis</i> . 2010;16(10):1283.	anderer Publikationstyp
31	Savic R, Munafo A, Karlsson M. The effect of cladribine tablets on relapse rate dynamics: Repeated time-to-event analysis. <i>Clinical Pharmacology and Therapeutics</i> . 2011;89:S61.	anderer Publikationstyp
32	Savic RM, Munafo A, Karlsson MO. The effect of cladribine tablets on disease progression in multiple sclerosis: A non-linear mixed effect analysis. <i>Multiple Sclerosis</i> . 2010;16(10 SUPPL. 1):S148.	anderer Publikationstyp
33	Steinbrecher A, Dichgans J, Martin R. Diagnosis and therapy of multiple sclerosis. <i>Nervenheilkunde</i> . 1995;14(4):180-8.	anderer Publikationstyp
34	Strupp M. Multiple sclerosis: Transformation, freedom and clarity for our patients? <i>Journal of Neurology</i> . 2010;257(3):494-6.	anderer Publikationstyp
35	Viglietta V, Greenberg S, Mikol D, Weiner J, Alteri E, Chang P, et al. Clinical development plan for cladribine tablets, an oral immunomodulator, for the treatment of multiple sclerosis. <i>Multiple Sclerosis</i> . 2009;15(9 Suppl. S):S126.	anderer Publikationstyp
36	Vogel D, van der Star B, Amor S. Multiple sclerosis update: Hot topics from 5th joint triennial congress of the European and Americas committees for treatment and research in multiple sclerosis (ECTRIMS/ACTRIMS). <i>CNS and Neurological Disorders - Drug Targets</i> . 2012;11(2):99-100.	anderer Publikationstyp

Suche nach Beta-Interferon

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
Cochrane Central Register of Controlled Trials		
1	Anonymous. Avonex 30 mug i.m. once a week is the correct dose for the therapy of relapsing-remitting multiple sclerosis. <i>Deutsche Apotheker Zeitung</i> . 2000;140:38.	anderer Publikationstyp
2	Anonymous. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. <i>Lancet (London, England)</i> . 1998;352(9139):1498.	andere Population

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
3	Anonymous. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. <i>Neurology</i> . 1993;43(4):655.	andere Population
4	Anonymous. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial... reprinted from <i>NEUROLOGY</i> 1993;43:655-661. <i>Neurology</i> . 2001;57(12):S3.	anderer Publikationstyp
5	Arnold D, Calabresi P, Kieseier B, Zhu Y, Liu S, Hung S, Deykin A, Sheikh S. Magnetic resonance imaging results from the first year of the ADVANCE study, a pivotal phase 3 trial of peginterferon beta-1a in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. <i>Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)</i> . 2013;19(11 SUPPL. 1):452.	anderer Publikationstyp
6	Arnold D, Kieseier B, You X, Liu S, Sperling B, Hung S. Effects of peginterferon Beta-1a on brain magnetisation transfer ratio and atrophy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: 2-year ADVANCE results. <i>European journal of neurology</i> . 2015;22:613.	anderer Publikationstyp
7	Arnold D, Shang S, Castrillo-Viguera C, Fiore D. Peginterferon beta-1a every 2 weeks increased achievement of NEDA over 4 years in the ADVANCE and ATTAIN studies in patients with RRMS. <i>Multiple Sclerosis Conference: 32nd Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis,ECTRIMS</i> . 2016;22:610.	anderer Publikationstyp
8	Arnold DI, Calabresi PA, Kieseier BC, Sheikh SI, Deykin A, Liu S, You X, Sperling B, Hung S. Effect of peginterferon beta-1a on MRI measures and freedom from measured disease activity: 2-year results from the phase 3 ADVANCE study. <i>Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)</i> . 2014;20(1 SUPPL. 1):97.	anderer Publikationstyp
9	Cascione M, Fang J, Dangond F. Predictive value of EDSS worsening and relapse/ active T2 lesions on outcomes among patients receiving IFN beta-1a SC tiw for RRMS: Post hoc analyses of PRISMS data over 4 years. <i>Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)</i> . 2015;23(11 SUPPL. 1):575.	anderer Publikationstyp
10	Coyle P. Results of comparative efficacy trial using two formulations of interferon beta-1a in RRMS. <i>Journal of neurosurgery</i> . 2001;187(Suppl 1):S436.	anderer Publikationstyp
11	Derfuss T, Ontaneda D, Nicholas J, Meng X, Hawker K. Relapse outcomes in patients with multiple sclerosis treated with fingolimod: Subgroup analyses of three phase 3 fingolimod trials. <i>Neurology</i> . 2015;84.	anderer Publikationstyp
12	Duquette P, Girard M, Despault L, Dubois R, Knobler RL, Lublin FD, Kelley L, Francis GS, Lapierre Y, Antel J, Freedman M, Hum S, Greenstein JI, Mishra B, Muldoon J, Whitaker JN, Evans BK, Layton B, Sibley WA, Laguna J, Krikawa J, Paty DW, Oger JJ, Kastrukoff LF, Moore W, Hashimoto SA, Morrison W, Nelson J, Goodin DS, Massa SM, Gutteridge E, Arnason BGW, Noronha A, Reder AT, Martia R, Ebers GC, Rice GPA, Lesaux J, Johnson KP, Panitch HS, Bever CT, Conway K, Constine J, Lisa W, Van den Noort S, Weinshenker B, Weiss W, Reingold S, Pachner A, Taylor W. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Neurology</i> . 2001;57(12 SUPPL. 5):S3.	andere Population

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
13	Ebers GC, Hommes O, Hughes RAC, Kappos L, Sberg Wollheim M, Palace J, Paty D. Randomised double blind placebo controlled study of interferon beta 1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. Lancet. 1998;352:1498.	andere Population
14	Fernandez O, Giovannoni G, Fox RJ, Gold R, Phillips JT, Yang M, Zhang A, Kurukulasuriya NC. Efficacy of delayed-release dimethyl fumarate for relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) in "non-responders" to prior treatment with interferon beta. European journal of neurology. 2014;21:25.	anderer Publikationstyp
15	Fernandez O, Giovannoni G, Fox RJ, Gold R, Phillips JT, Yang M, Zhang A, Kurukulasuriya NC. Efficacy of delayed-release dimethyl fumarate for relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) in "non-responders" to prior treatment with interferon beta. Journal of neurology. 2014;261:S19..	anderer Publikationstyp
16	Fieschi C. A randomized study with recombinant human beta interferon-1a in RRMS. European journal of neurology. 1996;3 Suppl 5:239.	anderer Publikationstyp
17	Freedman MS, Comi G, Coyle PK, Chen L, Marhardt K, Kappos L. Effect of early versus delayed scIFN beta-1a on radiological or clinical activity-free status in patients with CIS: A post-hoc analysis of REFLEXION. Multiple Sclerosis Conference: 32nd Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis,ECTRIMS. 2016;22:332.	anderer Publikationstyp
18	Gasperini C, Paolillo A, Giugni E, Ciccarelli O, Galgani S, Haggiag S, Maniero C, Millefiorini E, Bastaniello S, Pozzilli C. Effect of interferon beta 1a on MRI brain volume in relapsing remitting multiple sclerosis. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England). 1998;4:301.	anderer Publikationstyp
19	Gasperini C, Pozzilli C, Bastianello S, Koudriavtseva T, Paolillo A, Giugni E, Salvetti M, Piazza G, Bozzao L, Fieschi C. Effect of interferon-beta-1A on number and volume of hypointense lesions in relapsing remitting multiple sclerosis patients. European journal of neurology. 1996;3 Suppl 5:77.	anderer Publikationstyp
20	Gasperini C, Pozzilli C, Bastianello S, Koudriavtseva T, Toni D, Paolillo A, Giugni E, Salvetti M, Piazza G, Bozzao L, Fieschi C. Effect of interferon-beta 1a on hypointense lesions on T1 weighted images in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. European journal of neurology. 1996;3 Suppl 4:52.	anderer Publikationstyp
21	Goodin DS, Reder AT, Ebers G, Cutter G, Kremenchutzky M, Oger J, Langdon D, Rametta M, Beckmann K, Knappertz V. Survival analysis 21 years after the initiation of the pivotal interferon beta-1beta trial in patients with rrms. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England). 2012;18(4):536.	anderer Publikationstyp
22	Goodin DS, Reder AT, Koelbach R, Pohl C, Wicklein EM. Contribution of clinical and MRI to evaluation of NEDA (No Evidence of Disease Activity) from the pivotal trial of interferon beta-1b in multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Conference: 32nd Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis,ECTRIMS. 2016;22:837.	anderer Publikationstyp
23	Hughes RAC. Interferon-beta 1a (REBIF) in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: the clinical results of a large multicentre study. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England). 1997;3 Suppl:269.	anderer Publikationstyp
24	Johnson KP, Knobler RL, Greenstein JI, Panitch HS, Lublin FD, Marcus SG, Bedell L, Katz E, Grant-Gorsen SV. Recombinant human beta interferon treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: pilot study results. Neurology. 1990;40 Suppl 1:261.	anderer Publikationstyp

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
25	Kappos L, Fox RJ, Gold R, Kita M, Phillips JT, Sarda SP, Zhong L, Niecko T, Kurukulasuriya NC, Giovannoni G. Delayed-release dimethyl fumarate and health-related quality of life (HRQoL) in relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) patients according to prior therapy: Integrated analysis of DEFINE and CONFIRM. Journal of neurology. 2014;261:S306.	anderer Publikationstyp
26	Kappos L, Fox RJ, Gold R, Kita M, Phillips JT, Sarda SP, Zhong L, Niecko T, Kurukulasuriya NC, Giovannoni G. Delayed-release dimethyl fumarate and health-related quality of life (HRQoL) in relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) patients according to prior therapy: Integrated analysis of DEFINE and CONFIRM. European journal of neurology. 2014;21:462.	anderer Publikationstyp
27	Kappos L, Li D, Calabresi P, O'Connor P, Bar-Or A, Barkhof F, Wells C, Leppert D, Glanzman R, Tinbergen J, Hauser S. Long-term safety results from a phase II, randomised, multicentre trial with ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis. Journal of neurology. 2012;259(1 SUPPL. 1):S65.	anderer Publikationstyp
28	Kieseier B, Calabresi P, Liu S, Zhu Y, You X, Sperling B, Sheikh S, Hung S, Deykin A. Effect of peginterferon beta-1a on disability progression in patients with relapsing remitting multiple sclerosis: Year 1 data from the pivotal phase 3 ADVANCE study. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England). 2013;19(11 SUPPL. 1):223.	anderer Publikationstyp
29	Kieseier B, Calabresi P, Song T, Zhu Y, Hung S, Deykin A, Seddighzadeh A. Safety and tolerability of peginterferon beta-1a in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Data from the pivotal phase 3 ADVANCE study. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England). 2013;19(11 SUPPL. 1):493.	anderer Publikationstyp
30	Koudriavtseva T, Pozzilli C, Bastianello S, Gasperini C, Galgani S, Bagnato F, Mainero C, Millefiorini E, Buttinelli C, Fieschi C. The effect of two different doses of recombinant interferon beta- 1a on relapses and total lesion volume in relapsing-remitting multiple sclerosis over the 24 month treatment period. Journal of the neurological sciences. 1997;150:S186..	anderer Publikationstyp
31	Koudriavtseva T, Possili C, Bastianello S, Gasperini C, Galgani S. Association between Progression of Disability and Baseline Clinical/MRI Characteristics in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Patients Treated with Interferon beta-1a. Journal of neurology. 1997;244:S63.	anderer Publikationstyp
32	Kremenutzky M, White J, Liu S, Cui Y, Hung S, Seddighzadeh A, Evilevitch V, Sabatella G. Safety, tolerability, and immunogenicity of peginterferon Beta-1a: Combined analyses of the Phase III ADVANCE study and interim analysis from the extension study ATTAIN. European journal of neurology. 2015;22:159.	anderer Publikationstyp
33	Li DKB, Paty DW. Magnetic resonance imaging results of the PRISMS trial: A randomized, double-blind, placebo-controlled study of interferon-beta 1a in relapsing- remitting multiple sclerosis. Annals of neurology. 1999;46(2):197.	andere Population
34	Li DKB, Paty DW, Koopmans RA, Zhao G. The effects of interferon beta-1b in multiple sclerosis as assessed by MRI. Clinical Immunotherapeutics. 1996;5(SUPPL. 1):47.	anderer Publikationstyp
35	Ljapcev R, Gogovska L, Tanovska M. Interferon beta 1a in the treatment of relapsing/remitting multiple sclerosis. Journal of the neurological sciences. 1997;150:S321.	anderer Publikationstyp

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
36	Nakamura K, Vollmer TL, Gorfine T, Knappertz V, Arnold DL. Effect of laquinimod on gray matter and white matter atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis: Analysis of the BRAVO phase III trial. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England). 2014;20(1 SUPPL. 1):84.	anderer Publikationstyp
37	Ozakbas S, Idiman E, Kovanlikaya L, Uygur M, Donmez B. Comparison of interferon beta-1a and interferon beta-1b in relapsing remitting multiple sclerosis: MRI activity and clinical results. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England). 1998;4(4):377.	anderer Publikationstyp
38	Patti F, Amato M, Bastianello S, Caniatti L, Di Monte E, Ferrazza P, Goretti B, Gallo P, Brescia Morra V, Lo Fermo S, Picconi O, Tola M, Trojano M. Effects of immunomodulatory treatment with subcutaneous interferon beta-1a on cognitive decline in mildly disabled patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England). 2010;16(1):68.	anderes Outcome
39	Paty DW. Interferon-beta 1a (REBIF) in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: the MRI results of a large multicentre study. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England). 1997;3 Suppl:269.	anderer Publikationstyp
40	Paty DW, Li DKB. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Neurology. 2001;57(12 SUPPL. 5):S10.	andere Population
41	Pozzilli C, Bastianello S, Koudriavtseva T, Gasperini C, Mainero C, Giugni E, Bagnato F, Millefiorini E, Galgani S, Frontoni M, Bozzao L, Fieschi C. An Open Randomised Trial with Two Different Doses of Recombinant Interferon Beta 1a in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Clinical and MRI Results. Journal of neurology. 1997;244:S25.	anderer Publikationstyp
42	Pozzilli C, Koudriavtseva T, Bastianello S, Gasperini C, Galgani S, Bagnato F, Mainero C, Salvetti M, Bozzao L, Fieschi C. Clinical and MRI results of an open randomised trial with two different doses of recombinant interferon beta-1a over the 24 month treatment period in relapsing-remitting multiple sclerosis. European journal of neurology. 1997;4:S127.	anderer Publikationstyp
43	Traboulsee T, Li D, Fang J, Dangond F, Kappos L. Development of chronic black holes (CBH) predicts long term disability: Post-hoc analysis of magnetic resonance imaging (MRI) data in the PRISMS study. Neurology. 2015;84.	anderer Publikationstyp
44	Vermersch P. [Interferon beta-1a (Avonex TM): clinical and MRI impacts]. Interferon beta-1a (Avonex(TM)): Impacts cliniques et IRM. 1999;155 Suppl 2:S13.	anderer Publikationstyp
45	Vollmer TL, Soelberg Sorensen P, Arnold DL. A placebo-controlled and active comparator phase III trial (BRAVO) for relapsing-remitting multiple sclerosis. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England). 2011;17(10 SUPPL. 1):S507.	anderer Publikationstyp
46	Zhao Y, Li DKB, Riddehough A, Traboulsee A, Masterman D, Gilberg F, Kappos L, Leppert D. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: Brain volume results of a phase II randomised placebo-controlled multicentre trial. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England). 2012;18(4 SUPPL. 1):446..	anderer Publikationstyp

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
MEDLINE		
47	Anonymous. Evidence of interferon beta-1a dose response in relapsing-remitting MS: the OWIMS Study. The Once Weekly Interferon for MS Study Group. <i>Neurology</i> . 1999;53(4):679-86.	andere Population
48	Anonymous. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. <i>Neurology</i> . 1993;43(4):655-61.	andere Population
49	Anonymous. [Optimized compliance]. <i>Optimierte Compliance</i> . 2005;43(7-10):238.	andere Population
50	Anonymous. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. <i>Lancet (London, England)</i> . 1998;352(9139):1498-504.	anderer Publikationstyp
51	Anonymous. [Superiority of interferon beta-1b in comparison with interferon beta-1a in multiple sclerosis. 2 years outcomes reveal that clinical advantages increase over time]. Überlegenheit von Interferon Beta-1b im Vergleich zu Interferon Beta-1a bei multipler Sklerose Zweijährige Ergebnisse zeigen, dass die klinischen Vorteile im Laufe der Zeit zunehmen. 2001;39(10-12):332-4.	anderer Publikationstyp
52	Arnold DL, Calabresi PA, Kieseier BC, Sheikh SI, Deykin A, Zhu Y, et al. Effect of peginterferon beta-1a on MRI measures and achieving no evidence of disease activity: results from a randomized controlled trial in relapsing-remitting multiple sclerosis. <i>BMC neurology</i> . 2014;14:240.	andere Population
53	Ayzenberg I, Hoepner R, Kleiter I. Fingolimod for multiple sclerosis and emerging indications: appropriate patient selection, safety precautions, and special considerations. <i>Therapeutics and clinical risk management</i> . 2016;12:261-72.	andere Intervention
54	Calabresi PA, Kieseier BC, Arnold DL, Balcer LJ, Boyko A, Pelletier J, et al. Pegylated interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study. <i>The Lancet Neurology</i> . 2014;13(7):657-65.	andere Population
55	Chinea Martinez AR, Correale J, Coyle PK, Meng X, Tenenbaum N. Efficacy and safety of fingolimod in Hispanic patients with multiple sclerosis: pooled clinical trial analyses. <i>Advances in therapy</i> . 2014;31(10):1072-81.	andere Population
56	Chitnis T. Disease-modifying therapy of pediatric multiple sclerosis. <i>Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics</i> . 2013;10(1):89-96.	andere Population
57	Cross AH. Landmark papers in multiple sclerosis. <i>Neurology</i> . 2001;57(12 Suppl 5):S1-2.	anderer Publikationstyp
58	De Stefano N, Sormani MP, Stubinski B, Blevins G, Drulovic JS, Issard D, et al. Efficacy and safety of subcutaneous interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: further outcomes from the IMPROVE study. <i>Journal of the neurological sciences</i> . 2012;312(1-2):97-101.	andere Intervention

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
59	Flachenecker P, Reiners K, Krauser M, Wolf A, Toyka KV. Autonomic dysfunction in multiple sclerosis is related to disease activity and progression of disability. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England). 2001;7(5):327-34.	anderes Outcome
60	Gajofatto A, Turatti M, Monaco S, Benedetti MD. Clinical efficacy, safety, and tolerability of fingolimod for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. Drug, healthcare and patient safety. 2015;7:157-67.	andere Intervention
61	Gasparini C, Ruggieri S, Mancinelli CR, Pozzilli C. Advances in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis - critical appraisal of fingolimod. Therapeutics and clinical risk management. 2013;9:73-85.	andere Intervention
62	Gold R, Rieckmann P, Chang P, Abdalla J, Group PS. The long-term safety and tolerability of high-dose interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: 4-year data from the PRISMS study. European journal of neurology. 2005;12(8):649-56.	Vergleichs-therapie
63	Granger CV, Wende K, Brownscheidle CM. Use of the FIM instrument in a trial of intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing-remitting multiple sclerosis. American journal of physical medicine & rehabilitation. 2003;82(6):427-36.	andere Population
64	Hang Y, Hu X, Zhang J, Liu S, Deykin A, Nestorov I. Analysis of peginterferon beta-1a exposure and Gd-enhanced lesion or T2 lesion response in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. Journal of pharmacokinetics and pharmacodynamics. 2016;43(4):371-83.	andere Population
65	Hartung H-P. Early treatment and dose optimisation BENEFIT and BEYOND. Journal of neurology. 2005;252 Suppl 3:iii44-iii50.	anderer Publikationstyp
66	Hu X, Miller L, Richman S, Hitchman S, Glick G, Liu S, et al. A novel PEGylated interferon beta-1a for multiple sclerosis: safety, pharmacology, and biology. Journal of clinical pharmacology. 2012;52(6):798-808.	andere Population
67	Huber AK, Duncker PC, Irani DN. The conundrum of interferon-beta non-responsiveness in relapsing-remitting multiple sclerosis. Cytokine. 2015;74(2):228-36.	anderer Publikationstyp
68	IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. 1993 [classical article]. Neurology. 2001;57(12 Suppl 5):S3-9.	andere Population
69	Kappos L, Li D, Calabresi PA, O'Connor P, Bar-Or A, Barkhof F, et al. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet (London, England). 2011;378(9805):1779-87.	andere Intervention
70	Kieseier BC, Arnold DL, Balcer LJ, Boyko AA, Pelletier J, Liu S, et al. Peginterferon beta-1a in multiple sclerosis: 2-year results from ADVANCE. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England). 2015;21(8):1025-35.	andere Intervention
71	La Mantia L, Tramacere I, Firwana B, Pacchetti I, Palumbo R, Filippini G. Fingolimod for relapsing-remitting multiple sclerosis. The Cochrane database of systematic reviews. 2016;4:CD009371.	andere Intervention
72	Li DK, Paty DW. Magnetic resonance imaging results of the PRISMS trial: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of interferon-beta 1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. Prevention of Relapses and Disability	andere Population

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
	by Interferon-beta1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis. <i>Annals of neurology</i> . 1999;46(2):197-206.	
73	Limmroth V. [PRISMS study. Interferon beta-1a therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis]. PRISMS-Studie Interferon-beta-1a-Therapie bei schubformig remittierender Multipler Sklerose. 2001;42(2):305-7.	anderer Publikationstyp
74	Liu C, Blumhardt LD. Randomised, double blind, placebo controlled study of interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis analysed by area under disability/time curves. <i>Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry</i> . 1999;67(4):451-6.	anderes Outcome
75	Liu J, Wang L-N, Zhan S, Xia Y. Daclizumab for relapsing remitting multiple sclerosis. <i>The Cochrane database of systematic reviews</i> . 2013;12:CD008127.	andere Intervention
76	Lu Y, Zhao J, Zhan Q. Effect of interferon-beta1 alpha therapy on multiple sclerosis based on gadolinium-enhancing or active T2 magnetic resonance imaging outcomes: a meta-analysis. <i>Neurological research</i> . 2016;38(10):909-915.	andere Population
77	Miller DM, Weinstock-Guttman B, Bourdette D, You X, Foulds P, Rudick RA. Change in quality of life in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis over 2 years in relation to other clinical parameters: results from a trial of intramuscular interferon (68)-1a. <i>Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)</i> . 2011;17(6):734-42.	andere Population
78	Newsome SD, Guo S, Altincatal A, Proskorovsky I, Kinter E, Phillips G, et al. Impact of peginterferon beta-1a and disease factors on quality of life in multiple sclerosis. <i>Multiple sclerosis and related disorders</i> . 2015;4(4):350-7.	andere Intervention
79	Newsome SD, Kieseier BC, Arnold DL, Shang S, Liu S, Hung S, et al. Subgroup and sensitivity analyses of annualized relapse rate over 2 years in the ADVANCE trial of peginterferon beta-1a in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. <i>Journal of neurology</i> . 2016;263(9):1778-87.	andere Population
80	Panitch H, Goodin DS, Francis G, Chang P, Coyle PK, O'Connor P, et al. Randomized, comparative study of interferon beta-1a treatment regimens in MS: The EVIDENCE Trial. <i>Neurology</i> . 2002;59(10):1496-506.	andere Intervention
81	Patten SB, Metz LM. Interferon beta-1 a and depression in relapsing-remitting multiple sclerosis: an analysis of depression data from the PRISMS clinical trial. <i>Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)</i> . 2001;7(4):243-8.	anderes Outcome
82	Paty DW, Li DK. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. UBC MS/MRI Study Group and the IFNB Multiple Sclerosis Study Group. <i>Neurology</i> . 1993;43(4):662-7.	andere Population
83	Rinaldi F, Perini P, Atzori M, Favaretto A, Seppi D, Gallo P. Disease-modifying drugs reduce cortical lesion accumulation and atrophy progression in relapsing-remitting multiple sclerosis: results from a 48-month extension study. <i>Multiple sclerosis international</i> . 2015;2015:369348.	andere Intervention
84	Roostaei T, Sahraian MA, Hajeaghae S, Gholipour T, Togha M, Siroos B, et al. Impact of Melatonin on Motor, Cognitive and Neuroimaging Indices in Patients with Multiple Sclerosis. <i>Iranian journal of allergy, asthma, and immunology</i> . 2015;14(6):589-95.	andere Intervention

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
85	Rudick RA, Fisher E, Lee JC, Duda JT, Simon J. Brain atrophy in relapsing multiple sclerosis: relationship to relapses, EDSS, and treatment with interferon beta-1a. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England). 2000;6(6):365-72.	andere Population
86	Rudick RA, Goodkin DE, Jacobs LD, Cookfair DL, Herndon RM, Richert JR, et al. Impact of interferon beta-1a on neurologic disability in relapsing multiple sclerosis. 1997. Neurology. 2001;57(12 Suppl 5):S25-30.	andere Population
87	Schwartz CE, Coulthard-Morris L, Cole B, Vollmer T. The quality-of-life effects of interferon beta-1b in multiple sclerosis. An extended Q-TWiST analysis. Archives of neurology. 1997;54(12):1475-80.	andere Population
88	Simon JH, Lull J, Jacobs LD, Rudick RA, Cookfair DL, Herndon RM, et al. A longitudinal study of T1 hypointense lesions in relapsing MS: MSCRG trial of interferon beta-1a. Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. Neurology. 2000;55(2):185-92.	andere Population
89	van den Elskamp IJ, Lembecke J, Dattola V, Beckmann K, Pohl C, Hong W, et al. Persistent T1 hypointensity as an MRI marker for treatment efficacy in multiple sclerosis. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England). 2008;14(6):764-9.	andere Studiendauer
90	Vollmer TL, Sorensen PS, Selmaj K, Zipp F, Havrdova E, Cohen JA, et al. A randomized placebo-controlled phase III trial of oral laquinimod for multiple sclerosis. Journal of neurology. 2014;261(4):773-83.	andere Population
91	Wingerchuk DM, Carter JL. Multiple sclerosis: current and emerging disease-modifying therapies and treatment strategies. Mayo Clinic proceedings. 2014;89(2):225-40.	anderer Publikationstyp
92	Wroe SJ. Effects of dose titration on tolerability and efficacy of interferon beta-1b in people with multiple sclerosis. The Journal of international medical research. 2005;33(3):309-18.	andere Studiendauer
93	Wynn D, Kaufman M, Montalban X, Vollmer T, Simon J, Elkins J, et al. Daclizumab in active relapsing multiple sclerosis (CHOICE study): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled, add-on trial with interferon beta. The Lancet Neurology. 2010;9(4):381-90.	andere Intervention
94	Zhao GJ, Koopmans RA, Li DK, Bedell L, Paty DW. Effect of interferon beta-1b in MS: assessment of annual accumulation of PD/T2 activity on MRI. UBC MS/MRI Analysis Group and the MS Study Group. Neurology. 2000;54(1):200-6.	andere Population
95	Zivadinov R, Bergsland N, Dolezal O, Hussein S, Seidl Z, Dwyer MG, et al. Evolution of cortical and thalamus atrophy and disability progression in early relapsing-remitting MS during 5 years. AJNR American journal of neuroradiology. 2013;34(10):1931-9.	andere Intervention
EMBASE		
96	Anonymous. Glatiramer acetate: Promise in relapsing-remitting multiple sclerosis? Drugs and Therapy Perspectives. 1998;11(10):1-5.	anderer Publikationstyp
97	Arnold D, You X, Gasparotto D, Castrillo-Viguera C, Werneburg B, Fiore D. T2 and Gd+ lesion conversion to chronic T1 black holes is correlated with worse outcomes in patients with RRMS in the ADVANCE study. European Journal of Neurology. 2016;23:194.	anderer Publikationstyp

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
98	Arnold DL, Calabresi PA, Kieseier BC, Sheikh SI, Deykin A, Zhu Y, et al. Effect of peginterferon beta-1a on MRI measures and achieving no evidence of disease activity: Results from a randomized controlled trial in relapsing-remitting multiple sclerosis. BMC Neurology. 2014;14(1):no pagination.	andere Population
99	Boneschi FM, Rovaris M, Johnson KP, Miller A, Wolinsky JS, Ladkani D, et al. Effects of glatiramer acetate on relapse rate and accumulated disability in multiple sclerosis: Meta-analysis of three double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trials. Multiple Sclerosis. 2003;9(4):349-55.	anderer Publikationstyp
100	Cascione M, Dangond F, Fang J, Miller A, Ross AP. 1-Year efficacy and tolerability results for IFN beta-1a SC tiw treatment and predictive value of 6-month MRI: Exploratory analysis of PRISMS data in patients with RRMS. Neurology. 2015;84:no pagination.	anderer Publikationstyp
101	Cofield SS, Krieger S, Salter AR, Gustafson T, Wolinsky JS, Cutter GR, et al. Recovery from first relapse in the CombiRx trial. Multiple Sclerosis. 2015;23(11 SUPPL. 1):391-2.	anderer Publikationstyp
102	Cofield SS, Lublin FD, Gustafson T, Krieger S, Cutter GR, Wolinsky JS. Functional system involvement and confirmation of EDSS progression in CombiRx. Multiple Sclerosis. 2015;23(11 SUPPL. 1):414-5.	anderer Publikationstyp
103	Coyle P, Singer B, Cohen B, Bennett R, Al-Sabbagh A. Efficacy of subcutaneous interferon beta-1a in patients with early-stage multiple sclerosis enrolled in the prevention of relapses and disability by Interferon B-1a subcutaneously in Multiple Sclerosis study: Results of a post hoc analysis. Multiple Sclerosis. 2009;15(9 Suppl. S):S236.	anderer Publikationstyp
104	De Stefano N. Beneficial effects of a new formulation of subcutaneous interferon beta-1a on magnetic resonance imaging outcomes in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Results at 16 weeks from a double-blind, placebo-controlled study. Journal of Neurology. 2009;256:S123.	anderer Publikationstyp
105	De Stefano N, Curtin F. Efficacy and safety of a new formulation of subcutaneous interferon p1a in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: 40-week results from the IMPROVE study. Multiple Sclerosis. 2009;15(9 Suppl. S):S231.	anderer Publikationstyp
106	De Stefano N, Sormani MP, Cornelisse P, Stubinski B, Blandino A, Rossi F, et al. Effect of high-dose subcutaneous interferon beta-1a therapy on short-term brain volume loss in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. Multiple Sclerosis. 2010;16(10 SUPPL. 1):S303.	anderer Publikationstyp
107	Duquette P, Girard M, Despault L, DuBois R, Knobler RL, Lublin FD, et al. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Neurology. 1993;43(4 I):655-61.	andere Population
108	Farkkila M, Iivanainen M. Interferon in multiple sclerosis. Clinical Neuropharmacology. 1988;11(2):120-9.	anderer Publikationstyp
109	Fernandez O, Giovannoni G, Fox R, Gold R, Phillips JT, Yang M, et al. Efficacy of delayed-release dimethyl fumarate for relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) in "non-responders" to prior treatment with interferon beta. Neurology. 2015;84:no pagination.	anderer Publikationstyp

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
110	Fernandez O, Giovannoni G, Fox RJ, Gold R, Phillips JT, Potts J, et al. Efficacy of delayed-release dimethyl fumarate for relapsing-remitting multiple sclerosis in prior interferon users with low clinical disease activity: Integrated analysis of the phase 3 DEFINE and CONFIRM studies. <i>Multiple Sclerosis</i> . 2015;23(11 SUPPL. 1):687.	anderer Publikationstyp
111	Fisher E, Nakamura K, Pace A, Lee JC, Foulds P, Rudick RA. Associations between grey matter atrophy and disability in a placebo-controlled trial of interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. <i>Multiple Sclerosis</i> . 2010;16(10 SUPPL. 1):S303.	anderer Publikationstyp
112	Fox R, Hutchinson M, Havrdova E, Kurukulasuriya N, Siddiqui K, Sarda S. Systematic review and mixed treatment comparison of delayed-release dimethyl fumarate and other diseasemodifying therapies in treatment-naïve patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. <i>Neurology</i> . 2015;84:no pagination.	anderer Publikationstyp
113	Freedman MS. Evidence of interferon beta-1a dose response in relapsing-remitting MS: The OWIMS study. <i>Neurology</i> . 1999;53(4):679-86.	andere Population
114	Goodin DS, Reder A, Koelbach R, Pohl C, Suarez G. Evaluation of the NEDA (No Evidence of Disease Activity) measure for predicting long-term outcomes from the pivotal trial of interferon beta-1b in multiple sclerosis. <i>Neurology</i> . 2016;87(2):e22.	anderer Publikationstyp
115	Hawkins S. Future placebo-controlled trials of disease modifying therapy in relapsing multiple sclerosis would be unethical: Yes. <i>Multiple Sclerosis</i> . 2014;20(9):1167-8.	anderer Publikationstyp
116	Junqueira M, Clark OA, Wong S, Fujii RK. Interferon-therapies for the treatment of multiple Sclerosis In Brazil: A systematic review with meta-analysis. <i>Value in Health</i> . 2015;18(3):A280.	anderer Publikationstyp
117	Kappos L, Bar-Or A, Sauter A, Leppert D, Li D, Masterman D, et al. Long-term safety and efficacy of ocrelizumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Week 144 results of a Phase II, randomised, multicentre trial. <i>Multiple Sclerosis</i> . 2012;18(12):1875.	anderer Publikationstyp
118	Kappos L, Calabresi P, O'Connor P, Bar-Or A, Li D, Barkhof F, et al. Efficacy and safety of ocrelizumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Results of a phase II randomised placebo-controlled multicentre trial. <i>Multiple Sclerosis</i> . 2010;16(10 SUPPL. 1):S33-S4.	anderer Publikationstyp
119	Kappos L, Li D, Calabresi P, O'Connor P, Bar-Or A, Barkhof F, et al. Efficacy and safety of ocrelizumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Week 96 results of a phase II, randomised, multicentre trial. <i>Multiple Sclerosis</i> . 2011;17(10 SUPPL. 1):S194-S5.	anderer Publikationstyp
120	Kappos L, Verdun Di Cantogno E, Cornelisse P, Kuhle J, Uitdehaag B. Cumulative dose-effect of up to 15 years of subcutaneous interferon beta-1a on clinical outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis: Exploratory analysis of patients from the PRISMS study. <i>Journal of Neurology</i> . 2012;259(1 SUPPL. 1):S110.	anderer Publikationstyp
121	Kieseier B, Arnold D, Newsome S, You X, Liu S, Hung S, et al. In relapsing multiple sclerosis, peginterferon Beta-1a reduces MRI lesions following relapses. <i>Neurology</i> . 2015;84:no pagination.	anderer Publikationstyp

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
122	Kieseier B, Newsome S, Shang S, Liu S, Hung S, Sperling B. The efficacy of peginterferon Beta-1a in early and later-stage patients with multiple sclerosis: A 1-year subgroup analysis based on disease duration from the advance study. <i>Neurology</i> . 2015;84:no pagination.	anderer Publikationstyp
123	Kieseier BC, Balcer L, Boyko A, Pelletier J, Liu S, Zhu Y, et al. Clinical efficacy and safety of peginterferon beta-1a in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: 2-year data from the pivotal phase 3 ADVANCE study. <i>European Journal of Neurology</i> . 2014;21:102.	anderer Publikationstyp
124	Kinter E, Guo S, Altincatal A, Proskorovsky I, Phillips G, Sperling B. Peginterferon beta-1a reduces the psychological impact of multiple sclerosis relapses: Results from the ADVANCE study. <i>European Journal of Neurology</i> . 2014;21:681.	anderer Publikationstyp
125	Kinter ET, Guo S, Altincatal A, Proskorovsky I, Phillips G, Sperling B. Impact of treatment-related flu-like symptoms and injection site reactions on quality of life in patients with multiple sclerosis: ADVANCE study. <i>Multiple Sclerosis</i> . 2014;20(1 SUPPL. 1):417-8.	anderer Publikationstyp
126	Li D, Berkovich R, Williamson E, Fang J, Dangond F, Traboulsee A. Predictive value of 6-month T2 and enhancing lesions among patients with RRMS receiving interferon beta-1a subcutaneously thrice weekly or placebo: Post hoc analyses of PRISMS data. <i>Neurology</i> . 2016;86(16 SUPPL. 1):no pagination.	anderer Publikationstyp
127	Li D, Cascione M, Fang J, Dangond F, Traboulsee A, Zhao G, et al. Early onset and predictive value of MRI measures among patients receiving interferon Beta-1a SC tiw for RRMS: Post hoc analyses of PRISMS-2 data. <i>Neurology</i> . 2015;84:no pagination.	anderer Publikationstyp
128	Martinez-Ferez IM, Flores-Moreno S. Efficacy and safety of immunoregulatory drugs, interferons beta and glatiramer in relapsing-remitting multiple sclerosis. <i>Value in Health</i> . 2011;14(7):A318.	anderer Publikationstyp
129	Newsome S, Kieseier B, Shang S, Liu S, Hung S, Sperling B. Peginterferon beta-1a is effective as early as twelve weeks following treatment initiation in patients with relapsing multiple sclerosis. <i>Neurology</i> . 2015;84:no pagination.	anderer Publikationstyp
130	O'Connor P. Interferon-beta1a reduced relapses at 2 years in relapsing-remitting multiple sclerosis. <i>Evidence-Based Medicine</i> . 1999;4(3):74-5.	anderer Publikationstyp
131	Rice G, Lesaux J, Oger J, Beall S, Devonshire V, Hashimoto S, et al. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. <i>Lancet</i> . 1998;352(9139):1498-504.	andere Population
132	Rudick RA, Fisher E, Lee JC, Simon J, Jacobs L. Use of the brain parenchymal fraction to measure whole brain atrophy in relapsing-remitting MS. <i>Neurology</i> . 1999;53(8):1698-704.	andere Population
133	Simon JH, Lull J, Jacobs LD, Rudick RA, Cookfair DL, Herndon RM, et al. A longitudinal study of T1 hypointense lesions in relapsing MS: MSCRG trial of interferon beta-1a. <i>Neurology</i> . 2000;55(2):185-92.	andere Population
134	Sorensen PS, Vollmer T, Arnold D, Havrdova E, Selmaj K, Zipp F, et al. Benefit-to-risk ratio comparison of oral laquinimod and interferon beta-1a im in relapsing-remitting multiple sclerosis: Study design of the 2-year phase III BRAVO* trial. <i>Multiple Sclerosis</i> . 2009;15(9 Suppl. S):S119-S20.	anderer Publikationstyp

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
135	Traboulsee T, Li D, Fang J, Dangond F, Kappos L. Development of chronic black holes (CBH) predicts long term disability: Post-hoc analysis of magnetic resonance imaging (MRI) data in the PRISMS study. <i>Neurology</i> . 2015;84:no pagination.	anderer Publikationstyp
136	Uitdehaag B, Kappos L, Verdun E, Gardner J. Long-term treatment with subcutaneous interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: Exploratory analysis of cumulative time and dose impact on clinical and magnetic resonance imaging outcomes. <i>Journal of Neurology</i> . 2009;256:S123.	anderer Publikationstyp
137	Uitdehaag B, Kappos L, Verdun E, Gardner J. Continuous versus non-continuous subcutaneous interferon beta-1a treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis: Long-term data from the PRISMS study. <i>Journal of Neurology</i> . 2009;256:S122-S3.	anderer Publikationstyp
138	Weber F. Immunomodulatory therapy of multiple sclerosis. <i>Nervenheilkunde</i> . 2000;19(6):310-5.	anderer Publikationstyp
139	Wygladalska-Jernas H, Tokarz-Kupczyk E, Kozubski W, Gryz-Kurek E, Rog T, Nocon D, et al. Targeted therapy of relapsing-remitting multiple sclerosis with interferon beta-1b: Results of a polish multi-centre survey. <i>Journal of Neurology</i> . 2009;256:S239.	anderer Publikationstyp
140	You X, Arnold D, Castrillo-Viguera C, Gasparotto D. Peginterferon beta-1a reduces conversion of MRI lesions to black holes in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. <i>Neurology</i> . 2016;86(16 SUPPL. 1):no pagination.	anderer Publikationstyp

Suche nach Glatirameracetat

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
Cochrane Central Register of Controlled Trials		
1	Chan A, Phillips JT, Fox RJ, Zhang A, Okwuokenye M, Kurukulasuriya NC. Differential recovery from relapse between treatment groups in the CONFIRM study of delayed-release dimethyl fumarate. <i>Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)</i> . 2014;20(1 SUPPL. 1):110.	anderer Publikationstyp
2	Chan A, Phillips JT, Fox RJ, Zhang A, Potts J, Kurukulasuriya NC. Differential recovery from relapse between treatment groups in the CONFIRM study of delayed-release dimethyl fumarate. <i>European journal of neurology</i> . 2015;22:297.	anderer Publikationstyp
3	Chan A, Phillips JT, Fox R, Zhang A, Potts J, Kurukulasuriya N. Differential recovery from relapse between treatment groups in the confirm study of delayed-release dimethyl fumarate. <i>Neurology</i> . 2015;84.	anderer Publikationstyp
4	Cohen JA, Belova A, Barkhof F, Wolf C, Van Den Tweel ERW, Obery J, Mulder R, Koper NP, Selmaj K. Switching from branded to generic glatiramer acetate: Two-year clinical data from the GATE trial further support the continued efficacy and tolerability of generic glatiramer acetate. <i>Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)</i> . 2015;23(11 SUPPL. 1):536.	anderer Publikationstyp

