

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Cladribin-Tabletten (MAVENCLAD®)

Merck Serono GmbH

Modul 4B

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

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 28.11.2017

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	10
Abkürzungsverzeichnis	12
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	16
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	17
4.2 Methodik.....	35
4.2.1 Fragestellung.....	35
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	38
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	42
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	42
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	42
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	44
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	45
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	46
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	47
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	47
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	48
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	61
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	62
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	64
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	66
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	71
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	71
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	73
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	77
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	79
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	90
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	91
4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT.....	92
4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT.....	93
4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT.....	93
4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT.....	123
4.3.1.3.1.4 Sicherheit – RCT.....	130
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	144

4.3.1.3.2.1	Subgruppenanalysen	145
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	154
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	162
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	162
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	162
4.3.2.1.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	162
4.3.2.1.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	165
4.3.2.1.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	171
4.3.2.1.1.4	Resultierender Studienpool: Studien für den indirekten Vergleich	172
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	174
4.3.2.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	174
4.3.2.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	187
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	189
4.3.2.1.3.1	Jährliche Schubrate – indirekte Vergleiche aus RCT	190
4.3.2.1.3.2	Behinderungsprogression (über 3 Monate bestätigt) – indirekte Vergleiche aus RCT.....	196
4.3.2.1.3.3	Behinderungsprogression (über 6 Monate bestätigt) – indirekte Vergleiche aus RCT.....	203
4.3.2.1.3.4	Neue oder neu vergrößerte T2-Läsionen – indirekte Vergleiche aus RCT	210
4.3.2.1.3.5	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	215
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	226
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	226
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	226
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	227
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	227
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	228
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	228
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	228
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	229
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	229
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	229
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	230
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	230
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	233
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	233
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	235
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	248
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	249
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	249

4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	249
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	249
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	250
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	251
4.7	Referenzliste.....	253
Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		260
Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		281
Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)		288
Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....		298
Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		378
Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		426

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ausmaß des medizinischen Nutzens auf Endpunktebene.....	21
Tabelle 4-2: Zusammenfassende Bewertung über das Ausmaß des Zusatznutzens aus dem indirekten Vergleich zwischen Cladribin-Tabletten und Fingolimod.....	30
Tabelle 4-3: Einschlusskriterien für die Selektion von RCT für die Nutzenbewertung	40
Tabelle 4-4: Einschlusskriterien für die Selektion von RCT für den adjustierten indirekten Vergleich mit Alemtuzumab, Fingolimod oder Natalizumab.....	41
Tabelle 4-5: Expanded Disability Status Scale nach Kurtzke.....	54
Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	72
Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	73
Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS (I).....	84
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS (II).....	85
Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	91
Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	92
Tabelle 4-16: Operationalisierung von Krankheitsschüben	93
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Krankheitsschübe in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	94
Tabelle 4-18: Ergebnisse für den Endpunkt Jährliche Schubrate aus RCT bei vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS mit dem zu bewertenden Arzneimittel	95
Tabelle 4-19: Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Jährliche Schubrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS.....	96
Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt Anzahl Teilnehmer mit bestätigtem Schub aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS.....	98

Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt Rescue-Therapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS	101
Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt schubbedingte Hospitalisierungsrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS.....	103
Tabelle 4-23: Operationalisierung von Behinderungsprogression.....	104
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Behinderungsprogression in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	106
Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt Behinderungsprogression mittels EDSS (über 3 Monate bestätigt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS.....	107
Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt Behinderungsprogression mittels EDSS (über 6 Monate bestätigt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS.....	108
Tabelle 4-27: Operationalisierung von MRT-Parameter bei vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS.....	112
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt MRT-Parameter in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	113
Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt Gd+T1-Läsionen (Teilnehmer mit neuen Gd+ T1-Läsionen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS.....	114
Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt Gd+T1-Läsionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS	114
Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt hypointense T1-Läsionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS.....	115
Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt aktive T2-Läsionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS	116
Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt CU-Läsionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS	117
Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt Hirnatrophie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS	118
Tabelle 4-35: Operationalisierung von Symptomatik (EQ-5D-3L VAS)	119
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Symptomatik (EQ-5D-3L VAS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	120
Tabelle 4-37: Compliance für den Endpunkt EQ-5D-3L (VAS und Einzeldimensionen/Summenscore) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS	121
Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik gemessen an der mittleren Veränderung der Visuellen Analogskala gemessen zu Baseline (EQ-5D-3L VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS.....	121
Tabelle 4-39: Operationalisierung von Lebensqualität anhand von EQ-5D-3L	123

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EQ-5D-3L in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	124
Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt klinisch relevante Änderung in der Lebensqualität (EQ-5D-3L – Summenscore) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS	125
Tabelle 4-42: 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 vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS....	127
Tabelle 4-43: Operationalisierung von Sicherheit	130
Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Sicherheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	131
Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit - Übersicht über unerwünschte Ereignisse - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS.....	132
Tabelle 4-46: 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 vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS.....	134
Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS.....	139
Tabelle 4-48: Ergebnisse der Interaktionstests zur Subgruppenanalyse bei vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS.....	145
Tabelle 4-49: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen bei vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS – Jährliche Schubrate	148
Tabelle 4-50: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen bei vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS – Anteil Teilnehmer mit bestätigtem Schub	149
Tabelle 4-51: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen bei vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS – Anzahl Teilnehmer mit Behinderungsprogression (über 3 Monate bestätigt), Utility Index Score und Sicherheit	150
Tabelle 4-52: Zusammenfassung der Ergebnisse.....	154
Tabelle 4-53: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	163
Tabelle 4-54: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	165
Tabelle 4-55: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Studien für den adjustierten indirekten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel	171
Tabelle 4-56: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	173
Tabelle 4-57: Studienpool – RCT für den adjustierten indirekten Vergleich gegenüber Cladribin.....	173

Tabelle 4-58: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	175
Tabelle 4-59: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	177
Tabelle 4-60: Charakterisierung der Studienpopulationen aus Studien für den indirekten Vergleich	178
Tabelle 4-61: Charakterisierung der Studienpopulationen vorbehandelter RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität für den adjustierten indirekten Vergleich zwischen Fingolimod und Cladribin-Tabletten.....	184
Tabelle 4-62: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Studien für den indirekten Vergleich	188
Tabelle 4-63: Matrix der Endpunkte nach den eingeschlossenen Publikationen für indirekte Vergleiche	189
Tabelle 4-64: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogen wurden (Endpunkt Jährliche Schubrate) ...	190
Tabelle 4-65: Operationalisierung für den Endpunkt „Jährliche Schubrate“ aus RCT für indirekte Vergleiche	191
Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Jährliche Schubrate“ in RCT für indirekte Vergleiche.....	193
Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt „Jährliche Schubrate“ aus RCT für indirekte Vergleiche	194
Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt „Jährliche Schubrate“ aus indirekten Vergleichen	196
Tabelle 4-69: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogen wurden für „Behinderungsprogression (über 3 Monate bestätigt)“.....	197
Tabelle 4-70: Operationalisierung von „Behinderungsprogression (über 3 Monate bestätigt)“.....	197
Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Behinderungsprogression (über 3 Monate bestätigt)“ in RCT für indirekte Vergleiche.....	199
Tabelle 4-72: Ergebnisse für „Behinderungsprogression (über 3 Monate bestätigt)“ aus RCT für indirekte Vergleiche.....	200
Tabelle 4-73: Ergebnisse für „Behinderungsprogression (über 3 Monate bestätigt)“ aus indirekten Vergleichen	202
Tabelle 4-74: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogen wurden (Behinderungsprogression (über 6 Monate bestätigt))	203
Tabelle 4-75: Operationalisierung von " Behinderungsprogression (über 6 Monate bestätigt)“	204
Tabelle 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Behinderungsprogression (über 6 Monate bestätigt)“ in RCT für indirekte Vergleiche.....	206

Tabelle 4-77: Ergebnisse für „Behinderungsprogression (über 6 Monate bestätigt) aus RCT“ für indirekte Vergleiche	207
Tabelle 4-78: Ergebnisse für „Behinderungsprogression (über 6 Monate bestätigt)“ aus indirekten Vergleichen	209
Tabelle 4-79: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogen wurden (Neue oder neu vergrößerte T2-Läsionen)	211
Tabelle 4-80: Operationalisierung von „Neue oder neu vergrößerte T2-Läsionen“	211
Tabelle 4-81: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Neue oder neu vergrößerte T2-Läsionen“ in RCT für indirekte Vergleiche	212
Tabelle 4-82: Ergebnisse für „Neue oder neu vergrößerte T2-Läsionen“ aus RCT für indirekte Vergleiche	213
Tabelle 4-83: Ergebnisse für „Neue oder neu vergrößerte T2-Läsionen“ aus indirekten Vergleichen	215
Tabelle 4-84: Verfügbare Quellen für Subgruppenanalysen im Rahmen indirekter Vergleiche	215
Tabelle 4-85: Patientenzahlen der nach Vorbehandlung stratifizierten Subgruppen in den verfügbaren Quellen für indirekte Vergleiche	217
Tabelle 4-86: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Jährliche Schubrate“ aus RCT für indirekte Vergleiche	218
Tabelle 4-87: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Jährliche Schubrate“ aus indirekten Vergleichen	219
Tabelle 4-88: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Behinderungsprogression“ (über 3 Monate bestätigt) aus RCT für indirekte Vergleiche	221
Tabelle 4-89: Subgruppenanalysen nach Vorbehandlung für „Behinderungsprogression (über 3 Monate bestätigt)“ aus indirekten Vergleichen	223
Tabelle 4-90: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Behinderungsprogression (über 6 Monate bestätigt)“ aus RCT für indirekte Vergleiche	225
Tabelle 4-91: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	227
Tabelle 4-92: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	227
Tabelle 4-93: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	228
Tabelle 4-94: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen	229
Tabelle 4-95: Bewertung des Zusatznutzens auf Basis des adjustierten indirekten Vergleichs zwischen Cladribin-Tabletten und Fingolimod	230
Tabelle 4-96: Ausmaß des medizinischen Nutzens auf Endpunktebene	236
Tabelle 4-97: Bewertung des Zusatznutzens auf Basis des indirekten Vergleichs zwischen Cladribin-Tabletten und Fingolimod	246
Tabelle 4-98: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	249