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
5	Cohen JA, Belova A, Selmaj K, Wolf C, Obery J, Van Den Tweel ERW, Koper NP, Voortman G, Barkhof F. Generic glatiramer acetate is equivalent to copaxone on efficacy and safety: Results of the randomized double-blind GATE trial in multiple sclerosis. <i>Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)</i> . 2014;20(1 SUPPL. 1):38.	anderer Publikationstyp
6	Comi G, Filippi M. A multinational, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study extended by open-label treatment to study the effect of glatiramer acetate (copaxone) on disease activity as measured by cerebral magnetic resonance imaging in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis [abstract]. <i>Annals of neurology</i> . 1998;44(3):507.	anderer Publikationstyp
7	Comi G, Filippi M. The effect of glatiramer acetate (Copaxone) on MRI-detected disease activity in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study extended by open-label treatment. <i>Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)</i> . 1999;5 Suppl 1:S20.	anderer Publikationstyp
8	Comi G, Filippi M. The Copaxone M. R. I. Study Group. The effect of glatiramer acetate (Copaxone) on disease activity as measured by cerebral MRI in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS): a multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study extended by open-label treatment. <i>Neurology</i> . 1999;52 Suppl 2:A289.	anderer Publikationstyp
9	Comi G, Filippi M, Wolinsky J. The extension phase of the European-Canadian MRI study demonstrates a sustained effect of glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. <i>Journal of neurosurgery</i> . 2001;187(Suppl 1).	anderer Publikationstyp
10	Fox R, Miller D, Phillips JT, Kita M, Hutchinson M, Havrdova E, et al. Clinical efficacy of BG-12 in relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS): Data from the phase 3 CONFIRM study. 2012;78.	anderer Publikationstyp
11	Gold R, Zhang A, Yang M, Zhang R, Kurukulasuriya NC; Fox RJ. Clinical efficacy of delayed-release dimethyl fumarate in relapsing-remitting MS (RRMS) patients with highly active disease: Integrated analysis of the phase 3 DEFINE and CONFIRM studies. <i>European journal of neurology</i> . 2014;21:458.	anderer Publikationstyp
12	Havrdova E, Fox RJ, Gold R, Xiao J, Zhang A, Kurukulasuriya NC, Bar-Or A. Effect of delayed-release dimethyl fumarate on total disability burden in relapsing-remitting multiple sclerosis: Area under the curve analysis of changes from baseline in EDSS scores. <i>European journal of neurology</i> . 2015;22:752.	anderer Publikationstyp
13	Havrdova E, Gold R, Fox RJ, Kappos L, Kita M, Yang M, Zhang R, Dawson KT, Vigiotta V, Sheikh SI, Giovannoni G. Relapses requiring intravenous steroid use and MS-related hospitalisations: Findings from the phase 3 DEFINE and CONFIRM studies. <i>Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)</i> . 2012;18(4 SUPPL. 1):204.	anderer Publikationstyp
14	Havrdova E, Gold R, Fox R, Kappos L, Phillips JT, Zhang A, Kurukulasuriya N, Sheikh S, Vigiotta V, Dawson K, Giovannoni G. BG-12 (dimethyl fumarate) treatment for relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) increases the proportion of patients free of measured clinical and neuroradiologic disease activity in the phase 3 studies. <i>Neurology</i> . 2013;80(1 Meeting Abstracts).	anderer Publikationstyp

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
15	Havrdova E, Miller D, Fox RJ, Phillips JT, Kita M, Hutchinson M, MacManus D, Yousry T, Yang M, Zhang R, Novas M, Vigiotta V, Dawson K. T. Clinical and neuroimaging outcomes with BG-12 treatment in CONFIRM (comparator and an oral fumarate in relapsing-remitting multiple sclerosis), a multicenter, randomized, placebocontrolled, phase-3 study. European journal of neurology. 2012;19:87.	anderer Publikationstyp
16	Havrdova E, Phillips JT, Fox RJ, Miller D, Kita M, Hutchinson M, Raghupathi K, Yuan H, Novas M, Sweetser MT, Vigiotta V, Dawson KT. Safety and tolerability of BG-12 in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: results from the phase 3 CONFIRM (Comparator and an Oral Fumarate in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis) study. Journal of neurology. 2012;259(1 SUPPL. 1):S105.	anderer Publikationstyp
17	Hernandez L, Fox RJ, Gold R, Phillips JT, Okwuokeny M, Zhang A, Rana J. Clinical efficacy of delayed-release dimethyl fumarate in Hispanic patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Integrated analysis of define and confirm. Journal of the neurological sciences. 2015;357:e306.	anderer Publikationstyp
18	Hochman S, Fox RJ, Gold R, Phillips JT, Okwuokeny M, Zhang, Rana J. Clinical efficacy of delayed-release dimethyl fumarate in Asian patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Integrated analysis of define and confirm. Journal of the neurological sciences. 2015;357:e306.	anderer Publikationstyp
19	Hutchinson M, Bar-Or A, Fox RJ, Gold R, Giovannoni G, Kita M, O'Gorman J, Yang M, Sheikh SI, Vigiotta V, Dawson KT. Effect of BG-12 (dimethyl fumarate) in subgroups of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Findings from Two Phase 3 Studies (DEFINE and CONFIRM). Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England). 2013;19(5):682.	anderer Publikationstyp
20	Hutchinson M, Fox RJ, Miller D, Phillips JT, Kita M, Havrdova E, O'Gorman J, Yang M, Novas M, Vigiotta V, Dawson KT. Effect of BG-12 in subgroups of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Findings from the CONFIRM (comparator and an oral fumarate in relapsing-remitting multiple sclerosis) study. European journal of neurology. 2012;19:355.	anderer Publikationstyp
21	Hutchinson M, Fox RJ, Phillips JT, Miller DH, Havrdova E, Kita M, Yang M, Zhang R, Novas M, Sweetser MT, Vigiotta V, Dawson KT. Efficacy and safety of BG-12 (dimethyl fumarate) in relapsing-remitting multiple sclerosis in the phase 3 CONFIRM study. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England). 2013;19(5):683.	anderer Publikationstyp
22	Hutchinson M, Phillips JT, Okwuokenye M, Kurukulasuriya N, Gold R, Fox R. Clinical efficacy of delayed-release dimethyl fumarate in minority patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS): An integrated analysis of the phase 3 define and confirm studies. Neurology. 2014;82(10 SUPPL. 1).	anderer Publikationstyp
23	Hutchinson M, Zhang A, Yang M, Zhang R, Kurukulasuriya N, Fox R, Gold R. Clinical efficacy of delayed-release dimethyl fumarate in relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) patients with highly active disease: An integrated analysis of the phase 3 define and confirm studies. Neurology. 2014;82(10 SUPPL. 1).	anderer Publikationstyp

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
24	Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, Myers LW, Panitch HS, Rose JW, Schiffer RB, Vollmer T, Weiner LP, Wolinsky JS. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: Results of a phase III multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Neurology</i> . 2001;57(12 SUPPL. 5):S16.	andere Population
25	Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, Myers LW, Panitch HS, Rose JW, Schiffer RB, Vollmer T, Weiner LP, Wolinsky JS. Extended use of glatiramer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability. <i>Neurology</i> . 2001;57(12 SUPPL. 5):S46.	andere Population
26	Kappos L, Giovannoni G, Gold R, Fox R, Phillips JT, Hotermans C, Zhang A, Vigiotta V, Miller D. Timecourse of treatment effects of BG-12 (Dimethyl fumarate) for relapsing-remitting multiple sclerosis. <i>Neurology</i> . 2013;80(1 MeetingAbstracts).	anderer Publikationstyp
27	Khan O, Rieckmann P, Boyko A, Selmaj K, Zivadinov R. A phase 3 trial to assess the efficacy and safety of glatiramer acetate injections 40mg administered 3 times a week compared to placebo. <i>Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)</i> . 2012;18(4 SUPPL. 1):512.	anderer Publikationstyp
28	Khan O, Rieckmann P, Boyko A, Selmaj K, Zivadinov R. A multinational, multicentre, randomised, parallel-group study to assess efficacy, safety, and tolerability of glatiramer acetate 40 mg injection three times a week in subjects with RRMS: Baseline patient characteristics of the GALA study. <i>Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)</i> . 2012;18(4 SUPPL. 1):414.	anderer Publikationstyp
29	Khan O, Rieckmann P, Boyko A, Selmaj K, Zivadinov R. Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. 2013.	andere Population
30	Khan O, Rieckmann P, Boyko A, Selmaj K, Zivadinov R. A multinational, multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind study to assess the efficacy, safety, and tolerability of glatiramer acetate 40 mg injection three times a week in subjects with RRMS: Efficacy and safety results of the gala study. 2013;80.	anderer Publikationstyp
31	Khan O, Rieckmann P, Boyko AN, Selmaj KW, Ashtamker N, Davis MD, Kolodny S, Zivadinov R. Efficacy and safety of a 3 times weekly dosing regimen of glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis patients: 3-year results of the Glatiramer Acetate Low-frequency Administration (GALA) open-label extension study. <i>European journal of neurology</i> . 2015;22:710.	anderer Publikationstyp
32	Khan O, Rieckmann P, Boyko A, Selmaj K, Ashtamker N, Davis M, Kolodny S, Zivadinov R. Efficacy and safety of a three-times weekly dosing regimen of glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis patients: 3-year results of the glatiramer acetate low-frequency administration (GALA) open-label extension study. <i>Neurology</i> . 2015;84.	anderer Publikationstyp
33	Khan O, Rieckmann P, Kolodny S, Davis MD, Ashtamker N, Steinerman JR, Zivadinov R. Efficacy and safety of a three-times weekly dosing regimen of glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis patients: 3-year results of the glatiramer acetate lowfrequency administration (GALA) open-label extension study. <i>Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)</i> . 2015;23(11 SUPPL. 1):119.	anderer Publikationstyp

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
34	Kita M, Fox R, Gold R, Sarda S, Iyer R, Niecko T, Meltzer L, Phillips JT. Health-related quality of life in us patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) treated with delayed-release dimethyl fumarate: An integrated analysis of the phase 3 define and confirm studies. <i>Neurology</i> . 2014;82(10 SUPPL. 1).	anderer Publikationstyp
35	Kita M, Fox RJ, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Sarda SP, Kong J, Viglietta V, Sheikh SI, Dawson KT. Effects of BG-12 on quality of life in relapsing-remitting multiple sclerosis: Findings from the phase 3 confirm study. <i>Value in health</i> . 2012;15(7):A556.	anderer Publikationstyp
36	Kita M, Fox RJ, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Sarda SP, Kong J, Viglietta V, Sheikh SI, Dawson KT. Effects of BG-12 on quality of life in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Findings from the CONFIRM study. <i>Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)</i> . 2012;18(4 SUPPL. 1):254.	anderer Publikationstyp
37	Kremenutzky M, Fox RJ, Phillips JT, Kita M, Peace KE, Lewin JB, Zhang A, Okwuokenye M, Edwards MR, Marantz JL. Efficacy of delayed-release dimethyl fumarate vs glatiramer acetate on a novel composite outcome measure of inflammatory disease activity: Post-hoc analysis of the CONFIRM study. <i>Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)</i> . 2015;23(11 SUPPL. 1):545.	anderer Publikationstyp
38	Kurukulasuriya N, Fox R, Gold R, Xiao J, Zhang A, Bar-Or A. Effect of delayed-release dimethyl fumarate on total disability burden in the confirm study of relapsing-remitting multiple sclerosis: Area under the curve analysis of changes from baseline in expanded disability status scale scores. <i>Neurology</i> . 2015;84.	anderer Publikationstyp
39	Miller DH, Hutchinson M, Fox RJ, Phillips JT, Kita M, Havrdova E, O'Gorman J, Yang M, Viglietta V, Dawson KT. Effect of BG-12 on magnetic resonance imaging activity in subgroups of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Findings from the CONFIRM study. <i>Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)</i> . 2012;18(4 SUPPL. 1):189.	anderer Publikationstyp
40	Phillips JT, Fox R, Miller D, Kita M, Hutchinson M, Havrdova E, Raghupathi K, Yuan H, Novas M, Viglietta V, Dawson K. Safety and tolerability of BG-12 in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS): Analyses from the CONFIRM study. <i>Neurology</i> . 2012;78(1 Meeting Abstract).	anderer Publikationstyp
41	Rieckmann P, Boyko A, Selmaj K, Zivadinov R, Khan O. Reduction of RRMS disease activity with a three times weekly regimen of glatiramer acetate 40 mg injection: A post hoc analysis from the gala study. <i>Neurology</i> . 2013;80(1 MeetingAbstracts).	anderer Publikationstyp
42	Sarda S, Phillips G, Gaebler JA, Kurukulasuriya NC. Health-related quality of life in relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS) patients treated with placebo or BG-12 (dimethyl fumarate): Comparison with other medical conditions. <i>Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)</i> . 2013;19(11 SUPPL. 1):290.	anderer Publikationstyp
43	Schiffer RB, Johnson KP, Brooks BR, Cohen J, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, Myers LW, Panitch HS, Rose JW, Vollmer T, Weiner LP, Wolinsky JS. Copolymer-1 reduces the relapse rate and positively influences disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multi-center double-blind, placebo-controlled trial. <i>European journal of neurology</i> . 1995;2:103.	anderer Publikationstyp

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
44	Selmaj K, Barkhof F, Wolf C, Belova A, Obery J, Van Den Tweel E, Mulder R, Koper N, Voortman G, Cohen J. Similar local tolerability profiles following double-blind treatment with generic or branded glatiramer acetate in multiple sclerosis. <i>Neurology</i> . 2015;84.	anderer Publikationstyp
45	Ziemssen T, Hoffman J, Apfel R, Kern S. Effects of glatiramer acetate on fatigue and days of absence from work in first-time treated relapsing-remitting multiple sclerosis. <i>Health and quality of life outcomes</i> . 2008;6(-).	andere Population
MEDLINE		
46	Anonymous. [New immunomodulator for multiple sclerosis patients. 30% fewer relapse rates]. <i>Neuer Immunmodulator für Multiple-Sklerose-Patienten 30% niedrigere Schubrate</i> . 2002;Suppl 2:88.	anderer Publikationstyp
47	Cohen J, Belova A, Selmaj K, Wolf C, Sormani MP, Obery J, et al. Equivalence of Generic Glatiramer Acetate in Multiple Sclerosis: A Randomized Clinical Trial. <i>JAMA neurology</i> . 2015;72(12):1433-41.	andere Studiendauer
48	Comi G, Filippi M, Wolinsky JS. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging--measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. <i>European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group. Annals of neurology</i> . 2001;49(3):290-7.	andere Studiendauer
49	Comi G, Martinelli V, Rodegher M, Moiola L, Bajenaru O, Carra A, et al. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Lancet (London, England)</i> . 2009;374(9700):1503-11.	andere Population
50	Filippi M, Wolinsky JS, Comi G, Group CS. Effects of oral glatiramer acetate on clinical and MRI-monitored disease activity in patients with relapsing multiple sclerosis: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled study. <i>The Lancet Neurology</i> . 2006;5(3):213-20.	andere Population
51	Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Kita M, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. <i>The New England journal of medicine</i> . 2012;367(12):1087-97.	andere Population
52	Ge Y, Grossman RI, Udupa JK, Fulton J, Constantinescu CS, Gonzales-Scarano F, et al. Glatiramer acetate (Copaxone) treatment in relapsing-remitting MS: quantitative MR assessment. <i>Neurology</i> . 2000;54(4):813-7.	andere Population
53	Hutchinson M, Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Kita M, Havrdova E, et al. Clinical efficacy of BG-12 (dimethyl fumarate) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: subgroup analyses of the CONFIRM study. <i>Journal of neurology</i> . 2013;260(9):2286-96.	andere Population
54	Johnson KP. Experimental therapy of relapsing-remitting multiple sclerosis with copolymer-1. <i>Annals of neurology</i> . 1994;36 Suppl:S115-7.	anderer Publikationstyp
55	Johnson KP. Management of relapsing/remitting multiple sclerosis with copolymer 1 (Copaxone). <i>Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)</i> . 1996;1(6):325-6.	anderer Publikationstyp
56	Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. <i>The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. Neurology</i> . 1995;45(7):1268-76.	andere Population

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
57	Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, et al. Extended use of glatiramer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability. Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. Neurology. 1998;50(3):701-8.	andere Population
58	Khan O, Rieckmann P, Boyko A, Selmaj K, Zivadinov R, Group GS. Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. Annals of neurology. 2013;73(6):705-13.	andere Population
59	Liu C, Blumhardt LD. Benefits of glatiramer acetate on disability in relapsing-remitting multiple sclerosis. An analysis by area under disability/time curves. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. Journal of the neurological sciences. 2000;181(1-2):33-7.	andere Population
60	Mesaros S, Rocca MA, Sormani MP, Charil A, Comi G, Filippi M. Clinical and conventional MRI predictors of disability and brain atrophy accumulation in RRMS. A large scale, short-term follow-up study. Journal of neurology. 2008;255(9):1378-83.	anderes Outcome
61	Miller DH, Fox RJ, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Kita M, et al. Effects of delayed-release dimethyl fumarate on MRI measures in the phase 3 CONFIRM study. Neurology. 2015;84(11):1145-52.	andere Population
62	Rovaris M, Comi G, Rocca MA, Wolinsky JS, Filippi M, European/Canadian Glatiramer Acetate Study G. Short-term brain volume change in relapsing-remitting multiple sclerosis: effect of glatiramer acetate and implications. Brain : a journal of neurology. 2001;124(Pt 9):1803-12.	andere Population
63	Sormani MP, Bruzzi P, Comi G, Filippi M. The distribution of the magnetic resonance imaging response to glatiramer acetate in multiple sclerosis. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England). 2005;11(4):447-9.	Studiendauer
64	Weinstein A, Schwid SR, Schiffer RB, McDermott MP, Giang DW, Goodman AD, et al. Neuropsychologic status in multiple sclerosis after treatment with glatiramer. Archives of neurology. 1999;56(3):319-24.	andere Population
65	Zivadinov R, Dwyer M, Barkay H, Steinerman JR, Knappertz V, Khan O. Effect of glatiramer acetate three-times weekly on the evolution of new, active multiple sclerosis lesions into T1-hypointense "black holes": a post hoc magnetic resonance imaging analysis. Journal of neurology. 2015;262(3):648-53.	andere Population
66	Zivadinov R, Dwyer MG, Ramasamy DP, Davis MD, Steinerman JR, Khan O. The Effect of Three Times a Week Glatiramer Acetate on Cerebral T1 Hypointense Lesions in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. Journal of neuroimaging : official journal of the American Society of Neuroimaging. 2015;25(6):989-95.	andere Population
EMBASE		
67	Anonymous. Glatiramer inhibits the progression of relapsing-remitting multiple sclerosis. Pharmazeutische Zeitung. 1998;143(18):51.	anderer Publikationstyp
68	Barkhof F, Belova A, Selmaj K, Wolf C, Van Den Tweel ERW, Oberye JJJ, et al. Switching from branded to generic glatiramer acetate: Two-year MRI data from the GATE trial demonstrates continuous efficacy. Multiple Sclerosis. 2015;23(11 SUPPL. 1):231-2.	anderer Publikationstyp

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
69	Bar-Or A, Fox R, Gold R, Miller D, Arnold D, O'Gorman J, et al. Effect of BG-12 (dimethyl fumarate) in subgroups of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: An integrated analysis of the phase 3 define and confirm studies. <i>Neurology</i> . 2013;80(1 MeetingAbstracts):no pagination.	anderer Publikationstyp
70	Comi G, Filippi M. Treatment with glatiramer acetate delays conversion to clinically definite multiple sclerosis (CDMS) in patients with clinically isolated syndromes (CIS). <i>Neurology</i> . 2008;71(2):153.	anderer Publikationstyp
71	Fernandez O, Giovannoni G, Fox RJ, Gold R, Phillips JT, Potts J, et al. Efficacy of delayed-release dimethyl fumarate for relapsingremitting multiple sclerosis in prior interferon users with low clinical disease activity- Integrated analysis of the phase 3 define and confirm studies. <i>Multiple Sclerosis</i> . 2016;22(6):NP3.	anderer Publikationstyp
72	Fox R, Miller D, Phillips JT, Kita M, Hutchinson M, Havrdova E, et al. Clinical efficacy of BG-12 in relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS): Data from the phase 3 CONFIRM study. <i>Neurology</i> . 2012;78(1 Meeting Abstract):no pagination.	anderer Publikationstyp
73	Havrdova E, Fox RJ, Miller D, Phillips JT, Kita M, Hutchinson M, et al. Clinical outcomes with BG-12 treatment in CONFIRM (Comparator and an Oral Fumarate in Relapsing- Remitting Multiple Sclerosis), a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. <i>Journal of Neurology</i> . 2012;259(1 SUPPL. 1):S36.	anderer Publikationstyp
74	Havrdova E, Gold R, Fox R, Kappos L, Phillips JT, Zhang A, et al. BG-12 (dimethyl fumarate) treatment for relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) increases the proportion of patients free of measured clinical and neuroradiologic disease activity in the phase 3 studies. <i>Neurology</i> . 2013;80(1 MeetingAbstracts):no pagination.	anderer Publikationstyp
75	Havrdova E, Gold R, Fox RJ, Kappos L, Kita M, Sarda SP, et al. Relapses requiring intravenous steroids and multiple sclerosisrelated hospitalizations: Findings from the phase 3 define and confirm studies. <i>Value in Health</i> . 2012;15(7):A546.	anderer Publikationstyp
76	Hutchinson M, Fox RJ, Miller D, Phillips JT, Kita M, Havrdova E, et al. Effect of BG-12 in subgroups of patients with relapsingremitting multiple sclerosis: findings from the CONFIRM (Comparator and an Oral Fumarate in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis) study. <i>Journal of Neurology</i> . 2012;259(1 SUPPL. 1):S105-S6.	anderer Publikationstyp
77	Hutchinson M, Zhang A, Yang M, Zhang R, Kurukulasuriya N, Fox R, et al. Clinical efficacy of delayed-release dimethyl fumarate in relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) patients with highly active disease: An integrated analysis of the phase 3 define and confirm studies. <i>Neurology</i> . 2014;82(10 SUPPL. 1):no pagination.	anderer Publikationstyp
78	Khan O, Rieckmann P, Boyko A, Selmaj K, Zivadinov R. A multinational, multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind study to assess the efficacy, safety, and tolerability of glatiramer acetate 40 mg injection three times a week in subjects with RRMS: Efficacy and safety results of the gala study. <i>Neurology</i> . 2013;80(1 MeetingAbstracts):no pagination.	anderer Publikationstyp
79	Kita M, Fox R, Gold R, Sarda S, Iyer R, Niecko T, et al. Health-related quality of life in us patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) treated with delayed-release dimethyl fumarate: An integrated analysis of the phase 3 define and confirm studies. <i>Neurology</i> . 2014;82(10 SUPPL. 1):no pagination.	anderer Publikationstyp

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
80	Kurukulasuriya N, Fox R, Gold R, Xiao J, Zhang A, Bar-Or A. Effect of delayed-release dimethyl fumarate on total disability burden in the confirm study of relapsing-remitting multiple sclerosis: Area under the curve analysis of changes from baseline in expanded disability status scale scores. <i>Neurology</i> . 2015;84:no pagination.	anderer Publikationstyp
81	Miller D, Fox R, Phillips JT, Kita M, Hutchinson M, Havrdova E, et al. Effects of BG-12 on magnetic resonance imaging (MRI) endpoints in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS): Data from the phase 3 CONFIRM study. <i>Neurology</i> . 2012;78(1 Meeting Abstract):no pagination.	anderer Publikationstyp
82	Miller D, Fox RJ, Phillips JT, Kita M, Hutchinson M, Havrdova E, et al. Effects of BG-12 on magnetic resonance imaging outcomes in CONFIRM (Comparator and an Oral Fumarate in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis), a randomized, placebo-controlled, phase 3 study. <i>Journal of Neurology</i> . 2012;259(1 SUPPL. 1):S36-S7.	anderer Publikationstyp
83	Phillips JT, BarOr A, Gold R, Giovannoni G, Fox R, Potts J, et al. Efficacy of delayed-release dimethyl fumarate in newly diagnosed patients with relapsing-remitting multiple sclerosis using a composite measure of disability: Integrated analysis of the phase 3 define and confirm studies. <i>Neurology</i> . 2016;86(16 SUPPL. 1):no pagination.	anderer Publikationstyp
84	Phillips JT, Bar-Or A, Gold R, Giovannoni G, Fox RJ, Potts J, et al. Efficacy of delayed-release dimethyl fumarate in newly diagnosed patients with relapsing- remitting multiple sclerosis using a composite measure of disability-Integrated analysis of the phase 3 define and confirm studies. <i>Multiple Sclerosis</i> . 2016;22(6):NP3-NP4.	anderer Publikationstyp
85	Rieckmann P, Boyko A, Selmaj K, Zivadinov R, Khan O. Reduction of RRMS disease activity with a three times weekly regimen of glatiramer acetate 40 mg injection: A post hoc analysis from the gala study. <i>Neurology</i> . 2013;80(1 MeetingAbstracts):no pagination.	anderer Publikationstyp
86	Rocca MA, Wolinsky JS, Guillaume D, D'Harcour JB, Sindic CJM, Duprez TPJ, et al. Short-term brain volume change in relapsing-remitting multiple sclerosis: Effect of glatiramer acetate and implications. <i>Brain</i> . 2001;124(9):1803-12.	andere Population
87	Selmaj K, Barkhof F, Wolf C, Belova A, Obery J, Van Den Tweel E, et al. Similar local tolerability profiles following double-blind treatment with generic or branded glatiramer acetate in multiple sclerosis. <i>Neurology</i> . 2015;84:no pagination.	anderer Publikationstyp
88	Zivadinov R, Khan O, Dwyer MG, Ramasamy D, Barkay H, Vainstein A, et al. Active T1 hypointense lesions over 12 months in RRMS subjects from the GALA study: Methodological evaluation. <i>Journal of Neurology</i> . 2014;261:S230.	anderer Publikationstyp
89	Zivadinov R, Khan O, Dwyer MG, Ramasamy D, Barkay H, Vainstein A, et al. Active T1 hypointense lesions over 12 months in RRMS subjects from the GALA study: Methodological evaluation. <i>European Journal of Neurology</i> . 2014;21:340.	anderer Publikationstyp
90	Zivadinov R, Steiner J, Knappertz V, Barkay H, Khan O. Conversion of new active mri lesions at 6 months to T1 hypointense 'black holes, at 12 months in RRMS subjects from the gala study. <i>Neurology</i> . 2014;82(10 SUPPL. 1):no pagination.	anderer Publikationstyp

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>Clinical Trials.GOV*</i>		
1	Actelion. 2016 Jun 9. ClinicalTrials.gov: Clinical Study of Macitentan in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension to Psychometrically Validate the PAH-SYMPACT Instrument. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01841762	Population
2	Actelion. 2017 Sep 18. ClinicalTrials.gov: Clinical Study to Compare the Efficacy and Safety of Ponesimod to Placebo in Subjects With Active Relapsing Multiple Sclerosis Who Are Treated With Dimethyl Fumarate (Tecfidera™). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02907177	Intervention
3	Actelion. 2017 Jul 27. ClinicalTrials.gov: Long-term Extension to Study AC-058B301 to Investigate Safety, Tolerability and Disease Control of Ponesimod 20 mg in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03232073	Intervention
4	Actelion. 2017 Okt 3. ClinicalTrials.gov: Oral Ponesimod Versus Teriflunomide In Relapsing Multiple Sclerosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02425644	Intervention
5	Actinium Pharmaceuticals. 2017 Aug 10. ClinicalTrials.gov: Study of Iomab-B Prior to HCT vs. Conventional Care in Older Subjects With Active, Relapsed or Refractory AML. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02665065	Population
6	Alliance for Clinical Trials in Oncology National Cancer Institute (NCI). 2016 Dez 7. ClinicalTrials.gov: Cladribine in Patients With Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002879	Population
7	Alliance for Clinical Trials in Oncology National Cancer Institute (NCI). 2016 Dez 7. ClinicalTrials.gov: Rituximab and Cladribine in Treating Patients With Newly Diagnosed Non-Hodgkin's Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00053027	Population
8	Alliance for Clinical Trials in Oncology National Cancer Institute (NCI). 2016 Dez 6. ClinicalTrials.gov: Rituximab, Cladribine, and Temsirolimus in Treating Patients With Newly Diagnosed Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00787969	Population
9	Arbeitsgemeinschaft medikamentöse Tumorthherapie Hoffmann-La Roche Lipomed. 2015 Feb 19. ClinicalTrials.gov: Rituximab Plus 2CdA in Patients With Advanced or Relapsed Mucosa Associated Lymphoid Tissue (MALT) Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00656812	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
10	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. 2016 Okt 10. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Efficacy and Tolerance of Cladribine in Symptomatic Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01473797	Population
11	Astex Pharmaceuticals. 2017 Aug 29. ClinicalTrials.gov: Pharmacokinetic Guided Dose Escalation and Dose Confirmation With Oral Decitabine and Oral CDAi in Patients With MDS. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02103478	Population
12	Barbara Ann Karmanos Cancer Institute National Cancer Institute (NCI). 2014 Apr 24. ClinicalTrials.gov: Bryostatins 1 Plus Cladribine in Treating Patients With Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003174	Population
13	Brian Lally University of Miami. 2014 Nov 25. ClinicalTrials.gov: Cytochlor, Tetrahydrouridine, and External-Beam Radiation Therapy in Treating Patients With Cancer That Has Spread to the Brain. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00521183	Population
14	Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust. 2011 Jul 29. ClinicalTrials.gov: Alemtuzumab for ANCA Associated Refractory Vasculitis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01405807	Population
15	Cardiff University Cancer Research UK. 2016 Okt 26. ClinicalTrials.gov: Trial to Test the Effects of Adding 1 of 2 New Treatment Agents to Commonly Used Chemotherapy Combinations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02272478	Population
16	Case Comprehensive Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2017 Jun 12. ClinicalTrials.gov: Low-Dose Azacitidine, Lenalidomide, and Low-Dose Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01155583	Population
17	CDA Research Group I. 2017 Mai 22. ClinicalTrials.gov: 3VM for Treatment of Post Herpetic Neuralgia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03142178	Population
18	CDA Research Group I. 2015 Feb 19. ClinicalTrials.gov: GoldenCare™ for the Treatment of Bacterial Vaginosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01762670	Population
19	Centers for Disease Control and Prevention Ministry of Health and Population M. 2012 Sep 27. ClinicalTrials.gov: Amodiaquine Plus Artesunate Versus Lapdap Plus Artesunate in the Treatment of Uncomplicated P. Falciparum Malaria in Malawi. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00164359	Population
20	Children's Hospital of Eastern Ontario Canadian Diabetes Association. 2009 Sep 24. ClinicalTrials.gov: Effects of Interactive Video Game Cycling on Obese Adolescent Health. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00983970	Population
21	Children's Oncology Group National Cancer Institute (NCI). 2014 Jul 25. ClinicalTrials.gov: Chemotherapy in Treating Children With Recurrent Acute Myeloid Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003178	Population
22	Children's Oncology Group National Cancer Institute (NCI). 2014 Jul 24. ClinicalTrials.gov: Combination Chemotherapy in Treating Patients With Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplastic Syndrome. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002805	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
23	CHU de Quebec-Universite Laval Canadian Diabetes Association Laval University Fonds de la Recherche en Sant [†] ® du Qu [†] ®bec. 2017 Feb 3. ClinicalTrials.gov: Role of Vitamin D in the Prevention and Treatment of Diseases Associated With Insulin Resistance. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01779908	Population
24	CHU de Reims. 2016 Aug 30. ClinicalTrials.gov: Rituximab in Hairy Cell Leukemia: a Multicenter Retrospective Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02883946	Population
25	Cliniques universitaires Saint-Luc- Universit [†] ® Catholique de Louvain. 2012 Jun 7. ClinicalTrials.gov: Low Dose CdA Combined With Valproic Acid (VPA) in Previously Treated B-cell Chronic Lymphocytic Leukemia(B-CLL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01295593	Population
26	Columbia University Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD). 2017 Jul 21. ClinicalTrials.gov: Bridges to the Future: Economic Empowerment for AIDS-Orphaned Children in Uganda. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01447615	Population
27	Columbia University National Institute of Mental Health (NIMH). 2012 Nov 27. ClinicalTrials.gov: Economic Empowerment Program Suubi-Maka. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01180114	Population
28	Columbia University National Institute of Mental Health (NIMH). 2014 Mrz 14. ClinicalTrials.gov: The SUUBI Program: Asset-Ownership for Orphaned Children in Uganda. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01163695	Population
29	Dana-Farber Cancer Institute Sanofi St.Baldrick’s Foundation Cookies for Kids’ Cancer North American Consortium for Histiocytosis. 2017 Apr 26. ClinicalTrials.gov: Phase II Study of Clofarabine in Patients With Recurrent or Refractory Langerhans Cell Histiocytosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02425904	Population
30	dr hab.n.med.Agnieszka Wierzbowska Polish Adult Leukemia Group GPCMH PALG. 2014 Feb 27. ClinicalTrials.gov: Role of the Therapy Tailored to Risk Factors in Treating Adult Patients (Ôñ60) With Acute Myeloid Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02072811	Population
31	Dr.Falk Pharma GmbH. 2014 Okt 30. ClinicalTrials.gov: 9 mg Budesonide Once Daily (OD) Versus 3 mg Budesonide Three Times Daily (TID) in Active Crohn’s Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01086553	Population
32	Dr.Falk Pharma GmbH. 2015 Feb 10. ClinicalTrials.gov: Trichuris Suis Ova (TSO) Suspension Versus Placebo in Active Crohn’s Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01279577	Population
33	EMD Serono. 2015 Feb 19. ClinicalTrials.gov: A Phase 2 Study of Cladribine Add-on to Interferon-beta (IFN-beta) Therapy in Multiple Sclerosis (MS) Subjects With Active Disease (ONWARD). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00436826	Intervention
34	EMD Serono. 2015 Feb 19. ClinicalTrials.gov: A Safety and Efficacy Study of Oral Cladribine in Subjects With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (RRMS). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00213135	Vergleichstherapie ^a
35	EMD Serono. 2014 Feb 7. ClinicalTrials.gov: CLARITY Extension Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00641537	Vergleichstherapie ^a

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
36	EMD Serono. 2015 Feb 19. ClinicalTrials.gov: Oral Cladribine in Early Multiple Sclerosis (MS). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00725985	Population
37	EMD Serono. 2017 Aug 21. ClinicalTrials.gov: Prospective Observational Long-term Safety Registry of Multiple Sclerosis Patients Who Have Participated in Cladribine Clinical Trials. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01013350	Studientyp
38	European Institute of Oncology. 2015 Sep 29. ClinicalTrials.gov: R-2cda and Prolongation of Therapy With Rituximab Alone in Chronic Lymphocytic Leukaemia and Small Lymphocytic Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01446900	Population
39	Federation Francophone de Cancerologie Digestive. 2016 Mai 30. ClinicalTrials.gov: Gemcitabine Hydrochloride in Treating Patients With Pancreatic Cancer That Has Been Removed by Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01416662	Population
40	Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute (NCI). 2017 Jul 12. ClinicalTrials.gov: Decitabine, Filgrastim, Cladribine, Cytarabine, and Mitoxantrone Hydrochloride in Treating Patients With Newly Diagnosed, Relapsed, or Refractory Acute Myeloid Leukemia or High-Risk Myelodysplastic Syndrome. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02921061	Population
41	Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute (NCI). 2017 Mai 2. ClinicalTrials.gov: Filgrastim, Cladribine, Cytarabine, and Mitoxantrone Hydrochloride in Treating Patients With Newly Diagnosed or Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia or High-Risk Myelodysplastic Syndromes. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02044796	Population
42	Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute (NCI). 2017 Jun 21. ClinicalTrials.gov: Higher or Lower Dose Cladribine, Cytarabine, and Mitoxantrone in Treating Medically Less Fit Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia or Myeloid Neoplasm. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03012672	Population
43	GlaxoSmithKline. 2016 Dez 5. ClinicalTrials.gov: Chlorproguanil-Dapsone-Artesunate Versus COARTEM For Uncomplicated Malaria. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00344006	Population
44	GlaxoSmithKline. 2016 Dez 6. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy Dose of Artesunate Used in Combination With LAPDAP Treatment of Uncomplicated Falciparum Malaria. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00519467	Population
45	GlaxoSmithKline. 2016 Dez 1. ClinicalTrials.gov: SB705498 Proof of Concept Chamber Challenge in Subjects With Non Allergic Rhinitis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01424514	Population
46	H.Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute Novartis. 2014 Jun 27. ClinicalTrials.gov: CLAG Gleevec in Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia (AML). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00955916	Population
47	Hannover Medical School Hannover Clinical Trial Center GmbH Genzyme aSC. 2012 Feb 20. ClinicalTrials.gov: Dose Escalation of Clofarabine in Combination With Cytarabine and Idarubicin as Induction Therapy in High Risk AML. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01534702	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
48	Hoffmann-La Roche. 2016 Nov 14. ClinicalTrials.gov: A Study of Maintenance Treatment With MabThera (Rituximab) in Patients With Progressive B-cell Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00718549	Population
49	Hospital Virgen de la Salud. 2016 Aug 29. ClinicalTrials.gov: Cladribine Plus Pegylated Interferon Alfa-2a in Systemic Mastocytosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01602939	Population
50	Institut Claudius Regaud. 2015 Mai 27. ClinicalTrials.gov: A Study Evaluating Chemotherapy With Fractionated Cisplatin/Gemcitabine Versus Carboplatin/Gemcitabine in the Treatment of Advanced or Metastatic Urothelial Cancer With Impaired Renal Function. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02240017	Population
51	Institut Paoli-Calmettes. 2017 Aug 21. ClinicalTrials.gov: Cladribine Dose Escalation in Conditioning Regimen Prior to Allo-HSCT for Refractory Acute Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03235973	Population
52	Institute of Tropical Medicine BLSoTMEANfMATCMUoCTDRZUHTAS. 2014 Feb 3. ClinicalTrials.gov: Evaluation of 4 Artemisinin-based Combinations for Treating Uncomplicated Malaria in African Children. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00393679	Population
53	Johann Wolfgang Goethe University Hospital. 2015 Feb 19. ClinicalTrials.gov: German Multicenter Trial for the Treatment of Newly Diagnosed T-lymphoblastic Lymphoma in Adults. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00199017	Population
54	Johann Wolfgang Goethe University Hospital. 2015 Feb 19. ClinicalTrials.gov: Treatment of Relapsed T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia or T-Lymphoblastic Lymphoma With MabCampath. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00199030	Population
55	Johann Wolfgang Goethe University Hospital Deutsche Krebshilfe e.V. BGGFMoEaR. 2015 Feb 19. ClinicalTrials.gov: German Multicenter Trial for Treatment of Newly Diagnosed Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults (07/2003). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00198991	Population
56	Jurgen Barth University of Giessen. 2015 Feb 19. ClinicalTrials.gov: Treatment of Hairy Cell Leukaemia Variant and Relapsing Hairy Cell Leukaemia With Cladribine Plus Rituximab. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02157181	Population
57	Katholieke Universiteit Leuven. 2016 Apr 12. ClinicalTrials.gov: Design of a Model to Study Functionality of the Trigeminal Nerve in Relation to Controlled Nasal Fractures. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02733783	Population
58	M.D.Anderson Cancer Center. 2012 Aug 2. ClinicalTrials.gov: 2-Chlorodeoxyadenosine and Cytarabine in Patients With Idiopathic Hypereosinophilic Syndrome (HES). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00483067	Population
59	M.D.Anderson Cancer Center. 2017 Mrz 22. ClinicalTrials.gov: Allogeneic Transplantation Using Timed Sequential Busulfan, Cladribine, and Fludarabine Conditioning in Patients With Acute Myelogenous Leukemia (AML) and Myelodysplastic Syndrome (MDS). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02250937	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
60	M.D.Anderson Cancer Center. 2017 Jun 23. ClinicalTrials.gov: Cladribine Plus Idarubicin Plus Cytarabine (ARAC) in Patients With Acute Myeloid Leukemia (AML), High Risk Myelodysplastic Syndrome (HR MDS) or Myeloid Blast Phase of Chronic Myeloid Leukemia (CML). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02115295	Population
61	M.D.Anderson Cancer Center. 2017 Feb 15. ClinicalTrials.gov: Cladribine Plus Low Dose Cytarabine (LDAC) Alternating With Decitabine in Patients With Acute Myeloid Leukemia (AML) or High-Risk Myelodysplastic Syndrome (MDS). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01515527	Population
62	M.D.Anderson Cancer Center. 2017 Sep 14. ClinicalTrials.gov: Treatment of Macroglobulinemic Lymphoma With 2CdA, Cyclophosphamide and Rituximab. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00667329	Population
63	M.D.Anderson Cancer Center Astex Pharmaceuticals. 2017 Okt 3. ClinicalTrials.gov: Study of SGI-110 in Elderly Acute Myeloid Leukemia (AML). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02096055	Population
64	M.D.Anderson Cancer Center FDA Office of Orphan Products Development. 2015 Mrz 25. ClinicalTrials.gov: Clofarabine in Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00028418	Population
65	M.D.Anderson Cancer Center Genentech I. 2017 Apr 28. ClinicalTrials.gov: 2CDA With Rituximab in Hairy Cell Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00412594	Population
66	M.D.Anderson Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2012 Jul 30. ClinicalTrials.gov: Peripheral Stem Cell Transplantation Plus Filgrastim in Treating Patients With Acute or Chronic Myelogenous Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002833	Population
67	Maastricht University Medical Center. 2011 Feb 23. ClinicalTrials.gov: Microvascular Dilatation After Endogenous Induced Hyperinsulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00742456	Population
68	Maastricht University Medical Center. 2009 Dez 2. ClinicalTrials.gov: Role of Angiotensin II in Insulin-induced Microvascular Activity. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01024543	Population
69	Maastricht University Medical Center. 2011 Mrz 17. ClinicalTrials.gov: Role of AT1-receptor Blockers in Insulin-induced Vasodilation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00742066	Population
70	Massachusetts General Hospital Brigham and Women's Hospital Dana-Farber Cancer Institute American Society of Clinical Oncology. 2017 Mrz 10. ClinicalTrials.gov: Bone Marker Assessment of Multiple Myeloma Patients Treated With Aminobisphosphonates. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00577642	Population
71	Mayo Clinic. 2014 Aug 12. ClinicalTrials.gov: Use of Tamoxifen in Systemic Mastocytosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01334996	Population
72	Medical College of Wisconsin. 2017 Aug 7. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Pharmacogenomics of Salvage CLAG-M Chemotherapy in Patients With Relapse/Refractory and Secondary Acute Myeloid Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03150004	Population
73	MedImmune LLC. 2015 Feb 19. ClinicalTrials.gov: BL22 Immunotoxin in Treating Patients Previously Treated With Cladribine for Hairy Cell Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00074048	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
74	Merck KGaA Merck Serono S.A. G. 2015 Feb 19. ClinicalTrials.gov: Drug-Drug Interaction of Cladribine and Pantoprazole in Multiple Sclerosis Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00938366	Outcome
75	Milton S.Hershey Medical Center. 2017 Aug 7. ClinicalTrials.gov: Bortezomib (VELCADE), Cladribine and Rituximab (VCR) in Mantle Cell Lymphoma (PSHCI 10-011). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01439750	Population
76	Nanfeng Hospital of Southern Medical University. 2016 Feb 8. ClinicalTrials.gov: Hematopoietic Stem Cell Microtransplantation for in AML. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02676856	Population
77	National Cancer Institute (NCI). 2015 Apr 29. ClinicalTrials.gov: Chemotherapy Followed by Radiation Therapy in Treating Patients With Malignant Glioma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00019071	Population
78	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2017 Jul 31. ClinicalTrials.gov: A Multi-Histology Phase II Study of 5-Fluoro-2-Deoxycytidine With Tetrahydrouridine (FdCyd + THU). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00978250	Population
79	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2008 Mrz 4. ClinicalTrials.gov: A Phase II Efficacy Study of Roferon-A in Hairy Cell Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00001567	Population
80	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2017 Jul 2. ClinicalTrials.gov: Cladribine With Simultaneous or Delayed Rituximab to Treat Hairy Cell Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00923013	Population
81	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2017 Jul 6. ClinicalTrials.gov: Genomic Based Assignment of Therapy in Advanced Urothelial Carcinoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02788201	Population
82	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2017 Okt 3. ClinicalTrials.gov: The Immune Checkpoint Inhibitor Pembrolizumab in Combination With Oral Decitabine and Tetrahydrouridine as First-Line Therapy for Inoperable, Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03233724	Population
83	National Center for Research Resources (NCRR) Scripps Clinic Office of Rare Diseases (ORD). 2005 Dez 9. ClinicalTrials.gov: Phase II Pilot Study of Cladribine (2-Chlorodeoxyadenosine; 2-CdA) for Early Stage Primary Sclerosing Cholangitis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004762	Population
84	New York Medical College. 2015 Feb 19. ClinicalTrials.gov: Trial of Cladribine, Cytarabine, Mitoxantrone, Filgrastim (CLAG-M) in Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01513603	Population
85	Nobel Biocare. 2016 Sep 26. ClinicalTrials.gov: Nobel Procera Crown Shaded Zirconia and NobelProcera™ Full Contour Crown IPS e.Max CAD. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02188212	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
86	North American Consortium for Histiocytosis Histiocyte Society. 2016 Nov 21. ClinicalTrials.gov: LCH-IV, International Collaborative Treatment Protocol for Children and Adolescents With Langerhans Cell Histiocytosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02205762	Population
87	Northwestern University National Cancer Institute (NCI). 2012 Jun 4. ClinicalTrials.gov: Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004904	Population
88	OHSU Knight Cancer Institute National Cancer Institute (NCI). 2011 Okt 3. ClinicalTrials.gov: Clofarabine and Rituximab in Treating Patients With Relapsed Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00691652	Population
89	OHSU Knight Cancer Institute National Cancer Institute (NCI). 2017 Mai 30. ClinicalTrials.gov: Vorinostat, Cladribine, and Rituximab in Treating Patients With Mantle Cell Lymphoma, Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia, or Relapsed B Cell Non-Hodgkin's Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00764517	Population
90	Pfizer. 2015 Mrz 30. ClinicalTrials.gov: Study Evaluating Temsirolimus (CCI-779) In Mantle Cell Lymphoma (MCL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00117598	Population
91	PharmaMar. 2014 Okt 28. ClinicalTrials.gov: Clinical Study of Plitidepsin (Aplidin [®]) in Combination With Cytarabine in Patients With Relapsed/Refractory Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00780143	Population
92	Polish Adult Leukemia Group. 2017 Aug 23. ClinicalTrials.gov: A PALG Prospective Multicenter Clinical Trial to Compare the Efficacy of Two Standard Induction Therapies (DA-90 vs DAC) and Two Standard Salvage Regimens (FLAG-IDA vs FLAG-M) in AML Patients \geq 60 Years Old. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03257241	Population
93	Principia Biopharma IPBAPL. 2017 Mrz 3. ClinicalTrials.gov: A Study of PRN1008 in Adult Patients With Pemphigus Vulgaris. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02704429	Population
94	Roswell Park Cancer Institute Abbott. 2014 Dez 9. ClinicalTrials.gov: Paricalcitol and Gemcitabine in Treating Patients With Advanced Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00217477	Population
95	Scripps Health. 2015 Feb 19. ClinicalTrials.gov: Nonmyeloablative Allogeneic Transplant. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01272817	Population
96	Scripps Health. 2013 Dez 6. ClinicalTrials.gov: Unrelated Donor Stem Cell Transplantation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01364363	Population
97	Shanghai Jiao Tong University School of Medicine. 2016 Sep 22. ClinicalTrials.gov: CLAM Chemotherapy With PBSC Support for Relapsed Patients After Allogeneic Stem Cell Transplantation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02910752	Population
98	Sichuan University. 2017 Jun 14. ClinicalTrials.gov: Chidamide Combined With Clad/Gem/Bu With AutoSCT in R/R Diffuse Large B Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03151876	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
99	Soroka University Medical Center. 2013 Feb 27. ClinicalTrials.gov: Evaluation of the Efficacy in Decreasing Iron Absorption in Patients With Congenital Dyserythropoietic Anemia Type I by Treatment With LOSEC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01795794	Population
100	St.Boniface General Hospital Research Centre Agriculture and Agri-Food Canada. 2017 Apr 26. ClinicalTrials.gov: Effects of Barley on Glucose Control. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02367989	Population
101	St.Boniface General Hospital Research Centre Agriculture and Agri-Food Canada. 2017 Apr 25. ClinicalTrials.gov: Effects of Peas on Blood Glucose Control. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02552823	Population
102	St.Jude Children’s Research Hospital National Cancer Institute (NCI). 2012 Dez 5. ClinicalTrials.gov: Treatment of Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplasia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00136084	Population
103	St.Michael’s Hospital TCIOHRC. 2016 Apr 25. ClinicalTrials.gov: Impact of an Interprofessional Shared Decision-making and Goal-setting Decision Aid for Patients With Diabetes. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02379078	Population
104	Stewart Harris Juvenile Diabetes Research Foundation Lawson Health Research Institute. 2017 Mrz 13. ClinicalTrials.gov: Healthy Moms, Healthy Babies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01578460	Population
105	Sun Yat-sen University. 2017 Jun 12. ClinicalTrials.gov: Cladribine in Combination With CAG in Patients With Refractory/Relapsed Acute Myeloid Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03181815	Population
106	Swiss Group for Clinical Cancer Research. 2012 Mai 15. ClinicalTrials.gov: Cladribine and Rituximab as Remission Induction Therapy Followed By Rituximab and Stem Cell Mobilization in Treating Patients With CLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00072007	Population
107	Swiss Group for Clinical Cancer Research. 2012 Mai 15. ClinicalTrials.gov: Daily or Weekly Cladribine in Treating Patients With Hairy Cell Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003746	Population
108	Swiss Group for Clinical Cancer Research. 2012 Mai 15. ClinicalTrials.gov: Rituximab in Treating Patients With Refractory or Recurrent Hairy Cell Leukemia Following Cladribine Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003757	Population
109	The First Affiliated Hospital of Soochow University. 2015 Okt 8. ClinicalTrials.gov: Idarubicin Plus Cytarabine (IA) vs IA Plus Cladribine (IAC) as Induction Regimen to Treat Initially Diagnosed Acute Myeloid Leukemia (AML). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02323022	Population
110	University Health Network T. 2008 Jun 5. ClinicalTrials.gov: Mechanism of Fatty Acid-Induced Impairment of Glucose-Stimulated Insulin Secretion. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00188773	Population
111	University Hospital B. 2010 Feb 2. ClinicalTrials.gov: Cladribine, Cytarabine and Idarubicin in Patients With Relapsed Acute Myelocytic Leukemia (AML). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00126321	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
112	University Hospital Muenster Deutsche Krebshilfe e.V. BG. 2012 Mai 23. ClinicalTrials.gov: Therapy-Optimization Trial for the Treatment of Acute Myeloid Leukemias (AML) in Children and Adolescents. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00111345	Population
113	University of Aarhus Aarhus University Hospital. 2016 Mai 20. ClinicalTrials.gov: Stopping and Preventing Epileptic Seizures Using a Partial Rebreathing Mask. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01657084	Population
114	University of Aarhus BalancAir. 2016 Mai 19. ClinicalTrials.gov: Normalizing CO2 in Chronic Hyperventilation by a Novel Breathing Mask: A Pilot Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01575665	Population
115	University of Arizona National Cancer Institute (NCI). 2016 Apr 14. ClinicalTrials.gov: Bortezomib, Cladribine, and Rituximab in Treating Patients With Advanced Mantle Cell Lymphoma or Indolent Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00980395	Population
116	University of Cincinnati Novartis. 2008 Okt 31. ClinicalTrials.gov: A Study Evaluating the Effects of CLAG With Gleevec in Refractory or Relapsed Acute Myeloid Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00594555	Population
117	University of Florida National Institute of Dental and Craniofacial Research (NIDCR). 2017 Feb 24. ClinicalTrials.gov: Probiotics That Moderate pH and Antagonize Pathogens to Promote Oral Health. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02999230	Population
118	University of Giessen. 2016 Okt 26. ClinicalTrials.gov: Therapy Optimisation for the Treatment of Hairy Cell Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02131753	Population
119	University of Massachusetts WM. 2010 Nov 1. ClinicalTrials.gov: Study of the Clinical Effectiveness of a Human Monoclonal Antibody to C. Difficile Toxin A and Toxin B in Patients With Clostridium Difficile Associated Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00350298	Population
120	University of Nebraska. 2017 Mai 4. ClinicalTrials.gov: Electrophysiological Biomarkers of Chemotherapy-related Cognitive Impairment and Recovery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02767388	Population
121	University of North Carolina CHGPA. 2017 Apr 11. ClinicalTrials.gov: A Volumetric Analysis of Soft and Hard Tissue Healing for Ridge Preservation and Socket Seal After Tooth Extraction. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02844569	Population
122	University of Rochester. 2013 Okt 16. ClinicalTrials.gov: Cladribine, Cytarabine, and Imatinib Mesylate in Treating Patients With Refractory or Relapsed Acute Myeloid Leukemia or Blastic Phase Chronic Myelogenous Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00258271	Population
123	University of Siena. 2014 Jul 8. ClinicalTrials.gov: Clinical Study on Zirconia Bridges. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01835834	Population
124	University of Toronto Canadian Diabetes Association Canadian Institutes of Health Research (CIHR). 2011 Jun 21. ClinicalTrials.gov: Fibre and Appetite Regulation Trial (FART). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00247455	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
125	University of Toronto Canadian Institutes of Health Research (CIHR) The Physicians' Services Incorporated Foundation Canadian Diabetes Association (CDA). 2016 Aug 24. ClinicalTrials.gov: Meta-analyses of Impotrant Food Sources of Sugars and Incident Cardiometabolic Diseases. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02702375	Population
126	University of Utah Genzyme aSC. 2017 Jun 1. ClinicalTrials.gov: Low-dose Oral Clofarabine for the Treatment of IPSS INT-1, INT-2 or HIGH Myelodysplastic Syndromes and Chronic Myelomonocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00708721	Population
127	University of Washington National Cancer Institute (NCI). 2017 Jul 31. ClinicalTrials.gov: Early Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Treating Patients With Relapsed or Refractory High-Grade Myeloid Neoplasms. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02756572	Population
128	University of Washington National Cancer Institute (NCI). 2017 Mrz 17. ClinicalTrials.gov: Filgrastim, Cladribine, Cytarabine, and Mitoxantrone With Sorafenib Tosylate in Treating Patients With Newly-Diagnosed, Acute Myeloid Leukemia or High-Risk Myelodysplastic Syndrome. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02728050	Population
129	University of Washington National Cancer Institute (NCI). 2017 Jul 17. ClinicalTrials.gov: High Throughput Drug Sensitivity Assay and Genomics- Guided Treatment of Patients With Relapsed or Refractory Acute Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02551718	Population
130	VA Connecticut Healthcare System Brain & Behavior Research Foundation. 2015 Aug 4. ClinicalTrials.gov: Perceptual Deficits in Schizophrenia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02337439	Population
131	VA Eastern Colorado Health Care System. 2015 Jul 2. ClinicalTrials.gov: Intervention to Increase Screening for Glucocorticoid Induced Diabetes. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01743963	Population
132	VA Office of Research and Development. 2016 Mrz 31. ClinicalTrials.gov: A Pilot Study of Lithium in Progressive Multiple Sclerosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01259388	Intervention
133	VA Office of Research and Development. 2015 Apr 6. ClinicalTrials.gov: Acute Cardiovascular and Metabolic Effects of Exercise Training in Individuals With Insulin Resistance. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00954109	Population
134	VA Office of Research and Development. 2015 Jun 26. ClinicalTrials.gov: Aripiprazole for Methamphetamine Dependence: Double Blind Placebo Trial. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00728312	Population
135	VA Office of Research and Development. 2016 Feb 8. ClinicalTrials.gov: Couple-Based Treatment for Alcohol Use Disorders and Post-Traumatic Stress Disorder. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00946322	Population
136	VA Office of Research and Development. 2015 Okt 19. ClinicalTrials.gov: Determinants of Age Related Breathing Instability During Non-Rapid-Eye-Movement (NREM) Sleep. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00732199	Population
137	VA Office of Research and Development. 2014 Nov 10. ClinicalTrials.gov: Exposure Therapy for Chronic PTSD: Efficacy and Mechanisms. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00475241	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
138	VA Office of Research and Development. 2017 Jun 14. ClinicalTrials.gov: Exposure Therapy For Veterans With PTSD And Panic Attacks. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01033136	Population
139	VA Office of Research and Development. 2017 Feb 23. ClinicalTrials.gov: Exposure Therapy for Veterans With PTSD and Panic Attacks (Phase 1). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01551199	Population
140	VA Office of Research and Development. 2017 Sep 28. ClinicalTrials.gov: Forging New Paths to Prevent Diabetes (FINDIT). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02747108	Population
141	VA Office of Research and Development. 2017 Sep 26. ClinicalTrials.gov: Impact of Group Motivational Interviewing and In-Home-Messaging-Devices for Dually Diagnosed Veterans. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00706901	Population
142	VA Office of Research and Development. 2017 Jul 14. ClinicalTrials.gov: Improving Weight Management at the VA. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02626819	Population
143	VA Office of Research and Development. 2017 Mrz 20. ClinicalTrials.gov: Inflammation in Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease - The Role of Genetics and Interleukin-1 Receptor Antagonist (IL-1ra). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00897715	Population
144	VA Office of Research and Development. 2014 Aug 20. ClinicalTrials.gov: Insulin Resistance in Non-alcoholic Fatty Liver Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00252499	Population
145	VA Office of Research and Development. 2017 Aug 17. ClinicalTrials.gov: Insulin Resistance in Non-alcoholic Fatty Liver Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01289639	Population
146	VA Office of Research and Development. 2017 Aug 31. ClinicalTrials.gov: Motivational Negative Symptoms in Schizophrenia: Intervention and Biomarkers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02386605	Population
147	VA Office of Research and Development. 2016 Jun 27. ClinicalTrials.gov: N-acetylcysteine Plus Naltrexone for the Treatment of Alcohol Dependence. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01214083	Population
148	VA Office of Research and Development. 2017 Sep 14. ClinicalTrials.gov: Neurobiological and Psychological Benefits of Exercise in Chronic Pain and PTSD. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03283163	Population
149	VA Office of Research and Development. 2015 Okt 6. ClinicalTrials.gov: Prolonged Exposure for Post Traumatic Stress Disorder (PTSD) With/Without Yohimbine. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01031979	Population
150	VA Office of Research and Development. 2016 Okt 20. ClinicalTrials.gov: Reducing Risk of Recurrence. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01122394	Population
151	VA Office of Research and Development. 2015 Aug 25. ClinicalTrials.gov: Treatment of Aggression, Anger and Emotional Dysregulation in Borderline Personality Disorder. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00467038	Population
152	VA Office of Research and Development. 2015 Aug 19. ClinicalTrials.gov: Treatment of Older Veterans With Chronic Posttraumatic Stress Disorder. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00539279	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
153	VA Office of Research and Development. 2017 Sep 11. ClinicalTrials.gov: Veteran Stress and Learning Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00674570	Population
154	VA Office of Research and Development American Diabetes Association. 2011 Aug 11. ClinicalTrials.gov: Regulation of B-Cell Function & Glucose Tolerance in Older People. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00554112	Population
155	VA Office of Research and Development University of Maryland National Institutes of Health (NIH) National Institute on Aging (NIA). 2015 Apr 6. ClinicalTrials.gov: Exercise Training and Glucose Metabolism in Aging. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00701051	Population
156	VA Office of Research and Development VA Connecticut Healthcare System VISN 1 Mental Illness Research EaCCVPRIMaEC. 2017 Aug 21. ClinicalTrials.gov: Implementing and Evaluating Computer-Based Interventions for Mental Health: Testing an Implementation Strategy for VA Outpatient Care. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03151083	Population
157	Washington University School of Medicine. 2013 Jul 23. ClinicalTrials.gov: Cladribine Based Induction Therapy With All-Trans Retinoic Acid and Midostaurin in Relapsed/Refractory AML. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01161550	Population
158	Washington University School of Medicine. 2017 Mai 29. ClinicalTrials.gov: Study of CLAG + Selinexor in Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02416908	Population
159	Zambia Center for Applied Health Research and Development Grand Challenges Canada PATH Department for International Development UK. 2017 Jun 20. ClinicalTrials.gov: Improving Early Childhood Development in Zambia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02234726	Population
<i>EU Clinical Trials Register*</i>		
160	AB Science. 2015 Apr 15. ClinicalTrialsRegister.eu: A prospective, multicentre, open-label, randomized, uncontrolled, phase ½ study to evaluate efficacy and safety of masitinib in combination with gemcitabine or carboplatin or capecitabine in pati... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022646-24	Population
161	Advancell Advanced In Vitro Cell Technologies SA. 2007 Nov 2. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase I/II Open-Label Dose Escalation Study to Investigate the Safety and Tolerability of Acadesine in Patients with B-Cell Chronic Lymphocytic Leukaemia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002557-23	Population
162	AZIENDA OSPEDALIERA SENESE. 2004 Sep 26. ClinicalTrialsRegister.eu: FIVE- VERSUS SEVEN-DAY SUBCUTANEOUS ADMINISTRATION OF CLADRIBINE IN HAIRY CELL LEUKEMIA. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005998-29	Population
163	BIOGEN IDEC LTD. 2006 Jun 1. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-label, Multicenter, Extension Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Natalizumab Following Re-Initiation of Dosing in Multiple Sclerosis Subjects Who Have Completed Study C-1801 o... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004061-41	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
164	Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust. . ClinicalTrialsRegister.eu: An international, open label, randomised controlled trial comparing rituximab with azathioprine as maintenance therapy in relapsing ANCA-associated vasculitis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001102-14	Population
165	Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust and the University of Cambridge. 2014 Jun 13. ClinicalTrialsRegister.eu: Pancreatic Resectability in Cancers with Known Limited Extension (PRICKLE) - A single-centre phase 2a study of Gemcitabine plus Nab-paclitaxel for borderline unresectable locally advanced pancreati... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004200-19	Population
166	Cardiff University. 2013 Nov 25. ClinicalTrialsRegister.eu: A Trial for Older Patients with Acute Myeloid Leukaemia and High Risk Myelodysplastic Syndrome. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002730-21	Population
167	CESAR Central European Society for Anticancer Drug Research ÓÇô EWIV. 2008 Jan 17. ClinicalTrialsRegister.eu: Prospective randomized Phase II trial with gemcitabine plus sunitinib versus gemcitabine alone in first-line therapy of metastatic or locally advanced pancreatic cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005022-71	Population
168	CUB Erasme Hospital. 2012 Dez 11. ClinicalTrialsRegister.eu: Evaluation of tumoral perfusion modification by dynamic imaging after chemotherapy combining gemcitabine and nab-paclitaxel (Abraxane) in patients with potentially operable, locally advanced or met... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003592-19	Population
169	FRED HUTCHINSON CANCER RESEARCH CENTER. 2006 Apr 21. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized Phase II Study to Determine the Most Promising Postgrafting Immunosuppression for Prevention of Acute GVHD after Unrelated Donor G-CSF mobilized Peripheral Blood Mononuclear Cell (G-PB... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003305-90	Population
170	FRED HUTCHINSON CANCER RESEARCH CENTER. 2010 Mrz 8. ClinicalTrialsRegister.eu: Nonmyeloablative Conditioning with Pre- and Post-Transplant Rituximab followed by Related or Unrelated Donor Hematopoietic Cell Transplantation for Patients with Advanced Chronic Lymphocytic Leukem... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015968-34	Population
171	FRED HUTCHINSON CANCER RESEARCH CENTER. 2011 Aug 16. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized Phase III Study to Determine the Most Promising Postgrafting Immunosuppression for Prevention of Acute GVHD after Unrelated Donor Hematopoietic Cell Transplantation using Nonmyeloablat... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000088-28	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
172	FRED HUTCHINSON CANCER RESEARCH CENTER UNIVERSITY OF WASHINGTON SCHOOL OF MEDICINE SEATTLE CHILDREN. 2010 Jan 14. ClinicalTrialsRegister.eu: Nonmyeloablative Conditioning with Pre- and Post-Transplant Rituximab followed by Related or Unrelated Donor Hematopoietic Cell Transplantation for Patients with Advanced Chronic Lymphocytic Leukem... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017449-72	Population
173	Gilead Sciences I. 2012 Jul 20. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib (GS-1101) in Combination with Bendamustine and Rituximab for Previously Treated Chroni... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006292-20	Population
174	Gilead Sciences I. 2013 Jan 15. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Randomized, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib (GS-1101) in Combination with Ofatumumab for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001236-65	Population
175	GlaxoSmithKline Research and Development Ltd. 2008 Aug 18. ClinicalTrialsRegister.eu: A 52 Week Randomized, Double-Blind, Multicenter, Mechanistic Study with a 24 Week Open-Label Follow-Up to Evaluate the Effect of AVANDIA on Bone in Postmenopausal Women with Type 2 Diabetes Mellitus. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002301-38	Population
176	Hannover Clinical Trial Center GmbH. 2010 Jan 13. ClinicalTrialsRegister.eu: Allogeneic stem cell transplantation for children, adolescents and young adults with relapsed or refractory AML Multi Center Therapy Concept. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004517-34	Population
177	Hospital Virgen de la Salud TS. 2013 Mai 24. ClinicalTrialsRegister.eu: Clinical Trial with Cladribine (2-CDA) and Pegylated Interferon Alfa-2a in patients with advanced systemic mastocytosis carrying D816V KIT mutation (or different mutations involving exon 17 of KIT). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000797-35	Population
178	Klinikum der Universität München Ad. 2013 Jan 17. ClinicalTrialsRegister.eu: Gemcitabine in Combination with the Oral Irreversible ErbB Inhibitor Afatinib versus Gemcitabine Alone in Patients with Metastatic Pancreatic Cancer: an Explorative Randomized Phase II Trial. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004063-77	Population
179	Medizinische Universität Wien. 2016 Aug 2. ClinicalTrialsRegister.eu: Neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and cisplatin (GC) versus dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin (MVAC) in muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000658-37	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
180	Merck Serono S.A.- Geneva. 2009 Mrz 24. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial of oral cladribine in subjects with a first clinical event at high risk of converting to MS. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003706-33	Population
181	Merck Sharp & Dohme Corp. asoM&CI. 2011 Dez 21. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Efficacy, Safety and Tolerability of a Single Infusion of MK-6072 (Human Monoclonal Antibody to C. difficile toxin B), and MK-... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004994-94	Population
182	Novartis Pharma Services AG. 2011 Feb 9. ClinicalTrialsRegister.eu: An open label, multicenter study investigating the safety and efficacy of ofatumumab therapy versus physicians' choice in patients with bulky fludarabine refractory chronic lymphocytic leukaemia (CLL). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023066-52	Population
183	sanofi-aventis recherche et developement. 2009 Mrz 25. ClinicalTrialsRegister.eu: Estudio multicéntrico, aleatorizado, de grupos paralelos, ciego para el evaluador, que compara la efectividad y seguridad de teriflunomida e interferón beta-1a en pacientes con esclerosis múltiple ... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006226-34	Intervention
184	St. Anna Kinderkrebsforschung. 2006 Nov 26. ClinicalTrialsRegister.eu: Multizentrische Therapieoptimierungsstudie AML-BFM 2004 zur Behandlung der akuten myeloischen Leukämien bei Kindern und Jugendlichen Multicentric therapy optimizing study AML-BFM 2004 for the treat... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004710-41	Population
185	The All Ireland Cooperative Oncology Research Group (ICORG). 2015 Aug 28. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multi-Institutional, Single Arm, Two-Stage Phase II Trial of Nab-Paclitaxel and Gemcitabine for First-Line Treatment of Patients with Advanced or Metastatic Cholangiocarcinoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002066-24	Population
186	Universität Ulm. 2007 Nov 6. ClinicalTrialsRegister.eu: A prospective, multi-center phase II study of subcutaneous alemtuzumab combined with oral dexamethasone, followed by alemtuzumab maintenance or allogeneic stem-cell transplantation, in chronic lymph... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003099-20	Population
187	UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PERUGIA. 2012 Mai 11. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase II, multi-center, open label study of the clinical activity and safety of the BRAF-V600 inhibitor vemurafenib (PLX-4032) in previously treated patients with hairy cell leukemia (HCL) carry... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005487-13	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
188	University of South Florida. 2016 Mai 4. ClinicalTrialsRegister.eu: Abatacept (CTLA4-Ig) for the Treatment of Relapsing, Non Severe, Granulomatosis with Polyangiitis (Wegener-Ös) (ABROGATE). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005535-24	Population
<i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)*</i>		
189	?Research Deputy of Research IUoMS. 2015 Nov 17. WHO ICTRP: Survival and success rate of CAD/CAM All-ceramic crowns. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2014083118981N1	Population
190	Canadian Diabetes Association. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: An RCT to Evaluate Incidence, Cost and Clinical Outcomes Using 75 vs 100g. Screening Methods for Gestational Diabetes. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00295659	Population
191	CDA Research Group I. 2015 Mrz 30. WHO ICTRP: LUXSOL™ Topical Cream for the Treatment of Symptomatic Bacterial Vaginosis; A Proof of Concept Study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02197182	Population
192	CDA Research Group I. 2015 Aug 31. WHO ICTRP: Assessment of the Safety and Efficacy of 3VM1001 Cream for Treatment of Chronic Pain Caused by Knee Osteoarthritis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02332148	Population
193	Central Council for Research in Ayurvedic Sciences CCRAS. 2017 Sep 11. WHO ICTRP: A clinical study to see the effect of some Ayurvedic formulations in the management of Mental Retardation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/03/002536	Population
194	Children's Hospital Medical Center C. 2016 Nov 28. WHO ICTRP: The Congenital Dyserythropoietic Anemia Registry (CDAR). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02964494	Population
195	Falk PG. 2012 Mrz 19. WHO ICTRP: Double-blind, double-dummy, randomized, multicentre study to compare the efficacy and safety of oral budesonide (9 mg) and oral mesalazine (4.5 g) in moderately active Crohn's disease patients - Oral budesonide vs. oral mesalazine in active CD. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-001213-34-CZ	Population
196	GlaxoSmithKline. 2016 Dez 12. WHO ICTRP: Chlorproguanil-Dapsone-Artesunate (CDA) Versus Chlorproguanil-Dapsone (LAPDAP) For Uncomplicated Malaria. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00371735	Population
197	Hematological Malignancy Clinical Study Group. 2016 Jul 21. WHO ICTRP: Open labeled, single arm, multi centered, phase II trial to evaluate the efficacy and safety of combination therapy of rituximab and cladribine for previously untreated patients with advanced staged extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma) and nodal marginal zone B-cell lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004205	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
198	Hematology and Immunology KMU. 2016 Jul 21. WHO ICTRP: Prospective clinical study of R-CMD therapy for indolent B-cell lymphoma and mantle cell lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000001341	Population
199	Henan CH. 2017 Aug 21. WHO ICTRP: A pilot randomized controlled trial for comparing CDA-II in Combination With DT-PDCE versus DT-PDCE Alone in Subjects with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IPR-17012144	Population
200	Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital CAoMSaS. 2017 Apr 18. WHO ICTRP: The Random Open, Multicenter Clinical Study of CDA - II in the Treatment of Low or Intermediate-1 Risk Myelodysplastic Syndrome (MDS). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IPR-14005363	Population
201	Institute of Hematology;Blood Diseases Hospital CAoMS. 2017 Apr 18. WHO ICTRP: The efficacy of MAC regimen in relapsed/refractory acute myeloid leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-ONC-14004721	Population
202	London School of Hygiene and Tropical Medicine. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Tolerability and Efficacy of CD+A Compared to AQ+SP for the Treatment of P.Falciparum Malaria in Rwandan Children. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00461578	Population
203	McMaster University. 2017 Feb 13. WHO ICTRP: Step-reduction in Older Men and Women. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03039556	Population
204	Michael Debakey Veterans Affairs Medical Center. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Mechanisms of Improvement With Beta-Blocker Treatment in Heart Failure. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01261065	Population
205	Other Collaborative group. 2016 Feb 15. WHO ICTRP: Evaluation of antioxidant therapy in presbycusis: results of a prospective, randomized, double-blind and controlled clinical trial. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12610000667011	Population
206	refractory lymphoma treatment study group. 2016 Jul 21. WHO ICTRP: A phase II study of the Cladribine and Rituximab combination therapy for relapsed and refractory indolent B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000001570	Population
207	Rui Jin hospital affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine SIOH. 2017 Apr 18. WHO ICTRP: Cladribine, homoharringtonine and cytarabine (CHA) regimen in the treatment of refractory/relapsed acute myeloid leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OPC-14005712	Population
208	Serono EMD. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: A Phase 2 Study of Cladribine Add-on to Interferon-beta (IFN-beta) Therapy in Multiple Sclerosis (MS) Subjects With Active Disease (ONWARD). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00436826	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
209	Sun Yat-sen University Cancer Center. 2017 Apr 18. WHO ICTRP: Efficacy and safety of cladribine in combination with G-CSF, low-dose cytarabine and aclarubicin in newly diagnosed elderly patients with acute myeloid leukemia: a phase 2, single center, single arm study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OIC-15007583	Population
210	Sun Yat-sen University Cancer Center. 2017 Apr 18. WHO ICTRP: Efficacy and safety of cladribine in combination with G-CSF, low-dose cytarabine and aclarubicin in patients with refractory/relapsed acute myeloid leukemia: a phase 2, single center, single arm study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OPC-16010166	Population
211	Tongren Hospital Shanghai Jiao Tong University School Of Medicine. 2017 Sep 4. WHO ICTRP: A multicenter, single-arm, prospective clinical study of the clinical efficacy and safety treatment of refractory/relapse of acute myeloid leukemia (AML) with CLAAG-IDA. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OIC-17012526	Population
212	Uganda Malaria Surveillance Project (Uganda). 2015 Jan 13. WHO ICTRP: Evaluation of the best approach to retreating recurrent malaria in Ugandan children. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN99046537	Population
213	University of Siena. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Clinical Study of Porcelain-fused and IPS e.Max CAD Crowns. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01835821	Population
214	University of Toronto. 2016 Mai 30. WHO ICTRP: Meta-analyses of the Effect of Important Food Sources of Sugars on Cardiometabolic Risk Factors. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02716870	Population
<i>Pharm Net Bund*</i>		
-	-	-
<p>a: In Abschnitt 4.3 werden Ergebnisse der pivotalen, placebo-kontrollierten CLARITY- und der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION dargestellt. Zugehörige Treffer werden in dieser Suche nach direkter Evidenz gegen die ZVT ausgeschlossen.</p> <p>Studien, die in mehr als einem Register identifiziert wurden, werden einmalig aufgeführt.</p> <p>Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: <i>Clinical Trials.GOV: Last Update Posted</i> <i>EU Clinical Trials Register: Start Date</i> <i>International Clinical Trials Registry Platform WHO: Last refreshed on</i> <i>PharmNet.Bund: Bescheiddatum Bundesbehörde</i></p>		

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte VergleicheSuche nach Cladribin