Tabelle 4-99: Liste der eingeschlossenen Studien	251
Tabelle 4-100: Suche nach Registereinträgen zu placebo-kontrollierten Studien mit Alemtuzumab für den indirekten Vergleich	284
Tabelle 4-101: Suche nach Registereinträgen zu placebo-kontrollierten Studien mit Fingolimod für den indirekten Vergleich	285
Tabelle 4-102: Suche nach Registereinträgen zu placebo-kontrollierten Studien mit Natalizumab für den indirekten Vergleich	286
Tabelle 4-103: Liste der Ausschlussgründe der im Volltext gesichteten placebo-kontrollierten Studien mit Alemtuzumab	294
Tabelle 4-104: Liste der Ausschlussgründe der im Volltext gesichteten placebo-kontrollierten Studien mit Fingolimod	294
Tabelle 4-105: Liste der Ausschlussgründe der im Volltext gesichteten placebo-kontrollierten Studien mit Natalizumab	296
Tabelle 4-106: Definition der Ausschlusskriterien für die bibliografische Recherche	297
Tabelle 4-107: Liste der ausgeschlossenen Studienregistereinträge zu placebo-kontrollierten Studien mit Alemtuzumab für den indirekten Vergleich	335
Tabelle 4-108: Liste der ausgeschlossenen Studienregistereinträge zu placebo-kontrollierten Studien mit Fingolimod für den indirekten Vergleich	341
Tabelle 4-109: Liste der ausgeschlossenen Studienregistereinträge zu placebo-kontrollierten Studien mit Natalizumab für den indirekten Vergleich	360
Tabelle 4-110: Definition der Ausschlusskriterien für die Suche in Studienregistern	377
Tabelle 4-111 (Anhang): Studiendesign und -methodik für CLARITY-Studie	378
Tabelle 4-112 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION	389
Tabelle 4-113 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie FREEDOMS	400
Tabelle 4-114 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie FREEDOMS II	413
Tabelle 4-115 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CLARITY	426
Tabelle 4-116 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION	436
Tabelle 4-117 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie FREEDOMS	445
Tabelle 4-118 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie FREEDOMS II	452

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	75
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
Abbildung 4-3: Charakterisierung der Interventionen pro Jahr der Studien CLARITY und der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION	83
Abbildung 4-4: Flussdiagramm der vorbehandelten Teilnehmer mit hochaktiver RRMS (CLARITY)	88
Abbildung 4-5: Flussdiagramm der vorbehandelten Teilnehmer mit hochaktiver RRMS (Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION)	89
Abbildung 4-6: Zeit bis zum ersten bestätigten Schub bei vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS (CLARITY)	99
Abbildung 4-7: Zeit bis zum ersten bestätigten Schub bei vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS (Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION)	100
Abbildung 4-8: Zeit bis zur ersten Rescue-Therapie(war erst nach Woche 24 erlaubt) bei vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS (CLARITY)	102
Abbildung 4-9: Zeit bis zur ersten Rescue-Therapie bei vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS (Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION)	102
Abbildung 4-10: Zeit bis zur Behinderungsprogression, über 3 Monate bestätigt bei vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS (CLARITY)	109
Abbildung 4-11: Zeit bis zur Behinderungsprogression, über 3 Monate bestätigt bei vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS (Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION)	109
Abbildung 4-12: Zeit bis zur Behinderungsprogression, über 6 Monate bestätigt bei vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS (CLARITY)	110
Abbildung 4-13: Zeit bis zur Behinderungsprogression, über 6 Monate bestätigt bei vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS (Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION)	110
Abbildung 4-14: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	166
Abbildung 4-15: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche	167
Abbildung 4-16: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Alemtuzumab vs. Placebo.....	168
Abbildung 4-17: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Fingolimod vs. Placebo.....	169
Abbildung 4-18: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Natalizumab vs. Placebo	170

Abbildung 4-19: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs zwischen Cladribin-Tabletten und Fingolimod für „Jährliche Schubrate“	191
Abbildung 4-20: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs zwischen Cladribin-Tabletten und Fingolimod für „Behinderungsprogression (über 3 Monate bestätigt)“	197
Abbildung 4-21: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs zwischen Cladribin-Tabletten und Fingolimod für „Behinderungsprogression (über 6 Monate bestätigt)“	204
Abbildung 4-22: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs zwischen Cladribin-Tabletten und Fingolimod für „Neue oder neu vergrößerte T2-Läsionen“	211

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 Immundefizienz-Virus

Abkürzung	Bedeutung
HLLL	High-Low-Low-Low
HLPP	High-Low-Placebo-Placebo
HR	Hazard Ratio
HRU	Health Resource Utilization
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	Kurzke Funktionelles Systems
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

Abkürzung	Bedeutung
UE	Unerwünschtes Ereignis
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 (RMS) 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 4B adressierten Anwendungsgebiets B sind vorbehandelte erwachsene Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose. Ziel des vorliegenden Modul 4B ist die Bestimmung des medizinischen Nutzens sowie des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Cladribin-Tabletten. Als Nutzendimensionen wurden Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie Sicherheit berücksichtigt. Die Darstellung erfolgt auf der Grundlage der randomisierten kontrollierten Zulassungsstudien (CLARITY und der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION).

Ergänzend wurden RCTs identifiziert, welche eine vergleichende Beurteilung des medizinischen Nutzens bzw. medizinischen Zusatznutzens der als zweckmäßige Vergleichstherapie benannten Interventionen über den Brückenkompator Placebo erlauben.

Die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung wurde über einen indirekten Vergleich nach Bucher zwischen der Behandlung mit Cladribin-Tabletten und Fingolimod anhand patientenrelevanter Endpunkte beantwortet.

Nicht-vorbehandelte Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose fallen unter das Anwendungsgebiet A, Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose mit aufgesetzten Schüben unter Anwendungsgebiet C.

Datenquellen

Für die vorliegende Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Cladribin-Tabletten im Anwendungsgebiet 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.

Es wurden ausschließlich RCT der Evidenzstufe 1b eingeschlossen und in einen adjustierten, indirekten Vergleich nach Bucher überführt.

Das Vorgehen, die Suchstrategie und die Suchergebnisse sind in den entsprechenden Dossierabschnitten dokumentiert (Abschnitt 4.2.3, Abschnitt 4.3.1, Tabelle 4-3 und Tabelle 4-4).

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 4-3 und Tabelle 4-4 zusammengefasst und begründet.

Für die Fragestellung der Nutzenbewertung sind ausschließlich Studien einzubeziehen, die die im Anwendungsgebiet definierte Patientenpopulation einschließen. Diese Patientenpopulation umfasst vorbehandelte erwachsene Patienten mit einer hochaktiven schubförmig-remittierend verlaufenden 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 T1-Gadolinium-anreichernden (Gd+)-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 4B umfasst Patienten mit einem Schub im vorausgegangenen Jahr und mindestens einer Gd+T1-Läsion oder neun oder mehr T2-Läsionen während der Behandlung mit anderen krankheitsmodifizierenden Therapien und Patienten mit zwei Schüben oder mehr im vorausgegangenen Jahr, die mindestens eine 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, 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 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.

Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise auf Basis des indirekten Vergleichs erfolgte anhand einer Graduierung der Ergebnissicherheit gemäß den Methoden des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in die Kategorien hoch, mäßig oder gering.

Dieser Bewertung lag eine Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene zugrunde. Die Klassifizierung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens erfolgte für jeden patientenrelevanten Endpunkt und konnte sich in einen Beleg, Hinweis, Anhaltspunkt oder keinen nachgewiesenen Zusatznutzen niederschlagen. Dieses Vorgehen folgt den Anforderungen des aktuellen Methodenpapiers des IQWiG.

Im Rahmen des adjustierten, indirekten Vergleichs basierte das Ausmaß des Zusatznutzens von Cladribin-Tabletten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) auf Ergebnissen zu patientenrelevanten Endpunkten in der Kategorie Morbidität:

- Jährliche Schubrate
- Behinderungsprogression (Über 3 und 6 Monate bestätigt)
- Neue oder neu vergrößerte T2-Läsionen

Für die Endpunktkategorien Mortalität, Lebensqualität oder Sicherheit und Verträglichkeit wurde für den indirekten Vergleich keine Evidenz mit geeigneten Analysen in der Zielpopulation identifiziert.

Darüber hinaus wurden weitere Kriterien, die sich aus dem therapeutischen Bedarf in der Zielpopulation ergeben, zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Dazu gehört eine angenommene überlegene Therapieadhärenz und ein damit gekoppelter besserer Behandlungserfolg.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Bewertung des medizinischen Nutzens von Cladribin-Tabletten bei Patienten mit hochaktiver RRMS, die bereits eine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben, erfolgt auf Grundlage der Zulassungsstudien CLARITY und der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION im Vergleich zu Placebo. Die Ergebnisse anhand derer das Ausmaß des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens nachfolgend beurteilt wird, basieren auf einem indirekten Vergleich von Cladribin-Tabletten im Vergleich zu Fingolimod auf Basis der Zulassungsstudie CLARITY einerseits und der Studie FREEDOMS und FREEDOMS II andererseits. Sowohl die Bewertung des medizinischen Nutzens als auch des medizinischen Zusatznutzens orientieren sich an der unmittelbaren Relevanz für Patienten (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Sicherheit).

Ergebnisse aus dem direkten Vergleich zwischen Cladribin-Tabletten und Placebo in patientenrelevanten Endpunkten

Tabelle 4-1: Ausmaß des medizinischen Nutzens auf Endpunktebene

Endpunkt/ Studie	Ergebnisse			Ausmaß des medizinischen Nutzens
	CLARITY		CLARITY EXT	
	Cladribin- Tabletten (n = 46)	Placebo (n = 56)	Cladribin- Tabletten (n = 9)	
Morbidität				
Jährliche Schubrate				
Jährliche Schubrate (95 %-KI)	0,25 (0,14; 0,36)	0,45 (0,31; 0,59)	0,00 (0,00; 0,00)	Ausgeprägter Nutzen
RR (95 %-KI); p-Wert	0,55 (0,31; 0,95); 0,0314		n. b.	
Anzahl Teilnehmer mit bestätigtem Schub				
Anteil Teilnehmer mit bestätigtem Schub	23,9 %	44,6 %	0,0 %	Ausgeprägter Nutzen
RR (95 %-KI); p-Wert	0,54 (0,30; 0,97); 0,0388		n. b.	
Zeit bis zum ersten bestätigten Schub (10. Perzentil)	143 Tage	57 Tage	n. e.	Ausgeprägter Nutzen
HR (95 %-KI); p-Wert	0,50 (0,24; 1,01); 0,0543		n. b.	
Rescue-Therapie				
Anteil Teilnehmer mit Rescue- Therapie	0,0 %	7,1 %	0,0 %	Kein Unterschied
RR (95 %-KI); p-Wert	0,13 (0,01; 2,44); 0,1750		n. b.	
Schubbedingte Hospitalisierungsrate				
Hospitalisierungsrate (95 %-KI)	0,09 (0,02; 0,16)	0,15 (0,07; 0,24)	0,00 (0,00; 0,00)	Kein Unterschied
RR (95 %-KI); p-Wert	0,69 (0,27; 1,74); 0,4345		n. b.	
Behinderungsprogression mittels EDSS (über 3 Monate bestätigt)				
Anteil Teilnehmer mit Behinderungsprogression	10,9 %	26,8 %	11,1 %	Ausgeprägter Nutzen
RR (95 %-KI); p-Wert	0,41 (0,16; 1,03); 0,0584		n. b.	
Zeit bis zur Behinderungsprogression (20. Perzentil)	n. e.	496	414	Ausgeprägter Nutzen
HR (95 %-KI); p-Wert	0,25 (0,07; 0,89); 0,0318		n. b.	