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>Clinical Trials.GOV*</i>		
1	Actelion. 2016 Jun 9. ClinicalTrials.gov: Clinical Study of Macitentan in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension to Psychometrically Validate the PAH-SYMPACT Instrument. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01841762	Population
2	Actelion. 2017 Sep 18. ClinicalTrials.gov: Clinical Study to Compare the Efficacy and Safety of Ponesimod to Placebo in Subjects With Active Relapsing Multiple Sclerosis Who Are Treated With Dimethyl Fumarate (Tecfidera™). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02907177	Intervention
3	Actelion. 2017 Jul 27. ClinicalTrials.gov: Long-term Extension to Study AC-058B301 to Investigate Safety, Tolerability and Disease Control of Ponesimod 20 mg in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03232073	Intervention
4	Actelion. 2017 Okt 3. ClinicalTrials.gov: Oral Ponesimod Versus Teriflunomide In Relapsing Multiple Sclerosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02425644	Intervention
5	Actinium Pharmaceuticals. 2017 Aug 10. ClinicalTrials.gov: Study of Iomab-B Prior to HCT vs. Conventional Care in Older Subjects With Active, Relapsed or Refractory AML. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02665065	Population
6	Alliance for Clinical Trials in Oncology National Cancer Institute (NCI). 2016 Dez 7. ClinicalTrials.gov: Cladribine in Patients With Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002879	Population
7	Alliance for Clinical Trials in Oncology National Cancer Institute (NCI). 2016 Dez 7. ClinicalTrials.gov: Rituximab and Cladribine in Treating Patients With Newly Diagnosed Non-Hodgkin's Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00053027	Population
8	Alliance for Clinical Trials in Oncology National Cancer Institute (NCI). 2016 Dez 6. ClinicalTrials.gov: Rituximab, Cladribine, and Temozolomide in Treating Patients With Newly Diagnosed Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00787969	Population
9	Arbeitsgemeinschaft medikamentöse Tumorthherapie Hoffmann-La Roche Lipomed. 2015 Feb 19. ClinicalTrials.gov: Rituximab Plus 2CdA in Patients With Advanced or Relapsed Mucosa Associated Lymphoid Tissue (MALT) Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00656812	Population
10	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. 2016 Okt 10. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Efficacy and Tolerance of Cladribine in Symptomatic Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01473797	Population
11	Astex Pharmaceuticals. 2017 Aug 29. ClinicalTrials.gov: Pharmacokinetic Guided Dose Escalation and Dose Confirmation With Oral Decitabine and Oral CDAi in Patients With MDS. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02103478	Population
12	Barbara Ann Karmanos Cancer Institute National Cancer Institute (NCI). 2014 Apr 24. ClinicalTrials.gov: Bryostatins 1 Plus Cladribine in Treating Patients With Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003174	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
13	Brian Lally University of Miami. 2014 Nov 25. ClinicalTrials.gov: Cytochlor, Tetrahydrouridine, and External-Beam Radiation Therapy in Treating Patients With Cancer That Has Spread to the Brain. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00521183	Population
14	Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust. 2011 Jul 29. ClinicalTrials.gov: Alemtuzumab for ANCA Associated Refractory Vasculitis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01405807	Population
15	Cardiff University Cancer Research UK. 2016 Okt 26. ClinicalTrials.gov: Trial to Test the Effects of Adding 1 of 2 New Treatment Agents to Commonly Used Chemotherapy Combinations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02272478	Population
16	Case Comprehensive Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2017 Jun 12. ClinicalTrials.gov: Low-Dose Azacitidine, Lenalidomide, and Low-Dose Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01155583	Population
17	CDA Research Group I. 2017 Mai 22. ClinicalTrials.gov: 3VM for Treatment of Post Herpetic Neuralgia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03142178	Population
18	CDA Research Group I. 2015 Feb 19. ClinicalTrials.gov: GoldenCare™ for the Treatment of Bacterial Vaginosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01762670	Population
19	Centers for Disease Control and Prevention Ministry of Health and Population M. 2012 Sep 27. ClinicalTrials.gov: Amodiaquine Plus Artesunate Versus Lapdap Plus Artesunate in the Treatment of Uncomplicated P. Falciparum Malaria in Malawi. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00164359	Population
20	Children's Hospital of Eastern Ontario Canadian Diabetes Association. 2009 Sep 24. ClinicalTrials.gov: Effects of Interactive Video Game Cycling on Obese Adolescent Health. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00983970	Population
21	Children's Oncology Group National Cancer Institute (NCI). 2014 Jul 25. ClinicalTrials.gov: Chemotherapy in Treating Children With Recurrent Acute Myeloid Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003178	Population
22	Children's Oncology Group National Cancer Institute (NCI). 2014 Jul 24. ClinicalTrials.gov: Combination Chemotherapy in Treating Patients With Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplastic Syndrome. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002805	Population
23	CHU de Quebec-Universite Laval Canadian Diabetes Association Laval University Fonds de la Recherche en Sant [†] ® du Qu [†] ®bec. 2017 Feb 3. ClinicalTrials.gov: Role of Vitamin D in the Prevention and Treatment of Diseases Associated With Insulin Resistance. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01779908	Population
24	CHU de Reims. 2016 Aug 30. ClinicalTrials.gov: Rituximab in Hairy Cell Leukemia: a Multicenter Retrospective Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02883946	Population
25	Cliniques universitaires Saint-Luc- Universit [†] ® Catholique de Louvain. 2012 Jun 7. ClinicalTrials.gov: Low Dose CdA Combined With Valproic Acid (VPA) in Previously Treated B-cell Chronic Lymphocytic Leukemia(B-CLL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01295593	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
26	Columbia University Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD). 2017 Jul 21. ClinicalTrials.gov: Bridges to the Future: Economic Empowerment for AIDS-Orphaned Children in Uganda. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01447615	Population
27	Columbia University National Institute of Mental Health (NIMH). 2012 Nov 27. ClinicalTrials.gov: Economic Empowerment Program Suubi-Maka. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01180114	Population
28	Columbia University National Institute of Mental Health (NIMH). 2014 Mrz 14. ClinicalTrials.gov: The SUUBI Program: Asset-Ownership for Orphaned Children in Uganda. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01163695	Population
29	Dana-Farber Cancer Institute Sanofi St.Baldrick's Foundation Cookies for Kids' Cancer North American Consortium for Histiocytosis. 2017 Apr 26. ClinicalTrials.gov: Phase II Study of Clofarabine in Patients With Recurrent or Refractory Langerhans Cell Histiocytosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02425904	Population
30	dr hab.n.med.Agnieszka Wierzbowska Polish Adult Leukemia Group GPCMH PALG. 2014 Feb 27. ClinicalTrials.gov: Role of the Therapy Tailored to Risk Factors in Treating Adult Patients (Öëñ60) With Acute Myeloid Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02072811	Population
31	Dr.Falk Pharma GmbH. 2014 Okt 30. ClinicalTrials.gov: 9 mg Budesonide Once Daily (OD) Versus 3 mg Budesonide Three Times Daily (TID) in Active Crohn's Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01086553	Population
32	Dr.Falk Pharma GmbH. 2015 Feb 10. ClinicalTrials.gov: Trichuris Suis Ova (TSO) Suspension Versus Placebo in Active Crohn's Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01279577	Population
33	EMD Serono. 2015 Feb 19. ClinicalTrials.gov: A Phase 2 Study of Cladribine Add-on to Interferon-beta (IFN-beta) Therapy in Multiple Sclerosis (MS) Subjects With Active Disease (ONWARD). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00436826	Intervention
34	EMD Serono. 2015 Feb 19. ClinicalTrials.gov: Oral Cladribine in Early Multiple Sclerosis (MS). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00725985	Population
35	EMD Serono. 2017 Aug 21. ClinicalTrials.gov: Prospective Observational Long-term Safety Registry of Multiple Sclerosis Patients Who Have Participated in Cladribine Clinical Trials. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01013350	Studientyp
36	European Institute of Oncology. 2015 Sep 29. ClinicalTrials.gov: R-2cda and Prolongation of Therapy With Rituximab Alone in Chronic Lymphocytic Leukaemia and Small Lymphocytic Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01446900	Population
37	Federation Francophone de Cancerologie Digestive. 2016 Mai 30. ClinicalTrials.gov: Gemcitabine Hydrochloride in Treating Patients With Pancreatic Cancer That Has Been Removed by Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01416662	Population
38	Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute (NCI). 2017 Jul 12. ClinicalTrials.gov: Decitabine, Filgrastim, Cladribine, Cytarabine, and Mitoxantrone Hydrochloride in Treating Patients With Newly Diagnosed, Relapsed, or Refractory Acute Myeloid Leukemia or High-Risk Myelodysplastic Syndrome. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02921061	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
39	Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute (NCI). 2017 Mai 2. ClinicalTrials.gov: Filgrastim, Cladribine, Cytarabine, and Mitoxantrone Hydrochloride in Treating Patients With Newly Diagnosed or Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia or High-Risk Myelodysplastic Syndromes. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02044796	Population
40	Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute (NCI). 2017 Jun 21. ClinicalTrials.gov: Higher or Lower Dose Cladribine, Cytarabine, and Mitoxantrone in Treating Medically Less Fit Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia or Myeloid Neoplasm. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03012672	Population
41	GlaxoSmithKline. 2016 Dez 5. ClinicalTrials.gov: Chlorproguanil-Dapsone-Artesunate Versus COARTEM For Uncomplicated Malaria. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00344006	Population
42	GlaxoSmithKline. 2016 Dez 6. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy Dose of Artesunate Used in Combination With LAPDAP Treatment of Uncomplicated Falciparum Malaria. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00519467	Population
43	GlaxoSmithKline. 2016 Dez 1. ClinicalTrials.gov: SB705498 Proof of Concept Chamber Challenge in Subjects With Non Allergic Rhinitis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01424514	Population
44	H.Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute Novartis. 2014 Jun 27. ClinicalTrials.gov: CLAG Gleevec in Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia (AML). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00955916	Population
45	Hannover Medical School Hannover Clinical Trial Center GmbH Genzyme aSC. 2012 Feb 20. ClinicalTrials.gov: Dose Escalation of Clofarabine in Combination With Cytarabine and Idarubicin as Induction Therapy in High Risk AML. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01534702	Population
46	Hoffmann-La Roche. 2016 Nov 14. ClinicalTrials.gov: A Study of Maintenance Treatment With MabThera (Rituximab) in Patients With Progressive B-cell Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00718549	Population
47	Hospital Virgen de la Salud. 2016 Aug 29. ClinicalTrials.gov: Cladribine Plus Pegylated Interferon Alfa-2a in Systemic Mastocytosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01602939	Population
48	Institut Claudius Regaud. 2015 Mai 27. ClinicalTrials.gov: A Study Evaluating Chemotherapy With Fractionated Cisplatin/Gemcitabine Versus Carboplatin/Gemcitabine in the Treatment of Advanced or Metastatic Urothelial Cancer With Impaired Renal Function. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02240017	Population
49	Institut Paoli-Calmettes. 2017 Aug 21. ClinicalTrials.gov: Cladribine Dose Escalation in Conditioning Regimen Prior to Allo-HSCT for Refractory Acute Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03235973	Population
50	Institute of Tropical Medicine BLSofTMEANfMATCMUoCTDRCZUHTAS. 2014 Feb 3. ClinicalTrials.gov: Evaluation of 4 Artemisinin-based Combinations for Treating Uncomplicated Malaria in African Children. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00393679	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
51	Johann Wolfgang Goethe University Hospital. 2015 Feb 19. ClinicalTrials.gov: German Multicenter Trial for the Treatment of Newly Diagnosed T-lymphoblastic Lymphoma in Adults. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00199017	Population
52	Johann Wolfgang Goethe University Hospital. 2015 Feb 19. ClinicalTrials.gov: Treatment of Relapsed T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia or T-Lymphoblastic Lymphoma With MabCampath. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00199030	Population
53	Johann Wolfgang Goethe University Hospital Deutsche Krebshilfe e.V. BGGFMoEaR. 2015 Feb 19. ClinicalTrials.gov: German Multicenter Trial for Treatment of Newly Diagnosed Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults (07/2003). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00198991	Population
54	Jurgen Barth University of Giessen. 2015 Feb 19. ClinicalTrials.gov: Treatment of Hairy Cell Leukaemia Variant and Relapsing Hairy Cell Leukaemia With Cladribine Plus Rituximab. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02157181	Population
55	Katholieke Universiteit Leuven. 2016 Apr 12. ClinicalTrials.gov: Design of a Model to Study Functionality of the Trigeminal Nerve in Relation to Controlled Nasal Fractures. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02733783	Population
56	M.D.Anderson Cancer Center. 2012 Aug 2. ClinicalTrials.gov: 2-Chlorodeoxyadenosine and Cytarabine in Patients With Idiopathic Hypereosinophilic Syndrome (HES). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00483067	Population
57	M.D.Anderson Cancer Center. 2017 Mrz 22. ClinicalTrials.gov: Allogeneic Transplantation Using Timed Sequential Busulfan, Cladribine, and Fludarabine Conditioning in Patients With Acute Myelogenous Leukemia (AML) and Myelodysplastic Syndrome (MDS). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02250937	Population
58	M.D.Anderson Cancer Center. 2017 Jun 23. ClinicalTrials.gov: Cladribine Plus Idarubicin Plus Cytarabine (ARAC) in Patients With Acute Myeloid Leukemia (AML), High Risk Myelodysplastic Syndrome (HR MDS) or Myeloid Blast Phase of Chronic Myeloid Leukemia (CML). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02115295	Population
59	M.D.Anderson Cancer Center. 2017 Feb 15. ClinicalTrials.gov: Cladribine Plus Low Dose Cytarabine (LDAC) Alternating With Decitabine in Patients With Acute Myeloid Leukemia (AML) or High-Risk Myelodysplastic Syndrome (MDS). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01515527	Population
60	M.D.Anderson Cancer Center. 2017 Sep 14. ClinicalTrials.gov: Treatment of Macroglobulinemic Lymphoma With 2CdA, Cyclophosphamide and Rituximab. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00667329	Population
61	M.D.Anderson Cancer Center Astex Pharmaceuticals. 2017 Okt 3. ClinicalTrials.gov: Study of SGI-110 in Elderly Acute Myeloid Leukemia (AML). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02096055	Population
62	M.D.Anderson Cancer Center FDA Office of Orphan Products Development. 2015 Mrz 25. ClinicalTrials.gov: Clofarabine in Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00028418	Population
63	M.D.Anderson Cancer Center Genentech I. 2017 Apr 28. ClinicalTrials.gov: 2CDA With Rituximab in Hairy Cell Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00412594	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
64	M.D.Anderson Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2012 Jul 30. ClinicalTrials.gov: Peripheral Stem Cell Transplantation Plus Filgrastim in Treating Patients With Acute or Chronic Myelogenous Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002833	Population
65	Maastricht University Medical Center. 2011 Feb 23. ClinicalTrials.gov: Microvascular Dilatation After Endogenous Induced Hyperinsulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00742456	Population
66	Maastricht University Medical Center. 2009 Dez 2. ClinicalTrials.gov: Role of Angiotensin II in Insulin-induced Microvascular Activity. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01024543	Population
67	Maastricht University Medical Center. 2011 Mrz 17. ClinicalTrials.gov: Role of AT1-receptor Blockers in Insulin-induced Vasodilation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00742066	Population
68	Massachusetts General Hospital Brigham and Women's Hospital Dana-Farber Cancer Institute American Society of Clinical Oncology. 2017 Mrz 10. ClinicalTrials.gov: Bone Marker Assessment of Multiple Myeloma Patients Treated With Aminobisphosphonates. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00577642	Population
69	Mayo Clinic. 2014 Aug 12. ClinicalTrials.gov: Use of Tamoxifen in Systemic Mastocytosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01334996	Population
70	Medical College of Wisconsin. 2017 Aug 7. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Pharmacogenomics of Salvage CLAG-M Chemotherapy in Patients With Relapse/Refractory and Secondary Acute Myeloid Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03150004	Population
71	MedImmune LLC. 2015 Feb 19. ClinicalTrials.gov: BL22 Immunotoxin in Treating Patients Previously Treated With Cladribine for Hairy Cell Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00074048	Population
72	Merck KGaA Merck Serono S.A. G. 2015 Feb 19. ClinicalTrials.gov: Drug-Drug Interaction of Cladribine and Pantoprazole in Multiple Sclerosis Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00938366	Outcome
73	Milton S.Hershey Medical Center. 2017 Aug 7. ClinicalTrials.gov: Bortezomib (VELCADE), Cladribine and Rituximab (VCR) in Mantle Cell Lymphoma (PSHCI 10-011). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01439750	Population
74	Nanfeng Hospital of Southern Medical University. 2016 Feb 8. ClinicalTrials.gov: Hematopoietic Stem Cell Microtransplantation for in AML. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02676856	Population
75	National Cancer Institute (NCI). 2015 Apr 29. ClinicalTrials.gov: Chemotherapy Followed by Radiation Therapy in Treating Patients With Malignant Glioma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00019071	Population
76	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2017 Jul 31. ClinicalTrials.gov: A Multi-Histology Phase II Study of 5-Fluoro-2-Deoxycytidine With Tetrahydrouridine (FdCyd + THU). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00978250	Population
77	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2008 Mrz 4. ClinicalTrials.gov: A Phase II Efficacy Study of Roferon-A in Hairy Cell Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00001567	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
78	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2017 Jul 2. ClinicalTrials.gov: Cladribine With Simultaneous or Delayed Rituximab to Treat Hairy Cell Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00923013	Population
79	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2017 Jul 6. ClinicalTrials.gov: Genomic Based Assignment of Therapy in Advanced Urothelial Carcinoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02788201	Population
80	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2017 Okt 3. ClinicalTrials.gov: The Immune Checkpoint Inhibitor Pembrolizumab in Combination With Oral Decitabine and Tetrahydrouridine as First-Line Therapy for Inoperable, Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03233724	Population
81	National Center for Research Resources (NCRR) Scripps Clinic Office of Rare Diseases (ORD). 2005 Dez 9. ClinicalTrials.gov: Phase II Pilot Study of Cladribine (2-Chlorodeoxyadenosine; 2-CdA) for Early Stage Primary Sclerosing Cholangitis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004762	Population
82	New York Medical College. 2015 Feb 19. ClinicalTrials.gov: Trial of Cladribine, Cytarabine, Mitoxantrone, Filgrastim (CLAG-M) in Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01513603	Population
83	Nobel Biocare. 2016 Sep 26. ClinicalTrials.gov: Nobel Procera Crown Shaded Zirconia and NobelProcera™ Full Contour Crown IPS e.Max CAD. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02188212	Population
84	North American Consortium for Histiocytosis Histiocyte Society. 2016 Nov 21. ClinicalTrials.gov: LCH-IV, International Collaborative Treatment Protocol for Children and Adolescents With Langerhans Cell Histiocytosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02205762	Population
85	Northwestern University National Cancer Institute (NCI). 2012 Jun 4. ClinicalTrials.gov: Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004904	Population
86	OHSU Knight Cancer Institute National Cancer Institute (NCI). 2011 Okt 3. ClinicalTrials.gov: Clofarabine and Rituximab in Treating Patients With Relapsed Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00691652	Population
87	OHSU Knight Cancer Institute National Cancer Institute (NCI). 2017 Mai 30. ClinicalTrials.gov: Vorinostat, Cladribine, and Rituximab in Treating Patients With Mantle Cell Lymphoma, Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia, or Relapsed B Cell Non-Hodgkin's Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00764517	Population
88	Pfizer. 2015 Mrz 30. ClinicalTrials.gov: Study Evaluating Temsirolimus (CCI-779) In Mantle Cell Lymphoma (MCL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00117598	Population
89	PharmaMar. 2014 Okt 28. ClinicalTrials.gov: Clinical Study of Plitidepsin (Aplidin TM) in Combination With Cytarabine in Patients With Relapsed/Refractory Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00780143	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
90	Polish Adult Leukemia Group. 2017 Aug 23. ClinicalTrials.gov: A PALG Prospective Multicenter Clinical Trial to Compare the Efficacy of Two Standard Induction Therapies (DA-90 vs DAC) and Two Standard Salvage Regimens (FLAG-IDA vs CLAG-M) in AML Patients Öñ 60 Years Old. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03257241	Population
91	Principia Biopharma IPBAPL. 2017 Mrz 3. ClinicalTrials.gov: A Study of PRN1008 in Adult Patients With Pemphigus Vulgaris. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02704429	Population
92	Roswell Park Cancer Institute Abbott. 2014 Dez 9. ClinicalTrials.gov: Paricalcitol and Gemcitabine in Treating Patients With Advanced Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00217477	Population
93	Scripps Health. 2015 Feb 19. ClinicalTrials.gov: Nonmyeloablative Allogeneic Transplant. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01272817	Population
94	Scripps Health. 2013 Dez 6. ClinicalTrials.gov: Unrelated Donor Stem Cell Transplantation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01364363	Population
95	Shanghai Jiao Tong University School of Medicine. 2016 Sep 22. ClinicalTrials.gov: CLAM Chemotherapy With PBSC Support for Relapsed Patients After Allogeneic Stem Cell Transplantation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02910752	Population
96	Sichuan University. 2017 Jun 14. ClinicalTrials.gov: Chidamide Combined With Clad/Gem/Bu With AutoSCT in R/R Diffuse Large B Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03151876	Population
97	Soroka University Medical Center. 2013 Feb 27. ClinicalTrials.gov: Evaluation of the Efficacy in Decreasing Iron Absorption in Patients With Congenital Dyserythropoietic Anemia Type I by Treatment With LOSEC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01795794	Population
98	St.Boniface General Hospital Research Centre Agriculture and Agri-Food Canada. 2017 Apr 26. ClinicalTrials.gov: Effects of Barley on Glucose Control. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02367989	Population
99	St.Boniface General Hospital Research Centre Agriculture and Agri-Food Canada. 2017 Apr 25. ClinicalTrials.gov: Effects of Peas on Blood Glucose Control. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02552823	Population
100	St.Jude Children’s Research Hospital National Cancer Institute (NCI). 2012 Dez 5. ClinicalTrials.gov: Treatment of Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplasia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00136084	Population
101	St.Michael’s Hospital TCIOHRC. 2016 Apr 25. ClinicalTrials.gov: Impact of an Interprofessional Shared Decision-making and Goal-setting Decision Aid for Patients With Diabetes. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02379078	Population
102	Stewart Harris Juvenile Diabetes Research Foundation Lawson Health Research Institute. 2017 Mrz 13. ClinicalTrials.gov: Healthy Moms, Healthy Babies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01578460	Population
103	Sun Yat-sen University. 2017 Jun 12. ClinicalTrials.gov: Cladribine in Combination With CAG in Patients With Refractory/Relapsed Acute Myeloid Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03181815	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
104	Swiss Group for Clinical Cancer Research. 2012 Mai 15. ClinicalTrials.gov: Cladribine and Rituximab as Remission Induction Therapy Followed By Rituximab and Stem Cell Mobilization in Treating Patients With CLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00072007	Population
105	Swiss Group for Clinical Cancer Research. 2012 Mai 15. ClinicalTrials.gov: Daily or Weekly Cladribine in Treating Patients With Hairy Cell Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003746	Population
106	Swiss Group for Clinical Cancer Research. 2012 Mai 15. ClinicalTrials.gov: Rituximab in Treating Patients With Refractory or Recurrent Hairy Cell Leukemia Following Cladribine Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003757	Population
107	The First Affiliated Hospital of Soochow University. 2015 Okt 8. ClinicalTrials.gov: Idarubicin Plus Cytarabine (IA) vs IA Plus Cladribine (IAC) as Induction Regimen to Treat Initially Diagnosed Acute Myeloid Leukemia (AML). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02323022	Population
108	University Health Network T. 2008 Jun 5. ClinicalTrials.gov: Mechanism of Fatty Acid-Induced Impairment of Glucose-Stimulated Insulin Secretion. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00188773	Population
109	University Hospital B. 2010 Feb 2. ClinicalTrials.gov: Cladribine, Cytarabine and Idarubicin in Patients With Relapsed Acute Myelocytic Leukemia (AML). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00126321	Population
110	University Hospital Muenster Deutsche Krebshilfe e.V. BG. 2012 Mai 23. ClinicalTrials.gov: Therapy-Optimization Trial for the Treatment of Acute Myeloid Leukemias (AML) in Children and Adolescents. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00111345	Population
111	University of Aarhus Aarhus University Hospital. 2016 Mai 20. ClinicalTrials.gov: Stopping and Preventing Epileptic Seizures Using a Partial Rebreathing Mask. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01657084	Population
112	University of Aarhus BalancAir. 2016 Mai 19. ClinicalTrials.gov: Normalizing CO2 in Chronic Hyperventilation by a Novel Breathing Mask: A Pilot Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01575665	Population
113	University of Arizona National Cancer Institute (NCI). 2016 Apr 14. ClinicalTrials.gov: Bortezomib, Cladribine, and Rituximab in Treating Patients With Advanced Mantle Cell Lymphoma or Indolent Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00980395	Population
114	University of Cincinnati Novartis. 2008 Okt 31. ClinicalTrials.gov: A Study Evaluating the Effects of CLAG With Gleevec in Refractory or Relapsed Acute Myeloid Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00594555	Population
115	University of Florida National Institute of Dental and Craniofacial Research (NIDCR). 2017 Feb 24. ClinicalTrials.gov: Probiotics That Moderate pH and Antagonize Pathogens to Promote Oral Health. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02999230	Population
116	University of Giessen. 2016 Okt 26. ClinicalTrials.gov: Therapy Optimisation for the Treatment of Hairy Cell Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02131753	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
117	University of Massachusetts WM. 2010 Nov 1. ClinicalTrials.gov: Study of the Clinical Effectiveness of a Human Monoclonal Antibody to C. Difficile Toxin A and Toxin B in Patients With Clostridium Difficile Associated Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00350298	Population
118	University of Nebraska. 2017 Mai 4. ClinicalTrials.gov: Electrophysiological Biomarkers of Chemotherapy-related Cognitive Impairment and Recovery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02767388	Population
119	University of North Carolina CHGPA. 2017 Apr 11. ClinicalTrials.gov: A Volumetric Analysis of Soft and Hard Tissue Healing for Ridge Preservation and Socket Seal After Tooth Extraction. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02844569	Population
120	University of Rochester. 2013 Okt 16. ClinicalTrials.gov: Cladribine, Cytarabine, and Imatinib Mesylate in Treating Patients With Refractory or Relapsed Acute Myeloid Leukemia or Blastic Phase Chronic Myelogenous Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00258271	Population
121	University of Siena. 2014 Jul 8. ClinicalTrials.gov: Clinical Study on Zirconia Bridges. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01835834	Population
122	University of Toronto Canadian Diabetes Association Canadian Institutes of Health Research (CIHR). 2011 Jun 21. ClinicalTrials.gov: Fibre and Appetite Regulation Trial (FART). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00247455	Population
123	University of Toronto Canadian Institutes of Health Research (CIHR) The Physicians' Services Incorporated Foundation Canadian Diabetes Association (CDA). 2016 Aug 24. ClinicalTrials.gov: Meta-analyses of Important Food Sources of Sugars and Incident Cardiometabolic Diseases. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02702375	Population
124	University of Utah Genzyme aSC. 2017 Jun 1. ClinicalTrials.gov: Low-dose Oral Clofarabine for the Treatment of IPSS INT-1, INT-2 or HIGH Myelodysplastic Syndromes and Chronic Myelomonocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00708721	Population
125	University of Washington National Cancer Institute (NCI). 2017 Jul 31. ClinicalTrials.gov: Early Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Treating Patients With Relapsed or Refractory High-Grade Myeloid Neoplasms. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02756572	Population
126	University of Washington National Cancer Institute (NCI). 2017 Mrz 17. ClinicalTrials.gov: Filgrastim, Cladribine, Cytarabine, and Mitoxantrone With Sorafenib Tosylate in Treating Patients With Newly-Diagnosed, Acute Myeloid Leukemia or High-Risk Myelodysplastic Syndrome. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02728050	Population
127	University of Washington National Cancer Institute (NCI). 2017 Jul 17. ClinicalTrials.gov: High Throughput Drug Sensitivity Assay and Genomics-Guided Treatment of Patients With Relapsed or Refractory Acute Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02551718	Population
128	VA Connecticut Healthcare System Brain & Behavior Research Foundation. 2015 Aug 4. ClinicalTrials.gov: Perceptual Deficits in Schizophrenia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02337439	Population
129	VA Eastern Colorado Health Care System. 2015 Jul 2. ClinicalTrials.gov: Intervention to Increase Screening for Glucocorticoid Induced Diabetes. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01743963	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
130	VA Office of Research and Development. 2016 Mrz 31. ClinicalTrials.gov: A Pilot Study of Lithium in Progressive Multiple Sclerosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01259388	Intervention
131	VA Office of Research and Development. 2015 Apr 6. ClinicalTrials.gov: Acute Cardiovascular and Metabolic Effects of Exercise Training in Individuals With Insulin Resistance. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00954109	Population
132	VA Office of Research and Development. 2015 Jun 26. ClinicalTrials.gov: Aripiprazole for Methamphetamine Dependence: Double Blind Placebo Trial. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00728312	Population
133	VA Office of Research and Development. 2016 Feb 8. ClinicalTrials.gov: Couple-Based Treatment for Alcohol Use Disorders and Post-Traumatic Stress Disorder. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00946322	Population
134	VA Office of Research and Development. 2015 Okt 19. ClinicalTrials.gov: Determinants of Age Related Breathing Instability During Non-Rapid-Eye-Movement (NREM) Sleep. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00732199	Population
135	VA Office of Research and Development. 2014 Nov 10. ClinicalTrials.gov: Exposure Therapy for Chronic PTSD: Efficacy and Mechanisms. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00475241	Population
136	VA Office of Research and Development. 2017 Jun 14. ClinicalTrials.gov: Exposure Therapy For Veterans With PTSD And Panic Attacks. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01033136	Population
137	VA Office of Research and Development. 2017 Feb 23. ClinicalTrials.gov: Exposure Therapy for Veterans With PTSD and Panic Attacks (Phase 1). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01551199	Population
138	VA Office of Research and Development. 2017 Sep 28. ClinicalTrials.gov: Forging New Paths to Prevent Diabetes (FINDIT). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02747108	Population
139	VA Office of Research and Development. 2017 Sep 26. ClinicalTrials.gov: Impact of Group Motivational Interviewing and In-Home-Messaging-Devices for Dually Diagnosed Veterans. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00706901	Population
140	VA Office of Research and Development. 2017 Jul 14. ClinicalTrials.gov: Improving Weight Management at the VA. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02626819	Population
141	VA Office of Research and Development. 2017 Mrz 20. ClinicalTrials.gov: Inflammation in Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease - The Role of Genetics and Interleukin-1 Receptor Antagonist (IL-1ra). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00897715	Population
142	VA Office of Research and Development. 2014 Aug 20. ClinicalTrials.gov: Insulin Resistance in Non-alcoholic Fatty Liver Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00252499	Population
143	VA Office of Research and Development. 2017 Aug 17. ClinicalTrials.gov: Insulin Resistance in Non-alcoholic Fatty Liver Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01289639	Population
144	VA Office of Research and Development. 2017 Aug 31. ClinicalTrials.gov: Motivational Negative Symptoms in Schizophrenia: Intervention and Biomarkers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02386605	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
145	VA Office of Research and Development. 2016 Jun 27. ClinicalTrials.gov: N-acetylcysteine Plus Naltrexone for the Treatment of Alcohol Dependence. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01214083	Population
146	VA Office of Research and Development. 2017 Sep 14. ClinicalTrials.gov: Neurobiological and Psychological Benefits of Exercise in Chronic Pain and PTSD. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03283163	Population
147	VA Office of Research and Development. 2015 Okt 6. ClinicalTrials.gov: Prolonged Exposure for Post Traumatic Stress Disorder (PTSD) With/Without Yohimbine. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01031979	Population
148	VA Office of Research and Development. 2016 Okt 20. ClinicalTrials.gov: Reducing Risk of Recurrence. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01122394	Population
149	VA Office of Research and Development. 2015 Aug 25. ClinicalTrials.gov: Treatment of Aggression, Anger and Emotional Dysregulation in Borderline Personality Disorder. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00467038	Population
150	VA Office of Research and Development. 2015 Aug 19. ClinicalTrials.gov: Treatment of Older Veterans With Chronic Posttraumatic Stress Disorder. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00539279	Population
151	VA Office of Research and Development. 2017 Sep 11. ClinicalTrials.gov: Veteran Stress and Learning Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00674570	Population
152	VA Office of Research and Development American Diabetes Association. 2011 Aug 11. ClinicalTrials.gov: Regulation of B-Cell Function & Glucose Tolerance in Older People. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00554112	Population
153	VA Office of Research and Development University of Maryland National Institutes of Health (NIH) National Institute on Aging (NIA). 2015 Apr 6. ClinicalTrials.gov: Exercise Training and Glucose Metabolism in Aging. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00701051	Population
154	VA Office of Research and Development VA Connecticut Healthcare System VISN 1 Mental Illness Research EaCCVPRIMaEC. 2017 Aug 21. ClinicalTrials.gov: Implementing and Evaluating Computer-Based Interventions for Mental Health: Testing an Implementation Strategy for VA Outpatient Care. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03151083	Population
155	Washington University School of Medicine. 2013 Jul 23. ClinicalTrials.gov: Cladribine Based Induction Therapy With All-Trans Retinoic Acid and Midostaurin in Relapsed/Refractory AML. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01161550	Population
156	Washington University School of Medicine. 2017 Mai 29. ClinicalTrials.gov: Study of CLAG + Selinexor in Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02416908	Population
157	Zambia Center for Applied Health Research and Development Grand Challenges Canada PATH Department for International Development UK. 2017 Jun 20. ClinicalTrials.gov: Improving Early Childhood Development in Zambia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02234726	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>EU Clinical Trials Register*</i>		
158	AB Science. 2015 Apr 15. ClinicalTrialsRegister.eu: A prospective, multicentre, open-label, randomized, uncontrolled, phase ½ study to evaluate efficacy and safety of masitinib in combination with gemcitabine or carboplatin or capecitabine in pati... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022646-24	Population
159	Advancell Advanced In Vitro Cell Technologies SA. 2007 Nov 2. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase I/II Open-Label Dose Escalation Study to Investigate the Safety and Tolerability of Acadesine in Patients with B-Cell Chronic Lymphocytic Leukaemia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002557-23	Population
160	AZIENDA OSPEDALIERA SENESE. 2004 Sep 26. ClinicalTrialsRegister.eu: FIVE- VERSUS SEVEN-DAY SUBCUTANEOUS ADMINISTRATION OF CLADRIBINE IN HAIRY CELL LEUKEMIA. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005998-29	Population
161	BIOGEN IDEC LTD. 2006 Jun 1. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-label, Multicenter, Extension Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Natalizumab Following Re-Initiation of Dosing in Multiple Sclerosis Subjects Who Have Completed Study C-1801 o... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004061-41	Intervention
162	Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust. . ClinicalTrialsRegister.eu: An international, open label, randomised controlled trial comparing rituximab with azathioprine as maintenance therapy in relapsing ANCA-associated vasculitis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001102-14	Population
163	Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust and the University of Cambridge. 2014 Jun 13. ClinicalTrialsRegister.eu: Pancreatic Resectability in Cancers with Known Limited Extension (PRICKLE) - A single-centre phase 2a study of Gemcitabine plus Nab-paclitaxel for borderline unresectable locally advanced pancreati... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004200-19	Population
164	Cardiff University. 2013 Nov 25. ClinicalTrialsRegister.eu: A Trial for Older Patients with Acute Myeloid Leukaemia and High Risk Myelodysplastic Syndrome. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002730-21	Population
165	CESAR Central European Society for Anticancer Drug Research ÔÇô EWIV. 2008 Jan 17. ClinicalTrialsRegister.eu: Prospective randomized Phase II trial with gemcitabine plus sunitinib versus gemcitabine alone in first-line therapy of metastatic or locally advanced pancreatic cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005022-71	Population
166	CUB Erasme Hospital. 2012 Dez 11. ClinicalTrialsRegister.eu: Evaluation of tumoral perfusion modification by dynamic imaging after chemotherapy combining gemcitabine and nab-paclitaxel (Abraxane) in patients with potentially operable, locally advanced or met... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003592-19	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
167	FRED HUTCHINSON CANCER RESEARCH CENTER. 2006 Apr 21. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized Phase II Study to Determine the Most Promising Postgrafting Immunosuppression for Prevention of Acute GVHD after Unrelated Donor G-CSF mobilized Peripheral Blood Mononuclear Cell (G-PB... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003305-90	Population
168	FRED HUTCHINSON CANCER RESEARCH CENTER. 2010 Mrz 8. ClinicalTrialsRegister.eu: Nonmyeloablative Conditioning with Pre- and Post-Transplant Rituximab followed by Related or Unrelated Donor Hematopoietic Cell Transplantation for Patients with Advanced Chronic Lymphocytic Leukem... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015968-34	Population
169	FRED HUTCHINSON CANCER RESEARCH CENTER. 2011 Aug 16. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized Phase III Study to Determine the Most Promising Postgrafting Immunosuppression for Prevention of Acute GVHD after Unrelated Donor Hematopoietic Cell Transplantation using Nonmyeloablat... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000088-28	Population
170	FRED HUTCHINSON CANCER RESEARCH CENTER UNIVERSITY OF WASHINGTON SCHOOL OF MEDICINE SEATTLE CHILDREN. 2010 Jan 14. ClinicalTrialsRegister.eu: Nonmyeloablative Conditioning with Pre- and Post-Transplant Rituximab followed by Related or Unrelated Donor Hematopoietic Cell Transplantation for Patients with Advanced Chronic Lymphocytic Leukem... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017449-72	Population
171	Gilead Sciences I. 2012 Jul 20. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib (GS-1101) in Combination with Bendamustine and Rituximab for Previously Treated Chroni... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006292-20	Population
172	Gilead Sciences I. 2013 Jan 15. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Randomized, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib (GS-1101) in Combination with Ofatumumab for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001236-65	Population
173	GlaxoSmithKline Research and Development Ltd. 2008 Aug 18. ClinicalTrialsRegister.eu: A 52 Week Randomized, Double-Blind, Multicenter, Mechanistic Study with a 24 Week Open-Label Follow-Up to Evaluate the Effect of AVANDIA on Bone in Postmenopausal Women with Type 2 Diabetes Mellitus. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002301-38	Population
174	Hannover Clinical Trial Center GmbH. 2010 Jan 13. ClinicalTrialsRegister.eu: Allogeneic stem cell transplantation for children, adolescents and young adults with relapsed or refractory AML Multi Center Therapy Concept. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004517-34	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
175	Hospital Virgen de la Salud TS. 2013 Mai 24. ClinicalTrialsRegister.eu: Clinical Trial with Cladribine (2-CDA) and Pegylated Interferon Alfa-2a in patients with advanced systemic mastocytosis carrying D816V KIT mutation (or different mutations involving exon 17 of KIT). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000797-35	Population
176	Klinikum der Universität München Ad. 2013 Jan 17. ClinicalTrialsRegister.eu: Gemcitabine in Combination with the Oral Irreversible ErbB Inhibitor Afatinib versus Gemcitabine Alone in Patients with Metastatic Pancreatic Cancer: an Explorative Randomized Phase II Trial. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004063-77	Population
177	Medizinische Universität Wien. 2016 Aug 2. ClinicalTrialsRegister.eu: Neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and cisplatin (GC) versus dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin (MVAC) in muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000658-37	Population
178	Merck Serono S.A.- Geneva. 2009 Mrz 24. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial of oral cladribine in subjects with a first clinical event at high risk of converting to MS. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003706-33	Population
179	Merck Sharp & Dohme Corp. 2011 Dez 21. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Efficacy, Safety and Tolerability of a Single Infusion of MK-6072 (Human Monoclonal Antibody to C. difficile toxin B), and MK-... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004994-94	Population
180	Novartis Pharma Services AG. 2011 Feb 9. ClinicalTrialsRegister.eu: An open label, multicenter study investigating the safety and efficacy of ofatumumab therapy versus physicians' choice in patients with bulky fludarabine refractory chronic lymphocytic leukaemia (CLL). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023066-52	Population
181	sanofi-aventis recherche et developement. 2009 Mrz 25. ClinicalTrialsRegister.eu: Estudio multicéntrico, aleatorizado, de grupos paralelos, ciego para el evaluador, que compara la efectividad y seguridad de teriflunomida e interferón beta-1a en pacientes con esclerosis múltiple ... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006226-34	Intervention
182	St. Anna Kinderkrebsforschung. 2006 Nov 26. ClinicalTrialsRegister.eu: Multizentrische Therapieoptimierungsstudie AML-BFM 2004 zur Behandlung der akuten myeloischen Leukämien bei Kindern und Jugendlichen Multicentric therapy optimizing study AML-BFM 2004 for the treatment... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004710-41	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
183	The All Ireland Cooperative Oncology Research Group (ICORG). 2015 Aug 28. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multi-Institutional, Single Arm, Two-Stage Phase II Trial of Nab-Paclitaxel and Gemcitabine for First-Line Treatment of Patients with Advanced or Metastatic Cholangiocarcinoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002066-24	Population
184	Universität Ulm. 2007 Nov 6. ClinicalTrialsRegister.eu: A prospective, multi-center phase II study of subcutaneous alemtuzumab combined with oral dexamethasone, followed by alemtuzumab maintenance or allogeneic stem-cell transplantation, in chronic lymph... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003099-20	Population
185	UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PERUGIA. 2012 Mai 11. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase II, multi-center, open label study of the clinical activity and safety of the BRAF-V600 inhibitor vemurafenib (PLX-4032) in previously treated patients with hairy cell leukemia (HCL) carry... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005487-13	Population
186	University of South Florida. 2016 Mai 4. ClinicalTrialsRegister.eu: Abatacept (CTLA4-Ig) for the Treatment of Relapsing, Non Severe, Granulomatosis with Polyangiitis (Wegener's) (ABROGATE). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005535-24	Population
<i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)*</i>		
187	Research Deputy of Research IUoMS. 2015 Nov 17. WHO ICTRP: Survival and success rate of CAD/CAM All-ceramic crowns. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2014083118981N1	Population
188	Canadian Diabetes Association. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: An RCT to Evaluate Incidence, Cost and Clinical Outcomes Using 75 vs 100g. Screening Methods for Gestational Diabetes. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00295659	Population
189	CDA Research Group I. 2015 Mrz 30. WHO ICTRP: LUXSOL™ Topical Cream for the Treatment of Symptomatic Bacterial Vaginosis; A Proof of Concept Study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02197182	Population
190	CDA Research Group I. 2015 Aug 31. WHO ICTRP: Assessment of the Safety and Efficacy of 3VM1001 Cream for Treatment of Chronic Pain Caused by Knee Osteoarthritis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02332148	Population
191	Central Council for Research in Ayurvedic Sciences CCRAS. 2017 Sep 11. WHO ICTRP: A clinical study to see the effect of some Ayurvedic formulations in the management of Mental Retardation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/03/002536	Population
192	Children's Hospital Medical Center C. 2016 Nov 28. WHO ICTRP: The Congenital Dyserythropoietic Anemia Registry (CDAR). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02964494	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
193	Falk PG. 2012 Mrz 19. WHO ICTRP: Double-blind, double-dummy, randomized, multicentre study to compare the efficacy and safety of oral budesonide (9 mg) and oral mesalazine (4.5 g) in moderately active Crohn's disease patients - Oral budesonide vs. oral mesalazine in active CD. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-001213-34-CZ	Population
194	GlaxoSmithKline. 2016 Dez 12. WHO ICTRP: Chlorproguanil-Dapsone-Artesunate (CDA) Versus Chlorproguanil-Dapsone (LAPDAP) For Uncomplicated Malaria. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00371735	Population
195	Hematological Malignancy Clinical Study Group. 2016 Jul 21. WHO ICTRP: Open labeled, single arm, multi centered, phase II trial to evaluate the efficacy and safety of combination therapy of rituximab and cladribine for previously untreated patients with advanced staged extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma) and nodal marginal zone B-cell lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004205	Population
196	Hematology and Immunology KMU. 2016 Jul 21. WHO ICTRP: Prospective clinical study of R-CMD therapy for indolent B-cell lymphoma and mantle cell lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000001341	Population
197	Henan CH. 2017 Aug 21. WHO ICTRP: A pilot randomized controlled trial for comparing CDA-II in Combination With DT-PDCE versus DT-PDCE Alone in Subjects with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IPR-17012144	Population
198	Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital CAoMSaS. 2017 Apr 18. WHO ICTRP: The Random Open, Multicenter Clinical Study of CDA -II in the Treatment of Low or Intermediate-1 Risk Myelodysplastic Syndrome (MDS). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IPR-14005363	Population
199	Institute of Hematology; Blood Diseases Hospital CAoMS. 2017 Apr 18. WHO ICTRP: The efficacy of MAC regimen in relapsed/refractory acute myeloid leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-ONC-14004721	Population
200	London School of Hygiene and Tropical Medicine. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Tolerability and Efficacy of CD+A Compared to AQ+SP for the Treatment of P.Falciparum Malaria in Rwandan Children. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00461578	Population
201	McMaster University. 2017 Feb 13. WHO ICTRP: Step-reduction in Older Men and Women. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03039556	Population
202	Michael Debaek Veterans Affairs Medical Center. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Mechanisms of Improvement With Beta-Blocker Treatment in Heart Failure. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01261065	Population
203	Other Collaborative group. 2016 Feb 15. WHO ICTRP: Evaluation of antioxidant therapy in presbycusis: results of a prospective, randomized, double-blind and controlled clinical trial. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12610000667011	Population
204	refractory lymphoma treatment study group. 2016 Jul 21. WHO ICTRP: A phase II study of the Cladribine and Rituximab combination therapy for relapsed and refractory indolent B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000001570	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
205	Rui Jin hospital affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine SIOH. 2017 Apr 18. WHO ICTRP: Cladribine, homoharringtonine and cytarabine (CHA) regimen in the treatment of refractory/relapsed acute myeloid leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OPC-14005712	Population
206	Serono EMD. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: A Phase 2 Study of Cladribine Add-on to Interferon-beta (IFN-beta) Therapy in Multiple Sclerosis (MS) Subjects With Active Disease (ONWARD). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00436826	Intervention
207	Sun Yat-sen University Cancer Center. 2017 Apr 18. WHO ICTRP: Efficacy and safety of cladribine in combination with G-CSF, low-dose cytarabine and aclarubicin in newly diagnosed elderly patients with acute myeloid leukemia: a phase 2, single center, single arm study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OIC-15007583	Population
208	Sun Yat-sen University Cancer Center. 2017 Apr 18. WHO ICTRP: Efficacy and safety of cladribine in combination with G-CSF, low-dose cytarabine and aclarubicin in patients with refractory/relapsed acute myeloid leukemia: a phase 2, single center, single arm study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OPC-16010166	Population
209	Tongren Hospital Shanghai Jiao Tong University School Of Medicine. 2017 Sep 4. WHO ICTRP: A multicenter, single-arm, prospective clinical study of the clinical efficacy and safety treatment of refractory/relapse of acute myeloid leukemia (AML) with CLAAG-IDA. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OIC-17012526	Population
210	Uganda Malaria Surveillance Project (Uganda). 2015 Jan 13. WHO ICTRP: Evaluation of the best approach to retreating recurrent malaria in Ugandan children. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN99046537	Population
211	University of Siena. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Clinical Study of Porcelain-fused and IPS e.Max CAD Crowns. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01835821	Population
212	University of Toronto. 2016 Mai 30. WHO ICTRP: Meta-analyses of the Effect of Important Food Sources of Sugars on Cardiometabolic Risk Factors. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02716870	Population
Pharm Net Bund*		
-	-	-
<p>Studien, die in mehr als einem Register identifiziert wurden, werden einmalig aufgeführt. Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: <i>Clinical Trials.GOV: Last Update Posted</i> <i>EU Clinical Trials Register: Start Date</i> <i>International Clincial Trials Registry Platform WHO: Last refreshed on</i> <i>PharmNet.Bund: Bescheiddatum Bundesbehörde</i></p>		

Suche nach Interferon Beta und Glatirameracetat

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>ClinicalTrials.GOV*</i>		
1	Aaron Boster EMD Serono Pfizer Ohio State University. 2012 Nov 15. ClinicalTrials.gov: Combination Therapy Using Cellcept and Rebif in RRMS. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00618527	Vergleichstherapie
2	Alabama Neurology Associates PB. 2005 Dez 7. ClinicalTrials.gov: A Safety Study of Combination Treatment With Avonex and Zocor in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00242268	Intervention
3	Amphia Hospital Sanofi TEVA Pharmachemie. 2010 Feb 10. ClinicalTrials.gov: Optical Coherence Tomography: Glatiramer in Clinically Isolated Syndrome or Early Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (MS). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00910598	Population
4	Anna Tsakiri Sanofi Glostrup University Hospital C. 2014 Feb 20. ClinicalTrials.gov: Simvastatin as an add-on Treatment to Copaxone for the Treatment of Relapsing Multiple Sclerosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00429442	Intervention
5	Bayer. 2008 Dez 19. ClinicalTrials.gov: Betaferon/ Betaseron (Interferon Beta-1b) in Patients With Chronic Viral Cardiomyopathy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00185250	Population
6	Bayer. 2008 Dez 19. ClinicalTrials.gov: BEYOND: Betaferon/Betaseron Efficacy Yielding Outcomes of a New Dose in Multiple Sclerosis (MS) Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00099502	Vergleichstherapie
7	Bayer. 2009 Nov 9. ClinicalTrials.gov: BEYOND Pilot Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00893217	Vergleichstherapie
8	Bayer. 2010 Jul 8. ClinicalTrials.gov: Real-World Betaseron Health Economic Outcomes Study for Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01158183	Vergleichstherapie
9	Bayer. 2011 Apr 8. ClinicalTrials.gov: Success of Titration, Analgesics, and B.E.T.A Nurse Support on Acceptance Rates in Early Multiple Sclerosis (MS) Treatment With Betaseron. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00461396	Intervention
10	Bayer. 2012 Jan 5. ClinicalTrials.gov: Telephone Interview of Patients That Participated in the the Pivotal Betaferon MS Trial. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01031459	Vergleichstherapie
11	Bayer. 2012 Mrz 5. ClinicalTrials.gov: BENEFIT Extension Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00544037	Intervention
12	Bayer. 2012 Apr 16. ClinicalTrials.gov: QOLBET Quality Of Life in Patients With Early Relapsing-remitting Multiple Sclerosis Treated With BETAferon in Korea. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01071694	Vergleichstherapie
13	Bayer. 2012 Mai 30. ClinicalTrials.gov: Physical Activity and Fatigue in Early Multiple Sclerosis (MS). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00882453	Vergleichstherapie
14	Bayer. 2012 Nov 1. ClinicalTrials.gov: Portuguese Observational Survey to Assess Drug Adherence in Patients With Multiple Sclerosis After Conversion to Betaferon by Using Elements of the BetaPlus Program - Nurse Support, Auto-injectors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01235455	Vergleichstherapie

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
15	Bayer. 2012 Nov 15. ClinicalTrials.gov: BetaPlus Survey - Observational Study to Assess Drug Adherence in Patients With Multiple Sclerosis After Conversion to Betaferon τ « by Using Elements of the BetaPlus Program. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01233245	Vergleichstherapie
16	Bayer. 2012 Nov 22. ClinicalTrials.gov: Betaseron 16-Year Long-Term Follow-Up (LTF) in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00206635	Vergleichstherapie
17	Bayer. 2013 Jun 25. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Risk Factors for Early Termination of Injection Treatment With Betaferon in Patients Suffering From Multiple Sclerosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01184833	Vergleichstherapie
18	Bayer. 2013 Okt 21. ClinicalTrials.gov: Safety Study in Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Patients Receiving Betaferon or Rebif. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00317941	Vergleichstherapie
19	Bayer. 2013 Dez 30. ClinicalTrials.gov: BENEFIT Study (Betaferon τ « / Betaseron τ « in Newly Emerging Multiple Sclerosis for Initial Treatment) and BENEFIT Follow-up Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00185211	Vergleichstherapie
20	Bayer. 2014 Apr 2. ClinicalTrials.gov: Evaluation of the Positron Emission Tomography (PET) Tracer ZK 6032924 in Patients With Multiple Sclerosis Compared to Healthy Volunteers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01031199	Vergleichstherapie
21	Bayer. 2014 Mai 8. ClinicalTrials.gov: Extension of Prior Study Evaluating Safety and Tolerability of Two Doses of Betaseron τ « to Treat Relapsing-remitting Multiple Sclerosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00235989	Vergleichstherapie
22	Bayer. 2014 Jun 26. ClinicalTrials.gov: Physical Disability in Patients Treated With Betaferon. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00873340	Vergleichstherapie
23	Bayer. 2014 Aug 21. ClinicalTrials.gov: Betaferon τ « Regulatory Post-Marketing Surveillance. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01414816	Vergleichstherapie
24	Bayer. 2014 Dez 31. ClinicalTrials.gov: An Efficacy and Safety Comparison Study of Two Marketed Drugs in Patients With Relapsing-remitting MS. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00206648	Vergleichstherapie
25	Bayer. 2015 Jan 21. ClinicalTrials.gov: Depression and Fatigue in MS Patients Treated With Betaferon. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01354665	Vergleichstherapie
26	Bayer. 2015 Mrz 10. ClinicalTrials.gov: Study to Compare Double-dose Betaferon to the Approved Dose, for Patients With Early Secondary Progressive Multiple Sclerosis (SPMS). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00313976	Population
27	Bayer. 2015 Apr 23. ClinicalTrials.gov: BEYOND Follow-up: Betaferon τ «/Betaseron τ « Efficacy Yielding Outcomes of a New Dose. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00459667	Intervention
28	Bayer. 2015 Mai 29. ClinicalTrials.gov: Rehabilitation Study in MS Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00780455	Vergleichstherapie
29	Bayer. 2015 Jul 3. ClinicalTrials.gov: Prospective, Multicenter Non Interventional Study to Evaluate Adherence to Betaferon Over a 2 Years Period. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01076595	Studientyp

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
30	Bayer. 2015 Jul 17. ClinicalTrials.gov: Injection Management With Betaferon: Influence on Adherence, Patients Satisfaction and Health Related Outcomes (BETAPATH). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00902135	Vergleichstherapie
31	Bayer. 2015 Jul 27. ClinicalTrials.gov: Follow-up Study After 11 Years of Patients Who Were Included in the BENEFIT Trial (304747) With a First Demyelinating Event Suggestive of Multiple Sclerosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01795872	Intervention
32	Bayer. 2015 Okt 9. ClinicalTrials.gov: Open, Multicentric, Prospective, Quality of Life Study in Multiple Sclerosis Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00928967	Vergleichstherapie
33	Bayer. 2015 Okt 16. ClinicalTrials.gov: Observational Study to Analyse the Impact of Nurse Support and Disease Related Factors on Long- Term Adherence to Betaferon Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00787657	Vergleichstherapie
34	Bayer. 2015 Okt 29. ClinicalTrials.gov: Open Label Study to Evaluate Effect, Safety and Tolerability of Betaferon Standard Dose of 250µg in Patients of Chinese Origin With Multiple Sclerosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00370071	Vergleichstherapie
35	Bayer. 2016 Aug 12. ClinicalTrials.gov: BAY86-5046 (Betaseron), Non Interventional Studies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02121444	Vergleichstherapie
36	Bayer. 2016 Sep 5. ClinicalTrials.gov: China Betaferon Adherence, Coping and Nurse Support Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01436838	Vergleichstherapie
37	Bayer. 2016 Dez 22. ClinicalTrials.gov: BETA EVAL Global - The New BETACONNECT Auto-injector : Adherence and EVALuation of Multiple Sclerosis Patients Treated With Betaferon. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02247310	Vergleichstherapie
38	Bayer. 2017 Mrz 14. ClinicalTrials.gov: Assessment of Strategies for the Management of Flu-like Symptoms in MS Patients Commencing Treatment With Betaferon (INFLUENCE). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01706055	Vergleichstherapie
39	Bayer. 2017 Mrz 27. ClinicalTrials.gov: Investigating the Relationship Between Sleep, Quality of Life, Other Disorders and Therapies in MS Patients on Betaferon. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01766063	Vergleichstherapie
40	Bayer. 2017 Mai 25. ClinicalTrials.gov: Noninterventional Study Assessing Cognitive Function and Physical Activity in People With Multiple Sclerosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01491100	Vergleichstherapie
41	Bayer. 2017 Jul 12. ClinicalTrials.gov: Study Evaluating Betaferons Safety and Tolerability In Pediatric Patients With Multiple Sclerosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00963833	Population
42	Bayer. 2017 Aug 29. ClinicalTrials.gov: Medication Usage and Patient Reported Outcomes Evaluation Via myBETAapp in Patients With Multiple Sclerosis Treated With Betaferon: a Pilot Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03134573	Intervention
43	Bayer. 2017 Sep 28. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Potential Predictors of Adherence by Investigating a Representative Cohort of Multiple Sclerosis (MS) Patients in Germany Treated With Betaferon. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02486640	Vergleichstherapie

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
44	Bayer. 2017 Okt 2. ClinicalTrials.gov: Impact of the BETACONNECT Auto-injector on BETASERON Therapy Adherence and Patient Satisfaction. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02652091	Vergleichstherapie
45	Bayer EPID Research Biogen Merck Serono Europe Ltd Novartis Pharmaceuticals. 2017 Sep 12. ClinicalTrials.gov: EPID Multiple Sclerosis Pregnancy Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02749396	Vergleichstherapie
46	Beth Israel Deaconess Medical Center Biogen. 2017 Sep 6. ClinicalTrials.gov: Long Term Study of Avonex Therapy Following a First Attack of Multiple Sclerosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00179478	Vergleichstherapie
47	Beth Israel Deaconess Medical Center National Multiple Sclerosis Society Biogen. 2016 Jan 29. ClinicalTrials.gov: JC Virus Reactivation in Multiple Sclerosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02004444	Intervention
48	Biocad. 2016 Jul 25. ClinicalTrials.gov: Study of Efficacy and Safety of Drugs BCD-033 and Rebif for Treatment of Patients With Multiple Sclerosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02727907	Vergleichstherapie
49	Biocad. 2016 Nov 1. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of BCD-063 and Copaxone-Teva in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02753088	keine Ergebnisse
50	Biocad. 2017 Sep 11. ClinicalTrials.gov: Comparative Clinical Trial to Evaluate Efficacy, Safety and Tolerance of BCD-054 and Avonex γ for Treatment of Patients With Remitting-relapsing Multiple Sclerosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02744222	Vergleichstherapie
51	Biogen. 2007 Dez 13. ClinicalTrials.gov: Does Quality of Life Improve in Multiple Sclerosis Patients Treated With Interferon Beta-1a?. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00534261	Intervention
52	Biogen. 2007 Dez 24. ClinicalTrials.gov: A Serologic Study to Correlate Beta-IFN NAb Titers to Beta-IFN Induced Biomarker Response in Patients With Multiple Sclerosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00288990	Vergleichstherapie
53	Biogen. 2008 Jan 30. ClinicalTrials.gov: Investigating if Interferon-Beta Can be Used in Patients With MS After They Have Developed Neutralizing Antibodies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00492466	Intervention
54	Biogen. 2008 Jan 30. ClinicalTrials.gov: Safety of Avonex Treatment in Multiple Sclerosis Patients With Neutralizing Antibodies to Interferon Beta Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00493077	Vergleichstherapie
55	Biogen. 2008 Mai 9. ClinicalTrials.gov: AVONEX γ Combination Trial - 'ACT'. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00112034	Intervention
56	Biogen. 2008 Sep 4. ClinicalTrials.gov: How Side Effects of Avonex Are Affected by Gradually Increasing to Full Dose vs Starting at Full Dose. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00574041	Intervention
57	Biogen. 2009 Jun 4. ClinicalTrials.gov: A Bioequivalence Study of Serum Free Avonex and Serum Containing Avonex in Healthy Volunteers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00913250	Population
58	Biogen. 2009 Jun 4. ClinicalTrials.gov: Pharmacodynamic Study to Better Understand the Therapeutic Response and Immunomodulatory Effects of Avonex in Multiple Sclerosis (MS) Patients and Healthy Volunteers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00913666	Vergleichstherapie

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
59	Biogen. 2009 Jun 8. ClinicalTrials.gov: Open-Label Safety Extension Study of Avonex. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00915460	Vergleichstherapie
60	Biogen. 2009 Jun 8. ClinicalTrials.gov: Patient Satisfaction Study of Single-Use Autoinjector for the Delivery of Pre-Filled Avonex Syringe. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00915577	Vergleichstherapie
61	Biogen. 2009 Jun 10. ClinicalTrials.gov: Immunogenicity and Safety Study of Serum-Free Avonex. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00912860	Vergleichstherapie
62	Biogen. 2009 Jun 16. ClinicalTrials.gov: GER-009-06-AVX Early Therapy in Multiple Sclerosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00492570	Studientyp
63	Biogen. 2009 Jul 30. ClinicalTrials.gov: A Proof-of-Concept Study to Correlate Retinal Nerve Fiber Layer Changes in Patients With Multiple Sclerosis Treated With Natalizumab or Interferon Beta 1-a. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00771043	Vergleichstherapie
64	Biogen. 2010 Jan 27. ClinicalTrials.gov: Study to Determine if Avonex and Rebif Work Comparably Well in Subjects With Relapsing Multiple Sclerosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00599274	Intervention
65	Biogen. 2010 Mrz 8. ClinicalTrials.gov: Avonex 15 Year Long Term Follow-up Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00525343	Vergleichstherapie
66	Biogen. 2010 Okt 15. ClinicalTrials.gov: Simvastatin as an Add-on Treatment to Interferon-beta-1a for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00492765	Vergleichstherapie
67	Biogen. 2011 Aug 12. ClinicalTrials.gov: A Safety Study in Healthy Volunteers of the Single-Use Autoinjector Containing Placebo of BG9418 Interferon Beta-1a With a 25-Gauge 1-Inch Needle. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01313364	Population
68	Biogen. 2012 Jan 30. ClinicalTrials.gov: COMPLIANCE With Avonex [®] PS in Patients With Relapsing-Remitting MS. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00675883	Vergleichstherapie
69	Biogen. 2012 Aug 3. ClinicalTrials.gov: Controlled High Risk AVONEX [®] Multiple Sclerosis Prevention Study In Ongoing Neurological Surveillance. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01156298	Population
70	Biogen. 2012 Nov 19. ClinicalTrials.gov: Demonstrate the Bioequivalence of Interferon Beta-1a (INFB) Manufactured by Two Different Processes in Healthy Volunteers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01500408	Population
71	Biogen. 2013 Sep 16. ClinicalTrials.gov: Avonex (Interferon-beta-1a) and Avonex Plus Methylprednisolone for the Treatment of Relapsing-remitting MS. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00168766	Intervention
72	Biogen. 2013 Sep 16. ClinicalTrials.gov: Avonex PEN Satisfaction and Patients Experience Clinical Trial. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01366040	Vergleichstherapie
73	Biogen. 2013 Sep 16. ClinicalTrials.gov: Avonex Safety and Tolerability in Chinese Subjects With Relapsing Multiple Sclerosis (MS). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01181115	Vergleichstherapie
74	Biogen. 2013 Sep 16. ClinicalTrials.gov: Is IFN-beta Treatment in MS Useful After a Washout Period in Patients With Neutralizing Antibodies to Interferon Beta. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00493116	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
75	Biogen. 2013 Sep 16. ClinicalTrials.gov: MATRIX: Measuring Neutralizing Antibodies in the Patients Treated With Interferon Beta 1a IM, in Mexico and Colombia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01556685	Vergleichstherapie
76	Biogen. 2014 Mai 7. ClinicalTrials.gov: Immunogenicity and Safety of Subcutaneously-administered Avonex (Interferon Beta-1a) in Multiple Sclerosis (MS) Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00784836	Intervention
77	Biogen. 2014 Jun 3. ClinicalTrials.gov: Evaluate the Safe and Effective Use of the Avonex [™] Single-Use Autoinjector in Multiple Sclerosis Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00828204	Vergleichstherapie
78	Biogen. 2014 Jun 9. ClinicalTrials.gov: Pregnancy Exposure Registry for Avonex (Interferon Beta-1a). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00168714	Population
79	Biogen. 2014 Jun 13. ClinicalTrials.gov: Peginterferon Beta-1a (BIIB017) Autoinjector Pharmacokinetic Study in Healthy Volunteers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01610310	Population
80	Biogen. 2014 Sep 9. ClinicalTrials.gov: Persistence, Adherence, Quality of Life, and Treatment Satisfaction With Avonex [™] PEN [®] . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01405872	Vergleichstherapie
81	Biogen. 2014 Sep 19. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety Study of Peginterferon Beta-1a in Participants With Relapsing Multiple Sclerosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00906399	Population
82	Biogen. 2014 Nov 17. ClinicalTrials.gov: Transition to Peginterferon Beta-1a (BIIB017) From Subcutaneous Interferon Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02234869	Vergleichstherapie
83	Biogen. 2015 Jan 26. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety Study of Oral BG00012 With Active Reference in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00451451	Population
84	Biogen. 2015 Feb 2. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate the Pharmacokinetic Profiles of BIIB017 (Peginterferon Beta-1a) and Rebif [™] (Interferon Beta-1a) in Healthy Volunteers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02269930	Population
85	Biogen. 2015 Feb 20. ClinicalTrials.gov: Canadian Avonex PEN Productivity Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01489748	Vergleichstherapie
86	Biogen. 2015 Okt 20. ClinicalTrials.gov: Avonex-evaluation of Quality of Life and Convenience in Belgian Participants - The AVAIL Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01272128	Vergleichstherapie
87	Biogen. 2016 Apr 8. ClinicalTrials.gov: Effectiveness of DMF (Dimethyl Fumarate) and Its Impact on PROs (Patient Reported Outcomes) in Treatment-Naive or Suboptimal IFN (Interferon) or GA (Glatiramer Acetate) Responders With RRMS (ImPROve). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02323269	Intervention
88	Biogen. 2016 Apr 25. ClinicalTrials.gov: Brimonidine Tartrate for the Treatment of Injection Related Erythema. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02568111	Intervention
89	Biogen. 2016 Jul 15. ClinicalTrials.gov: Natalizumab (Tysabri) Re-Initiation of Dosing. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00297232	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
90	Biogen. 2016 Jul 25. ClinicalTrials.gov: Effectiveness of DMF and Its Impact on PROs in Suboptimal GA Responders With RMS. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01903291	Intervention
91	Biogen. 2017 Jan 13. ClinicalTrials.gov: Long-Term Safety and Efficacy Study of Peginterferon Beta-1a. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01332019	Vergleichstherapie
92	Biogen. 2017 Jan 25. ClinicalTrials.gov: Characterize Flu-like Symptoms in Relapsing Multiple Sclerosis Patients Transitioning From Non-Pegylated Interferon Beta (IFN- β) Therapies to Peginterferon Beta-1a (BIIB017). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01939002	Intervention
93	Biogen. 2017 Jan 27. ClinicalTrials.gov: Tolerability and Quality of Life Study in Participants Who Switched to Avonex Pen. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02076841	Intervention
94	Biogen. 2017 Mrz 21. ClinicalTrials.gov: BG00012 Phase 2 Combination Study in Participants With Multiple Sclerosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01156311	Intervention
95	Biogen. 2017 Mrz 23. ClinicalTrials.gov: Observational Study to Characterize Real-world Clinical Outcomes With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (RRMS). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02776072	Studientyp
96	Biogen. 2017 Mai 3. ClinicalTrials.gov: Study to Assess the Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of BIIB033 in Participants With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis When Used Concurrently With Avonex. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01864148	Intervention
97	Biogen. 2017 Jun 5. ClinicalTrials.gov: Natalizumab as an Efficacy Switch in Participants With Relapsing Multiple Sclerosis After Failure on Other Therapies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02241785	Intervention
98	Biogen. 2017 Jun 6. ClinicalTrials.gov: Evaluate Safety/Tolerability in Portuguese Participants With RRMS Transitioning From Current Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03177083	Vergleichstherapie
99	Biogen. 2017 Aug 16. ClinicalTrials.gov: Plegridy Observational Program. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02230969	Vergleichstherapie
100	Biogen. 2017 Aug 22. ClinicalTrials.gov: Biogen Multiple Sclerosis Pregnancy Exposure Registry. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01911767	Vergleichstherapie
101	Biogen. 2017 Sep 14. ClinicalTrials.gov: Phase 3 Efficacy and Safety Study of BG00012 in Pediatric Subjects With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (RRMS). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02283853	Population
102	Biogen. 2017 Sep 19. ClinicalTrials.gov: Effects of Vitamin K on Redness Associated With Injection Site Reactions in Participants Treated With Plegridy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03091569	Intervention
103	Biogen. 2017 Sep 19. ClinicalTrials.gov: Plegridy Satisfaction Study in Participants. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02587065	Vergleichstherapie
104	Biogen AbbVie. 2016 Jul 11. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of BIIB019 (Daclizumab High Yield Process) Versus Interferon β 1a in Participants With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01064401	Vergleichstherapie

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
105	Biogen AbbVie. 2017 Jul 19. ClinicalTrials.gov: Long-Term Extension Study in Participants With Multiple Sclerosis Who Have Completed Study 205MS301 (NCT01064401) to Evaluate the Safety and Efficacy of BIIB019. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01797965	Intervention
106	Biogen Biogen Idec A/S. 2015 Apr 13. ClinicalTrials.gov: A Single-blinded, Controlled, Multi-centre Study of Effects of Exercise in Participants With Multiple Sclerosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01065090	Intervention
107	Biogen Elan Pharmaceuticals. 2009 Jun 18. ClinicalTrials.gov: Natalizumab in Combination With Glatiramer Acetate (GA) in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00097760	Vergleichstherapie
108	Biogen Elan Pharmaceuticals. 2009 Jun 18. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Natalizumab in Combination With Avonex in the Treatment of Multiple Sclerosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00030966	Vergleichstherapie
109	Biogen Elan Pharmaceuticals. 2013 Sep 19. ClinicalTrials.gov: Treatment Interruption of Natalizumab. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01071083	Population
110	Biogen Elan Pharmaceuticals. 2014 Sep 3. ClinicalTrials.gov: Study Evaluating Rebif, Copaxone, and Tysabri for Active Multiple Sclerosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01058005	Vergleichstherapie
111	Biogen Elan Pharmaceuticals. 2017 Mrz 21. ClinicalTrials.gov: Natalizumab Re-Initiation of Dosing. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00306592	Intervention
112	Bosnalijek D.D MonitorCRO. 2017 Sep 14. ClinicalTrials.gov: A Phase IIIb, Multicenter, International, Randomized, Assessor-blind, Active-controlled Parallel Arm Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of EK-12 in Comparison to Interferon Beta-1a (REBIF _T) in Patients With RRMS. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03283397	Vergleichstherapie
113	Brigham and Women's Hospital EMD Serono. 2016 Feb 29. ClinicalTrials.gov: Comparison of Rebif Compared to Tecifdera on Six-month Outcomes in Patients With Relapsing-remitting MS. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02419638	Vergleichstherapie
114	Brown TRMDM. 2016 Nov 4. ClinicalTrials.gov: Anesthetic Topical Adhesive (Synera [®]) to Reduce Injection Pain With Subcutaneous Multiple Sclerosis Medications. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01834586	Intervention
115	Brown TRMDMEH. 2017 Feb 1. ClinicalTrials.gov: A Pilot Study of Warm and Cold Compress to Reduce Injection Site Erythema Due to Peginterferon-beta-1a in MS. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02490943	Intervention
116	Brown TRMDMTNI. 2015 Mrz 5. ClinicalTrials.gov: Diclofenac Sodium Topical Gel to Reduce Injection Site Discomfort in Patients Taking Glatiramer Acetate. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01454791	Intervention
117	BTG International Inc.. 2013 Jul 29. ClinicalTrials.gov: A Study of Orally Administered BGC20-0134 (Structured Lipid) in Patients With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01037907	Intervention
118	Cantonal Hospital of St.Gallen. 2009 Jun 10. ClinicalTrials.gov: The Neuroprotective Effect of Lamotrigine and Interferon Beta 1a in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00917839	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
119	Cantonal Hospital of St.Gallen Bayer. 2010 Dez 1. ClinicalTrials.gov: Study Comparing Corpus Callosum Atrophy as a Marker of Later Development of Cognitive Impairment in Patients With Multiple Sclerosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01250665	Intervention
120	Carmel Medical Center. 2012 Sep 5. ClinicalTrials.gov: The Effects of Interferon Beta Combined With Vitamin D on Relapsing Remitting Multiple Sclerosis Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01005095	Intervention
121	Carmel Medical Center Technion IIoT. 2016 Jun 28. ClinicalTrials.gov: Nanotechnology for Detection of Multiple Sclerosis Compared to Autoimmune and Neurological Diseases by Exhaled Samples. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01465087	Intervention
122	Carmel Medical Center Technion IIoT. 2017 Feb 23. ClinicalTrials.gov: Applications of Nanotechnology in Multiple Sclerosis by Respiratory Samples. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01206023	Intervention
123	Celgene. 2017 Mai 8. ClinicalTrials.gov: Phase 3 Study of RPC1063 in Relapsing MS. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02294058	Vergleichstherapie
124	Celgene. 2017 Mai 30. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety Study of RPC1063 in Relapsing Multiple Sclerosis (Radiance Study). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02047734	Intervention
125	Centre hospitalier de l'Universit� de Montréal (CHUM) EMD Serono Canada Inc.. 2017 Mai 24. ClinicalTrials.gov: Real-Life Outcomes of Multiple Sclerosis Treatment With Rebif. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02377323	Vergleichstherapie
126	Centre Hospitalier Universitaire de Nice. 2016 Mai 12. ClinicalTrials.gov: Longitudinal Study in Clinically Isolated Syndrome (CIS) Patients Treated With Interferon Beta. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00819897	Population
127	Centre Hospitalier Universitaire Vaudois BioPartners GmbH. 2015 Aug 6. ClinicalTrials.gov: Phase I BP Interferon (IFN) Beta-001. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02515695	Population
128	Centre Hospitalier Universitaire Vaudois BioPartners GmbH. 2015 Aug 10. ClinicalTrials.gov: Phase I BP Interferon (IFN) Beta-004. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02517788	Vergleichstherapie
129	Charite University BG. 2017 Aug 2. ClinicalTrials.gov: Sunphenon Epigallocatechin-gallate (EGCg) in Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (SuniMS Study). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00525668	Vergleichstherapie
130	Charite University BGB. 2016 Jan 28. ClinicalTrials.gov: Flupirtine as Oral Treatment in Multiple Sclerosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00623415	Vergleichstherapie
131	Charite University BGGFRFGFMoEaRP. 2008 Feb 15. ClinicalTrials.gov: Atorvastatin in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00616187	Intervention
132	Charite University BGNCRCB. 2017 Aug 2. ClinicalTrials.gov: MODification of VISual Outcomes After Optic Neuritis in CIS or MS by Gilenya (MOVING Study). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01647880	Vergleichstherapie
133	Claudio Gobbi Bayer Ospedale Civico L. 2014 Jan 22. ClinicalTrials.gov: Natalizumab De-escalation to Interferon-beta-1b in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01701856	Vergleichstherapie

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
134	Claudio Gobbi Ospedale Civico L. 2014 Apr 17. ClinicalTrials.gov: Natalizumab De-escalation With Interferon Beta-1b. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01144052	Vergleichstherapie
135	Clinique de sclérose en plaques et neuromusculaire de l'Outaouais. 2006 Mrz 3. ClinicalTrials.gov: Combination Therapy of Betaseron-Prograf in Multiple Sclerosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00298662	Intervention
136	Coordinaci3n de Investigaci3n en Salud M. 2013 Mai 22. ClinicalTrials.gov: Efficacy of Fish Oil in Multiple Sclerosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01842191	Intervention
137	EMD Serono. 2013 Aug 6. ClinicalTrials.gov: Implementation Study of Treatment Optimization Recommendations on Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RR MS) Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00101959	Vergleichstherapie
138	EMD Serono. 2013 Aug 6. ClinicalTrials.gov: Rebif Advanced Magnetic Resonance Imaging (MRI) and Immunology Pilot Trial. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01085318	Vergleichstherapie
139	EMD Serono. 2013 Aug 7. ClinicalTrials.gov: A Phase 2 Study of Cladribine Add-on to Interferon-beta (IFN-beta) Therapy in Multiple Sclerosis (MS) Subjects With Active Disease (ONWARD). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00436826	Intervention
140	EMD Serono. 2013 Aug 7. ClinicalTrials.gov: Rebif New Formulation (RNF) Quality of Life (QOL) Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00472797	Intervention
141	EMD Serono. 2013 Aug 7. ClinicalTrials.gov: The Multicenter, Open-label, Single-use Autoinjector Convenience Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00958009	Vergleichstherapie
142	EMD Serono. 2013 Aug 8. ClinicalTrials.gov: A Multicenter, Open-label, RebiSmart3 Autoinjector Ease of Use Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01036165	Vergleichstherapie
143	EMD Serono. 2013 Nov 14. ClinicalTrials.gov: 12-week Study to Evaluate RebiSmart3 Suitability for Self Injection in Relapsing Multiple Sclerosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00735007	Vergleichstherapie
144	EMD Serono. 2014 Mrz 10. ClinicalTrials.gov: The REbif3 vs Glatiramer Acetate in Relapsing Multiple Sclerosis Pharmacogenetics Trial. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01034579	Vergleichstherapie
145	EMD Serono. 2015 Feb 2. ClinicalTrials.gov: Adherence Trial With MS LifeLines 3 Services. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01905527	Intervention
146	EMD Serono. 2015 Mai 15. ClinicalTrials.gov: Retrospective Cohort Study of Rebif3 Use in Pediatric Multiple Sclerosis (MS) Subjects (REPLAY). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01207648	Population
147	EMD Serono. 2016 Mai 11. ClinicalTrials.gov: Efficacy, Safety, and Tolerability of Plovamer Acetate (Pathway 1). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01963611	Vergleichstherapie
148	EMD Serono. 2017 Jan 23. ClinicalTrials.gov: RESOund: REbif Satisfaction On Discontinuing Oral Dimethyl Fumarate. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02117050	Vergleichstherapie
149	EMD Serono. 2017 Mrz 7. ClinicalTrials.gov: Rebif3 Rebidose3 Versus Rebiject II3 Ease-of-Use. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02019550	Vergleichstherapie

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
150	EMD Serono. 2017 Okt 3. ClinicalTrials.gov: Oral Cladribine in Early Multiple Sclerosis (MS). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00725985	Intervention
151	EMD Serono Merck Serono International SA. 2013 Aug 5. ClinicalTrials.gov: A Study of Rebif \textasciitilde Compared With Avonex \textasciitilde in the Treatment of Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (MS). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00292266	Vergleichstherapie
152	EMD Serono Merck Serono International SA. 2013 Aug 6. ClinicalTrials.gov: Tolerability of Rebif \textasciitilde Injection With and Without the Use of Rebiject \textasciitilde Mini in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00292253	Vergleichstherapie
153	EMD Serono Pfizer. 2013 Aug 5. ClinicalTrials.gov: Rebif \textasciitilde Pregnancy Registry. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00338741	Population
154	EMD Serono Pfizer. 2013 Aug 7. ClinicalTrials.gov: RNF and Betaseron \textasciitilde Tolerability Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00428584	Vergleichstherapie
155	EMD Serono Pfizer. 2014 Aug 6. ClinicalTrials.gov: Rebif \textasciitilde Versus Copaxone \textasciitilde in the Treatment of Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00078338	Vergleichstherapie
156	EMD Serono Pfizer. 2015 Jul 15. ClinicalTrials.gov: Rebif New Formulation (RNF) in Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00110396	Vergleichstherapie
157	EMD Serono Research & Development Institute IMKES. 2017 Sep 15. ClinicalTrials.gov: Retrospective Study to Determine Effect of Rebif and Tecfidera on Infections and Lymphocytes. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03284970	Vergleichstherapie
158	Fraser CPDRA. 2012 Mrz 5. ClinicalTrials.gov: A Prospective Study of Spasticity in Individuals With Multiple Sclerosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01111435	Population
159	Fred Lublin National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) Icahn School of Medicine at Mount Sinai. 2014 Apr 3. ClinicalTrials.gov: Combination Therapy in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (MS)CombiRx. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00211887	Intervention
160	Fundaci \textasciitilde Institut Germans Trias i Pujol Clinica Universidad de Navarra UdN. 2016 Sep 16. ClinicalTrials.gov: Tolerogenic Dendritic Cells as a Therapeutic Strategy for the Treatment of Multiple Sclerosis Patients (TOLERVIT-MS). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02903537	Studientyp
161	Genentech IRPA. 2017 Aug 8. ClinicalTrials.gov: A Study of the Efficacy and Safety of Ocrelizumab in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00676715	Intervention
162	Genzyme aSCBS. 2014 Nov 24. ClinicalTrials.gov: Comparison of Alemtuzumab and Rebif \textasciitilde Efficacy in Multiple Sclerosis, Study One. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00530348	Vergleichstherapie
163	Genzyme aSCBS. 2015 Jan 8. ClinicalTrials.gov: A Phase II Study Comparing Low- and High-Dose Alemtuzumab and High-Dose Rebif \textasciitilde in Patients With Early, Active Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00050778	Vergleichstherapie

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
164	Genzyme aSCBS. 2017 Apr 17. ClinicalTrials.gov: Comparison of Alemtuzumab and Rebif γ « Efficacy in Multiple Sclerosis, Study Two. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00548405	Vergleichstherapie
165	Genzyme aSCBS. 2017 Mai 15. ClinicalTrials.gov: An Extension Protocol for Multiple Sclerosis Patients Who Participated in Genzyme-Sponsored Studies of Alemtuzumab. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00930553	Intervention
166	GlaxoSmithKline. 2016 Aug 16. ClinicalTrials.gov: Study to Assess Whether GSK239512 Can Remyelinate Lesions in Subjects With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01772199	Intervention
167	Hadassah Medical Organization. 2008 Okt 29. ClinicalTrials.gov: Mesenchymal Stem Cells for the Treatment of MS. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00781872	Intervention
168	Haukeland University Hospital The Multiple Sclerosis National Competence Centre The Norwegian Multiple sclerosis Society Pronova BioPharma Sero Nordic Amersham Health. 2006 Aug 7. ClinicalTrials.gov: Omega-3 Fatty Acid Treatment in Multiple Sclerosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00360906	Intervention
169	Heidelberg University Sero GmbH. 2012 Dez 3. ClinicalTrials.gov: Randomized, Controlled Trial to Test the Efficacy of Interferon Beta in the Treatment of Intermediate Uveitis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00344253	Population
170	Hoffmann-La Roche. 2017 Jul 18. ClinicalTrials.gov: A Study of Ocrelizumab in Comparison With Interferon Beta-1a (Rebif) in Participants With Relapsing Multiple Sclerosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01412333	Vergleichstherapie
171	Hoffmann-La Roche. 2017 Aug 28. ClinicalTrials.gov: A Study of Ocrelizumab in Comparison With Interferon Beta-1a (Rebif) in Participants With Relapsing Multiple Sclerosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01247324	Vergleichstherapie
172	Hoffmann-La Roche H \ddot{H} pital de la Timone SGS S.A.STRAGEN Services. 2016 Nov 22. ClinicalTrials.gov: Safety Study of Olesoxime in Patients With Stable Relapsing Remitting Multiple Sclerosis Treated With Interferon Beta. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01808885	Intervention
173	IMS HEALTH GmbH & Co.OHG EMD Sero. 2017 Jun 16. ClinicalTrials.gov: Patient Real-world Clinical, Neurological, Tolerability, and Safety Outcomes for Tecfidera γ « and Rebif γ «. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02823951	Studientyp
174	INC Research Bayer. 2013 Dez 9. ClinicalTrials.gov: Betaseron Pregnancy Registry. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00317564	Population
175	Institute for Clinical Research. 2006 Sep 7. ClinicalTrials.gov: Combination Therapy (Provigil + Avonex) to Treat Cognitive Problems in MS. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00210301	Intervention
176	John F.Foley MBEPMMRGL. 2013 Jun 14. ClinicalTrials.gov: Analysis of Lymphocyte Cell Surface Adhesion Marker Expression in Natalizumab Population With Active Control. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01626248	Vergleichstherapie

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
177	Johns Hopkins University Biogen. 2014 Sep 15. ClinicalTrials.gov: Using Optical Coherence Tomography (OCT) to Evaluate the Efficacy and Safety of PEGylated Interferon Beta-1a (BIIB017) in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01337427	Outcome
178	Johns Hopkins University Oregon Health and Science University University of California SFWUSoMISoMaMSUoPYUTCUCU. 2017 Sep 29. ClinicalTrials.gov: Vitamin D Supplementation in Multiple Sclerosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01490502	Intervention
179	Karolinska Institutet Patient-Centered Outcomes Research Institute Kaiser Foundation Research Institute. 2017 Jun 21. ClinicalTrials.gov: COMparison Between All immunoTherapies for Multiple Sclerosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03193866	Studientyp
180	Louisiana State University Health Sciences Center Shreveport Biogen. 2012 Apr 18. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy Study of Doxycycline in Combination With Interferon-B-1a to Treat Multiple Sclerosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00246324	Intervention
181	Mapi Pharma Ltd.. 2016 Jun 3. ClinicalTrials.gov: Safety, Tolerability and Efficacy of Monthly Long-acting IM Injection of 80 or 40 mg GA Depot in Subjects With RRMS. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02212886	Vergleichstherapie
182	MediciNova National Institutes of Health (NIH) National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) National Multiple Sclerosis Society. 2017 Aug 14. ClinicalTrials.gov: Safety, Tolerability and Activity Study of Ibudilast in Subjects With Progressive Multiple Sclerosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01982942	Population
183	Melinda Magyari University of Copenhagen Rigshospitalet D. 2012 Nov 30. ClinicalTrials.gov: REsPonse to Interferon-Alpha in InterfeRon-β Neutralizing Antibody Positive Multiple Sclerosis Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01171209	Vergleichstherapie
184	Merck KGaA. 2013 Dez 27. ClinicalTrials.gov: Minocycline as add-on to Interferon Beta-1a [IFN Beta-1a] (Rebif \uparrow «) in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis [RRMS]. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01134627	Vergleichstherapie
185	Merck KGaA. 2014 Jan 24. ClinicalTrials.gov: REbif FLEXible Dosing in Early Multiple Sclerosis (MS). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00404352	Population
186	Merck KGaA. 2014 Feb 3. ClinicalTrials.gov: An Observational Study to Evaluate Quality of Life (QoL) and Influence of Cognitive Status on QoL in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) During 2 Years Treatment With Rebif New Formulation (RNF). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01110993	Intervention
187	Merck KGaA. 2014 Feb 19. ClinicalTrials.gov: Tolerability of Rebif \uparrow « (Interferon-beta 1-A) Therapy in Korean Patients With Multiple Sclerosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01074346	Vergleichstherapie
188	Merck KGaA. 2014 Feb 27. ClinicalTrials.gov: Study To Evaluate The Immunogenicity And Safety Of r-hIFN Beta-1a (Rebif \uparrow «) Using Clone 484-39 In Multiple Sclerosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00367484	Vergleichstherapie
189	Merck KGaA. 2014 Feb 27. ClinicalTrials.gov: Transition to Rebif New Formulation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00619307	Vergleichstherapie

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
190	Merck KGaA. 2014 Mrz 18. ClinicalTrials.gov: A Postmarketing Surveillance (PMS) Study to Evaluate the Extent to Which Patient Compliance is Influenced by Use of a Variable Titration Regimen at the Start of Treatment of Relapsing Multiple Sclerosis (MS) With Interferon Beta 1a (Rebif [®]). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01142492	Vergleichstherapie
191	Merck KGaA. 2014 Mrz 18. ClinicalTrials.gov: An Observational Study of Multiple Sclerosis (MS) Patients Starting or Restarting Baseline Treatment With Interferon Beta 1a After the Use of Escalation Treatment With Mitoxantrone. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01142518	Vergleichstherapie
192	Merck KGaA. 2014 Jul 9. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Rebif [®] New Formulation (Interferon-beta-1a) in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00441103	Studiendauer
193	Merck KGaA. 2014 Jul 14. ClinicalTrials.gov: An Observational Study Comparing Multiple Sclerosis International Quality of Life Questionnaire (MusiQoL) and Multiple Sclerosis Quality of Life-54 Instrument (MSQOL-54) in Relapsing Multiple Sclerosis (RMS) Patients on Long-term Rebif [®] Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01141751	Vergleichstherapie
194	Merck KGaA. 2014 Jul 31. ClinicalTrials.gov: Pharmacogenetic Trial and Long-term Follow-up of the PRISMS Trial (PRISMS-15). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01034644	Vergleichstherapie
195	Merck KGaA. 2014 Jul 31. ClinicalTrials.gov: Rebif Compliance Support Program - Assessing Needs in Multiple Sclerosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01080573	Vergleichstherapie
196	Merck KGaA. 2016 Apr 25. ClinicalTrials.gov: Observational Study of Rebismart [®] 2.0 + MSdialog [®] in Subjects With Remitting Multiple Sclerosis (ADHERQOL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02394782	Studientyp
197	Merck KGaA. 2016 Nov 28. ClinicalTrials.gov: Supplementation of Vigantol [®] Oil Versus Placebo as Add-on in Patients With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis Receiving Rebif [®] Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01285401	Vergleichstherapie
198	Merck KGaA. 2017 Feb 28. ClinicalTrials.gov: A Study of Rebif [®] in Subjects With Relapsing Multiple Sclerosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02064816	Vergleichstherapie
199	Merck KGaA. 2017 Mrz 8. ClinicalTrials.gov: Long-term Follow-Up of Patients Who Participated in Study 27025 (REFLEX). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00813709	Population
200	Merck KGaA. 2017 Aug 24. ClinicalTrials.gov: A Phase 4 Study to Assess the Impact of Patient Support Program on Health Related Quality of Life and Adherence in Subjects With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Administered Rebif [®] With the RebiSmart [®] Device. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01791244	Vergleichstherapie
201	Merck KGaA EMD Inc. C. 2014 Jul 9. ClinicalTrials.gov: Treatment Adherence When Using RebiSmart [®] in Relapsing Multiple Sclerosis Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01128075	Vergleichstherapie
202	Merck KGaA EMD Serono Canada Inc.. 2013 Dez 27. ClinicalTrials.gov: A Prospective Study Looking at the Use of Rebif [®] in Subjects With Clinically Isolated Syndrome. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00287079	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
203	Merck KGaA Gesellschaft für Therapieforschung mbH. 2014 Feb 27. ClinicalTrials.gov: A Phase IV Study of Rebif 44mcg Administered Three Times Per Week by Subcutaneous Injection Compared With no Treatment in the Therapy of Relapsing Multiple Sclerosis After Mitoxantrone. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01142466	Vergleichstherapie
204	Merck KGaA Gesellschaft für Therapieforschung mbH. 2014 Jul 11. ClinicalTrials.gov: An Observational Study to Document the Effectiveness and Compatibility of Rebif 44 or 22 µg in the Therapy of the Chronic Multiple Sclerosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01142557	Vergleichstherapie
205	Merck KGaA Gesellschaft für Therapieforschung mbH. 2014 Jul 14. ClinicalTrials.gov: An Observational Study Evaluating Therapy Optimisation Using High-frequency and High-dosage Administration of Interferon-beta (Rebif) in Multiple Sclerosis (MS) Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01142453	Vergleichstherapie
206	Merck KGaA Merck A.E. G. 2014 Jul 16. ClinicalTrials.gov: An Observational Study for the Assessment of Compliance and Persistence to Rebif Therapy of Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (MS) and Evaluation of Potential Factors Influencing These Parameters. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01112345	Vergleichstherapie
207	Merck KGaA Merck A.E. G. 2014 Jul 31. ClinicalTrials.gov: Safety, Tolerability and Adherence With Rebif New Formulation in Real Life Settings (STAR). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01080027	Vergleichstherapie
208	Merck KGaA Merck B.V. N. 2017 Sep 28. ClinicalTrials.gov: MEasuring Satisfaction of Treatment With Rebif After Initial Treatment of MS (MESTRE-MS). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02949908	Vergleichstherapie
209	Merck KGaA Merck Romania SRL aaoMKDG. 2017 Mrz 10. ClinicalTrials.gov: Effectiveness of Rebif in Clinically Isolated Syndrome and Relapsing Multiple Sclerosis Using RebiSmart (PROCEED). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02254304	Vergleichstherapie
210	Merck KGaA Merck Serono Australia Pty Ltd. 2014 Aug 13. ClinicalTrials.gov: Post Marketing Surveillance Study to Evaluate the Tolerability of Rebif New Formulation in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis in an Australian Clinical Setting. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01101776	Vergleichstherapie
211	Merck KGaA Merck Serono Limited U. 2014 Feb 4. ClinicalTrials.gov: An Observational, Retrospective, UK & Ireland Audit of Patient Adherence to Rebif Injections Using the RebiSmart Injection Device. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01601080	Vergleichstherapie
212	Merck KGaA Merck Serono Limited U. 2014 Feb 4. ClinicalTrials.gov: Assessment of Subject Use of the Rebiject II Injection Device According to Nurse Examination of Subject Accuracy in 10 Steps as a Dummy Demonstration. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01195857	Vergleichstherapie
213	Merck KGaA Merck Serono Limited U. 2014 Feb 17. ClinicalTrials.gov: Assessment of Patient Use of a New Device: RebiSmart. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01195870	Vergleichstherapie
214	Merck KGaA Merck Serono Limited U. 2015 Mai 29. ClinicalTrials.gov: Impact of Disease Modifying Therapies (DMTs) and Associated Support Services in Relapsing Multiple Sclerosis (RMS) Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01601119	Vergleichstherapie