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

Endpunkt/ Studie	Ergebnisse			Ausmaß des medizinischen Nutzens
	CLARITY		CLARITY EXT	
	Cladribin- Tabletten (n = 46)	Placebo (n = 56)	Cladribin- Tabletten (n = 9)	
Behinderungsprogression mittels EDSS (über 6 Monate bestätigt)				
Anteil Teilnehmer mit Behinderungsprogression	8,7 %	23,2 %	11,1 %	Ausgeprägter Nutzen
RR (95 %-KI); p-Wert	0,37 (0,13; 1,07); 0,0670		n. b.	
Zeit bis zur Behinderungsprogression (10. Perzentil)	n. e.	232	414	Ausgeprägter Nutzen
HR (95 %-KI); p-Wert	0,20 (0,04; 0,90); 0,0363		n. b.	
MRT-Parameter: Gd+T1-Läsionen				
Anzahl Teilnehmer mit neuen Gd+T1-Läsionen	10,9 %	62,5 %	0,0	Ausgeprägter Nutzen
RR (95 %-KI); p-Wert	2,38 (1,67; 3,38); < 0,0001		n. b.	
Anzahl neuer Gd+T1-Läsionen bis zur Woche 96, MW (± STD)	0,08 (0,26)	1,22 (1,81)	0,00 (0,00)	
Differenz Cladribin-Tabletten vs. Placebo (95 %-KI); p-Wert	-1,22 (-1,74; -0,70); < 0,0001		n. b.	
MRT-Parameter: Hypointense T1-Läsionen				
Anzahl neuer hypointenser T1- Läsionen bis zur Woche 96, MW (± STD)	0,07 (0,35)	0,58 (0,88)	0,31 (0,69)	Ausgeprägter Nutzen
Differenz Cladribin-Tabletten vs. Placebo (95 %-KI); p-Wert	-0,49 (-0,76; -0,21); 0,0007		n. b.	
MRT-Parameter: Aktive T2-Läsionen				
Anzahl aktiver T2-Läsionen bis zur Woche 96, MW (± STD)	0,40 (0,81)	1,57 (2,17)	1,09 (1,84)	Ausgeprägter Nutzen
Differenz Cladribin-Tabletten vs. Placebo (95 %-KI); p-Wert	-1,23 (-1,89; -0,57); 0,0004		n. b.	
MRT-Parameter: CU-Läsionen				
Anzahl CU-Läsionen bis zur Woche 96, MW (± STD)	0,45 (0,84)	1,98 (2,54)	1,09 (1,84)	Ausgeprägter Nutzen
Differenz Cladribin-Tabletten vs. Placebo (95 %-KI); p-Wert	-1,67 (-2,42; -0,92); < 0,0001		n. b.	
MRT-Parameter: Hirnatrophie				
Veränderung des Hirnvolumens zur Baseline, LS Mean (SE)	-0,87 (0,28)	-1,16 (0,25)	Nicht erhoben	Kein Unterschied
MWD (95 %-KI); p-Wert	0,29 (-0,28; 0,86); 0,3120			

Endpunkt/ Studie	Ergebnisse			Ausmaß des medizinischen Nutzens
	CLARITY		CLARITY EXT	
	Cladribin- Tabletten (n = 46)	Placebo (n = 56)	Cladribin- Tabletten (n = 9)	
Symptomatik (EQ-5D-3L VAS)				
Veränderung der VAS zur Baseline, LS Mean (SE)	1,40 (4,69)	1,23 (4,49)	0,97 (4,39)	Kein Unterschied
MWD (95 %-KI); p-Wert	0,16 (-10,85; 11,17); 0,9762		n. b.	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
Utility Index Score (EQ-5D-3L)				
Anteil Teilnehmer mit klinisch relevanter Verbesserung im Index Score	42,9 %	57,7 %	37,5 %	Kein Unterschied
RR (95 %-KI); p-Wert	0,74 (0,41; 1,34); 0,3263		n. b.	
Anteil Teilnehmer mit klinisch relevanter Verschlechterung im Index Score	47,6 %	42,3 %	62,5 %	Kein Unterschied
RR (95 %-KI); p-Wert	1,13 (0,60; 2,12); 0,7149		n. b.	
Veränderung des Index Scores zur Baseline, LS Mean (SE)	0,01 (0,04)	0,04 (0,04)	-0,01 (0,04)	Kein Unterschied
MWD (95 %-KI); p-Wert	-0,03 (-0,13; 0,07); 0,5895		n. b.	
Sicherheit				
Jegliche UE				
Anteil Teilnehmer mit UE	78,3 %	82,1 %	77,8 %	Kein Unterschied
RR (95 %-KI); p-Wert	0,95 (0,78; 1,16); 0,6269		n. b.	
Jegliche schweres UE				
Anteil Teilnehmer mit schwerem UE	8,7 %	21,4 %	33,3 %	Kein Unterschied
RR (95 %-KI); p-Wert	0,41 (0,14; 1,17); 0,0961		n. b.	
Jegliche SUE				
Anteil Teilnehmer mit SUE	10,9 %	5,4 %	22,2 %	Kein Unterschied
RR (95 %-KI); p-Wert	2,03 (0,51; 8,04); 0,3140		n. b.	
UE, die zum Therapieabbruch führten				
Anteil Teilnehmer mit UE	6,5 %	3,6 %	0,0 %	Kein Unterschied
RR (95 %-KI); p-Wert	1,83 (0,32; 10,47); 0,4991		n. b.	

Endpunkt/ Studie	Ergebnisse			Ausmaß des medizinischen Nutzens
	CLARITY		CLARITY EXT	
	Cladribin- Tabletten (n = 46)	Placebo (n = 56)	Cladribin- Tabletten (n = 9)	
UE, die zum Tod führten				
Anteil Teilnehmer mit UE	0,0 %	1,8 %	0,0 %	Kein Unterschied
RR (95 %-KI); p-Wert	0,40 (0,02; 9,69); 0,5764		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 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 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: 0,25 (0,14; 0,36) vs. Placebo: 0,45 (0,31; 0,59)]. Cladribin-Tabletten reduzierten das Risiko eines bestätigten Schubs statistisch signifikant um 45 % [RR (95 %-KI): 0,55 (0,31; 0,95); p-Wert = 0,0314]. Dieses Ergebnis wurde im Rahmen dreier Sensitivitätsanalysen bestätigt (Tabelle 4-19). 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 keine weiteren bestätigten Schübe 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.

Der Endpunkt **Anzahl Teilnehmer mit bestätigtem Schub** ergab in der CLARITY-Studie ebenfalls einen signifikanten Vorteil zugunsten von Cladribin-Tabletten [RR (95 %-KI): 0,54 (0,30; 0,97); p-Wert = 0,0388]. Nach 96 Wochen war bei 23,9 % der Teilnehmer unter Behandlung mit Cladribin-Tabletten und bei 44,6 % 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 (143 vs. 57 Tage) [HR (95 %-KI): 0,50 (0,24; 1,01); p-Wert = 0,0543] (Abbildung 4-6). In der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION, ohne weitere Einnahme von Cladribin-Tabletten, wurde bei keinem der Teilnehmer ein bestätigter Schub beobachtet. 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. Der **Anteil Teilnehmer mit Rescue-Therapie** lag in der CLARITY-Studie unter Cladribin-Tabletten mit 0,0 % numerisch deutlich unter dem Anteil unter Placebo (7,1 %). [RR (95 %-KI): 0,13 (0,01; 2,44); p-Wert = 0,1750. In der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION benötigten ohne Fortführung der Therapie in den Jahren 3 und 4 mit Cladribin-Tabletten keine 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 (0,09) geringer als unter Placebo (0,15) [RR (95 %-KI): 0,69 (0,27; 1,74); p-Wert = 0,4345]. Dieser Unterschied war nicht statistisch signifikant. In der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION war im LLPP-Arm ohne weitere Therapie keine schubbedingte Hospitalisierung erforderlich.

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 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 9,0 nicht mehr selbst pflegen (5).

In der CLARITY-Studie wurde bezüglich der Behinderungsprogression ein numerischer Vorteil zugunsten von Cladribin-Tabletten beobachtet. Der Anteil vorbehandelter Teilnehmer mit hochaktiver RRMS, die eine Behinderungsprogression erlitten, war unter Cladribin-Tabletten deutlich niedriger als in der Placebo-Gruppe (über 3 Monate bestätigt: 10,9 vs. 26,8 % bzw. über 6 Monate bestätigt: 8,7 vs. 23,2 %).

Die Wahrscheinlichkeit eine Behinderungsprogression zu erfahren, wurde durch Cladribin-Tabletten um 59 % (über 3 Monate bestätigt) bzw. 63 % (über 6 Monate bestätigt) reduziert (p-Wert = 0,0584 bzw. 0,0670) [RR (95 %-KI): 0,41 (0,16; 1,03) bzw. 0,37 (0,13; 1,07)]. 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. 496 Tage bzw. Behinderungsprogression über 6 Monate bestätigt (10. Perzentil) nicht erreicht vs. 232 Tage). In der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION trat, ohne Einnahme von Cladribin-Tabletten, bei einem Patienten eine Behinderungsprogression (über 6 Monate bestätigt) auf, die Zeit bis zur Behinderungsprogression betrug 414 Tage (10. Perzentil).