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
215	Merck KGaA Merck Serono Middle East FZ LLC. 2017 Sep 6. ClinicalTrials.gov: Non-interventional Study to Assess Adherence to Treatment for Patients With Relapsing Multiple Sclerosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02921035	Studientyp
216	Merck KGaA Merck Serono Norway Smerud Medical Research International AS. 2014 Jul 16. ClinicalTrials.gov: A Scandinavian Non-interventional Study of Adherence to RebiSmart Administered Rebif New Formulation (RNF) Treatment in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01125475	Vergleichstherapie
217	Merck KGaA Merck Serono S.A. G. 2013 Sep 17. ClinicalTrials.gov: An Observational Study for the Assessment of Adherence, Effectiveness and Convenience of Rebif Treatment in Relapsing Multiple Sclerosis Patients Using RebiSmart. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01108887	Vergleichstherapie
218	Merck KGaA Merck Serono S.A.S F. 2013 Dez 27. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Emotional Disorders During Treatment by Interferon Beta in Relapsing-remitting Multiple Sclerosis Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01201343	Vergleichstherapie
219	Merck KGaA Merck Serono S.A.S F. 2015 Sep 9. ClinicalTrials.gov: A Multicentre Study of the Efficacy and Safety of Supplementary Treatment With Cholecalciferol in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis Treated With Subcutaneous Interferon Beta-1a 44 µg 3 Times Weekly. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01198132	Vergleichstherapie
220	Merck KGaA Merck Serono S.P.A. I. 2016 Sep 5. ClinicalTrials.gov: Dietary Supplement of Curcumin in Subjects With Active Relapsing Multiple Sclerosis Treated With Subcutaneous Interferon Beta 1a. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01514370	Intervention
221	Merck KGaA Merck spol.s.r.o. CR. 2013 Sep 6. ClinicalTrials.gov: Post-Authorization Observational Study to Evaluate Cognition and Fatigue in Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Patients Treated With Rebif. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01075880	Vergleichstherapie
222	MidAmerica Neuroscience Research Foundation at Rowe Neurology Institute Consultants in Neurology. 2009 Nov 23. ClinicalTrials.gov: Induction Therapy With a Single High Dose Bolus of Intravenous Methotrexate With Leucovorin Rescue, Prior to Initiation of AVONEX Treatment, in Patients Presenting With a First Acute Demyelinating Event. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00037115	Population
223	MidAmerica Neuroscience Research Foundation at Rowe Neurology Institute Consultants in Neurology Biogen. 2009 Jun 17. ClinicalTrials.gov: Combination Therapy With Avonex and BiMonthly High Dose Intravenous Methotrexate in Multiple Sclerosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00037102	Intervention
224	Montefiore Medical Center Rett Syndrome Research Trust. 2015 Apr 21. ClinicalTrials.gov: Pharmacological Treatment of Rett Syndrome With Glatiramer Acetate (Copaxone). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02153723	Population
225	Multiple Sclerosis Institute. 2005 Dez 9. ClinicalTrials.gov: A Safety Study of Combination Treatment With Avonex and Placebo-Controlled Dosing of Topamax in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00217295	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
226	Nancy Hammond MKCALSIUoKMC. 2014 Jan 22. ClinicalTrials.gov: Comparison of Bone Effects With Copaxone and Interferon in Multiple Sclerosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00490906	Vergleichstherapie
227	Nantes University Hospital. 2016 Apr 28. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Pravastatin in Relapsing-remitting Multiple Sclerosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00200655	Intervention
228	National Center for Research Resources (NCRR) University of Maryland Office of Rare Diseases (ORD). 2005 Dez 9. ClinicalTrials.gov: Phase III Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Copolymer 1 for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004814	keine Ergebnisse
229	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) Autoimmunity Centers of Excellence. 2016 Sep 22. ClinicalTrials.gov: Treatment of Multiple Sclerosis With Copaxone and Albuterol. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00039988	Intervention
230	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2010 Sep 8. ClinicalTrials.gov: Interferon-beta1a (AVONEX) Treatment of Ulcerative Colitis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00048347	Population
231	National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2008 Mrz 4. ClinicalTrials.gov: Recombinant Human Interferon Beta-1a (Avonex) for the Treatment of Patients With HTLV-1-Associated Myelopathy (HAM). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00001785	Population
232	National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2011 Aug 5. ClinicalTrials.gov: Zenapax to Treat Multiple Sclerosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00001934	Intervention
233	National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2017 Jul 2. ClinicalTrials.gov: Immunological Mechanisms of Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Multiple Sclerosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00342134	Intervention
234	National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2017 Jul 2. ClinicalTrials.gov: Magnetic Resonance Imaging to Detect Brain Damage in Patients With Multiple Sclerosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00393588	Vergleichstherapie
235	National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2017 Jul 2. ClinicalTrials.gov: Oral Guanabenz for Multiple Sclerosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02423083	Intervention
236	National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2017 Jul 2. ClinicalTrials.gov: Safety Study of Interferon Beta 1a to for Acute Stroke. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00097318	Population
237	Neurognostics. 2007 Dez 5. ClinicalTrials.gov: An fMRI Study of Treatment Optimization Comparing Two Disease Modifying Therapies Used to Treat Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00398528	Vergleichstherapie

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
238	New York University School of Medicine. 2017 Aug 14. ClinicalTrials.gov: Single Center, Open Label, Study of Preparation H on Erythema in Relapsing MS Patients Treated With PLEGRIDY. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02665221	Intervention
239	Northwestern University Uppsala University Sheffield Teaching Hospitals NHS Foundation Trust University of Sao Paulo. 2017 Jul 19. ClinicalTrials.gov: Stem Cell Therapy for Patients With Multiple Sclerosis Failing Alternate Approved Therapy- A Randomized Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00273364	Vergleichstherapie
240	Novartis. 2017 Sep 21. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Fingolimod in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis With Optional Extension Phase. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00340834	Vergleichstherapie
241	Novartis Pharmaceuticals Novartis. 2014 Feb 10. ClinicalTrials.gov: A 6-month, Randomized, Open-label, Patient Outcomes, Safety and Tolerability Study of Fingolimod (FTY720) 0.5 mg/Day vs. Comparator in Patients With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01216072	Vergleichstherapie
242	Novartis Pharmaceuticals Novartis. 2014 Aug 8. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Patient Reported Outcomes in RRMS Patients Candidates for MS Therapy Change and Transitioned to Fingolimod 0.5 mg (EPOC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01534182	Vergleichstherapie
243	Novartis Pharmaceuticals Novartis. 2015 Jun 22. ClinicalTrials.gov: Patients With Relapse Remitting Multiple Sclerosis (RRMS): Candidates for MS Therapy Change. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01317004	Vergleichstherapie
244	Novartis Pharmaceuticals Novartis. 2016 Mrz 29. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Patient Retention of Fingolimod vs. Currently Approved Disease Modifying Therapy in Patients With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01623596	Vergleichstherapie
245	Novartis Pharmaceuticals Novartis. 2017 Mrz 21. ClinicalTrials.gov: Fingolimod Versus Interferon Beta 1b in Cognitive Symptoms. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01333501	Vergleichstherapie
246	Novartis Pharmaceuticals Novartis. 2017 Apr 4. ClinicalTrials.gov: MS Study Evaluating Safety and Efficacy of Two Doses of Fingolimod Versus Copaxone. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01633112	Vergleichstherapie
247	Novartis Pharmaceuticals Novartis. 2017 Apr 20. ClinicalTrials.gov: ENGYNE Exploring Gilenya in Patients With Neutralizing Antibodies Against Interferon. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01621269	Intervention
248	Novartis Pharmaceuticals Novartis. 2017 Mai 5. ClinicalTrials.gov: Efficacy of Fingolimod in de Novo Patients Versus Fingolimod in Patients Previously Treated With a First Line Disease Modifying Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01498887	Intervention
249	Novartis Pharmaceuticals Novartis. 2017 Aug 24. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Fingolimod in Pediatric Patients With Multiple Sclerosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01892722	Population
250	Nuron Biotech Inc.. 2013 Sep 23. ClinicalTrials.gov: Phase 3 Study to Evaluate Efficacy and Safety of NU100 in Patients With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01464905	keine Ergebnisse

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
251	OSF Healthcare System. 2013 Nov 25. ClinicalTrials.gov: Correlation Between Relapses in Multiple Sclerosis (MS) and Vitamin D Intake. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01994018	Intervention
252	PD Dr.Marcus M ³ ller BfARM BDBUHB. 2016 Jun 3. ClinicalTrials.gov: Immune- and miRNA-response to Recombinant Interferon Beta in Healthy Volunteers and Patients With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02364986	Vergleichstherapie
253	Pfenex I. 2015 Nov 16. ClinicalTrials.gov: Comparison Study of PF530 and Betaferon in Healthy Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02474134	Population
254	Providence Multiple Sclerosis Center Biogen. 2011 Jul 22. ClinicalTrials.gov: Safety/Effectiveness of Adding Monthly Dexamethasone to Weekly Avonex for MS. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00232193	Vergleichstherapie
255	RedHill Biopharma Limited. 2016 Jul 28. ClinicalTrials.gov: Proof of Concept Study of RHB-104 as Add-On Therapy to Interferon Beta-1a in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01717664	Intervention
256	Rennes University Hospital. 2016 Okt 18. ClinicalTrials.gov: National Multicenter, Controlled, Single-blind Study With Two Parallel Groups Evaluating the Safety and Efficacy of Sequential Treatment With Mitoxantrone and Interferon Versus Interferon Alone in Patients With Strong Risk of Progression in the Initial Phase of Multiple Sclerosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02937285	Vergleichstherapie
257	Rennes University Hospital Bayer Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer Farmades I. 2005 Dez 22. ClinicalTrials.gov: Evaluation of a New Therapeutic Strategy in Early and Active Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00219908	Intervention
258	Revalerio Corporation. 2016 Apr 6. ClinicalTrials.gov: Proof of Concept Study Evaluating RNS60 in the Treatment of Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01714089	Vergleichstherapie
259	Royan Institute. 2014 Apr 25. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Autologous Mesenchymal Stem Cell Transplantation (Effects and Side Effects) in Multiple Sclerosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01377870	Intervention
260	Rutgers TSUoNJ. 2013 Nov 20. ClinicalTrials.gov: Immune Regulation in Multiple Sclerosis: MicroRNA and Antigen-Presenting Cells. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01587690	Vergleichstherapie
261	Rutgers TSUoNJ. 2016 Apr 21. ClinicalTrials.gov: Immune Regulation in Multiple Sclerosis: The Effect of Glatiramer Acetate on MicroRNA Expression in Antigen-Presenting Cells. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01993004	Vergleichstherapie
262	Rutgers TSUoNJB. 2015 Mai 7. ClinicalTrials.gov: Modulation of Plasmacytoid Dendritic Cell Function in Multiple Sclerosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00468182	Vergleichstherapie
263	S.Andrea Hospital. 2005 Dez 9. ClinicalTrials.gov: Safety and Tolerability of Interferon-Beta-1a and Estroprogestins Association in MS Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00151801	Vergleichstherapie

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
264	S.Andrea Hospital CENTERS. 2010 Jul 27. ClinicalTrials.gov: Gene Expression in MS Patients Before and During Treatment With Interferon-beta. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00202384	Vergleichstherapie
265	S.Andrea Hospital Italian Multiple Sclerosis Foundation. 2014 Feb 11. ClinicalTrials.gov: Interferon β -1b Treatment by Cyclical Administration. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00270816	Vergleichstherapie
266	Saint Francis Care Biogen. 2016 Feb 1. ClinicalTrials.gov: Assessing Tolerability of Avonex Intramuscular Injections. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01641120	Vergleichstherapie
267	Sanofi. 2009 Dez 7. ClinicalTrials.gov: FOCUS Fatigue Outcome in Copaxone USers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00267319	Vergleichstherapie
268	Sanofi. 2012 Nov 6. ClinicalTrials.gov: Phase II Study of Teriflunomide as Adjunctive Therapy to Glatiramer Acetate in Subjects With Multiple Sclerosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00475865	Vergleichstherapie
269	Sanofi. 2012 Nov 6. ClinicalTrials.gov: Phase II Study of Teriflunomide as Adjunctive Therapy to Interferon-beta in Subjects With Multiple Sclerosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00489489	Vergleichstherapie
270	Sanofi. 2012 Dez 31. ClinicalTrials.gov: Long Term Safety of Teriflunomide When Added to Interferon-Beta or Glatiramer Acetate in Patients With Multiple Sclerosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00811395	Intervention
271	Sanofi. 2014 Jun 9. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Teriflunomide in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis and Treated With Interferon-beta. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01252355	Vergleichstherapie
272	Sanofi. 2016 Feb 18. ClinicalTrials.gov: Study to Investigate the Immune Response to Influenza Vaccine in Patients With Multiple Sclerosis on Teriflunomide. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01403376	Vergleichstherapie
273	Sanofi. 2016 Jun 13. ClinicalTrials.gov: A Study Comparing the Effectiveness and Safety of Teriflunomide and Interferon Beta-1a in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00883337	Vergleichstherapie
274	Sharon Lynch MESUoKMC. 2012 Mrz 23. ClinicalTrials.gov: Cognitive Effects of Immunomodulatory Drugs in MS. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00229502	Vergleichstherapie
275	Sheba Medical Center. 2006 Jul 7. ClinicalTrials.gov: Gait Evaluation in Multiple Sclerosis Patients Treated With Glatiramer Acetate. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00331747	Vergleichstherapie
276	Sheffield Teaching Hospitals NHS Foundation Trust. 2017 Apr 28. ClinicalTrials.gov: Hematopoietic Stem Cell Therapy for Inflammatory Multiple Sclerosis Failing Alternate Approved Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03133403	Vergleichstherapie
277	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center. 2010 Nov 9. ClinicalTrials.gov: High Dose Cyclophosphamide Followed by Glatiramer Acetate in the Treatment of Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00939549	Intervention
278	State University of New York at Buffalo Biogen. 2007 Apr 20. ClinicalTrials.gov: Effect of Interferon Beta-1a (Avonex T) on Changes of Non-Conventional MRI Measures in Patients With MS. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00463710	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
279	Stony Brook University Teva Pharmaceuticals USA. 2014 Nov 20. ClinicalTrials.gov: Mindfulness Based Stress Reduction in Multiple Sclerosis (MS). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01419301	Intervention
280	Stuart D Cook MD Rutgers TSUoNJ. 2014 Nov 10. ClinicalTrials.gov: Phase IV Study, Betaseron Versus Copaxone for Relapsing Remitting or CIS Forms of MS Using Triple Dose Gad 3 T MRI. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00176592	Vergleichstherapie
281	Synthon BV. 2016 Dez 29. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of GTR in Comparison to Copaxone. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01489254	Studiendauer
282	Takeda. 2017 Jul 6. ClinicalTrials.gov: Copaxone Subcutaneous Injection Syringe Special Drug Use-Result Investigation (All-Case Investigation) 'Prevention of Relapse of Multiple Sclerosis'. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03209479	Studientyp
283	Tehran University of Medical Sciences. 2010 Jul 30. ClinicalTrials.gov: Simvastatin in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Patients Using Avonex Compared to Placebo. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00668343	Intervention
284	Tel-Aviv Sourasky Medical Center Teva Pharmaceutical Industries Given Imaging Ltd.. 2009 Mrz 3. ClinicalTrials.gov: A Double Blind Placebo Control Study to Assess the Safety, Tolerability and Efficacy of Copaxone in Crohn's Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00731172	Population
285	Teva Branded Pharmaceutical Products RITPI. 2016 Dez 5. ClinicalTrials.gov: Copaxone Study to Follow Patients From the First Original Study for Safety and Effectiveness. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00203021	Vergleichstherapie
286	Teva Neuroscience ITPI. 2011 Apr 8. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Impact on Skin (Injection Site) Reactions of Using Alcohol Wipes Prior to Daily Injections of Copaxone. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00220922	Intervention
287	Teva Neuroscience ITPI. 2011 Apr 11. ClinicalTrials.gov: A Study Comparing Shared Solutions Plus MS Center Support Versus Shared Solutions Alone. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00240006	Vergleichstherapie
288	Teva Neuroscience ITPI. 2011 Apr 12. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Readiness to Self-inject on Adherence and Compliance to Copaxone Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00238654	Vergleichstherapie
289	Teva Neuroscience ITPI. 2013 Jan 29. ClinicalTrials.gov: Therapy Optimization in Multiple Sclerosis (MS). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00819000	Vergleichstherapie
290	Teva Neuroscience ITPI. 2013 Okt 17. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Two Glatiramer Acetate (GA) Formulations in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01167426	Vergleichstherapie
291	Teva Neuroscience ITPI. 2017 Feb 6. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Impact of Using Warm Compress Prior to Daily Injections of Copaxone. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00239993	Vergleichstherapie
292	Teva Pharmaceutical Industries. 2010 Jan 14. ClinicalTrials.gov: A Study to Test the Effectiveness and Safety of a New Higher 40mg Dose of Copaxone Compared to Copaxone 20mg, the Currently Approved Dose. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00202982	Vergleichstherapie

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
293	Teva Pharmaceutical Industries. 2010 Apr 29. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Long Term Safety and Effectiveness of Novantrone Therapy Followed by Copaxone Treatment for Multiple Sclerosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00203086	Vergleichstherapie
294	Teva Pharmaceutical Industries. 2010 Okt 18. ClinicalTrials.gov: Randomized Study Designed to Look at Disease Progression Using 2 Currently FDA Approved Drugs for the Treatment of RRMS. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00202995	Vergleichstherapie
295	Teva Pharmaceutical Industries. 2011 Apr 11. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Impact on Skin (Injection Site) Reactions of Taking an Antihistamine (Zyrtec \textasciitilde) or Placebo Prior to Daily Injections of Copaxone \textasciitilde . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00240032	Intervention
296	Teva Pharmaceutical Industries. 2011 Apr 12. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy Study of Copaxone Administered in Combination With Minocycline. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00203112	Intervention
297	Teva Pharmaceutical Industries. 2011 Apr 14. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safety and Effectiveness of Novantrone Therapy Followed by Copaxone for Multiple Sclerosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00203073	Vergleichstherapie
298	Teva Pharmaceutical Industries. 2011 Okt 10. ClinicalTrials.gov: Clinical Trial Comparing Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) With Two Doses of Glatiramer Acetate (GA). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00337779	Vergleichstherapie
299	Teva Pharmaceutical Industries. 2012 Mai 14. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy Study of Copaxone Administered in Combination With N-Acetylcysteine. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00203099	Vergleichstherapie
300	Teva Pharmaceutical Industries. 2012 Jun 25. ClinicalTrials.gov: Evaluate Early Glatiramer Acetate Treatment in Delaying Conversion to Clinically Definite Multiple Sclerosis of Subjects Presenting With Clinically Isolated Syndrome. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00666224	Population
301	Teva Pharmaceutical Industries. 2013 Aug 26. ClinicalTrials.gov: BRAVO Study: Laquinimod Double Blind Placebo Controlled Study in RRMS Patients With a Rater Blinded Reference Arm of Interferon β -1a (Avonex \textasciitilde). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00605215	Population
302	Teva Pharmaceutical Industries. 2013 Aug 27. ClinicalTrials.gov: A Multinational, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled Study Assessing the Safety and Tolerability. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01404117	Vergleichstherapie
303	Teva Pharmaceutical Industries. 2013 Aug 30. ClinicalTrials.gov: Clinical Trial of Glatiramer Acetate in Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00326625	Population
304	Teva Pharmaceutical Industries. 2014 Jan 6. ClinicalTrials.gov: Assessment Study of Steroid Effect in Relapsing Multiple Sclerosis Subjects Treated With Glatiramer Acetate. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00203047	Intervention
305	Teva Pharmaceutical Industries. 2014 Mrz 4. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate 2 Doses Of Oral Administration Of Laquinimod Compared to Interferon β -1a Administered by Injection in Participants With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01975298	Vergleichstherapie

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
306	Teva Pharmaceutical Industries. 2014 Apr 2. ClinicalTrials.gov: An Efficacy, Safety and Tolerability Study of Glatiramer Acetate (GA) 20 mg/0.5 ml New Formulation Administered Daily by Subcutaneous (SC) Injection in Subjects With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01578785	Population
307	Teva Pharmaceutical Industries. 2016 Jan 14. ClinicalTrials.gov: Safety and Tolerability of Glatiramer Acetate. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01874145	Vergleichstherapie
308	Teva Pharmaceutical Industries. 2017 Mrz 14. ClinicalTrials.gov: Safety of New Formulation of Glatiramer Acetate. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00947752	Vergleichstherapie
309	Teva Pharmaceutical Industries LTPI. 2017 Aug 31. ClinicalTrials.gov: Study to Assess Medication Satisfaction in Patients With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis Treated With Copaxone™. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02499900	Vergleichstherapie
310	Teva Pharmaceutical Industries LTPI. 2017 Sep 6. ClinicalTrials.gov: A Study in Subjects With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Glatiramer Acetate (GA) Injection 40 mg Administered Three Times a Week Compared to Placebo. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01067521	keine Ergebnisse
311	Trio Medicines Ltd.Biogen. 2013 Mai 27. ClinicalTrials.gov: Avonex™: Safety, Blood Levels and Effects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01863069	Population
312	Universidad Austral de Chile Comisión Nacional de Investigación Científica y Tecnol�gica University of Chile. 2016 Jun 23. ClinicalTrials.gov: Efficacy Study of Andrographis Paniculata Purified Standardized Extract (ApE) in Patients With Multiple Sclerosis (MS). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02280876	Intervention
313	University at Buffalo. 2013 Mrz 25. ClinicalTrials.gov: A Longitudinal Study of Effect of Copaxone in RRMS Over 24 Months. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01695434	Intervention
314	University at Buffalo. 2014 Jan 23. ClinicalTrials.gov: Effect of Adrenocorticotropin Injection With Weekly Interferon Beta in Patients With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (MS). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00986960	Intervention
315	University at Buffalo Biogen Jacobs Neurological Institute Charles University CR. 2014 Jul 9. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Brain Atrophy in CIS Patients on Avonex. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01592474	Population
316	University at Buffalo Charles University CRGUEP. 2016 Feb 12. ClinicalTrials.gov: Assessment of Lesion Activity Analysis in the Avonex-Steroid Azathioprine (ASA) Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01628315	Intervention
317	University at Buffalo TEVA. 2016 Okt 25. ClinicalTrials.gov: Evaluate the Effect of Switching From Daily Injections of 20mg Glatiramer Acetate (GA) to 40mg GA Three Times a Week in Subjects With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02308670	Vergleichstherapie
318	University at Buffalo Teva Neuroscience I. 2014 Dez 9. ClinicalTrials.gov: Comparison of 1.5T vs. 3T Protocols After Treatment With Glatiramer Acetate (GA). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00937157	Vergleichstherapie

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
319	University at Buffalo Teva Pharmaceuticals USA. 2014 Dez 3. ClinicalTrials.gov: Studying the Effects of Copaxone on Retinal Health Using Optical Tomography Over 24 Months. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02017808	Vergleichstherapie
320	University Hospital BB. 2017 Apr 6. ClinicalTrials.gov: Validation of Brief Computerized Cognitive Assessment in Multiple Sclerosis (BCCAMS). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02391064	Vergleichstherapie
321	University Hospital Inselspital BPLVAS11P4B. 2009 Jul 21. ClinicalTrials.gov: Atorvastatin 40 mg in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Treated With Interferon-Beta-1b. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00942591	Vergleichstherapie
322	University Hospital Inselspital BVABSP. 2011 Sep 7. ClinicalTrials.gov: Efficacy, Safety and Tolerability of Atorvastatin 40 mg in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis Treated With Interferon-beta-1b. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01111656	Vergleichstherapie
323	University of Aarhus Aarhus University Hospital MS-Clinic of Southern Jutland MS-Clinic Viborg MS-Clinic Odense Biogen. 2016 Apr 19. ClinicalTrials.gov: Aerobic Exercise and Flu-like Symptoms Following Interferon Beta 1a Injections in Patients With Multiple Sclerosis?. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02236624	Intervention
324	University of British Columbia Bayer Healthcare Pharmaceuticals IBSP. 2017 Mrz 3. ClinicalTrials.gov: Effect of Aerobic Exercise on Side Effects of Disease Modifying Therapy With Subcutaneous Interferon-b1b in Patients With Multiple Sclerosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01122056	Intervention
325	University of British Columbia Canadian Institutes of Health Research (CIHR) Canada Foundation for Innovation Genome Canada British Columbia Clinical Genomics Network. 2016 Jun 1. ClinicalTrials.gov: Pharmacogenomics of Drug Safety in Multiple Sclerosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01118130	Intervention
326	University of Calgary Neuroscience Canada. 2013 Jan 23. ClinicalTrials.gov: Neuroprotection and Repair in Optic Neuritis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01073813	Population
327	University of California LAWUSoMUoTSMCOSUoMaDoNJUoCUoUJH. 2016 Jun 16. ClinicalTrials.gov: A Combination Trial of Copaxone Plus Estriol in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00451204	Intervention
328	University of California SFNMSOHaSU. 2014 Apr 9. ClinicalTrials.gov: Neuroprotection With Riluzole Patients With Early Multiple Sclerosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00501943	Population
329	University of California SFNMSSTNI. 2013 Okt 8. ClinicalTrials.gov: Anti-Inflammatory Type II Monocyte Induction by Glatiramer Acetate (Copaxone) Treatment of Multiple Sclerosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00819195	Vergleichstherapie
330	University of Colorado D. 2017 Jul 19. ClinicalTrials.gov: Comparison of Brain Atrophy Rates, Cognition, and Patient-Reported Outcomes in MS Patients Using Long-term Fingolimod and Glatiramer Acetate. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02307877	Vergleichstherapie

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
331	University of Colorado DRMMRGL. 2015 Jun 8. ClinicalTrials.gov: Comparison of Rituximab Induction Therapy Followed by Glatiramer Acetate Therapy to Glatiramer Acetate Monotherapy for MS. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01569451	Intervention
332	University of Nebraska Teva Pharmaceutical Industries. 2011 Aug 3. ClinicalTrials.gov: The Effects of Ethyl-Alpha-Guanido-Methyl Ethanoate on Skin Reactions From Glatiramer Acetate Injections. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00988988	Intervention
333	University of North Carolina CH. 2009 Jun 23. ClinicalTrials.gov: EARLY IFN β -1a and Atorvastatin Combination Therapy of Isolated Clinical Syndrome Suggestive of Multiple Sclerosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00137176	Population
334	University of North Carolina CH. 2013 Apr 4. ClinicalTrials.gov: Characterization of Interferon Beta -1b-Induced Tolerizing Effect in Dendritic Cells. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00630721	Vergleichstherapie
335	University of North Carolina CTPI. 2012 Mrz 7. ClinicalTrials.gov: Herbal Therapy for Subcutaneous Injection Site Reactions in Multiple Sclerosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00972062	Intervention
336	University of North Carolina University of North Carolina CH. 2008 Mrz 5. ClinicalTrials.gov: EARLY IFN β -1a and Simvastatin Combination Therapy in Clinically Isolated Syndrome Suggestive of Multiple Sclerosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00146068	Population
337	University of South Florida EMD Serono. 2012 Jun 18. ClinicalTrials.gov: The Role of Serum Leptin Levels in Multiple Sclerosis Disease Activity While on Interferon Beta 1a (Rebif) Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01067573	Vergleichstherapie
338	University of Southern California. 2017 Apr 19. ClinicalTrials.gov: Pulse ACTH vs. MP for MS. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01049451	Intervention
339	University of Southern California Teva Pharmaceuticals USA. 2013 Apr 4. ClinicalTrials.gov: Glatiramer Acetate for Multiple Sclerosis With Autoimmune Comorbidities. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01456416	Vergleichstherapie
340	University of Texas Southwestern Medical Center Aspreva Pharmaceuticals. 2013 Jun 19. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Cellcept and Avonex as Combination Treatment in Multiple Sclerosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00324506	Intervention
341	University of Texas Southwestern Medical Center Roche Pharma AG Biogen. 2013 Apr 22. ClinicalTrials.gov: Safety Study of Combination Therapy With Intramuscular Avonex and Oral Cellcept in Patients With Multiple Sclerosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00223301	Intervention
342	University of Texas Southwestern Medical Center Teva Pharmaceutical Industries The University of Texas Health Science Center HUoAaBCUBG. 2016 Dez 29. ClinicalTrials.gov: Alternative Treatment Paradigm for Natalizumab Trial. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01710228	Intervention
343	University of Turin IDRsl. 2007 Mai 14. ClinicalTrials.gov: Optimizing IFN Beta - 1B Dose. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00473213	Intervention
344	University of Turku. 2011 Mai 19. ClinicalTrials.gov: Colecalciferol as an Add-on Treatment to Interferon-beta-1b for Treatment of Multiple Sclerosis (MS). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01339676	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
345	University of Turku Bayer. 2011 Sep 13. ClinicalTrials.gov: Colecalciferol as an Add-on Treatment to Subcutaneously-Administered Interferon-beta-1b for Treatment of Multiple Sclerosis (MS). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01432704	Intervention
346	VA Office of Research and Development. 2015 Apr 7. ClinicalTrials.gov: Costs, Quality of Life and Functional Outcomes in Veterans Treated for Multiple Sclerosis With Beta-Interferon I-B (Betaseron). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00439257	Vergleichstherapie
347	Washington Neuropsychology Research Group Genzyme aSC. 2009 Jun 5. ClinicalTrials.gov: Comparison of Campath and Rebif Treatment on Cognition in Multiple Sclerosis (MS). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00914758	Vergleichstherapie
348	Waukesha Memorial Hospital The Cleveland Clinic. 2014 Jun 4. ClinicalTrials.gov: fMRI Study of Treatment Recommendations Comparing Recently Diagnosed Multiple Sclerosis (MS) Patients to Controls. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00391352	Vergleichstherapie
349	Wayne State University. 2009 Nov 25. ClinicalTrials.gov: Exploratory Study to Investigate the Reparative and Regenerative Potential of Alemtuzumab in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Patients Participating in the CARE MS I and MS II Studies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01020370	Vergleichstherapie
<i>EU Clinical Trials Register*</i>		
350	AB Science. 2015 Apr 1. ClinicalTrialsRegister.eu: A 96-weeks, prospective, multicentre, randomised, open label, active-controlled, parallel groups, phase 2b/3 study to compare efficacy and safety of masitinib to first line treatment, in patients w... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003735-32	Intervention
351	Academic MS Center Limburg. . ClinicalTrialsRegister.eu: Regulation of the stress-axis by vitamin D3 in subjects with multiple sclerosis; a double-blinded, randomized, placebo-controlled study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000728-97	Intervention
352	Amphia Ziekenhuis. 2009 Jul 20. ClinicalTrialsRegister.eu: A multicenter open label randomized pilot study, to compare retinal nerve fiber layer thickness measured by Optical Coherence Tomography after treatment with daily 20 mg glatiramer acetate subcutan... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013129-41	Vergleichstherapie
353	Avanir Pharmaceuticals I. 2011 Dez 26. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Four-arm, Multicenter, Dose-finding Study to Assess the Safety and Efficacy of Three Dose Levels of AVP-923 (Dextromethorphan/Quinidine) in ... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002178-22	Intervention
354	AZ.OSPEDALIERA GARIBALDI SLCAT. 2007 Feb 19. ClinicalTrialsRegister.eu: Experimental clinical open study, randomized, experimental group vs control group, for the evaluation of tolerability and the effects on magnetic resonance parameters and cognitive functions of mem... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000503-15	Vergleichstherapie

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
355	AZIENDA OSPEDALIERA S.LUIGI GONZAGA. 2011 Mrz 23. ClinicalTrialsRegister.eu: Bio-molecular effects of interferon-beta and d-vitamin association. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023677-19	Vergleichstherapie
356	AZIENDA OSPEDALIERA SAN CAMILLO FORLANINI. 2005 Aug 31. ClinicalTrialsRegister.eu: Evaluation of efficacy, safety and tolerability of an ADd-on therapy with Cianocabalamine Vitamin B12 plus Calcium levofolate in relapsing-remitting multiple sclerosis patients Already in treat... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-006071-12	Intervention
357	AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA DELLA SECONDA UNIVERSITA` DEGLI STUDI DI NAPOLI. 2009 Jul 30. ClinicalTrialsRegister.eu: MITOXANTRONE/GLATIRAMER ACETATE COMBINED TREATMENT IN THE THERAPY OF SECONDARY-PROGRESSIVE MULTIPLE SCLEROSIS. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010661-23	Population
358	Bayer AG. 2017 Sep 22. ClinicalTrialsRegister.eu: BENEFIT 15 long-term follow-up study of the BENEFIT and BENEFIT follow-up studies. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001176-31	Studientyp
359	Biogen Idec GmbH. 2005 Feb 17. ClinicalTrialsRegister.eu: A multicenter, randomized, rater-blind study to compare the efficacy and safety of natalizumab (300 mg IV every four weeks) with Interferon beta-1a (44 mcg SC three times a week) in subjects with r... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004130-14	Intervention
360	Biogen Idec International GmbH. 2010 Jul 20. ClinicalTrialsRegister.eu: A prospective, open label, non-randomised, clinical trial to determine if natalizumab (Tysabri) improves ambulatory measures in relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS) patients. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009503-19	Intervention
361	Biogen Idec Ltd.. 2004 Jul 27. ClinicalTrialsRegister.eu: An open-label, multicenter extension study to evaluate the safety and tolerability of natalizumab in subjects with multiple sclerosis who have completed studies C-1801, C-1802, or C-1803. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000047-18	Intervention
362	BIOGEN-DOMPE` SRL. 2010 Apr 12. ClinicalTrialsRegister.eu: Relationship between IL-6 and TNF- α ; polymorphism and flu-like syndrome development in multiple sclerosis patients treated with Interferon-beta 1a i.m. Open label multicentre study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017003-28	Vergleichstherapie
363	Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust and the University of Cambridge. 2015 Mrz 19. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomised placebo-controlled study of the safety and tolerability of a retinoid-X receptor agonist's ability to promote remyelination in people with relapsing-remitting multiple sclerosis ahead... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003145-99	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
364	Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust and University of Cambridge. 2012 Apr 25. ClinicalTrialsRegister.eu: Keratinocyte Growth Factor - promoting thymic reconstitution and preventing autoimmunity after alemtuzumab (Campath-1H) treatment of multiple sclerosis. CAM-THY. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005606-30	Studientyp
365	Department of Clinical Sciences DH. 2015 Dez 18. ClinicalTrialsRegister.eu: Rituximab versus FUMarate in Newly Diagnosed Multiple Sclerosis ÖÇô RIFUND-MS A randomized phase 3 study comparing Rituximab with Dimethyl Fumarate in early Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Ob... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004116-38	Intervention
366	Dipartimento di Neuroscienze Oftalmologia e Genetica DINOG - Universita di Genova. 2006 Apr 21. ClinicalTrialsRegister.eu: Immunoablation with Cyclophosphamide at high dosage and Rabbit antithymoglobulin followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation in severe multiple sclerosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002562-19	Intervention
367	DR DIMENSIONE RICERCA. 2005 Jul 16. ClinicalTrialsRegister.eu: Efficacy, safety and tolerability of Atorvastatin 40 mg in patients with Relapsing-remitting multiple sclerosis in treatment with INterferoN-beta. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001009-25	Intervention
368	DR.ENRICO MONTANARI. 2010 Feb 16. ClinicalTrialsRegister.eu: Retinal Nerve Fiber Layer (RNFL) as measured by Optical Coherence Tomography (OCT) to Depict axonal loss in Early RRMS treated with diffEREnt dosage of subCutaneous IFN bEta 1a. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015007-97	Vergleichstherapie
369	DSC Services sro. 2005 Nov 15. ClinicalTrialsRegister.eu: Observational Study of Early Interferon beta 1-a Treatment in High Risk Subjects after CIS (SET Study). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001281-13	Population
370	Faron Pharmaceuticals Limited. 2008 Mai 9. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase I/II OpenÖÇôLabel study to Assess the Safety, Tolerability and Preliminary Efficacy of FP-1201 (Recombinant Human Interferon Beta) in the treatment of patients with Acute Lung Injury and Acut... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000140-13	Population
371	Fondation Charcot Stichting. 2008 Apr 8. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase I/II Study of Pixantrone in Patients with an Aggressive Relapsing Remitting (RR) or Secondary Progressive (SP) Multiple Sclerosis (PIXAMS). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003086-40	Intervention
372	FONDAZIONE DON CARLO GNOCCHI ONLUS. 2011 Apr 13. ClinicalTrialsRegister.eu: EFFECTS OF GLATIRAMER ACETATE ON TISSUE DAMAGE, CORTICAL FUNCTIONS AND FATIGUE IN MULTIPLE SCLEROSIS: A MORPHO-FUNCTIONAL MRI STUDY. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000150-31	Vergleichstherapie

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
373	GENENTECH Inc.. 2016 Aug 3. ClinicalTrialsRegister.eu: An open-label, multicenter, biomarker study to explore the mechanism of action of ocrelizumab and B-cell biology in patients with relapsing multiple sclerosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004616-37	Intervention
374	Genzyme Corporation. 2013 Aug 27. ClinicalTrialsRegister.eu: Exploratory Open Label Study to Investigate the Effect of Teriflunomide on Immune Cell Subsets in the Blood of Patients With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005324-16	Intervention
375	Genzyme Corporation. 2017 Apr 4. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multi-center, Open-label, Single-arm, Before and After Switch Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of Alemtuzumab in Pediatric Patients with Relapsing Remitting Multiple Sclero... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003100-30	Intervention
376	GlaxoSmithKline Research & Development Ltd. 2013 Jan 30. ClinicalTrialsRegister.eu: Proof of Mechanism Study to Assess the Potential of GSK239512 to Remyelinate Lesions in Subjects with Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003627-38	Intervention
377	ImCyse S.A. 2014 Dez 16. ClinicalTrialsRegister.eu: A clinical trial to document safety and radiological disease activity in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with autologous CD4+ cells, stimulated and expanded ex vivo by ... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001081-99	Intervention
378	Irina Elovaara. 2015 Jan 27. ClinicalTrialsRegister.eu: Multiple Sclerosis and Menopause: the effect of hormone replacement therapy on clinical picture and immunology of multiple sclerosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005129-10	Intervention
379	ISTITUTO C.MONDINO. 2007 Apr 24. ClinicalTrialsRegister.eu: Randomized, single-blind, clinical and MRI study for evaluation of safety and efficacy of N-Acetyl Cysteine (NAC) associated with high-dose beta-Interferon in Relapsing-Remitting (RR) multiple scl... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000955-90	Intervention
380	ISTITUTO C.MONDINO. 2007 Okt 30. ClinicalTrialsRegister.eu: ADVANCED MRI STUDY ON INFLAMMATORY AND DEGENERATIVE DAMAGE IN MULTIPLE SCLEROSIS. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007162-32	Vergleichstherapie
381	Javier Olascoaga Urtaza. 2013 Jan 11. ClinicalTrialsRegister.eu: ?Vitamin D as add-on treatment for relapsing-remitting multiple sclerosis: an unicentric, randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial?. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004602-97	Intervention
382	Medical University Innsbruck. 2009 Dez 10. ClinicalTrialsRegister.eu: Immune tolerance induction in MS patients with neutralizing antibodies against interferon-beta. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013284-19	Vergleichstherapie

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
383	MedImmune LLC. 2012 Jul 25. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 1/2 Randomized, Dose-finding Study of MEDI-551 in Subjects with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005475-16	Studiendesign
384	Medizinische Universität Innsbruck. 2014 Jan 8. ClinicalTrialsRegister.eu: Anti-Biopharmaceutical Immunization: Prediction and analysis of clinical relevance to minimize the risk of immunization in multiple sclerosis patients on interferon-beta treatment. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005450-30	Vergleichstherapie
385	Merck KGaA. 2014 Mrz 13. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase III, Randomized, Double-Blind, Double Dummy, Multicenter Trial Comparing the Efficacy and Safety of 2 Doses of Daily Oral ONO 4641 (0.05 mg and 0.1 mg) versus Interferon-β-1a 30 ȳÁg IM Weekl... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002351-15	Intervention
386	Merck KGaA. 2014 Jun 23. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase III, Randomized, Double-Blind, Double Dummy, Multicenter Trial Comparing the Efficacy and Safety of 2 Doses of Daily Oral ONO 4641 (0.05 mg and 0.1 mg) versus Interferon-β-1a 30 ȳÁg IM Weekl... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003126-83	Vergleichstherapie
387	Merck Serono International S.A.. . ClinicalTrialsRegister.eu: International, multicenter, single-arm, open-label, 12-week phase IIIb study to evaluate RebiSmart™ suitability for self-injection of Rebif New Formulation (RNF) in multidose cartridges in patien... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000499-25	Vergleichstherapie
388	Merck Serono International SA. 2007 Jun 12. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomized, multicenter, two-arm, open-label, phase IIIb study to evaluate the satisfaction in relapsing Multiple Sclerosis subjects transitioning to Rebifȳ« New Formulation (RNF) from Rebifȳ« (Int... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005972-42	Vergleichstherapie
389	Merck Serono S.A.- Geneva. 2007 Nov 16. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase IIIb, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Parallel Group, Extension Trial to Evaluate the Safety and Tolerability of Oral Cladribine in Subjects with Relapsing-Remitting Multiple... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000381-20	Intervention
390	MERCK SERONO SPA. 2009 Aug 3. ClinicalTrialsRegister.eu: Multicenter, open-label, 12 weeks Phase IV study to assess adherence to treatment in relapsing multiple sclerosis (RMS) subjects switching from other injectable DMDs using ReBiSmart to self-inje... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013333-24	Vergleichstherapie
391	Merck SL. 2006 Nov 23. ClinicalTrialsRegister.eu: Post-authorization safety study to check the potential association between the safety profile of beta interferon 1a and the body mass index or pharmacodynamics during the titration phase. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000606-23	Studientyp