MRT-Parameter

Die Magnetresonanztomographie (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 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 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 Multiple Sklerose 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 (89,1 vs. 37,5 %). Unter Therapie mit Cladribin-Tabletten war die Anzahl neu auftretender Gd+T1-Läsionen und hypointenser T1-Läsionen unter Therapie mit Cladribin-Tabletten im Vergleich zum Placebo-Arm statistisch signifikant reduziert [Cladribin-Tabletten: 0,08 (0,26) vs. Placebo: 1,22 (1,81) bzw. 0,07 (0,35) vs. 0,58 (0,88)] [Differenz (95 %-KI): -1,22 (-1,74; -0,70); p-Wert < 0,0001 bzw. -0,49 (-0,76; -0,21); p-Wert = 0,0007]. Ebenso reduzierten Cladribin-Tabletten die Anzahl aktiver T2-Läsionen sowie die Anzahl Combined Unique (CU)-Läsionen im Vergleich zum Placebo-Arm statistisch signifikant [Cladribin-Tabletten: 0,40 (0,81) vs. Placebo: 1,57 (2,17) bzw. 0,45 (0,84) vs. 1,98 (2,54)] [Differenz (95 %-KI): -1,23 (-1,89; -0,57); p-Wert = 0,0004 bzw. -1,67 (-2,42; -0,92); p-Wert < 0,0001]. Für den Endpunkt Hirnatrophie zeigte sich ein numerischer Trend zugunsten der Cladribin-Tabletten [Differenz (95 %-KI): 0,29 (-0,28; 0,86); p-Wert = 0,3120].

Im LLPP-Arm der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION, ohne aktive Therapie mit Cladribin-Tabletten, war die Anzahl neuer Gd+T1-Läsionen und hypointenser T1-Läsionen gering (0,00 bzw. 0,31). 88,9 % 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 1,09 bzw. 1,09.

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 unterschied sich die Einschätzung des Gesundheitszustandes durch die Teilnehmer unter Cladribin-Tabletten mittels EQ-5D-3L VAS nicht statistisch signifikant von der Einschätzung der Teilnehmer unter Placebo [MWD (95 %-KI): 0,16 (-10,85; 11,17); p-Wert = 0,9762]. Im LLPP-Arm der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION veränderte sich die Einschätzung des Gesundheitszustandes von Studienbeginn bis Woche 96 um im Mittel 0,97 (65,63 vs. 59,75 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): 0,74 (0,41; 1,34; p-Wert = 0,3263); Verschlechterung [RR (95 %-KI): 1,13 (0,60; 2,12); p-Wert = 0,7149]). 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): -0,03 (-0,13; 0,07); p-Wert = 0,5895].

Im LLPP-Arm der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION, mit einer aktiven Therapie nur in den ersten zwei Behandlungsjahren, wurde bei drei der acht analysierten Teilnehmer ein klinisch relevanter Anstieg und bei fünf Studienteilnehmern eine klinisch relevante Senkung 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): 0,95 (0,78; 1,16); p-Wert = 0,6269 bzw. 2,03 (0,51; 8,04); p-Wert = 0,3140]. Bei 78,3 % der mit Cladribin-Tabletten behandelten Teilnehmer bzw. bei 82,1 % der Patienten unter Placebo trat mindestens ein unerwünschtes Ereignis auf. Mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis wiesen 10,9 % der Patienten im Cladribin-Tabletten-Arm sowie bei 5,4 % im Placebo-Arm auf. Die Gesamtrate der Patienten mit mindestens einem schweren unerwünschten Ereignis (8,7 vs. 21,4 %) war in beiden Studienarmen war statistisch nicht signifikant unterschiedlich [RR (95 %-KI): 0,41 (0,14; 1,17); p-Wert = 0,0961]. Der Anteil Teilnehmer, der die Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen abbrach, lag unter Cladribin-Tabletten bei 6,5 % und unter Placebo bei 3,6 %. Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch nicht signifikant [RR (95 %-KI): 1,83 (0,32; 10,47); p-Wert = 0,4991]. Auch die Anzahl unerwünschter Ereignisse mit Todesfolge war zwischen den Gruppen ausgeglichen und betrug 0,0 % im Cladribin-Tabletten-Arm bzw. 1,8 % unter Placebo [RR (95 %-KI): 0,40 (0,02; 9,69); p-Wert = 0,5764].

In der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION, ohne aktive Therapie, hatten 77,8 % der Teilnehmer mindestens ein unerwünschtes Ereignis. Bei 22,2 % bzw. 33,3 % der Patienten im LLPP-Arm wurde ein schwerwiegendes bzw. schweres unerwünschtes Ereignis beobachtet. Kein Teilnehmer brach die Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab und kein 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 zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Häufigkeit der unerwünschten Ereignisse bei Teilnehmern unter Behandlung mit Cladribin-Tabletten und unter Placebo.

In der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION, ohne aktive Therapie, hatten 33,3 % der LLPP-Teilnehmer gastrointestinale Beschwerden, 44,4 % Infektionen und Infestationen, 33,3 % hatten muskuloskeletale und konnektive Gewebestörungen und 22,2 % hatten Störungen des Nervensystems.

Unerwünschter 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 23,9 % der mit Cladribin-Tabletten behandelten Teilnehmer bzw. bei 3,6 % der Patienten unter Placebo auf [RR (95 %-KI): 6,70 (1,56; 28,70); p-Wert = 0,0104]. Diese traten unter Behandlung mit Cladribin-Tabletten früher auf als bei Studienteilnehmern des Placebo-Arms [HR (95 %-KI): 7,46 (1,65; 33,66); p-Wert = 0,0089]. 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). 76,1 % der Teilnehmer des Cladribin-Tabletten-Arms hatten keine durch den Arzt eingestufte Lymphopenie.

Unter Cladribin-Tabletten trat bei 22,2 % der analysierten Teilnehmer eine Lymphopenie \geq Grad 2 (Lymphozytenzahl < 800 Zellen/mm³) und bei 37,0 % der Teilnehmer eine Lymphopenie Grad 3/4 (Lymphozytenzahl $< 500 - 200 / < 200$ Zellen/mm³) auf. Eine Lymphopenie \geq Grad 2 wurde bei 1,9 % und eine Lymphopenie Grad 3/4 wurde bei 1,8 % der Teilnehmer des Placebo-Arms beobachtet. Das erhöhte Risiko einer Lymphopenie Grad 3/4 unter Behandlung mit Cladribin-Tabletten [RR (95 %-KI): 20,70 (2,86; 149,70); p-Wert = 0,0027] ist durch den Wirkmechanismus des Arzneimittels bedingt.

Das Risiko für eine Lymphopenie assoziierte Infektion war unter Cladribin-Tabletten statistisch signifikant erhöht [RR (95 %-KI): 17,25 (1,02; 292,67); p-Wert = 0,0487]. 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 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).

In der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION, ohne aktive Therapie, hatten über alle Schweregrade betrachtet 55,6 % der Teilnehmer eine Infektion, 33,3 % hatten eine virale Infektion und 22,2 % eine opportunistische Infektion.

Ergebnisse aus dem adjustierten indirekten Vergleich zwischen Cladribin-Tabletten und der ZVT Fingolimod in patientenrelevanten Endpunkten

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens in der Zielpopulation der vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS basiert auf post-hoc-Analysen der Zulassungsstudie CLARITY für Cladribin-Tabletten sowie der Studien FREEDOMS und FREEDOMS II für Fingolimod. Die nachfolgende Tabelle fasst die Ableitung des Zusatznutzens in der Zielpopulation zusammen.

Tabelle 4-2: Zusammenfassende Bewertung über das Ausmaß des Zusatznutzens aus dem indirekten Vergleich zwischen Cladribin-Tabletten und Fingolimod

Endpunkt	Effektschätzer (95% KI) Cladribin-Tabletten vs. Fingolimod	Zusatznutzen Cladribin-Tabletten vs. Fingolimod
Mit jeglicher krankheitsmodifizierenden Therapie vorbehandelte Patienten		
Morbidität		
Jährliche Schubrate	Rate Ratio: 1,065 (0,505; 2,246) ^a Rate Ratio: 1,154 (0,500; 2,664) ^b	Zusatznutzen nicht belegt
Behinderungsprogression (Über 3 Monate bestätigt)	HR: 0,463 (0,107; 1,997) ^c 0,296 (0,063; 1,394) ^d OR: 0,449 (0,097; 2,079) RR: 0,477 (0,124; 1,829) ARR: -5,9% (-24,0; 12,1)	Zusatznutzen nicht belegt
Behinderungsprogression (über 6 Monate bestätigt)	HR: 0,364 (0,071; 1,858) ^e 0,255 (0,050; 1,296) ^f OR: 0,320 (0,062; 1,665) RR: 0,335 (0,077; 1,629) ARR: -9,0% (-22,4; 4,3)	Zusatznutzen nicht belegt
Neue oder neu vergrößerte T2-Läsionen	Rate Ratio: 0,952 (0,667; 1,357)	Zusatznutzen nicht belegt
Mit Interferon beta vorbehandelte Patienten		
Jährliche Schubrate	Rate Ratio: 1,916 (0,702; 5,226)	Zusatznutzen nicht belegt
Behinderungsprogression (über 3 Monate bestätigt)	HR: 0,456 (0,074; 2,811) ^c 0,382 (0,060; 2,429) ^d OR: 0,480 (0,072; 3,191) RR: 0,487 (0,090; 2,644) ARR: -2,3% (-22,4; 17,7)	Zusatznutzen nicht belegt
Mit Glatirameracetat vorbehandelte Patienten		
Keine auswertbaren Daten verfügbar		
Weitere Kriterien		
Deckung des therapeutischen Bedarfs	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen	

- a: Hauptanalyse anhand der gepoolten Daten aus den Studien FREEDOMS und FREEDOMS II für Fingolimod
- b: Sensitivitätsanalyse anhand der Daten aus der Studie FREEDOMS für Fingolimod
- c: Hazard Ratio aus dem indirekten Vergleich, basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Adjustierung nach Behandlung und Region für Cladribin-Tabletten und mit Adjustierung nach Behandlung, EDSS-Punktzahl zu Studienbeginn, Alter und Herkunftsland für Fingolimod
- d: Hazard Ratio aus dem indirekten Vergleich, basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Adjustierung nach EDSS-Punktzahl zu Studienbeginn, Alter und Region für Cladribin-Tabletten und mit Adjustierung nach Behandlung, EDSS-Punktzahl zu Studienbeginn, Alter und Herkunftsland für Fingolimod
- e: Hazard Ratio aus dem indirekten Vergleich, basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Adjustierung nach Behandlung und Region für Cladribin-Tabletten und mit Adjustierung nach Behandlung, EDSS-Punktzahl zu Studienbeginn, Alter und Studie für Fingolimod
- f: Hazard Ratio aus dem indirekten Vergleich, basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Adjustierung nach EDSS-Punktzahl zu Studienbeginn, Alter und Region für Cladribin-Tabletten und mit Adjustierung nach Behandlung, EDSS-Punktzahl zu Studienbeginn, Alter und Studie Fingolimod
- ARR: Absolute Risikoreduktion; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio;
RR: relatives Risiko

Die Gesamtschau des Zusatznutzens von Cladribin-Tabletten im Vergleich zu Fingolimod ergibt sich aus folgenden Ergebnissen:

Jährliche Schubrate

Vorbehandlung mit jeglicher krankheitsmodifizierenden Therapie

Zwischen Cladribin-Tabletten und Fingolimod wurde aus der gemeinsamen Analyse der FREEDOMS- und FREEDOMS II-Studien eine Rate Ratio für das Auftreten von Schüben von 1,065 (95%-KI: 0,505; 2,246) ermittelt. Dieser geringfügige numerische Unterschied war aufgrund der Größe des 95%-igen Konfidenzintervalls, welches den Nulleffekt umspannt, nicht statistisch signifikant. Die Sensitivitätsanalyse mit den Ergebnissen der Einzelstudie FREEDOMS bestätigte diese Schlussfolgerung mit einer Rate Ratio von 1,154 (95%-KI: 0,500; 2,664).

Vorbehandlung mit Interferon beta

Für Patienten, die mit Interferon beta vorbehandelt waren, wurde für das Auftreten von Schüben eine Rate Ratio von 1,916 (95%-KI: 0,702; 5,226) zwischen Cladribin-Tabletten und Fingolimod ermittelt. Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Interventionen.

Fazit Jährliche Schubrate

Für die Zielpopulation bestand unter der Behandlung mit Cladribin-Tabletten im Vergleich zu Fingolimod kein signifikanter Unterschied bezüglich der jährlichen Schubrate. Anhand der verfügbaren Evidenz konnte zwischen den Interventionen für diesen Endpunkt kein Zusatznutzen oder zusätzlicher Schaden nachgewiesen werden.

Behinderungsprogression

Über 3 Monate bestätigt (Vorbehandlung mit jeglicher krankheitsmodifizierenden Therapie)

Eine Behinderungsprogression (über 3 Monate bestätigt) ereignete sich mit einem Hazard Ratio zugunsten von Cladribin-Tabletten unabhängig von der Wahl der Adjustierungsparameter für das Cox-Proportional-Hazards-Modell: 0,463 (95%-KI: 0,107; 1,997) mit Adjustierung nach Behandlung und Region und 0,296 (95%-KI: 0,063; 1,394) mit Adjustierung nach EDSS-Punktzahl zu Studienbeginn, Alter und Region für Cladribin-Tabletten. Die 95%-igen Konfidenzintervalle umspannten den Nulleffekt, daher war der Unterschied zwischen Cladribin-Tabletten und Fingolimod nicht statistisch signifikant. Auch für das Odds Ratio von 0,449 (95%-KI: 0,097; 2,079) lag ein numerischer Vorteil für Cladribin-Tabletten vor. Dieser Unterschied war ebenfalls nicht statistisch signifikant. Das relative Risiko für eine Behinderungsprogression belief sich auf 0,477 (95%-KI: 0,124; 1,829) und deutete ebenfalls auf einen numerischen Vorteil zugunsten von Cladribin-Tabletten hin, der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant. Die Risikoreduktion unter Cladribin-Tabletten gegenüber Fingolimod ergab -5,9% mit einem 95%-igen Konfidenzintervall zwischen -24,0% und 12,1%.

Über 3 Monate bestätigt (Vorbehandlung mit Interferon beta)

Das Hazard Ratio für eine Behinderungsprogression (über 3 Monate bestätigt) nach Vorbehandlung mit Interferon beta belief sich auf 0,456 (95%-KI: 0,074; 2,811) mit Adjustierung nach Behandlung und Region und 0,382 (95%-KI: 0,060; 2,429) mit Adjustierung nach EDSS-Punktzahl zu Studienbeginn, Alter und Region für Cladribin-Tabletten, jeweils zugunsten von Cladribin-Tabletten. Die 95%-igen Konfidenzintervalle umspannten den Nulleffekt, daher war der Unterschied zwischen Cladribin-Tabletten und Fingolimod nicht statistisch signifikant. Auch für das Odds Ratio von 0,480 (95%-KI: 0,072; 3,191) lag ein numerischer Vorteil für Cladribin-Tabletten vor. Dieser Unterschied war ebenfalls nicht statistisch signifikant. Das relative Risiko für eine Behinderungsprogression wurde mit 0,487 (95%-KI: 0,090; 2,644) beziffert und deutete ebenfalls auf einen numerischen Vorteil zugunsten von Cladribin-Tabletten hin, der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant. Unter Cladribin-Tabletten gegenüber Fingolimod bestand eine Risikoreduktion von -2,3% mit einem 95%-igen Konfidenzintervall zwischen -22,4% und 17,7%.

Über 6 Monate bestätigt (Vorbehandlung mit jeglicher krankheitsmodifizierenden Therapie)

Eine Behinderungsprogression (über 6 Monate bestätigt) ereignete sich mit einem Hazard Ratio von 0,364 (95%-KI: 0,071 und 1,858) mit Adjustierung nach Behandlung und Region für Cladribin-Tabletten und 0,255 (95%-KI: 0,050; 1,296) mit Adjustierung nach EDSS-Punktzahl zu Studienbeginn, Alter und Region für Cladribin-Tabletten, jeweils zugunsten von Cladribin-Tabletten. Die 95%-ige Konfidenzintervalle umspannten den Nulleffekt, daher war der Unterschied zwischen Cladribin-Tabletten und Fingolimod nicht statistisch signifikant. Auch für das Odds Ratio von 0,320 (95%-KI: 0,062; 1,665) lag ein numerischer Vorteil für Cladribin-Tabletten vor. Dieser Unterschied war ebenfalls nicht statistisch signifikant. Das relative Risiko für eine Behinderungsprogression belief sich auf 0,335 (95%-KI: 0,077; 1,629) und deutete

ebenfalls auf einen numerischen Vorteil zugunsten von Cladribin-Tabletten hin. Der Unterschied war nicht statistisch signifikant. Die Risikoreduktion unter Cladribin-Tabletten gegenüber Fingolimod ergab -9,0% mit einem 95%-igen Konfidenzintervall zwischen -22,44% und 4,3%.

Fazit Behinderungsprogression

Insgesamt bestanden für die Zielpopulation unter der Behandlung mit Cladribin-Tabletten im Vergleich zu Fingolimod keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Behinderungsprogression. Anhand der verfügbaren Evidenz konnte zwischen den Interventionen für diesen Endpunkt kein Zusatznutzen oder zusätzlicher Schaden nachgewiesen werden.

MRT-Parameter: Neue oder neu vergrößerte T2-Läsionen

Vorbehandlung mit jeglicher krankheitsmodifizierenden Therapie

Die Rate Ratio für neue oder neu vergrößerte T2-Läsionen zwischen Cladribin-Tabletten und Fingolimod aus der gepoolten Analyse der FREEDOMS- und FREEDOMS II-Studien belief sich auf 0,952 (95%-KI: 0,667; 1,357). Dieser geringfügige numerische Unterschied war aufgrund der Größe des 95%-igen Konfidenzintervalls, welches den Nulleffekt umspannte, nicht statistisch signifikant.

Fazit Neue oder neu vergrößerte T2-Läsionen

Insgesamt lag für die Zielpopulation unter der Behandlung mit Cladribin-Tabletten im Vergleich zu Fingolimod kein signifikanter Unterschied bezüglich der Inzidenz neuer oder neu vergrößerter T2-Läsionen vor. Anhand der verfügbaren Evidenz konnte zwischen den Interventionen für diesen Endpunkt kein Zusatznutzen oder zusätzlicher Schaden nachgewiesen werden.

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, Behinderungsprogression, MRT-Parameter). 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: 0,25 vs. Placebo: 0,45], einhergehend mit einer Verlängerung der schubfreien Zeit (143 vs. 57 Tage), 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 (12, 13). Eine signifikante Reduzierung der Wahrscheinlichkeit einer Behinderungsprogression um 59 % (über 3 Monate bestätigt) bzw. 63 % (über 6 Monate bestätigt), so wie in der CLARITY-Studie mit Cladribin-Tabletten gezeigt, muss daher als ein patientenrelevanter ausgeprägter 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 keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Cladribin-Tabletten und Placebo im Hinblick auf die Einschätzung des Gesundheitszustandes durch die Studienteilnehmer.

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 ein positives Sicherheitsprofil von Cladribin-Tabletten.

Medizinischer Zusatznutzen von Cladribin-Tabletten im Vergleich zur ZVT Fingolimod

Schlussfolgerungen aus dem adjustierten indirekten Vergleich

Insgesamt konnte auf Basis der verfügbaren Evidenz in den dargelegten Endpunkten weder ein medizinischer Zusatznutzen noch ein zusätzlicher Schaden von Cladribin-Tabletten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Fingolimod nachgewiesen werden.

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 3B, Abschnitt 3.2.2). 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 anhaltendem Therapieeffekt führen. Dagegen ist bei der Behandlung mit der ZVT Fingolimod eine kontinuierliche tägliche Gabe erforderlich.

Die Behandlung mit Cladribin-Tabletten stellt gegenüber der ZVT Fingolimod 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 als unter Fingolimod 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 Fingolimod 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

Für vorbehandelte Patienten mit hochaktiver RRMS liegt ein **nicht quantifizierbarer** medizinischer Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

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 anhält, 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 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 (15). In diesem Gespräch hat der G-BA zwischen drei Subpopulationen unterschieden (15):

- 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 4B behandelt die Subpopulation der vorbehandelten RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung (Population 1).

Die Module 4A und 4C adressieren die Subpopulation der nicht-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 4B behandelte Population 2, Patienten mit hochaktiver RRMS, die eine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben, empfahl der G-BA im Rahmen des Beratungsgesprächs am 01.06.2017 Alemtuzumab, Fingolimod oder Natalizumab oder, sofern angezeigt, Wechsel innerhalb der Basistherapeutika (Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat) als zweckmäßige Vergleichstherapie (15).

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 Fingolimod 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 und einem indirekten Vergleich gegen Fingolimod 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 B handelt es sich um Patienten mit einer hochaktiven schubförmig-remittierender Multiplen Sklerose, die eine 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 B wurden durch den G-BA im Rahmen des Beratungsgesprächs am 01.06.2017 Alemtuzumab, Fingolimod oder Natalizumab oder, sofern angezeigt, Wechsel innerhalb der Basistherapeutika (Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat) als zweckmäßige Vergleichstherapie empfohlen (15).

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 (16, 17). Zudem sollte die Studiendauer mindestens 12 Monate betragen haben, um für einen möglichen indirekten Vergleich in Frage zu kommen.