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
392	Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation (MTPC). 2012 Okt 29. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase II, multicentre, randomised, double-blind, parallel group, placebo-controlled, dose-finding study to evaluate the safety and efficacy of three different oral doses of MT-1303 administered f... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002470-31	Intervention
393	Novartis Pharma GmbH. 2010 Jul 23. ClinicalTrialsRegister.eu: A 1-year, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study to evaluate the efficacy of zoledronic acid 5 mg (Aclasta™) on bone mineral density in patients with multip... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011888-37	Intervention
394	Novartis Pharma GmbH. . ClinicalTrialsRegister.eu: A 16-week, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study to evaluate the efficacy of rivastigmine (Exelon™ patch 10 cm2) on cognitive deficits in patients with mul... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007015-32	Intervention
395	Novartis Pharma Services AG. 2012 Sep 19. ClinicalTrialsRegister.eu: A 3-year, multi-center study to evaluate optical coherence tomography as an outcome measure in patients with multiple sclerosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001437-16	Vergleichstherapie
396	Octapharma AG. 2008 Okt 14. ClinicalTrialsRegister.eu: A prospective, multicentre, open label, exploratory study to investigate the ability of the Heidelberg Assay Panel and the B-Cell /Antibody response panel to predict the clinical effect of Octagam ... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004579-22	Intervention
397	Octapharma AG. 2013 Jul 5. ClinicalTrialsRegister.eu: Active-controlled phase IIIb study to investigate the ability of the HAP score to predict responders to Octagam 5% in patients with early relapsing multiple sclerosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005086-12	Intervention
398	Ospedale Regionale di Lugano. 2013 Mai 24. ClinicalTrialsRegister.eu: Natalizumab de-escalation to interferon-beta-1b in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: A multicenter study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004040-30	Vergleichstherapie
399	PALUPA Medical Ltd. 2016 Jul 18. ClinicalTrialsRegister.eu: Novel Oral Nutraceutical Intervention NEUROASPIS PLP10™ for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Multicenter, Parallel-group, Phase III, Double-blind, Randomized, Placebo-Cont... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003147-19	Intervention
400	Peptimmune Inc.. 2009 Dez 31. ClinicalTrialsRegister.eu: The Effect of the Dose of PI-2301 on Efficacy, Safety, and Tolerability, in Subjects with the Relapsing Remitting Form of Multiple Sclerosis: A Phase 2 Randomized, double-blind, four-arm, parallel,... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012716-40	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
401	Philipps-Universität Marburg. 2010 Mrz 24. ClinicalTrialsRegister.eu: Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide in stressed patients with Multiple sclerosis (MS) or clinically isolated syndrome suggestive for MS under treatment with glatiramer acetate (PACAM... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011088-35	Vergleichstherapie
402	Protein Design Labs I. 2006 Jun 23. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase II, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Multi-Center Study of Subcutaneous Daclizumab in Patients with Active, Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001567-55	Intervention
403	Queen Mary UoL. 2009 Feb 16. ClinicalTrialsRegister.eu: An exploratory phase IIa study to evaluate the safety and immunological effects of intravenous interferon-1a (IFN-1a, Rebif-1a) therapy in the induction of tolerance to IFN-1a in MS patients with neu... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000256-26	Intervention
404	Sahlgrenska University Hospital. 2005 Nov 1. ClinicalTrialsRegister.eu: Analysis of the antibody level against interferon beta before and after increase of dose in MS therapy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001008-37	Studientyp
405	SALK - Gemeinnützige Salzburger Landeskliniken Betriebsges.m.b.H. CUfNDP. . ClinicalTrialsRegister.eu: Randomised, double-blind, cross-over phase II study with intravenous autologous mesenchymal stem cells vs. placebo for multiple sclerosis patients in Austria (MESEMS Austria). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000137-78	Intervention
406	Sanofi-Aventis recherche & développement. 2009 Jan 30. ClinicalTrialsRegister.eu: Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos y de 14 semanas de tratamiento para evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de Nerispirdina 50 mg, 100 mg y 200... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001999-67	Intervention
407	Sanofi-Aventis recherche & développement. 2009 Mrz 24. ClinicalTrialsRegister.eu: A multi-center double-blind parallel-group placebo-controlled study of the efficacy and safety of teriflunomide in patients with relapsing multiple sclerosis using interferon-beta 1a (Rebif-1a) as an... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004452-36	Intervention
408	Schering Oy. 2006 Jan 17. ClinicalTrialsRegister.eu: A long term follow up of relapsing remitting multiple sclerosis patients who have been treated with intereron beta -1b (Betaferon) at least 5 years. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005211-21	Vergleichstherapie
409	Schering Oy. 2006 Mrz 29. ClinicalTrialsRegister.eu: CogniMS: observational study to assess cognition in patients with early Multiple Sclerosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005989-37	Studientyp

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
410	Serono GmbH. 2005 Jul 14. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase IV, multicenter, open label, randomized study of Rebif γ 44 mcg administered three times per week by subcutaneous injection compared with no treatment in the therapy of relapsing multiple scler... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001026-89	Vergleichstherapie
411	Serono International SA. 2004 Jul 23. ClinicalTrialsRegister.eu: A multicentre, single arm, open-label, phase IV study to evaluate the immunogenicity and safety of subcutaneously administered r-hIFN beta-1a (Rebif) using clone 484-39 in the treatment of subjects... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000337-12	Vergleichstherapie
412	Serono International SA. 2005 Feb 3. ClinicalTrialsRegister.eu: A multicentre, single arm, open-label, phase IIIb study to evaluate the safety and antigenicity of Rebif γ (IFN-beta-1a) in subjects with relapsing forms of multiple sclerosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-003799-13	Vergleichstherapie
413	TEVA. 2004 Okt 22. ClinicalTrialsRegister.eu: A pilot, multicenter, open-label, one-group study to explore the efficacy, tolerability and safety of 15 mg TV-5010 administered once weekly in subjects with relapsing-remitting multiple sclerosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000759-40	Vergleichstherapie
414	TEVA ITALIA srl. 2004 Aug 31. ClinicalTrialsRegister.eu: A pilot, multicenter, open-label, one-group study to explore the efficacy, tolerability and safety of 30 mg TV-5010 administered once weekly in subjects with relapsing-remitting multiple sclerosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000762-13	Vergleichstherapie
415	TEVA Pharmaceutical Industries Ltd.. 2004 Jul 12. ClinicalTrialsRegister.eu: A pilot, multicenter, open-label, one-group study to explore the efficacy, tolerability and safety of an oral once-daily 300mg dose of glatiramer acetate (GA) in subjects with Relapsing Remitting (... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000462-13	Vergleichstherapie
416	TEVA Pharmaceutical Industries Ltd.. 2007 Jul 3. ClinicalTrialsRegister.eu: A pilot, multicenter, open-label, one-group study to explore the efficacy, tolerability and safety of an oral once-daily 600mg dose of glatiramer acetate (GA) in subjects with Relapsing Remitting (... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000463-94	Vergleichstherapie
417	The Multiple Sclerosis Research Group DoCN. 2009 Dez 29. ClinicalTrialsRegister.eu: Neutralizing Antibodies to Interferon beta in patients treated with Rebif New Formulation. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008554-23	Intervention
418	The Walton Centre for Neurology and Neurosurgery. 2005 Jul 26. ClinicalTrialsRegister.eu: A pilot multi-centre randomised controlled trial of sequential treatment with Mitoxantrone and Glatiramer Acetate vs. Interferon Beta-1a in early active relapsing remitting Multiple Sclerosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004903-39	Vergleichstherapie

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
419	Turku University Hospital. 2013 Dez 20. ClinicalTrialsRegister.eu: Does targeting of S1P receptors reduce microglial activation in multiple sclerosis?. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004626-28	Intervention
420	UCB Pharma S.A.. 2007 Mrz 2. ClinicalTrialsRegister.eu: Double-blind, placebo-controlled, randomized, parallel-group Phase II study in subjects with relapsing forms of multiple sclerosis (MS) to evaluate the safety, tolerability, and effects of two dose... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002204-33	Intervention
421	UCL Biomedicine R&D Unit. 2006 Sep 7. ClinicalTrialsRegister.eu: A multi-centre randomised study to evaluate the efficacy of Betaferon-interferon-beta-1b (IFNB-1B) 500 mcg therapy in the induction of tolerance to IFNB in MS patients with neutralising antibodies ... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005751-18	Vergleichstherapie
422	Universitätsklinikum M ³ nster. 2015 Mai 13. ClinicalTrialsRegister.eu: A 24-week, multicenter, exploratory, two arm study to assess the effect of Dimethyl fumarate on Immune-Modulatory Action on T cells in patients with relapsing remitting Multiple Sclerosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003481-25	Intervention
423	Universita di Firenze. 2006 Aug 17. ClinicalTrialsRegister.eu: multicentree randomized controlled study of azathioprine versus iterferon beta in relapsing remitting multiple sclerosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004937-13	Vergleichstherapie
424	University College London (UCL). 2011 Nov 15. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase II double-blind, randomised, placebo-controlled trial of neuroprotection with phenytoin in acute optic neuritis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003475-11	Population
425	University Hospital Motol. 2011 Mai 25. ClinicalTrialsRegister.eu: Monitoring of MxA mRNA Expression as a Marker of Rresponse to Interferon β Therapy in Patients with Multiple Sclerosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001956-12	Vergleichstherapie
426	University Medical Center Eppendorf. . ClinicalTrialsRegister.eu: SAFETY, TOLERABILITY AND MECHANISM OF ACTION OF BOSWELLIC ACIDS (BA) IN MULTIPLE SCLEROSIS (MS) AND CLINICALLY ISOLATED SYNDROME (CIS): A MRI-CONTROLLED, MULTICENTER, BASELINE-TO-TREATMENT, 32-WEEK... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014724-32	Intervention
427	University Medical Center Hamburg-Eppendorf. 2009 Nov 27. ClinicalTrialsRegister.eu: ESTABLISH TOLERANCE IN MS WITH PEPTIDE-PULSED, PERIPHERAL BLOOD MONONUCLEAR CELLS - A MRI-CONTROLLED, SINGLE CENTER, BASELINE-TO-TREATMENT CROSS-OVER, PHASE I/IIA TRIAL IN RELAPSING-REMITTING MS PA... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004408-29	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
428	Uppsala l'çns landsting. 2011 Mrz 23. ClinicalTrialsRegister.eu: Haematopoetic Stem Cell Therapy for Patients with Inflammatory Multiple Sclerosis Failing Alternate Approved Therapy: A Randomized Study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023560-40	Intervention
429	Västerbottens läns landsting. 2011 Feb 23. ClinicalTrialsRegister.eu: Switch To RItuXimab in MS A phase 2 open label study of Rituximab in MS patients previously treated with self-injectibles using a target based therapy approach. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023021-38	Intervention
430	VU University Medical Center. 2011 Dez 2. ClinicalTrialsRegister.eu: The effect of interferon beta-1a treatment on functional adaptation in Multiple Sclerosis (MS). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003570-89	Vergleichstherapie
431	VU University Medical Center. 2014 Dez 17. ClinicalTrialsRegister.eu: Effects of fingolimod on functional brain adaptation and clinical measures in multiple sclerosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001012-19	Intervention
<i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)*</i>		
432	Actover Pharmaceutical company. 2015 Nov 17. WHO ICTRP: The Effectiveness, Safety and Tolerability of Actoferon« Compared to Betaferon« in Subjects with Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2013030512398N2	Vergleichstherapie
433	Actover Pharmaceutical company. 2015 Nov 17. WHO ICTRP: The Effectiveness, Safety and Tolerability of Actovex« Compared to Avonex« in Subjects with Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2013020812398N1	Vergleichstherapie
434	Andrzej D. 2017 Aug 28. WHO ICTRP: Assessment of parametric and clinical effects of passive robotic rehabilitation in multiple sclerosis, combined with selective magnetic stimulation of sensorimotor areas of Rolandic fissure and electrostimulation of peripheral, anatomically associated neuro-cutaneous and muscular units. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617001228370	Intervention
435	Arak University of Medical Sciences. 2015 Nov 17. WHO ICTRP: The effect of atorvastatin on patients with multiple sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2015071323184N1	Intervention
436	Biogen I. 2015 Jan 13. WHO ICTRP: A Multi-center, Double Blind, Randomized, Placebo Controlled, Parallel Group Trial Investigating Methylprednisolone in Combination with Interferon-beta-1a for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN68218781	Vergleichstherapie
437	Biogen Idec I. 2017 Sep 11. WHO ICTRP: A DOSE-FREQUENCY BLINDED, MULTICENTER, EXTENSION STUDY TO DETERMINE THE LONG-TERM SAFETY AND EFFICACY OF PEGYLATED INTERFERON BETA-1A (BIIB017) IN SUBJECTS WITH RELAPSING MULTIPLE SCLEROSIS. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-049-11	Studientyp

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
438	Biosun Pharmed Company. 2015 Nov 17. WHO ICTRP: The Effectiveness, Safety and Tolerability of Actorif« Compared to Rebif« in Subjects with Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2013030512398N3	Vergleichstherapie
439	Cadila Healthcare Limited. 2017 Sep 11. WHO ICTRP: A clinical trial to study the pharmacokinetics and pharmacodynamics of Interferon beta 1 b compared with Betaferon, in healthy, adult, male, human subjects. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2011/12/002221	Population
440	Center for Genetic Engineering and Biotechnology LH. 2017 Sep 11. WHO ICTRP: Recombinant IFN alpha-2b for relapsing -remitting multiple sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RPCEC00000073	Intervention
441	Center of Molecular Immunology (CIM). 2017 Sep 11. WHO ICTRP: Itolizumab for Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RPCEC00000197	Intervention
442	Cinnagen Company. 2015 Nov 17. WHO ICTRP: Cinnovex versus Avonex clinica Trial. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT138711281696N1	Vergleichstherapie
443	Cinnagen P. 2015 Nov 17. WHO ICTRP: The Comparison of ReciGen and Rebif in patients with Relapsing Multiple Sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201112201859N3	Vergleichstherapie
444	Cinnagen Pharmaceutical Company. 2015 Nov 17. WHO ICTRP: The Comparison of effects of Cinnaferon with Betaferon in Relapsing- Remitting Multiple Sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201205221859N4	Vergleichstherapie
445	Cinnagen Pharmaceutical Company. 2017 Jan 31. WHO ICTRP: Efficacy and safety of peginterferon beta-1a (CinnaGen«) in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201612306135N8	Vergleichstherapie
446	Commercial sector/Industry Biogen Idec Australia Pty Ltd. 2013 Feb 22. WHO ICTRP: A Multi-Centre, Open label Study to Investigate the Recovery of Interferon-b Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Patients with Neutralising IFN-b Antibodies and Reduced Bioavailability. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12605000657628	Vergleichstherapie
447	Commercial sector/Industry Biogen Idec Australia Pty Ltd. 2015 Dez 14. WHO ICTRP: Avonex dose titration study in Multiple Sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12607000184471	Vergleichstherapie
448	Commercial sector/Industry PEPGEN Corporation. 2013 Feb 22. WHO ICTRP: Safety and Efficacy Study of Oral IFN-tau in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12606000241538	Intervention
449	Commercial sector/Industry Pfenex Inc. 2015 Nov 2. WHO ICTRP: Comparison study of PF530 and Betaferon in healthy subjects. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615000218594	Population
450	Danish Multiple Sclerosis Research Center (. 2015 Jan 13. WHO ICTRP: Study to investigate the combination of methylprednisolone and interferon-beta in the treatment of multiple sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN16202527	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
451	Department of Neurology TUSoM. 2016 Jul 21. WHO ICTRP: Assay for detection of neutralizing antibodies against interferon-beta in multiple sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005797	Vergleichstherapie
452	Foundation to Support Education RaAFdAaEPeAF. 2015 Jan 13. WHO ICTRP: Evaluation of serum levels of chemokines during interferon beta treatment in multiple sclerosis patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN45526724	Intervention
453	Fundación Española de Esclerosis Múltiple (FEDEM). 2012 Mrz 19. WHO ICTRP: Exploratory trial to evaluate the risk-benefit ratio of the use of mitoxantrone in patients under treatment with high dose interferon-beta-1a for relapsing-remitting or relapsing secondary progressive multiple sclerosis with high activity. - Mitoxantrone in high activity multiple sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-001286-17-PT	Intervention
454	Fundação Oswaldo Cruz - Bahia - Salvador BB. 2017 Sep 11. WHO ICTRP: Evaluation of surrogate markers of protection for the evaluation of vaccine strategies against mycobacterial infections in BCG-revaccinated individuals. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-2gv984	Population
455	Hoffmann F. 2017 Sep 11. WHO ICTRP: 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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-024-14	Vergleichstherapie
456	Isfahan University of Medical Sciences. 2016 Apr 12. WHO ICTRP: comparison of Fingolimode and Betaferon(high dose) in M.S treatment. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2015112025146N1	Vergleichstherapie
457	Isfahan University of Medical Sciences. 2016 Okt 31. WHO ICTRP: Evaluating of the Effect of Fingolimod With Fish Oil on Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02939079	Intervention
458	Ltd FHLR. 2017 Sep 11. WHO ICTRP: 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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-128-11	Vergleichstherapie
459	Mashhad University of Medical Sciences. 2015 Nov 17. WHO ICTRP: The therapeutic effect of Avonex, Rebif and Betaferon on disability and quality of life in multiple sclerosis: A Randomized Clinical Trial. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201404195280N16	Vergleichstherapie
460	Medical Vice chancellor for research TUoS. 2015 Nov 17. WHO ICTRP: Comparison of Ziferon and Betaferon in multiple sclerosis management. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT138806102397N1	Vergleichstherapie
461	Merja SH. 2012 Mrz 19. WHO ICTRP: Collocalciferol as an Add-on Treatment to Subcutaneously-Administred Interferon-beta-1b for Treatment MS. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-001958-99-FI	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
462	Ministry of Commerce IaTC. 2016 Okt 17. WHO ICTRP: MINERAL (Magnetic-resonance Image of Nutraceutical Efficacy on Relapsing-ms Autoimmune Lesions) study: a novel nutraceutical formula NEUROASPIIS PLP10 \times for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN06166891	Intervention
463	Nuron Biotech Inc. 2017 Sep 11. WHO ICTRP: Study to evaluate the safety and efficacy of NU100 in patients with relapsing forms of multiple sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/03/002519	keine Ergebnisse
464	RCI SR. 2017 Sep 11. WHO ICTRP: A clinical trial to study the effects of two drugs, Relibeta and Avonex in the treatment of patients with relapsing multiple sclerosis and open after treatment with Interferon β 1 δ . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2015/08/006093	keine Ergebnisse
465	Receptos Inc. 2017 Sep 11. WHO ICTRP: PHASE 3 CLINICAL TRIAL OF RPC1063 FOR PATIENTS WITH RELAPSING MULTIPLE SCLEROSIS. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-024-15	Intervention
466	Record Provided by the NHSTCT Register -. 2015 Jan 13. WHO ICTRP: A pilot multi-centre randomised controlled trial of sequential treatment with Mitoxantrone and Glatiramer Acetate vs Interferon Beta-1a in early active relapsing remitting Multiple Sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN31557558	Intervention
467	Reliance Life Sciences Pvt Ltd. 2017 Sep 11. WHO ICTRP: A clinical trial to study the effect of R-TPR-011 in patients with multiple sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000655	Vergleichstherapie
468	Research Institute. 2017 Apr 30. WHO ICTRP: Verbanden tussen therapietrouw aan glatirameer acetaat (Copaxone) en ontvangen zorg bij patienten met aanvalsgewijze multipele sclerose. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR2432	Vergleichstherapie
469	Sun Yat-sen University. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Characteristic Study on Chinese Patients With Multiple Sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00818103	Intervention
470	Teva P. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Determine Impact of Multiple NAb Tests on Treatment Compared to Usual Care of MS Patients on High-dose IFN Therapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00336557	Vergleichstherapie
471	TEVA Pharmaceutical Industries.Ltd.. 2012 Mrz 19. WHO ICTRP: A multi-national, multi-centre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to assess the efficacy, tolerability and safety of 40 mg glatiramer acetate injection in subjects with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) - n.a. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-001688-49-GB	Population
472	The University of Texas Health Science Center H. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Cisplatin, Metronomic Low-Dose Interferon Alfa, Gemcitabine, and Fever-Range Whole-Body Hyperthermia in Treating Patients With Inoperable or Metastatic Pancreatic Cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00082862	Population
473	The University of Texas Health Science Center H. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Hyperthermia/Thermal Therapy With Chemotherapy to Treat Inoperable or Metastatic Tumors. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00178698	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
474	Universit� PH;Natura. 2015 Dez 28. WHO ICTRP: Use on Human Beings of Mix of Known Drugs for New Destination - MS Treatment. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02632591	Vergleichstherapie
475	Vice chancellor for research AJUoMS. 2015 Nov 17. WHO ICTRP: The assessment of effect of Cinnovex, Rebif and Betaferon on serum level of brain-derived neurotrophic factor in multiple sclerosis patients referring to neurology department of Ahwaz Golestan hospital. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2013073114234N1	Vergleichstherapie
476	Vice Chancellor for Research AUoMS. 2015 Dez 7. WHO ICTRP: Effectiveness of simvastatin on multiple sclerosis (MS). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2015112925284N1	Intervention
477	Vice chancellor for Research TUoMS. 2017 Jan 31. WHO ICTRP: The therapeutic effects of �, D, Mannuronic acid in patients with multiple sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2016111313739N6	Intervention
478	Vice chancellor for Research TUoMS. 2017 Mai 22. WHO ICTRP: Therapeutic effect of Gulonon on disease severity in MS. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2017042313739N8	Vergleichstherapie
479	Yokohama City University. 2016 Jul 21. WHO ICTRP: Neutralizing antibody of Interferon beta on multiple sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008186	Vergleichstherapie
<i>Pharm Net Bund*</i>		
480	Biogen I. . PharmNetBund: Randomized Treatment Interruption of Natalizumab. https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-1025_01-2-0-61AB3B-20160921134200.pdf	Population
481	Charite Univ. . PharmNetBund: Trichuris suis Oozyten (TSO½) in remittent-recurrent Multiple Sclerosis (MS) and Clinically Isolated Syndrom (CIS)PharmNetBund: Trichuris suis Oozyten (TSO½) bei schubf,rmig remittierender MS und CIS.	Intervention
482	Faron Pharmaceuticals Ltd. . PharmNetBund: A Phase III Double-blind, Randomised, Parallel Group Comparison of the Efficacy and Safety of FP-1201-lyo (Recombinant Human Interferon Beta-1a) and Placebo in the Treatment of Patients with Moderate or Severe Acute Respiratory Distress SyndromePharmNetBund: Eine doppelblinde, randomisierte Parallelgruppen-Vergleichsstudie der Phase III zur Wirksamkeit und Sicherheit von FP-1201-lyo (rekombinantes humanes Interferon beta-1a) und Placebo bei der Behandlung von Patienten mit mittelschwerem oder schwerem akutem Atemnotsyndrom.	Population
Studien, die in mehr als einem Register identifiziert wurden, werden einmalig aufgeführt. Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: <i>Clinical Trials.GOV: Last Update Posted</i> <i>EU Clinical Trials Register: Start Date</i> <i>International Clinical Trials Registry Platform WHO: Last refreshed on</i> <i>PharmNet.Bund: Bescheiddatum Bundesbehörde</i>		

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-65 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-65 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-65 (Anhang): Studiendesign und -methodik für CLARITY-Studie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Zielsetzung und Fragestellung:</p> <p>Primäres Ziel:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der Wirksamkeit einer Behandlung mit Cladribin-Tabletten im Vergleich zu Placebo hinsichtlich der Reduktion bestätigter Schübe innerhalb von 96 Wochen bei Patienten mit RRMS^b <p>Sekundäre Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung des Effekts einer Behandlung mit Cladribin-Tabletten auf die Behinderungsprogression bei Patienten mit RRMS • Untersuchung des Effekts einer Behandlung mit Cladribin-Tabletten im Vergleich zu Placebo auf die Reduktion der Läsionsaktivität mittels MRT-Untersuchung bei Patienten mit RRMS • Untersuchung der Sicherheit einer Behandlung mit Cladribin-Tabletten bei Patienten mit RRMS • Untersuchung der Pharmakokinetik bei Patienten mit RRMS • Identifizierung von DNS-Polymorphismen oder Genexpressionsprofilen, die mit bestimmten Eigenschaften von Cladribin-Tabletten assoziiert sind (Ansprechen, unerwünschte Ereignisse) bei der Behandlung von Multipler Sklerose, sowie Identifizierung von Suszeptibilitätsloci für Multiple Sklerose <p>Hypothese:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nullhypothese: Kein Unterschied in der Schubrate nach 96 Wochen Behandlungsdauer zwischen den Cladribin-Tabletten-Behandlungsarmen mit unterschiedlicher Dosierung und dem Placebo-Arm • Alternativhypothese: Unterschied in der Schubrate nach 96 Wochen Behandlungsdauer zwischen mind. einem Cladribin-Tabletten-Arm und dem Placebo-Arm

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Allokation: randomisiert (Zuteilungsverhältnis 1:1:1, Randomisierungseinheit: Studienteilnehmer)</p> <p>Verblindung: doppelblind</p> <p>Studienhorizont: 96 Wochen</p> <p>Design: parallel, placebo-kontrolliert</p> <p>Studienorganisation: multizentrisch</p> <p>Phase: III</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Amendment 3 (29.07.2005)</p> <ul style="list-style-type: none"> • MRT-basierte Untersuchungsergebnisse konsistent mit MS gemäß Fazekas-Kriterien, um KIS-Patienten auszuschließen (Änderung des Ausschlusskriteriums „KIS, PPMS oder SMPS“ zu „PPMS oder SPMS“) • Ausschluss von Patienten, die zuvor mit Natalizumab behandelt wurden • Einführung zusätzlicher Erhebungen (u. a. Lebensqualität und HRU) • Striktere Definition eines Schubs, die die Erhebung für alle Standorte einheitlich gestaltet und vereinfacht • Andere Rescue-Therapie als Rebif[®] erlaubt, um Studienteilnehmer, die Rebif[®] als Rescue-Therapie nicht akzeptieren eine weitere Studienteilnahme zu ermöglichen <p>Amendment 5 (09.11.2016)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine Analyse für Gruppenunterschiede bezüglich der Schubrate und weiterer potenzieller Effektivitäts- bzw. Sicherheitsanalysen nach 48 Wochen <p>Amendment 6 (21.08.2006)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einführung des SF-36-Fragebogens • Anpassung der Fallzahlbestimmung aufgrund geringfügiger Änderungen in der Teststärke und des Typ I-Fehler bezüglich eines sekundären Endpunktes • Aufnahme der Pharmakogenomik-Analyse als sekundäres Studienziel • Aufnahme einer Interimsanalyse für Schubrate nach 96 Wochen für Teilnehmer, die die 96-wöchige Behandlung abgeschlossen hatten oder vorzeitig abgebrochen haben, um die Annahmen für die Fallzahlbestimmung zu validieren <p>Amendment 7 (06.02.2008)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erhebung von Hirnatrophie zur Baseline und zur Woche 48

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Amendment 8 (17.03.2008) <ul style="list-style-type: none"> • Streichung der Analysen für alle Teilnehmer zur Woche 48 und der Subgruppenanalysen zur Woche 96 basierte auf einer Empfehlung des Data Safety Monitoring Board und des Steering Committee
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männer und Frauen zwischen 18 und 65 Jahren • Gemäß McDonald 2005-Kriterien gesicherte Multiple Sklerose • RRMS mit mindestens einem Schub in den vorangegangenen zwölf Monaten vor Studienbeginn • Klinische stabile Erkrankung ohne Schub innerhalb von 28 Tagen vor Studienbeginn • Bei Untersuchung zur Studieneignung MRT konsistent mit MS gemäß Fazekas-Kriterien • EDSS 0 - 5,5 • Körpergewicht 40 - 120 kg • Weibliche Teilnehmer mussten, sofern nicht post-menopausal oder sterilisiert, eine effektive Empfängnisverhütung einsetzen und durften weder schwanger sein noch stillen • Bereitschaft männlicher Teilnehmer eine effektive Verhütungsmethode einzusetzen • Verständnis der Studienvorgaben und Bereitschaft diese einzuhalten • Schriftliche Gabe eines Informed Consent, sowie in den USA Bevollmächtigung gemäß dem Health Insurance Portability and Accountability Act <p>Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • PPMS oder SPMS • Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie in den drei Monaten vor Studienbeginn • Fehlende Wirksamkeit von ≥ 2 vorangegangenen krankheitsmodifizierenden Therapien (ausgenommen Therapieversagen aufgrund von Intoleranz) • Maligne Erkrankung in der Anamnese • Persistierende Anämie, Leukopenie, Neutropenie oder Thrombozytopenie nach immunsuppressiver Therapie in der Anamnese • Absolute Anzahl Neutrophiler und Thrombozyten unterhalb des normalen Levels innerhalb von 28 Tagen vor Studienbeginn

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Leukopenie (Leukozytenzahl < 0,5-fache der unteren Grenze des Normalen) innerhalb von 28 Tagen vor Studienbeginn • Vorherige Behandlung mit Cladribin, Mitoxantron, Campath-1, Cyclophosphamid, Azathioprin, Methotrexat oder Natalizumab, Lymphknotenbestrahlung oder einer myelosuppressiven Therapie • Behandlung mit Zytokinen oder Erhalt einer Antizytokintherapie, i. v. Immunglobulin oder Plasmapherese innerhalb von drei Monaten vor Studienbeginn • Behandlung mit Kortikosteroiden (p. o. oder systemisch) oder mit ACTH innerhalb von 28 Tagen vor Studienbeginn • Therapie mit einer anderen Prüfsubstanz oder experimentellem Verfahren innerhalb von sechs Monaten vor Studienbeginn • Systemische Erkrankung, die nach Ermessen des Prüfarztes die Sicherheit, Compliance oder die Beurteilung der zu untersuchenden Erkrankung beeinträchtigt (insulinabhängiger Diabetes mellitus, Lyme-Krankheit, klinische relevante kardiovaskuläre, hepatische oder renale Erkrankung, HIV, HTLV-1) • Immuninsuffizienz oder Infektion • Psychiatrische Erkrankung, die nach Ermessen des Prüfarztes instabil ist oder ein Risiko für die Studienteilnahme darstellt • Allergie oder Überempfindlichkeit gegenüber Gadolinium, Cladribin oder zugehöriger Hilfsstoffe
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Gavin Giovannoni, MBBCh, PhD University College London, Institute of Neurology, Queen Square, London, England</p> <p>155 Studienzentren in 32 Ländern: Australien, Belgien, Brasilien, Bulgarien, Dänemark, Deutschland, Estland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Großbritannien, Israel, Italien, Kanada, Kroatien, Lettland, Libanon, Litauen, Marokko, Niederlande, Österreich, Polen, Portugal, Russland, Saudi Arabien, Schweiz, Serbien und Montenegro, Tschechische Republik, Tunesien, Türkei, Ukraine, USA</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>A: Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cladribin-Tabletten körperlengewichtsabhängig an 4 oder 5 aufeinanderfolgenden Tagen in der Woche 1 und 5 des jeweiligen Behandlungsjahres (Jahr 1 und 2)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>B: Cladribin-Tabletten 5,25 mg/kg</p> <ul style="list-style-type: none"> Cladribin-Tabletten körperlsgewichtsabhängig an 4 oder 5 aufeinanderfolgenden Tagen in der Woche 1, 5, 9 und 13 (Jahr 1) und in den Wochen 1 und 5 des zweiten Jahres <p>C: Placebo</p> <ul style="list-style-type: none"> Placebo p. o. an 4 oder 5 aufeinanderfolgenden Tagen in den Behandlungswochen 1, 5, 9 und 13 (Jahr 1) und in den Behandlungswochen 1 und 5 (Jahr 2)
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäres Zielkriterium</p> <ul style="list-style-type: none"> Schubrate nach 96 Wochen Behandlungsdauer; bestätigter Schub definiert als Anstieg um 2 Grad in ≥ 1 KFS oder Anstieg um 1 Grad in ≥ 2 KFS (ausgenommen Änderungen in Darm/Blase oder Kognition, ohne Fieber, über ≥ 24 h andauernd, ≥ 30 Tage klinischer Stabilität oder vorangegangene Verbesserung) <p>Sekundäre Zielkriterien</p> <p><u>Wirksamkeit</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Anzahl schubfreier Patienten nach 96 Wochen Behinderungsprogression nach 96 Wochen (Zeit bis zur anhaltenden Veränderung \geq drei Monate mit einer Veränderung in der EDSS um ≥ 1 Punkt, oder $\geq 1,5$ Punkte falls der EDSS zur Baseline 0 war, oder $\geq 0,5$ Punkte falls der EDSS zur Baseline ≥ 5 war) Mittlere Anzahl von Combined Unique (CU)-Läsionen nach 96 Wochen, definiert als <ol style="list-style-type: none"> neue Gd+T1-Läsionen oder neue oder sich vergrößernde T2-Läsionen) oder beide (ohne Doppelzählung) Mittlere Anzahl aktiver T2-Läsionen pro Teilnehmer pro MRT-Scan nach 96 Wochen Mittlere Anzahl Gd+T1-Läsionen pro Teilnehmer pro MRT-Scan nach 96 Wochen <p><u>Sicherheit</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Dokumentation von UE nach MedDRA Version 11.0 Einstufung von anomalen Laborwerten nach NCI CTCAE Version 3.0 <p>Tertiäre Zielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> Zeit bis zum ersten bestätigten Schub innerhalb von 96 Wochen Anteil Teilnehmer ohne aktive T2-Läsionen innerhalb von 96 Wochen Anteil Teilnehmer ohne aktive Gd+T1-Läsionen Mittlere Änderung zur Baseline des T2-Läsionsvolumen nach 96 Wochen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Änderung der Hirnatrophie im Vergleich zur Baseline gemessen anhand der mittleren prozentualen Änderung des Hirngesamtvolumens in MRT-Scans, nach 48 Wochen und 96 Wochen und nach 96 Wochen im Vergleich zu 48 Wochen • Mittlere Anzahl hypointenser T1-Läsionen pro Teilnehmer pro Scan nach 96 Wochen • Mittlere Änderung des Volumens hypointenser T1-Läsionen nach 96 Wochen im Vergleich zur Baseline • Anteil Teilnehmer mit Rescue-Therapie nach 96 Wochen • Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> ○ Änderung einzelner MSQOL-54 Domänen (körperliche Funktion, körperliche Rollenfunktion, emotionale Rollenfunktion, Gesundheitswahrnehmung und mentale Gesundheit) nach 96 Wochen im Vergleich zur Baseline ○ Veränderung der Gesundheit in den SF-36-Domänen (körperliche Funktion, körperliche Rollenfunktion, allgemeine Gesundheitswahrnehmung und psychisches Wohlbefinden) nach 96 Wochen im Vergleich zur Baseline ○ EQ-5D-3L • Mittlere und mediane Anzahl der Nutzung von Ressourcen pro Teilnehmer während der Follow-up-Phase <p>Erhebungsmethoden und -zeitpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nebenwirkungen: < 28 Tage vor Randomisierung, Tag 1, Woche 2, Woche 5, Woche 9, Woche 13, Woche 16, Woche 24, Woche 36, Woche 44, Woche 48, Woche 52, Woche 60, Woche 72, Woche 78, Woche 84, Woche 96 • Neurologische Untersuchung (KFS, EDSS): < 28 Tage vor Randomisierung, Tag 1, Woche 13, Woche 24, Woche 36, Woche 48, Woche 60, Woche 72, Woche 84, Woche 96 <ul style="list-style-type: none"> ○ Zur Gewährleistung konsistenter EDSS-Erhebung durchliefen die Studienärzte ein standardisiertes Training • MRT: < 28 Tage vor Randomisierung, Woche 24, Woche 48, Woche 96 • Lebensqualität & HRU: Tag 1, Woche 13, Woche 24, Woche 48, Woche 72, Woche 96

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Amendment 6 (21.08.2006) <ul style="list-style-type: none"> Einführung des SF-36-Fragebogens, da dieser Fragebogen bereits in einigen Ländern verfügbar war, bei verschiedenen Therapien eingesetzt wurde und so ggf. eine Vergleichbarkeit Ergebnisse möglich war.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	1.290 Teilnehmer (430 pro Arm) nötig, um eine klinisch relevante, relative Risikoreduktion von 25 % bezüglich der Schubrate nach 96 Wochen zwischen den Gruppen nachzuweisen (einseitiges Signifikanzniveau = 2,5 %; Teststärke 90 %).
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte durch einen unabhängigen Anbieter unter Verwendung eines zentralen Interactive Voice Response-Systems (IVRS)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<ul style="list-style-type: none"> Blockrandomisierung (Blockgröße: 6) Stratifizierung nach Studienzentrum
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	<ul style="list-style-type: none"> Randomisierung durch ein IVRS Zuteilung einer Computer-generierten Randomisierungsnummer, die die Zuordnung zu einem Behandlungsarm sowie zu einer eindeutig nummerierten Packung der Studienmedikation regelte.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	<ul style="list-style-type: none"> Zuteilung einer Computer-generierten Randomisierungsnummer Aufnahme der Teilnehmer durch Studienpersonal in den einzelnen Studienzentren
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Verblindet b) Nicht verblindet c) Verblindet: Krankheitsschübe, Behinderungsprogression, MRT-Parameter, EQ-5D-3L Nicht verblindet: Sicherheit CLARITY ist eine doppelblinde Studie. Es wurden zwei unabhängige Ärzte zur Behandlung für die Verlaufskontrollen eingesetzt. Der Studienarzt, verantwortlich für die neurologischen Untersuchungen hatte keine Kenntnis über die Gruppenzuteilung.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Ein behandelnder, nicht verblindeter Arzt dokumentierte die UE.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Placebo- und Cladribin-Tabletten waren von identischem Aussehen und ebenfalls identisch verpackt.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Primäres Zielkriterium</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schubrate nach 96 Wochen Behandlungsdauer <ul style="list-style-type: none"> ○ Analyse anhand eines Poisson-Regressions-Modells <p>Sekundäre und tertiäre Zielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl CU-Läsionen, mittlere Anzahl aktiver T₂-Läsionen und mittlere Anzahl Gadolinium-anreichernder T1-Läsionen, mittlere Veränderung im Volumen von T2-Läsionen, mittlere prozentuale Veränderung im Hirngesamtvolumen, mittlere Anzahl T1-hypointener Läsionen und mittlere Veränderung im Volumen T1-hypointenser Läsionen <ul style="list-style-type: none"> ○ Analyse anhand eines nicht-parametrischen ANCOVA-Modells • Anteil schubfreier Teilnehmer nach 96 Wochen, Anteil Teilnehmer mit Rescue-Therapie, Anteil Teilnehmer ohne aktive T2-Läsionen und Anteil Teilnehmer ohne Gadolinium-anreichernde T1-Läsionen <ul style="list-style-type: none"> ○ Analyse anhand eines logistischen Regressions-Modells • Zeit bis zur ersten bestätigten Behinderungsprogression, Zeit bis zum ersten Schub <ul style="list-style-type: none"> ○ Analyse anhand eines Cox-Proportional Hazard-Modells ○ Darstellung von Kaplan-Meier-Kurven • Quality of life <ul style="list-style-type: none"> ○ Vergleich der Gruppen basierend auf Hochberg`s Step up Multiple Comparison-Prozedur ○ Vergleich der Behandlungseffekte anhand eines ANOVA-Modells; falls anwendbar Imputierung fehlender Post-Baseline-Werte durch LOCF-Methode
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Zur Einschätzung der Robustheit der Studienergebnisse wurden die im Folgenden aufgeführten Sensitivitätsanalysen durchgeführt.</p> <p>a. Baseline Charakteristika</p> <p>Für die Baseline Charakteristika (1) Zeit seit dem ersten Schub, (2) Anzahl hypointenser T1-Läsionen und (3) T2-Läsionsvolumen wurde zwischen den Behandlungsarmen ein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt. In den Sensitivitätsanalysen wurde das Poisson-Modell jeweils für eine</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>dieser Variablen adjustiert. Behandlung, Region, Kovariate und die Interaktion zwischen Behandlung und Kovariate wurden im Modell als feste Variable betrachtet. Die log-transformierte Behandlungsdauer wurde als Offset-Variable einbezogen.</p> <p>b. Anzahl Schübe</p> <p>Die Primäranalyse bestätigter Schübe wurde mittels Poisson-Regression (Effekt durch Behandlung und Region) durchgeführt. Bei der Sensitivitätsanalyse erfolgte keine Imputation und es wurden darüber hinaus jegliche bestätigte Schübe berücksichtigt, unabhängig davon, ob diese vor oder nach einer Rescue-Therapie auftraten.</p> <p>c. Pseudo-Center</p> <p>In einer weiteren Sensitivitätsanalyse wurde die Rate bestätigter Schübe nach 96 Wochen aus einem Poisson-Modell mit Pseudo-Center anstelle von Region als feste Variable ermittelt. Dafür wurden die Studienzentren anhand von einem präspezifizierten Algorithmus in Pseudo-Center gruppiert.</p> <p>d. Überdispersion</p> <p>Durchführung einer Poisson-Regressionsanalyse, um für Überdispersion zu adjustieren.</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	<p>Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die</p> <p>a) randomisiert wurden,</p> <p>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,</p> <p>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</p>	<p>a) n = 1.326 A: n = 433 (3,5 mg/kg Cladribin-Tabletten) B: n = 456 (5,25 mg/kg Cladribin-Tabletten) C: n = 437 (Placebo)</p> <p>b) n = 1.165 A: n = 395 (3,5 mg/kg Cladribin-Tabletten) B: n = 393 (5,25 mg/kg Cladribin-Tabletten) C: n = 377 (Placebo)</p> <p>c) n = 1.326 A: n = 433 (3,5 mg/kg Cladribin-Tabletten) B: n = 456 (5,25 mg/kg Cladribin-Tabletten) C: n = 437 (Placebo)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>A: Cladribin-Tabletten 5,25 mg/kg</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlungsabbruch: n = 50 <ul style="list-style-type: none"> ○ UE: n = 9 ○ Lost to Follow-up: n = 11 ○ Protokollverletzer: n = 4 ○ Tod: n = 1 ○ Krankheitsprogression: n = 4 ○ Andere: n = 21 <p>B: Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlungsabbruch: n = 35 <ul style="list-style-type: none"> ○ UE: n = 5 ○ Lost to Follow-up: n = 8 ○ Protokollverletzer: n = 4 ○ Tod: n = 1 ○ Krankheitsprogression: n = 5 ○ Andere: n = 12 <p>C: Placebo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlungsabbruch: n = 57 <ul style="list-style-type: none"> ○ UE: n = 5 ○ Lost to Follow-up: n = 4 ○ Protokollverletzer: n = 10 ○ Tod: n = 2 ○ Krankheitsprogression: n = 21 ○ Andere: n = 15
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Studienaufnahme: 20.04.2005 – 19.12.2006</p> <p>Studienende: 12.11.2008</p> <p>Nachbeobachtung: Mögliche Aufnahme der Studienteilnehmer in die Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Beendigung der Studie nach Prüfplan.
<p>a: Nach CONSORT 2010.</p> <p>b: Klinisch bestätigter Schub ist definiert als Anstieg um 2 Grad in ≥ 1 Kurzke Funktionellen System (KFS) oder Anstieg um 1 Grad in ≥ 2 KFS (ausgenommen Änderungen in Darm/Blase oder Kognition, ohne Fieber, über ≥ 24 h andauernd, ≥ 30 Tage klinischer Stabilität oder vorangegangene Verbesserung)</p>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