Tabelle 4-3: Einschlusskriterien für die Selektion von RCT für die Nutzenbewertung

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Patientenpopulation	Erwachsene 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	Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab oder, sofern angezeigt, Wechsel innerhalb der Basistherapeutika (Beta-Interferone oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung) jeweils in Zulassungskonformer Anwendung	Vergleichstherapie abweichend
Patientenrelevante Endpunkte^b	Mortalität Morbidity Lebensqualität Sicherheit	Keine Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidity, Lebensqualität oder der Sicherheit verwendet werden können
Studientyp	Randomisierte kontrollierte klinische Studien	Studien, die nicht randomisiert, nicht kontrolliert oder nicht klinisch sind
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)
<p>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.</p> <p>b: Operationalisierungen siehe Tabelle 4-16, Tabelle 4-23, Tabelle 4-27, Tabelle 4-35, Tabelle 4-39 und Tabelle 4-43</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; z. B.: Zum Beispiel</p>		

Kriterien für den Einschluss von Studien für den indirekten Vergleich

Die bibliografische Literaturrecherche nach Veröffentlichungen zu placebo-kontrollierten Studien mit Alemtuzumab, Fingolimod und Natalizumab für den adjustierten indirekten Vergleich mit Cladribin-Tabletten erfolgte anhand der in Tabelle 4-4 aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien.

Tabelle 4-4: Einschlusskriterien für die Selektion von RCT für den adjustierten indirekten Vergleich mit Alemtuzumab, Fingolimod oder Natalizumab

		Einschlussgründe		Ausschlussgründe
Population	E1	Vorbehandelte Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit hochaktiver RRMS (relapsing remitting MS); (mind. 80 % der Studienpopulation mit hochaktiver RRMS oder getrennt ausgewertete hochaktive RRMS-Population, ggf. post-hoc-Analysen)	A1	falsche Population; keine MS-Diagnose nach den zu dem jeweiligen Stand der Wissenschaft anerkannten Diagnosekriterien
Intervention	E2	Alemtuzumab, Fingolimod bzw. Natalizumab im Dosisregime des deutschen Zulassungsstatus als Monotherapie	A2	falsche Intervention; gleichzeitige Gabe von zwei Wirkstoffen als Kombinationstherapie oder Gabe von zwei Wirkstoffen zeitlich nacheinander innerhalb des Auswertungszeitraums
Vergleichstherapie	E3	Placebo	A3	falsche Vergleichstherapie
patientenrelevante Endpunkte	E4	Ergebnisse zu mindestens einem der als patientenrelevant eingestuften Endpunkte (siehe Abschnitt 4.2.5.2)	A4	keine relevanten Endpunkte untersucht
Studientyp	E5	RCT, Meta-Analysen, indirekte Vergleiche	A5	Studientyp falsch; Extensionsstudien ohne Aufrechterhaltung der RCT-Bedingungen, Dosis-Reduktionsstudien, nicht-interventionelle Studien, systematische Reviews ohne meta-analytische Ergebnisse, Einzelfallberichte, Fallserien
Studiendauer	E6	≥1 bis 2 Jahre	A6	<1 Jahr
Publikationstyp	E7	Vollpublikation oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht (CSR), Abstracts mit relevanten Daten in den patientenrelevanten Endpunkten, die nicht in Vollpublikationen verfügbar sind, IQWiG-Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V	A7	Publikationstyp falsch; keine Vollpublikation, kein ausführlicher Ergebnisbericht bzw. kein Studienbericht verfügbar bzw. keine Ergebnisse für die relevante Patientenpopulation, Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse für die relevante Studienpopulation, Abstracts, Conference Abstracts ohne berichtete Ergebnisse für die relevante Patientenpopulation, narrative Reviews, Guidelines, Surveys, Notes, Letters, Editorials
Sprache	E8	keine Einschränkung	A8	weder Titel noch Abstract in deutscher oder englischer Sprache vorhanden

RRMS: schubförmig-remittierende Multiple Sklerose

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 4.3.2.1.2.1) 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 (18). In der Datenbank MEDLINE wurde zusätzlich Cochrane-Filter für Randomized Controlled Trial (RCT)-Studien mit einer OR-Verknüpfung verwendet (19). Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert. Die Ergebnisse der bibliografischen Literaturrecherche werden in Abschnitt 4.3.1.1.2 dargestellt.

Suche nach Publikationen für den indirekten Vergleich

Die Suche wurde am 18.09.2017, am 19.09.2017 und am 21.09.2017 entsprechend der Vorgaben in den folgenden Datenbanken durchgeführt:

- MEDLINE (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>)
- EMBASE (<http://ovidsp.ovid.com>)
- The Cochrane Library „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)” (<http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/>)

Für die Suche kam jeweils eine spezifische, auf die betreffende Datenbank und Suchoberfläche zugeschnittene Suchstrategie zum Einsatz. Die Suche wurde in einheitliche Blöcke zur Art der Behandlung und ggf. Studientyp gegliedert.

Diese Blöcke betrafen die Grunderkrankung RRMS, den Studientyp in Form von randomisierten, kontrollierten Studien (RCT) sowie die Intervention mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, d.h. Alemtuzumab, Fingolimod und Natalizumab (sowie die Synonyme? der Wirkstoff- und Handelsnamen). Für MEDLINE wurde der RCT-Filter nach Cochrane verwendet (20). Die Suche in EMBASE basierte auf dem aktualisierten Filter des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (21). Der SIGN-Filter wurde in einem zweiten Schritt erweitert, um Conference Abstracts mit relevanten Daten einzuschließen. Für die Suche in der Cochrane Library wurden keine Filter verwendet und sämtliche Treffer aus der Kategorie „Trials“ übernommen. Eine Studiendauer von mindestens 1 bis 2 Jahren wird für die Krankheitsentität Multiple Sklerose als sinnvoll betrachtet (22). Eine Einschränkung der Suchkriterien über Publikationszeitraum und Sprache wurde nicht vorgenommen.

Nach der Identifizierung passender Studien für das zu bewertende Arzneimittel wurden für die ZVT Treffer eliminiert, deren Studien sich nicht für einen indirekten Vergleich gegenüber der CLARITY-Studie eigneten, d.h. deren Design bezüglich Dauer (96 Wochen), Endpunkte oder Ein- und Ausschlusskriterien nicht mit den Studien für das zu bewertende Arzneimittel vergleichbar war.

Eine detaillierte Darstellung der Suchstrategien erfolgt in Anhang 4-A.

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 4.3.2.1.2.1) 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, 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.

Suche in Studienregistern für den indirekten Vergleich

Die Suche wurde entsprechend der Vorgaben am 27.09.2017, 28.09.2017 und am 02.10.2017 in den folgenden Datenbanken durchgeführt:

- [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (<http://www.clinicaltrials.gov>)
- EU Clinical Trials Register (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>)
- PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>)
- ICTRP Search Portal (<http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx>)

Für die Suche kam in jeder Datenbank eine angepasste Suchstrategie zum Einsatz. Im Rahmen dieser Suche wurden abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfasst. Die detaillierten Suchstrategien sind Anhang 4-B zu entnehmen. Eine Studiendauer von mindestens 1 bis 2 Jahren wird für die Krankheitsentität Multiple Sklerose als sinnvoll betrachtet (23).

Es wurden Registereinträge selektiert, für die Ergebnisse zu der relevanten Teilpopulation verfügbar waren, d.h. für vorbehandelte Patienten mit hochaktiver RRMS. Registereinträge ohne solche Ergebnisse wurden anhand des Ausschlussgrundes A1 (falsche Population) oder A7 (falscher Publikationstyp) ausgeschlossen. Nach der Identifizierung passender Studien für das zu bewertende Arzneimittel wurden zudem solche Registereinträge eliminiert, deren Studien sich nicht für einen indirekten Vergleich eigneten, d.h. deren Design bezüglich Dauer (96 Wochen), Endpunkte oder Ein- und Ausschlusskriterien nicht mit den Studien für das zu bewertende Arzneimittel vergleichbar war.

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 4-3 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 4-3) von zwei Personen unabhängig voneinander selektiert. Relevante Studien mussten dem Anwendungsgebiet hochaktive 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 eingeschätzt anhand der zur Verfügung stehenden Quellen wie Studienberichte und/oder Studienprotokolle 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 (24). 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 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)

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.

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 sowie eines indirekten Vergleichs (Abschnitt 4.3.2.1) 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 4-12 und Tabelle 4-13 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 (16, 17).

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 \geq 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, 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 4-5). 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-Wert = 0 zu Studienbeginn.
- um $\geq 1,0$ EDSS-Punkte bei einem EDSS-Wert zwischen $\geq 0,5$ und $< 4,5$ Punkte zu Studienbeginn.
- um $\geq 0,5$ Punkte, bei einem EDSS-Wert ≥ 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 4-5: 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, 25)	

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) (26), 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 (27). Die Hirnatrophie ist neben den entzündlichen Läsionen ein Hauptmerkmal der Erkrankung und ist assoziiert mit neurologischen und kognitiven Funktionsverlusten, Depression und Fatigue (28-30).

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 (31). 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 (32-34). 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 (35). 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 (36). Eine Berücksichtigung durch den G-BA erfolgte u. a. im Fingolimod-Dossier (37) wurde auch für die Indikation Multiple Sklerose vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) als valides Messinstrument akzeptiert (38). 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 (23, 39).

Die Lebensqualität wurde in der CLARITY-Studie und 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 (schlechtester Gesundheitszustand) bis 1 (bestmöglicher Gesundheitszustand). Für den EQ-5D liegen Normwerte für zahlreiche Bevölkerungsgruppen vor, die eine objektive Beurteilung der erhobenen Daten ermöglichen (40).

Für die Indikation Multiple Sklerose wird eine Verbesserung des Indexwertes um 0,05 bis 0,084 als klinisch bedeutsame Veränderung angesehen (41, 42). 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 (43).

Der MSQOL-54 ist ein multidimensionales Instrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, das für Multiple Sklerose spezifische mit allgemeinen Aspekte kombiniert (44, 45). 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: 0,0 % bzw. 0,0 % im Cladribin-Tabletten bzw. Placebo-Arm) und zur Woche 96 (CLARITY: 13,0 % bzw. 10,7 % 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 kanadischem Französisch verfügbar, so dass 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: 10,9 % bzw. 8,9 % im Cladribin-Tabletten bzw. Placebo-Arm) und zur Woche 96 (CLARITY: 8,7 % bzw. 10,7 % 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 (46).

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 (23).

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 dem 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.