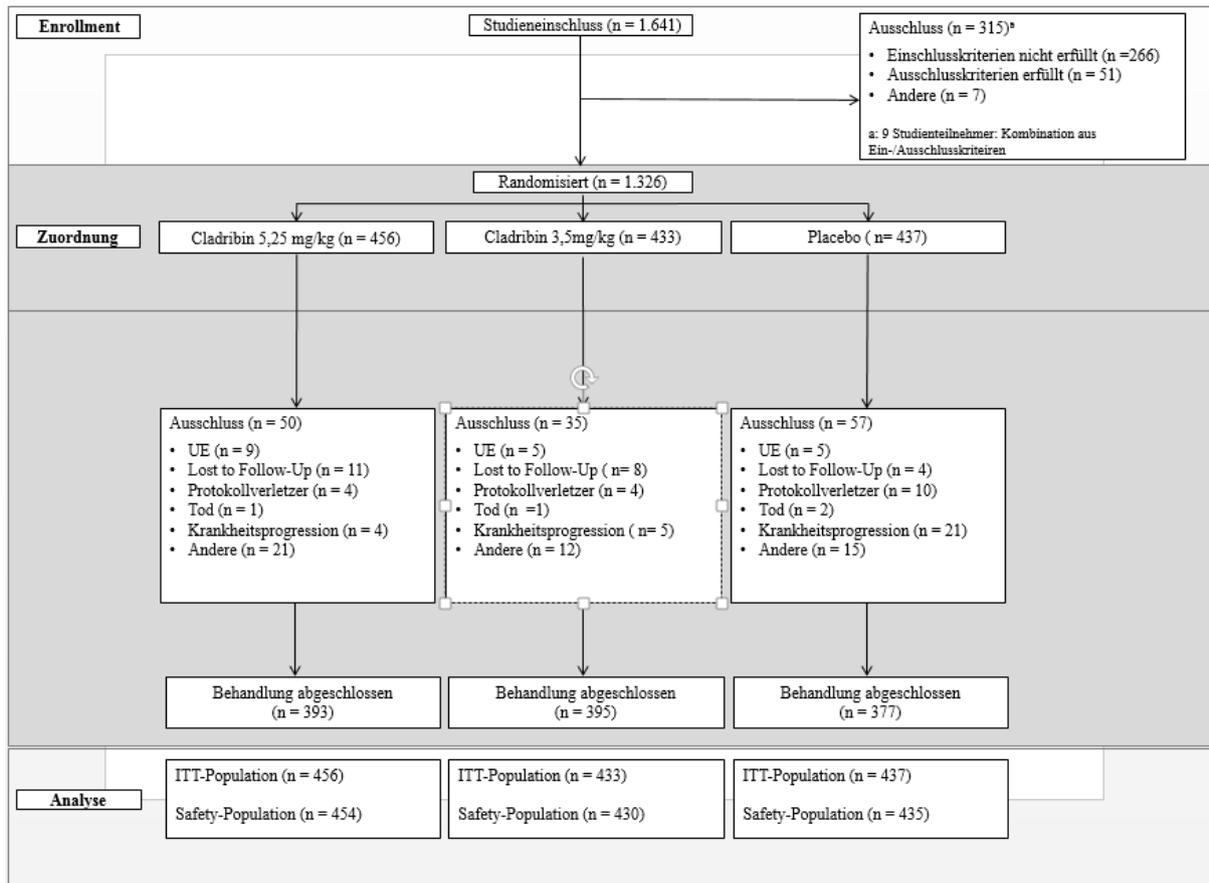


Tabelle 4-66 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Zielsetzung und Fragestellung:</p> <p>Sicherheit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der Sicherheit einer Fortsetzung der Behandlung mit Cladribin-Tabletten in einer festen jährlichen Dosierung bei Teilnehmern, die die CLARITY-Studie beendet hatten • Beurteilung der Sicherheit von Cladribin-Tabletten hinsichtlich der kardialen Repolarisation gemessen als QT-Intervall <p>Weitere Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der langfristigen Wirksamkeit (Rate der Behinderungsprogression gemessen anhand der Änderung des EDSS der Behandlung mit Cladribin-Tabletten vs. Placebo) • Untersuchung der Beziehung zwischen der Behandlung mit Cladribin-Tabletten und <ul style="list-style-type: none"> ○ verschiedener immunologischer Parameter ○ Krankheitsparameter gemessen an MRT-Parametern ○ Klinischen Schübe ○ Behinderungsprogression bei Patienten, die zuvor in die CLARITY-Studie randomisiert wurden • Ermittlung des Nutzens einer Behandlung mit Cladribin-Tabletten auf die Lebensqualität, Gesundheitsökonomische Daten • Untersuchung der Assoziation zwischen der genetischen Variationen, klinischer Wirksamkeit, MRT-Endpunkten und Teilnehmern, die ein unerwünschtes Ereignis erlitten (Toxizität Grad 3/4) • Untersuchung des Effekts von Cladribin-Tabletten auf die Genexpression • Untersuchung der Pharmakokinetik
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Allokation: randomisiert (Randomisierungseinheit: Studienteilnehmer)</p> <p>Verblindung: doppelblind</p> <p>Studienhorizont: 96 Wochen</p> <p>Design: parallel, placebo-kontrolliert</p> <p>Studienorganisation: multizentrisch</p> <p>Phase: III</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Amendment 2 (16. Dezember 2008)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hämatologische Laborparameter innerhalb der Normwerte als Einschlusskriterium, aufgrund neuer Erkenntnisse aus klinischen Studien. Zudem Änderung der Kriterien bezüglich Laborparameter für die Weiterführung der Behandlung • Anpassung der Einschlusskriterien und der Maßnahmen zu Woche 44, um das Risiko für Teilnehmer mit chronischen Infektionskrankheiten (inkl. Tuberkulose) zu reduzieren • Ergänzung einer Anleitung zur Aufnahme von Teilnehmern mit zeitlicher Unterbrechung zwischen Beendigung der CLARITY-Studie und Aufnahme in die Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION, da diese ggf. in dieser Zeit weitere Therapien erhielten • Einführung einer weiteren Visite zur Erhebung von Sicherheitsdaten, für Teilnehmer, die die Studie aufgrund von UE abbrachen oder die Studie mit anhaltenden Sicherheits-/Verträglichkeitsbedenken abschlossen <p>Amendment 3 (28. April 2010)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einführung einer Interimsanalyse und eines 24-wöchigen Supplemental-Safety-Follow-up, für zusätzliche Sicherheitserhebungen vor dem Hintergrund einer möglichen Opel Label Extensions-Phase • Änderung der Definition von EDSS-Progression (Anstieg von mind. 0,5 EDSS-Punkte im Vergleich zu Studienbeginn bei Teilnehmer, mit EDSS \geq 5,0 zu Studienbeginn, um die Definition von Progression zwischen allen laufenden Studien zu harmonisieren
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Randomisierung in die CLARITY-Studie (25643) und mindestens eines der folgenden Kriterien <ul style="list-style-type: none"> ○ Beendigung der Studienbehandlung und aller Studienvisiten über 96 Wochen ○ Wenn Behandlung nicht beendet; Kriterien für Gabe von Rescue-Therapie erfüllt; Abschluss aller Studienvisiten über 96 Wochen ○ Wenn Behandlung nicht beendet; Ablehnung der Rescue-Therapie; Abschluss aller Studienvisiten über 96 Wochen ○ Wenn Behandlung nicht beendet; Kriterien für Rescue-Therapie nicht erfüllt; Abschluss aller Studienvisiten über 96 Wochen

		<ul style="list-style-type: none"> ○ Teilnehmer, die mit einer Verzögerung in die Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION aufgenommen wurden und in der Zeit nach Beendigung der CLARITY-Studie Rebif® oder eine andere krankheitsmodifizierende Therapie erhielten, mussten diese Arzneimittel für mind. drei Monate vor Eintritt in die Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION (Tag 1) absetzen; Für Teilnehmer die in der Zwischenperiode eine nicht-erlaubte Medikation erhielten, war eine Re-Randomisierung nicht möglich, jedoch eine Studienteilnahme mit ausschließlicher Beobachtung der Sicherheit erlaubt • Männer und Frauen zwischen 18 und 65 Jahren • Keine latente oder aktive Tuberkulose • Innerhalb von 28 Tagen vor Beginn der Studienmedikation normale Laborwerte für <ul style="list-style-type: none"> ○ Hämoglobin ○ Leukozytenzahl ○ Absolute Lymphozytenzahl ○ Absolute Anzahl Neutrophiler Granulozyten ○ Thrombozytenzahl • Weibliche Teilnehmer mussten, sofern nicht postmenopausal oder sterilisiert, eine effektive Empfängnisverhütung einsetzen und durften weder schwanger sein noch stillen • Bereitschaft männlicher Teilnehmer eine effektive Verhütungsmethode einzusetzen • Verständnis der Studienvorgaben und Bereitschaft diese einzuhalten • Schriftliche Gabe eines Informed Consent, sowie in den USA Bevollmächtigung gemäß dem Health Insurance Portability and Accountability Act <p>Einschluss in Supplemental Follow-up (SUPF): Es war allen Teilnehmern möglich nach Ende der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION in die SUPF-Phase von 24 Wochen aufgenommen zu werden. In dieser erfolgte eine weitere klinische Beobachtung, die Erhebung von Laborparametern sowie MRT-basierten Parameter, ohne weitere Verabreichung der Prüfintervention. Dazu mussten die Teilnehmer eine Einverständniserklärung abgeben.</p> <p>Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Maligne Erkrankung innerhalb von fünf Jahren vor Screening (ausgenommen vollständige Exzision eines Basalzellkarzinoms der Haut) • Chronische oder klinisch relevante hämatologische Anomalien
--	--	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Inadäquate Leberfunktion • Schwere Erkrankungen, die eine Gabe von Cladribin-Tabletten ausschließen (u. a. kardial, endokrinologisch, hepatologisch, immunologisch (außer MS), metabolisch, nephrologisch, pulmonal, gastrointestinal, dermatologisch, psychisch) • Psychiatrische Erkrankung, die nach Ermessen des Prüfarztes für den Studienteilnehmer ein unzulässiges Sicherheitsrisiko darstellt oder die Compliance mit dem Studienprotokoll beeinträchtigt • Aktive oder chronische Infektion oder jegliche Erkrankung, die das Immunsystem beeinträchtigt (z. B. HIV, HTLV-1, Lyme-Krankheit) • Allergie oder Überempfindlichkeit gegenüber Gadolinium, Cladribin, Interferon-beta oder jeweils zugehöriger Hilfsstoffe • Renale Erkrankung, die die Gabe von Gadolinium ausschließt • Positiver Test auf okkultes Blut im Stuhl • Krampfanfälle in der Anamnese, die mit Arzneimitteln nicht adäquat kontrolliert werden können • Gleichzeitige Aufnahme in eine Studie mit anderem Studienarzneimittel • Jeglicher Grund, der nach Ermessen des Prüfarztes und/oder des Sponsors auf eine Nichteignung des Patienten hindeutet • Behandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie innerhalb drei Monate vor Studienbeginn (zwischen Studienende von CLARITY und Studienbeginn der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION) • Anwendung von Mitoxantron, Gesamtbestrahlung des lymphatischen Gewebes, myelosuppressiver Therapie, Alemtuzumab, Cyclophosphamid, Azathioprin, Methotrexat oder Natalizumab zu jeglichem Zeitpunkt während und nach der CLARITY-Studie • Anwendung von Zytokinen oder Anti-Zytokin-Therapie, intravenösen Immunglobulinen oder Plasmapherese nach Beendigung der CLARITY-Studie • Behandlung mit oralen oder systemischen Kortikosteroiden oder Adrenokortikotropin innerhalb von 28 Tagen vor Studienbeginn
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Gavin Giovannoni, MBBCh, PhD University College London, Institute of Neurology, Queen Square, London, England

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		133 Studienzentren in 33 Ländern: Australien, Belgien, Brasilien, Bulgarien, Dänemark, Deutschland, Estland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Großbritannien, Israel, Italien, Kanada, Kroatien, Lettland, Libanon, Litauen, Marokko, Niederlande, Österreich, Polen, Portugal, Russland, Saudi Arabien, Schweiz, Serbien und Montenegro, Tschechische Republik, Tunesien, Türkei, Ukraine, USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	A: Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg <ul style="list-style-type: none"> • Cladribin-Tabletten körperrgewichtabhängig an 4 oder 5 aufeinanderfolgenden Tagen in der Woche 1 und 5 des jeweiligen Behandlungsjahres (Jahr 1 und 2) B: Placebo <ul style="list-style-type: none"> • Placebo p. o. an 4 oder 5 aufeinanderfolgenden Tagen in den Behandlungswochen 1, 5, 9 und 13 (Jahr 1) und in den Behandlungswochen 1 und 5 (Jahr 2)
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primäres Zielkriterium <ul style="list-style-type: none"> • Sicherheit • Anteil Teilnehmer mit einem unerwünschten Ereignis (UE) vom CTCAE Grad 4 bezüglich folgender hämatologischer oder hepatologischer Parameter: <ul style="list-style-type: none"> ○ Absolute Lymphozytenzahl ○ Hämoglobinwert ○ Leukozytenzahl ○ Absolute Anzahl Neutrophile ○ Thrombozytenzahl ○ Alanintransaminase-Level ○ Aspartattransaminase-Level ○ Bilirubinwert • Anteil Teilnehmer mit unerwünschten Ereignissen Grad 3/4 (hämatologisch oder hepatologisch) • Mittlere Änderung der Lymphozytenzahl, des Hämoglobinwerts, der Leukozytenzahl, der absoluten Anzahl neutrophiler Zellen, der Thrombozytenzahl, des Alanintransaminase-Level, des Aspartattransaminase-Level und des Bilirubinwerts • Jegliche während der Behandlung aufgetretene unerwünschte und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Anteil Patienten, die eine Infektion erleiden, infektionsbedingte UE oder Malignome entwickeln • Zeit bis zum ersten Auftreten einer Grad 3/4 hämatologischen oder hepatischen Toxizität • Mittlere und mediane Zeit bis zur Genesung von hämatologischen und hepatischen Toxizitäten • Mittlere und mediane Zeit bis zum Erreichen des Nadirs der Lymphozytenzahl und bis zur Besserung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Änderung des QT-Intervalls zur Baseline bei Teilnehmern der Pharmakokinetik <p>Sekundäre Zielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl schubfreier Teilnehmer (klinisch bestätigt und nicht bestätigt) • Behinderungsprogression • Zeit bis zur Behinderungsprogression (für 3 Monate, 6 Monate bestätigt) • Zeit bis zur Rescue-Therapie • Jährliche Schubrate (klinisch bestätigt und nicht bestätigt) • Zeit bis zum ersten Schub (klinisch bestätigt und nicht bestätigt) • Zeit bis zum zweiten Schub (klinisch bestätigt und nicht bestätigt) • Anzahl neuer Gd+T1-Läsionen • Anzahl aktiver T2-Läsionen • Anzahl von Combined Unique (CU)-Läsionen, definiert als <ol style="list-style-type: none"> 1.) neue Gd+T1-Läsionen oder 2.) neue oder sich vergrößernde T2-Läsionen oder 3.) beide (ohne Doppelzählung) • Anteil der an Baseline von CLARITY erhobenen Gd+T1-Läsionen, die zu hypointensen T1-Läsionen übergegangen sind • T2-Läsionsvolumen • Änderung des Hirnvolumens • Anteil Teilnehmer ohne neue Gd+T1-Läsionen • Anteil Teilnehmer ohne aktive T2-Läsionen • Anteil Teilnehmer ohne CU-Läsionen • Anzahl neuer hypointenser T1-Läsionen • Mittlere Änderung des Volumens hypointenser T1-Läsionen • Lebensqualität (EQ-5D-3L) • Ressourcennutzen • Immunologische Endpunkte/Pharmakogenetik • Pharmakokinetik <p>Erhebungsmethoden und -zeitpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nebenwirkungen: < 28 Tage vor Randomisierung, Tag 1, Woche 2, Woche 5, Woche 9, Woche 13, Woche 16, Woche 24, Woche 36, Woche 44, Woche 48, Woche 52, Woche 55, Woche 60, Woche 66, Woche 72, Woche 78, Woche 84, Woche 96 • Neurologische Untersuchung (KFS, EDSS): < 28 Tage vor Randomisierung, Tag 1, Woche 13, Woche 24, Woche 36, Woche 48, Woche 60, Woche 72, Woche 84, Woche 96 • MRT: Tag 1, Woche 24, Woche 48, Woche 72, Woche 96 • Lebensqualität & HRU: Tag 1, Woche 24, Woche 48, Woche 72, Woche 96

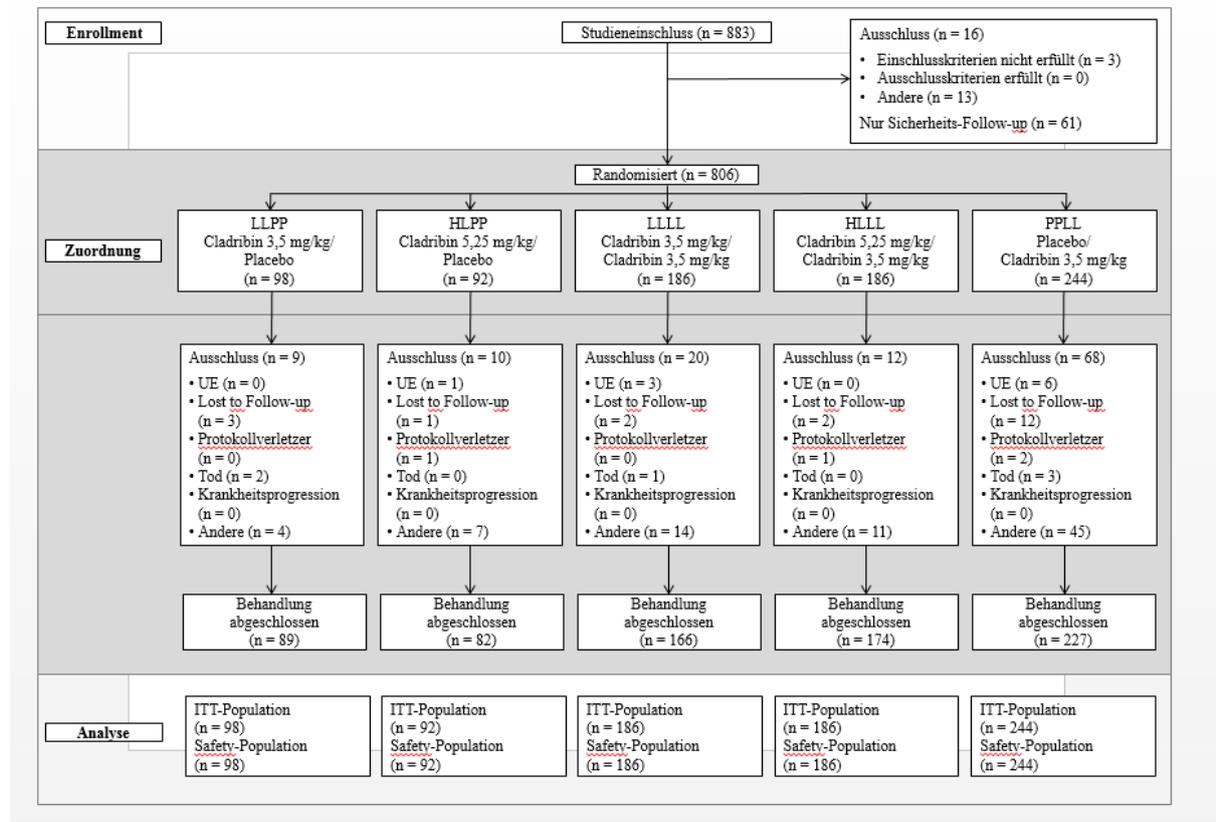
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Amendment 3 <ul style="list-style-type: none"> Gemäß Protokoll Amendment 3 wurden Interimsanalysen zu Sicherheit und Wirksamkeit von Cladribin-Tabletten zu den Wochen 24, 48 und 72 durchgeführt
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es handelt sich um eine Verlängerungsstudie. Die Anzahl der einzuschließenden Studienteilnehmer beschränkte sich auf Teilnehmer, die in die CLARITY-Studie randomisiert wurden. Deswegen wurde keine statistische Fallzahlschätzung vorgenommen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Gemäß Amendment 3 wurden Interimsanalysen zu Sicherheit und Wirksamkeit von Cladribin-Tabletten zu den Wochen 24, 48 und 72 durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte unter Verwendung eines zentralen Interactive Voice Response-Systems (IVRS)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Zuteilung auf insgesamt fünf Gruppen: <ul style="list-style-type: none"> Teilnehmer der Placebo-Gruppe in CLARITY wurden in der Verlängerungsstudie CLARITY Extension mit 3,5 mg/kg Cladribin-Tabletten behandelt Teilnehmer der CLARITY Cladribin-Gruppe mit 3,5 mg/kg wurden jeweils 2:1 zu Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg oder Placebo randomisiert Teilnehmer der CLARITY Cladribin-Gruppe mit 5,25 mg/kg wurden jeweils 2:1 zu Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg oder Placebo randomisiert Stratifizierung nach Behandlungsgruppe in der CLARITY-Studie Ein Teil nicht re-randomisierter CLARITY-Studienteilnehmer (n=61) wurden innerhalb der Verlängerungsphase zur Erhebung der Sicherheit beobachtet.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	<ul style="list-style-type: none"> Randomisierung durch ein IVRS
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	<ul style="list-style-type: none"> Zuteilung einer Computer-generierten Randomisierungsnummer Aufnahme der Teilnehmer durch Studienpersonal in den einzelnen Studienzentren

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>a) Verblindet b) Nicht verblindet c) Verblindet: Krankheitsschübe, Behinderungsprogression, MRT-Parameter, EQ-5D-3L Nicht verblindet: Sicherheit</p> <p>CLARITY ist eine doppelblinde Studie. Es wurden zwei unabhängige Ärzte zur Behandlung für die Verlaufskontrollen eingesetzt. Der Studienarzt, verantwortlich für die neurologischen Untersuchungen hatte keine Kenntnis über die Gruppenzuteilung. Ein behandelnder, nicht verblindeter Arzt dokumentierte die UE.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Placebo- und Cladribin-Tabletten waren von identischem Aussehen und ebenfalls identisch verpackt.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Anteil schubfreier Teilnehmer, Anteil Teilnehmer ohne Läsionen (neue Gd+T1-Läsionen, aktive T2-Läsionen, CU-Läsionen und neue hypointense T1-Läsionen) <ul style="list-style-type: none"> ○ Odds Ratio-Schätzung anhand eines logistischen Regressions-Modells ○ Analyse des Behandlungseffekts anhand eines McNemar-Test • Time to event-Endpunkte <ul style="list-style-type: none"> ○ Analyse anhand eines Cox-Proportional Hazard-Modells • Jährliche Schubrate <ul style="list-style-type: none"> ○ Analyse der Rate Ratio anhand eines Poisson-Regressions-Modells ○ Analyse des Behandlungseffekts anhand eines Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests • Kumulative Anzahl Läsionen (neue Gd+T1-Läsionen, aktive T2-Läsionen, CU-Läsionen und neue hypointense T1-Läsionen) <ul style="list-style-type: none"> ○ Analyse der Rate Ratio anhand negativer Binominalverteilung ○ Analyse des Behandlungseffekts anhand eines Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests • Mittlere Anzahl Läsionen pro Teilnehmer pro Scan (neue Gd+T1-Läsionen, aktive T2-Läsionen, CU-Läsionen und neue hypointense T1-Läsionen), Volumen von T2-Läsionen, Veränderung im Volumen T1-hypointenser Läsionen <ul style="list-style-type: none"> ○ Vergleich der Behandlungseffekte auf kontinuierliche Variablen anhand eines ANOVA-Modells sowie eines Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es wurden keine weiteren Analysen durchgeführt.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) n = 806 A: n = 98 (3,5 mg/kg Cladribin/Placebo) B: n = 92 (5,25 mg/kg Cladribin/Placebo) C: n = 186 (3,5 mg/kg Cladribin/3,5 mg/kg Cladribin) D: n = 186 (5,25 mg/kg Cladribin/ 3,5 mg/kg Cladribin) E: n = 244 (Placebo/ 3,5 mg/kg Cladribin)</p> <p>b) n = 650 A: n = 86 (3,5 mg/kg Cladribin/Placebo) B: n = 82 (5,25 mg/kg Cladribin/Placebo) C: n = 144 (3,5 mg/kg Cladribin/ 3,5 mg/kg Cladribin) D: n = 139 (5,25 mg/kg Cladribin/ 3,5 mg/kg Cladribin) E: n = 199 (Placebo/ 3,5 mg/kg Cladribin)</p> <p>c) n = 806 A: n = 98 (3,5 mg/kg Cladribin/Placebo) B: n = 92 (5,25 mg/kg Cladribin/Placebo) C: n = 186 (3,5 mg/kg Cladribin/3,5 mg/kg Cladribin) D: n = 186 (5,25 mg/kg Cladribin/3,5 mg/kg Cladribin) E: n = 244 (Placebo/3,5 mg/kg Cladribin)</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>A: 3,5 mg/kg Cladribin/Placebo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlungsabbruch: n = 12 <ul style="list-style-type: none"> ○ UE: n = 3 ○ Lost to Follow-up: n = 2 ○ Protokollverletzer: n = 0 ○ Tod: n = 2 ○ Krankheitsprogression; n = 1 ○ Andere: n = 4 <p>B: 5,25 mg/kg Cladribin/Placebo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlungsabbruch: n = 10 <ul style="list-style-type: none"> ○ UE: n = 4 ○ Lost to Follow-up: n = 1 ○ Protokollverletzer: n = 0 ○ Tod: n = 0 ○ Krankheitsprogression: n = 0 ○ Andere: n = 5 <p>C: 3,5 mg/kg Cladribin/3,5 mg/kg Cladribin</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlungsabbruch: n = 42 <ul style="list-style-type: none"> ○ UE: n = 26 ○ Lost to Follow-up: n = 0 ○ Protokollverletzer: n = 0 ○ Tod: n = 1 ○ Krankheitsprogression: n = 0

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Andere: n = 15 <p>D: 5,25 mg/kg Cladribin/3,5 mg/kg Cladribin</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Behandlungsabbruch: n = 47 <ul style="list-style-type: none"> ○ UE: n = 30 ○ Lost to Follow-up: n = 2 ○ Protokollverletzer: n = 0 ○ Tod: n = 0 ○ Krankheitsprogression: n = 1 ○ Andere: n = 14 <p>E: Placebo/ 3,5 mg/kg Cladribin</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Behandlungsabbruch: n = 45 <ul style="list-style-type: none"> ○ UE: n = 26 ○ Lost to Follow-up: n = 4 ○ Protokollverletzer: n = 0 ○ Tod: n = 0 ○ Krankheitsprogression: n = 0 ○ Andere: n = 15
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Studienaufnahme: 18. Februar 2008 – 03. Juli 2009</p> <p>Studienende: 08. Dezember 2011</p> <p>Nachbeobachtung: Möglichkeit für alle Teilnehmer zur Teilnahme an einer weiteren 24-wöchigen Nachbeobachtungsphase (SUPF)</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Beendigung der Studie nach Prüfplan.
a: Nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-67 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CLARITY

Studie: CLARITY

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll CLARITY (66)	A
Studienbericht CLARITY (46)	B
Studienregister clincialtrials.gov: NCT00213135 (47)	C
ICTRP: NCT00213135 (51)	D
clinicaltrialsregister.eu: EudraCT2004-005148-28 (50)	E
Klinische Prüfungen PharmNet.Bund: EudraCT 2004-005148-28 (52)	F

Publikation Giovannoni et al., 2010 (48)	G
Publikation Giovannoni et al., 2011 (57)	H
Publikation Ali et al., 2012 (49)	I
Publikation Comi et al., 2013 (58)	J
Post-hoc-Analysen (11)	K

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A-J

Bei der CLARITY-Studie handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, dreiarmlige, placebo-kontrollierte Phase III-Studie (3,5 mg/kg Cladribin-Tabletten vs. 5,25 mg/kg Cladribin-Tabletten vs. Placebo) zur Untersuchung von Cladribin-Tabletten bei Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS).

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, G

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, G

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, G, H, I, J

Aus den Angaben geht hervor, dass die Gruppenzuteilung verdeckt und zentralisiert mit Hilfe eines IVR-Systems erfolgte. Der Studienteilnehmer erhielt keine Information zur Gruppenzuteilung.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, G, H, I, J

Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt und zentralisiert mit Hilfe eines IVR-Systems. Um Rückschlüsse z. B. aus dem Krankheitsverlauf auf die Gruppenzuteilung zu vermeiden, erfolgten Behandlung und Diagnosestellung von dem behandelnden Arzt, während die Verlaufskontrollen von einem unabhängigen zweiten Studienarzt verblindet vorgenommen wurden. Das behandelnde Pflegepersonal in den Studienzentren sowie den jeweiligen neuroradiologischen Zentrum, erhielt keine Information zur Gruppenzuteilung.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A-J

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der CLARITY-Studie handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, dreiarmlige, placebo-kontrollierte Phase III-Studie zur Untersuchung von Cladribin-Tabletten bei Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS).

Die Randomisierung der Teilnehmer erfolgte computergestützt durch ein Interactive Voice Response-System. Sowohl Studienteilnehmer als auch das behandelnde Personal waren verblindet. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es wurden auf Studienebene keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte identifiziert. Unter Berücksichtigung der vorangegangenen Punkte A.1-A.5 ist das Verzerrungspotenzial der CLARITY-Studie somit als niedrig anzusehen.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt: Krankheitsschübe****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A, B

CLARITY ist eine doppelblinde, randomisierte, placebo-kontrollierte Phase III-Studie. Es wurden zwei unabhängige Ärzte zur Behandlung und Diagnosestellung bzw. für die Verlaufskontrollen eingesetzt. Der Studienarzt, verantwortlich für die neurologischen Untersuchungen, war verblindet, d. h. er hatte keine Kenntnis über die Gruppenzuteilung. Ein weiterer behandelnder Arzt war für die Dokumentation der unerwünschten Ereignisse zuständig und besaß Kenntnis über die Gruppenzuteilung. Bei Auftreten eines Schubes wurde die neurologische Untersuchung zur Bewertung des Krankheitsschubes von dem verblindeten Studienarzt durchgeführt und dokumentiert.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A-K

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A-K

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der doppelblinden, randomisierten, placebo-kontrollierten CLARITY-Studie wird auf Studienebene insgesamt als niedrig bewertet. Aus den Angaben geht hervor, dass eine verblindete Erhebung des Endpunktes erfolgte. Sonstige endpunktspezifische oder endpunktübergreifende verzerrende Aspekte wurden nicht identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Krankheitsschübe wird als niedrig bewertet.

Endpunkt: Behinderungsprogression**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A, B

Bei CLARITY handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, placebo-kontrollierte Phase III-Studie. Das behandelnde Pflegepersonal, der Studienarzt und die Studienteilnehmer besaßen keine Kenntnis über die Gruppenzuteilung. Die Erhebung des Endpunkts Behinderungsprogression erfolgte durch den verblindeten Studienarzt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A-K

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A-K

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der doppelblinden, randomisierten CLARITY-Studie wird auf Studienebene insgesamt als niedrig bewertet. Aus den Angaben geht hervor, dass eine verblindete Erhebung des Endpunktes erfolgte. Sonstige endpunktspezifische oder endpunktübergreifende verzerrende Aspekte wurden nicht identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Behinderungsprogression wird als niedrig bewertet.

Endpunkt: MRT-Parameter**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A, B

Die Erhebung und Auswertung der MRT-Parameter erfolgte zentralisiert durch ein verblindetes Zentrum.**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A-K**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A-K

Aus den Angaben ergaben sich keine Hinweise auf eine ereignisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der doppelblinden, randomisierten, placebo-kontrollierten CLARITY-Studie wird auf Studienebene insgesamt als niedrig bewertet. Aus den Angaben geht hervor, dass eine verblindete Erhebung des Endpunktes erfolgte. Sonstige endpunktspezifische oder endpunktübergreifende verzerrende Aspekte wurden nicht identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts MRT-Parameter wird als niedrig bewertet.

Endpunkt: Symptomatik (EQ-5D-3L VAS)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A, B

CLARITY ist eine doppelblinde, randomisierte, placebo-kontrollierte Phase III-Studie. Weder das behandelnde Personal noch die Studienteilnehmer wurden über die Gruppenzuteilung informiert. Die Einschätzung der Symptomatik (EQ-5D-3L VAS) erfolgte durch die verblindeten Teilnehmer selbst.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A-K**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A-K

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Rücklaufquote für die nicht-vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS zur Woche 96 lag bei 60,6 % im Cladribin-Tabletten-Arm und bei 41,9 % im Placebo-Arm.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der doppelblinden, randomisierten, placebo-kontrollierten CLARITY-Studie wird auf Studienebene insgesamt als niedrig bewertet. Die Einschätzung der Symptomatik (EQ-5D-3L VAS) erfolgte durch die verblindeten Teilnehmer selbst. Da die Rücklaufquote für die nicht-vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS zur Woche 96 bei 60,6 % im Cladribin-Tabletten-Arm und bei 41,9 % im Placebo-Arm lag, kann eine Verzerrung der Ergebnisse des Endpunkts Symptomatik (EQ-5D-3L VAS) nicht ausgeschlossen werden.

Endpunkt: Lebensqualität mittels EQ-5D-3L**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A, B

CLARITY ist eine doppelblinde, randomisierte, placebo-kontrollierte Phase III-Studie. Weder das behandelnde Personal noch die Studienteilnehmer wurden über die Gruppenzuteilung informiert. Die Einschätzung der Lebensqualität mittels EQ-5D-3L erfolgte durch die verblindeten Teilnehmer selbst.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A-K

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A-K

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Rücklaufquote für die nicht-vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS zur Woche 96 lag bei 60,6 % im Cladribin-Tabletten-Arm und bei 41,9 % im Placebo-Arm.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der doppelblinden, randomisierten, placebo-kontrollierten CLARITY-Studie wird auf Studienebene insgesamt als niedrig bewertet. Die Einschätzung der Lebensqualität erfolgte durch die verblindeten Teilnehmer selbst. Da die Rücklaufquote für die nicht-vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS zur Woche 96 bei 60,6 % im Cladribin-Tabletten-Arm und bei 41,9 % im Placebo-Arm lag, kann eine Verzerrung der Ergebnisse des Endpunkts EQ-5D-3L nicht ausgeschlossen werden.

Endpunkt: Sicherheit**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A, B

Der behandelnde Arzt, der für die Dokumentation der unerwünschten Ereignisse sowie die Laborparameter zuständig war, besaß Kenntnis über die Gruppenzuteilung. Der Studienarzt, verantwortlich für die neurologischen Untersuchungen, war verblindet, d. h. er hatte keine Kenntnis über die Gruppenzuteilung. Da die Wirkung von Cladribin-Tabletten mit einer Reduktion der Lymphozytenzahl und/oder deutlichen Veränderungen in weiteren hämatologischen Parametern assoziiert ist, können aus den Laborwerten Rückschlüsse zur Gruppenzugehörigkeit geschlossen werden. Aus diesem Grund hatte der für die neurologischen Untersuchungen verantwortliche Studienarzt keinen Zugang zu Laborergebnissen der Studienteilnehmer.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A-K

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der doppelblinden, randomisierten, placebo-kontrollierten CLARITY-Studie wird auf Studienebene insgesamt als niedrig bewertet. Unerwünschte Ereignisse wurden von den verblindeten Studienteilnehmern berichtet und anhand der standardisierten medizinischen Terminologie dokumentiert. Sonstige endpunktspezifische oder endpunktübergreifende verzerrende Aspekte wurden nicht identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Sicherheit wird als niedrig bewertet.

Tabelle 4-68 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CLARITY EXTENSION

Studie: Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll CLARITY EXTENSION (67)	A
Studienbericht CLARITY EXTENSION (60)	B
Studienregister clinicaltrials.gov: NCT00641537 (53)	C
ICTRP: EUCTR2007-000381-20-FI (55)	D
clinicaltrialsregister.eu: EudraCT 2007-000381-20 (54)	E
Klinische Prüfungen PharmNet.Bund: EudraCT 2007-000381-20 (56)	F
Post-hoc-Analysen (11)	G

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A-J

Bei der CLARITY EXTENSION-Studie handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, placebo-kontrollierte Verlängerungsstudie der CLARITY-Studie zur Untersuchung von Cladribin-Tabletten bei Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS).

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

Aus den Angaben geht hervor, dass die Gruppenzuteilung verdeckt und zentralisiert mit Hilfe eines IVR-Systems erfolgte. Der Studienteilnehmer erhielt keine Information zur Gruppenzuteilung.

Behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt und zentralisiert mit Hilfe eines IVR-Systems. Um Rückschlüsse z. B. aus dem Krankheitsverlauf auf die Gruppenzuteilung zu vermeiden, erfolgten Behandlung und Diagnosestellung von dem behandelnden Arzt, während die Verlaufskontrollen von einem unabhängigen zweiten Studienarzt verblindet vorgenommen wurden. Das behandelnde Pflegepersonal in den Studienzentren sowie den jeweiligen neuroradiologischen Zentrum, erhielt keine Information zur Gruppenzuteilung.

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A-G

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der CLARITY EXTENSION-Studie handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, placebo-kontrollierte Verlängerungsstudie der CLARITY-Studie zur Untersuchung von Cladribin-Tabletten bei Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS). Die Randomisierung der Teilnehmer erfolgte computergestützt durch ein Interactive Voice Response-System. Sowohl Studienteilnehmer als auch das behandelnde Personal waren verblindet. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es wurden auf Studienebene keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte identifiziert. Unter Berücksichtigung der vorangegangenen Punkte A.1-A.5 ist das Verzerrungspotenzial der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION somit als niedrig anzusehen.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt: Krankheitsschübe****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A, B

CLARITY EXTENSION ist eine doppelblinde, randomisierte, placebo-kontrollierte Verlängerungsstudie der CLARITY-Studie. Es wurden zwei unabhängige Ärzte zur Behandlung und Diagnosestellung bzw. für die Verlaufskontrollen eingesetzt. Der Studienarzt, verantwortlich für die neurologischen Untersuchungen, war verblindet, d. h. er hatte keine Kenntnis über die Gruppenzuteilung. Ein weiterer behandelnder Arzt war für die Dokumentation der unerwünschten Ereignisse zuständig und besaß Kenntnis über die Gruppenzuteilung. Bei Auftreten eines Schubes wurde die neurologische Untersuchung zur Bewertung des Krankheitsschubes von dem verblindeten Studienarzt durchgeführt und dokumentiert.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A-G

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A-G

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der doppelblinden, randomisierten, placebo-kontrollierten Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION wird auf Studienebene insgesamt als niedrig bewertet. Aus den Angaben geht hervor, dass eine verblindete Erhebung des Endpunktes erfolgte. Sonstige endpunktspezifische oder endpunktübergreifende verzerrende Aspekte wurden nicht identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Krankheitsschübe wird als niedrig bewertet.

Endpunkt: Behinderungsprogression**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A, B

CLARITY EXTENSION ist eine doppelblinde, randomisierte, placebo-kontrollierte Verlängerungsstudie der CLARITY-Studie. Das behandelnde Pflegepersonal, der Prüfarzt und die Studienteilnehmer besaßen keine Kenntnis über die Gruppenzuteilung. Die Erhebung des Endpunkts Behinderungsprogression erfolgte durch den verblindeten Studienarzt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A-G

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A-G

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der doppelblinden, randomisierten Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION wird auf Studienebene insgesamt als niedrig bewertet. Aus den Angaben geht hervor, dass eine verblindete Erhebung des Endpunktes erfolgte. Sonstige endpunktspezifische oder endpunktübergreifende verzerrende Aspekte wurden nicht identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Behinderungsprogression wird als niedrig bewertet.

Endpunkt: MRT-Parameter**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A, B

Die Erhebung und Auswertung der MRT-Parameter erfolgte zentralisiert durch ein verblindetes Zentrum.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A-G

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A-G

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der doppelblinden, randomisierten, placebo-kontrollierten CLARITY-EXTENSION-Studie wird auf Studienebene insgesamt als niedrig bewertet. Aus den Angaben geht hervor, dass eine verblindete Erhebung des Endpunktes erfolgte. Sonstige endpunktspezifische oder endpunktübergreifende verzerrende Aspekte wurden nicht identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts MRT-Parameter wird als niedrig bewertet.

Endpunkt: Symptomatik EQ-5D-3L VAS

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A, B

CLARITY EXTENSION ist eine doppelblinde, randomisierte, placebo-kontrollierte Verlängerungsstudie der CLARITY-Studie. Weder das behandelnde Personal noch die Studienteilnehmer wurden über die Gruppenzuteilung informiert. Die Einschätzung der Symptomatik (EQ-5D-3L VAS) erfolgte durch die verblindeten Teilnehmer selbst.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A-G

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A-G

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der doppelblinden, randomisierten, placebo-kontrollierten Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION wird auf Studienebene insgesamt als niedrig bewertet. Die Einschätzung der Symptomatik (EQ-5D-3L VAS) erfolgte durch die verblindeten Teilnehmer selbst. Sonstige endpunktspezifische oder endpunktübergreifende verzerrende Aspekte wurden nicht identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Symptomatik (EQ-5D-3L VAS) wird als niedrig bewertet.

Endpunkt: Lebensqualität mittels EQ-5D-3L

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A, B

CLARITY EXTENSION ist eine doppelblinde, randomisierte, placebo-kontrollierte Verlängerungsstudie der CLARITY-Studie. Weder das behandelnde Personal noch die Studienteilnehmer wurden über die Gruppenzuteilung informiert. Die Einschätzung der Lebensqualität mittels EQ-5D-3L erfolgte durch die verblindeten Teilnehmer selbst.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A-G

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A-G

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hochBegründung für die Einstufung:

Die Einschätzung der Lebensqualität mittels EQ-5D-3L erfolgte durch die verblindeten Teilnehmer selbst. Das Verzerrungspotenzial der doppelblinden, randomisierten, placebo-kontrollierten Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION wird auf Studienebene insgesamt als niedrig bewertet. Die Einschätzung der Lebensqualität erfolgte durch die verblindeten Teilnehmer selbst. Sonstige endpunktspezifische oder endpunktübergreifende verzerrende Aspekte wurden nicht identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts EQ-5D-3L wird als niedrig bewertet.

Endpunkt: Sicherheit**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A, B

Der behandelnde Arzt, der für die Dokumentation der unerwünschten Ereignisse sowie die Laborparameter zuständig war, besaß Kenntnis über die Gruppenzuteilung. Der Studienarzt, verantwortlich für die neurologischen Untersuchungen, war verblindet, d. h. er hatte keine Kenntnis über die Gruppenzuteilung. Da der Wirkmechanismus von Cladribin-Tabletten mit einer Reduktion der Lymphozytenzahl und/oder deutlichen Veränderungen in weiteren hämatologischen Parametern assoziiert ist, können aus den Laborwerten Rückschlüsse zur Gruppenzugehörigkeit geschlossen werden. Aus diesem Grund hatte der für die neurologischen Untersuchungen verantwortliche Studienarzt keinen Zugang zu Laborergebnissen der Studienteilnehmer.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A-G

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der doppelblinden, randomisierten, placebo-kontrollierten Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION wird auf Studienebene insgesamt als niedrig bewertet. Unerwünschte Ereignisse wurden von den verblindeten Studienteilnehmern berichtet und anhand der standardisierten medizinischen Terminologie dokumentiert. Sonstige endpunktspezifische oder endpunktübergreifende verzerrende Aspekte wurden nicht identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Sicherheit wird als niedrig bewertet.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