Gegenüberstellung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs

Baselinecharakteristika

Folgende zum Zeitpunkt der Randomisierung erhobene Patientencharakteristika wurden in den für den adjustierten indirekten Vergleich relevanten Publikationen beschrieben:

- Geschlecht [%]
- Alter [Jahre]
- EDSS [Punktzahl]
- Dauer der Erkrankung [Jahre]
- Patienten ohne Gadolinium-anreichernde T1-Läsionen
- Krankheitsschübe in den letzten 2 Jahren
- Krankheitsschübe im letzten Jahr

Patientenrelevante Endpunkte

In den Publikationen mit post-hoc-Analysen zu vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS wurde nach Ergebnissen zu patientenrelevanten Endpunkten aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit gesucht.

Aus der Zulassungsstudie für das zu bewertende Arzneimittel wurden die nachfolgenden Endpunkte identifiziert:

- Jährliche Schubrate
- Behinderungsprogression mittels EDSS (über 3 Monate und 6 Monate bestätigt)
- Gadolinium-anreichernde T1-Läsionen
- Neue oder neu vergrößerte T2-Läsionen
- Veränderung des Hirnvolumens
- Sicherheit und Verträglichkeit

Für diese Endpunkte gelten die bereits im Rahmen der direkten Evidenz zuvor beschriebenen Ausführungen zur Patientenrelevanz, Validität sowie der Operationalisierung.

Zur Durchführung eines indirekten Vergleichs wurde für die zweckmäßige Vergleichstherapie nach Publikationen mit denselben Endpunkten gesucht.

Ein unabhängiger Vergleich von Cladribin mit Fingolimod, Natalizumab und Interferon beta erfolgte durch Kalincik et al. anhand einer Propensity Score-Methode (47).

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.

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

Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

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

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des

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

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

Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

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

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

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse der CLARITY-Studie wurden für die vorbehandelten Teilnehmer mit hochaktiver RRMS für den primären Endpunkt Jährliche Schubrate die im Studienbericht von CLARITY aufgeführten Sensitivitätsanalysen durchgeführt (48).

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 zusammen gefasst 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 Placebogruppe 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 Placebogruppe 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-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

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

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

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

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

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)
- Vorbehandlung (IFN vs. GA vs. IFN+GA vs. keine)

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.

Subgruppenanalysen im Rahmen der indirekten Vergleiche

Für den indirekten Vergleich wurden Subgruppenanalysen nur vorgenommen, für die in jedem Subgruppenstratum mindestens 10 Patienten erfasst wurden. Bei dichotomen Daten mussten zudem mindestens 10 Ereignisse in einem der Subgruppenstrata eingetreten sein. Dieses Prozedere folgt den Methoden des IQWiG in der Version 5.0 (23).

Neben den vom G-BA vorgegebenen Charakteristika Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere bzw. –stadium sowie Zentrums- und Ländereffekte wurde der Faktor „Art der Vorbehandlung“ in die Subgruppenanalysen mit einbezogen. Im Rahmen der indirekten Vergleiche wurden nur Subgruppenanalysen durchgeführt, für die auswertbare Daten sowohl für das zu bewertende Arzneimittel Cladribin-Tabletten als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie identifiziert werden konnten.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *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).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Methodik

Brückenkomparator

Für den Vergleich zwischen Cladribin-Tabletten und der ZVT wurden keine direkt vergleichenden Studien identifiziert (siehe Abschnitte 4.3.1.1 und 4.3.2.1.1). Stattdessen wurden im Rahmen der systematischen Recherchen placebo-kontrollierte Studien sowohl mit Cladribin-Tabletten als auch mit Fingolimod gefunden, die sich für einen indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Placebo eignen. Es wurden keine weiteren RCT mit anderen geeigneten Brückenkomparatoren für die Zielpopulation der vorbehandelten Patienten mit RRMS und hoher Krankheitsaktivität identifiziert.

Der indirekte Vergleich wurde daher anhand von Studien mit dem Vergleich Cladribin-Tabletten gegenüber Placebo sowie Fingolimod gegenüber Placebo vorgenommen.

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.

Statistisches Modell

Es wurde ein adjustierter, indirekter Vergleich nach Bucher durchgeführt (49). In diesem Modell wird ein Gesamteffektschätzer (Θ_{AC}) aus den Effektschätzern des direkten Vergleichs zwischen Intervention A und dem Brückenkomparator (Θ_{AB}) und Intervention C und dem Brückenkomparator (Θ_{CB}) mittels Subtraktion berechnet. Bei dichotomen Variablen (Odds Ratios, relative Risiken, Hazard Ratios, andere Verhältnisgrößen) werden die Effektschätzer zunächst logarithmiert.

$$\ln \theta_{AC} = \ln \theta_{AB} - \ln \theta_{CB}$$

Die gemeinsame Varianz für den Gesamteffektschätzer entspricht der Summe der Varianzen von Θ_{AB} und Θ_{CB} :

$$\text{Var}(\ln \theta_{AC}) = \text{Var}(\ln \theta_{AB}) + \text{Var}(\ln \theta_{CB})$$

Das gemeinsame 95%-Konfidenzintervall des Gesamteffektschätzers $\ln \theta_{AC}$ wird abschließend geschätzt über:

$$\ln \theta_{AC} \pm 1,96\sqrt{\text{Var}(\ln \theta_{AC})}$$

Der letztendliche Gesamteffektschätzer mitsamt 95%-Konfidenzintervall wird durch Potenzierung des logarithmischen Effektschätzers und der Konfidenzintervallober- und untergrenzen berechnet. Bei kontinuierlichen Daten gelten dieselben Gleichungen ohne Logarithmieren der Effektschätzer und Varianzen. Zur Berechnung des gemeinsamen Konfidenzintervalls müssen die Varianzen der Effektschätzer Θ_{AB} und Θ_{CB} vorliegen oder anhand anderer Streuungsmaße (z. B. Konfidenzintervall oder Standardabweichungen von Θ_{AB} und Θ_{CB}) berechnet werden können.

Für den indirekten Vergleich wurde das 95%-Konfidenzintervall als Signifikanzmaß herangezogen: Es lag kein signifikanter Gesamteffekt zwischen den Interventionen A und B vor, sofern der Nulleffekt innerhalb des 95%-igen Konfidenzintervalls lag. Für kontinuierliche Variablen entspricht der Nulleffekt dem Wert 0, für dichotome Variablen dem Wert 1, d.h.:

$$\ln \theta_{AC} - 1,96\sqrt{\text{Var}(\ln \theta_{AC})} \leq 1 \leq \ln \theta_{AC} + 1,96\sqrt{\text{Var}(\ln \theta_{AC})}$$

Umgekehrt konnte ein signifikanter Gesamteffekt zwischen den Interventionen A und B angenommen werden, wenn die Konfidenzintervallobergrenze unterhalb des Nulleffekts oder die Konfidenzintervalluntergrenze oberhalb des Nulleffekts lag.

Prüfung auf Ähnlichkeit der Studien

Zur Prüfung auf relevante Unterschiede zwischen den Patientenpopulationen des indirekten Vergleichs wurden die Baselinedaten der jeweiligen verfügbaren Publikationen und Studiendaten miteinander verglichen. Zu diesem Zweck wurden Effektschätzer für den Vergleich zwischen den Verumgruppen (d. h. zwischen der ZVT und Cladribin) sowie zwischen den Placebogruppen der jeweiligen Publikationen berechnet.

Wenn es sich bei dem betreffenden Baselineparameter um eine kontinuierliche Variable handelte, für die sowohl der Mittelwert als auch die Standardabweichung verfügbar waren, so wurde Cohen's d gemäß folgender Formel berechnet (50, 51):

$$d = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{s}$$

und

$$s = \sqrt{\frac{(n_1 - 1)s_1^2 + (n_2 - 1)s_2^2}{n_1 + n_2 - 2}}$$

\bar{x}_i : Mittelwert der *i* – ten Population

s: gepoolte Varianz

n_i : Stichprobengröße der *i* – ten Population

s_i^2 : Varianz der *i* – ten Population

Cohen's d vermittelt einen Schätzer für die Effektgröße eines Mittelwertunterschieds zwischen zwei Gruppen. Nach Sawilowsky bedeutet ein d zwischen 0,01 und 0,2 einen sehr kleinen Effekt, zwischen 0,2 und 0,5 einen kleinen Effekt, zwischen 0,5 und 0,8 einen moderaten Effekt und ab 0,8 einen großen Effekt (52). Ab einem moderaten Effekt wurde von einer Heterogenität der Studienpopulationen für den jeweiligen Parameter ausgegangen.

Für dichotome Variablen und sich daraus ergebende Häufigkeiten wurde Quotenverhältnisse gebildet („Odds Ratio“), welche einen umso kleineren Effekt ausweisen, je näher diese am Wert 1,0 (Nulleffekt) liegen. Auch für das Quotenverhältnis gibt es keinen prädefinierten Schwellenwert, der eine relevante Heterogenität zwischen den betrachteten Gruppen ausweist. Stattdessen wurde für jeden dichotomen Parameter das zugehörige 95%-Konfidenzintervall ermittelt und als Signifikanzmaß herangezogen.

Die Ähnlichkeit wurde geprüft zwischen den Verumarmen der Interventionen und zwischen den Placeboarmen der Interventionen.

Prüfung der Homogenität

Es wurden für die patientenrelevanten Endpunkte jeweils nur Publikationen mit post-hoc-Analysen auf Basis der Teilpopulation vorbehandelter Patienten mit hochaktiver RRMS identifiziert. Diese Analysen basierten entweder lediglich auf einer Studie (FREEDOMS) oder aus gepoolten Analysen der FREEDOMS- und FREEDOMS II-Studien. Es stehen für die relevante Teilpopulation keine nach den Studien getrennte (FREEDOMS und FREEDOMS II einzeln) Ergebnisse Verfügung. Daher konnte die Homogenität der Ergebnisse aus den Einzelstudien nicht überprüft werden.

Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche

Es lagen keine direkten Vergleiche zwischen Cladribin-Tabletten und der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daher entfällt die Prüfung auf Konsistenz.

Sensitivitätsanalysen

In den für die Nutzenbewertung geeigneten Publikationen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden keine expliziten Sensitivitätsanalysen identifiziert. Für den Endpunkt „Jährliche Schubrate“ wurde alternativ sowohl die Auswertung der gepoolten Daten aus den Studien FREEDOMS und FREEDOMS II (gemäß der post-hoc-Analyse von Derfuss 2015) als auch die Auswertung der Einzelstudie FREEDOMS (gemäß der post-hoc-Analyse von Devonshire 2012) dargestellt, um zu zeigen, dass die Ergebnisse über beide Populationen hin robust sind (53, 54). Für die Endpunkte „Behinderungsprogression (über 3 Monate bestätigt)“, „Behinderungsprogression (über 6 Monate bestätigt)“ und „Neue oder neu vergrößerte T2-Läsionen“ waren keine Sensitivitätsanalysen verfügbar.

Des Weiteren wurden für die Berechnung der Hazard Ratios Szenarien mit unterschiedlichen Koeffizienten für die proportionalen Cox-Hazards-Modelle verwendet: Zum einen mit denselben Koeffizienten wie für die Darstellung der Evidenz aus der CLARITY-Studie und der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION aus Abschnitt 4.3.1.3 und zum anderen mit Koeffizienten, die den Modellen aus den Studien für Fingolimod möglichst nahe kamen (unter Berücksichtigung einer beherrschbaren Zahl von Stichproben-Nullzellen).

Programmcode

Die Dokumentation der zugrundeliegenden Algorithmen und der verwendeten Software ist Modul 5 zu entnehmen (Dateien_Modul4\AWG_B\Programmcode\M4B_Programmcode.pdf).

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 4.3.2.1.2.1)
- 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 4-6: 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 4-6 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 4-6 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-7: 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.

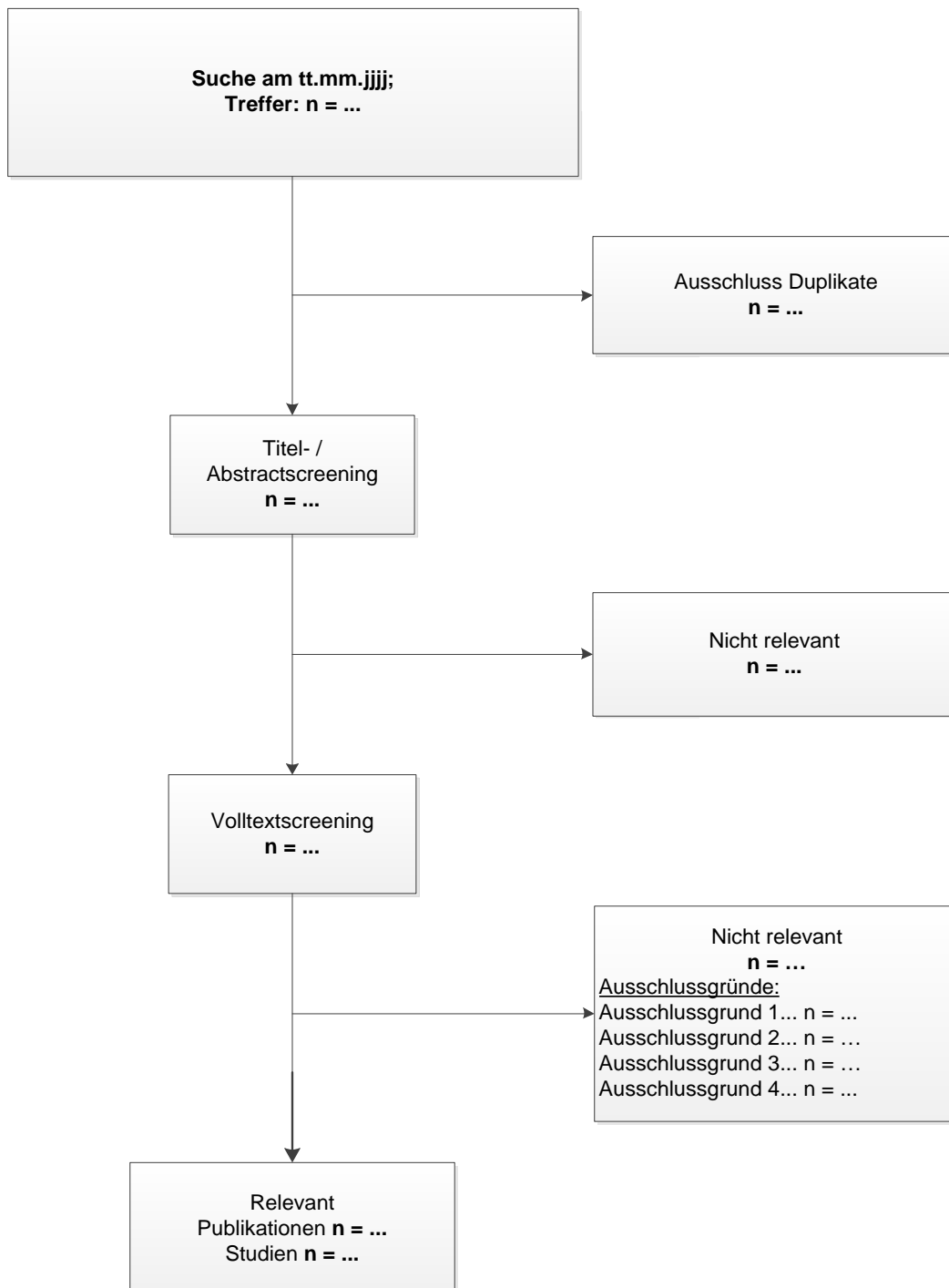


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

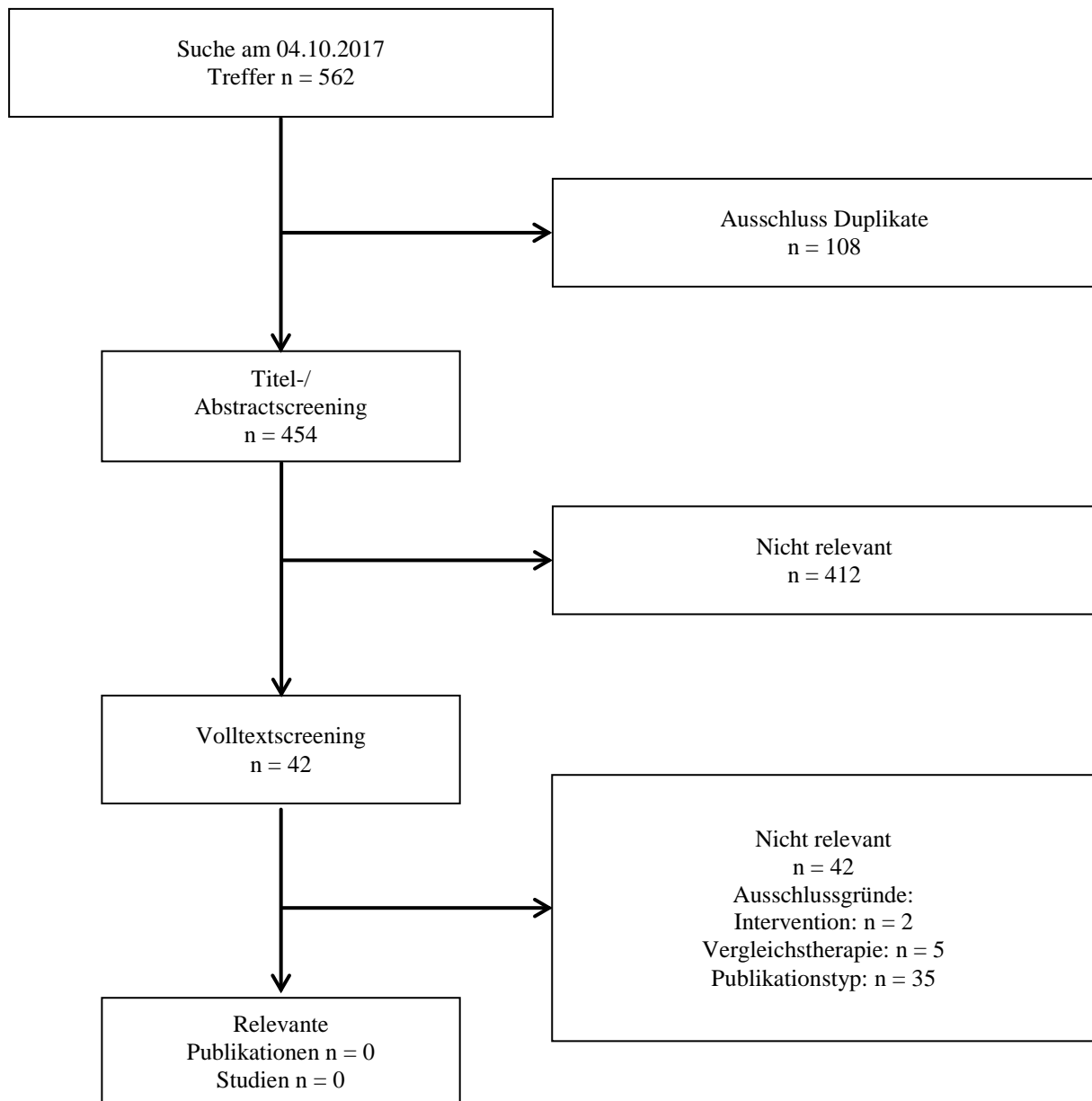


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 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 4-6) 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 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
CLARITY (25643)	<u>clinicaltrials.gov</u> : NCT00213135 (55-57) <u>clinicaltrialsregister.eu</u> : EudraCT 2004-005148-28 (58) <u>ICTRP</u> : NCT00213135 (59) <u>Klinische Prüfungen</u> <u>PharmNet.Bund</u> : EudraCT 2004-005148-28	ja	ja	abgeschlossen
CLARITY EXT (27820)	<u>clinicaltrials.gov</u> : NCT00641537 (60) <u>clinicaltrialsregister.eu</u> : EudraCT 2007-000381-20 (61) <u>ICTRP</u> : EUCTR2007-000381-20-FI (62) <u>Klinische Prüfungen</u> <u>PharmNet.Bund</u> : EudraCT 2007-000381-20 (63)	ja	ja	abgeschlossen
<p>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</p>				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 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 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponser-te Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studien-bericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publi-kation (ja/nein [Zitat])
placebo-kontrolliert						
CLARITY (25643)	ja	ja	nein	ja (48)	ja clinicaltrials.gov : NCT00213135 (55) clinicaltrialsregister.eu : EudraCT 2004-005148-28 (58) ICTRP : NCT00213135 (59) Klinische Prüfungen PharmNet.Bund : EudraCT 2004-005148-28	ja (46, 56, 57, 64-66)

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponser-te Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publi-kation (ja/nein [Zitat])
CLARITY EXT (27820)	ja	ja	nein	ja (67)	ja <u>clinicaltrials.gov</u> : NCT00641537 (60) <u>clinicaltrialsregister.eu</u> : EudraCT 2007-000381-20 (61) <u>ICTRP</u> : EUCTR2007-000381-20-FI (62) <u>Klinische Prüfungen PharmNet.Bund</u> : EudraCT 2007-000381-20 (63)	ja (68)
<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 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

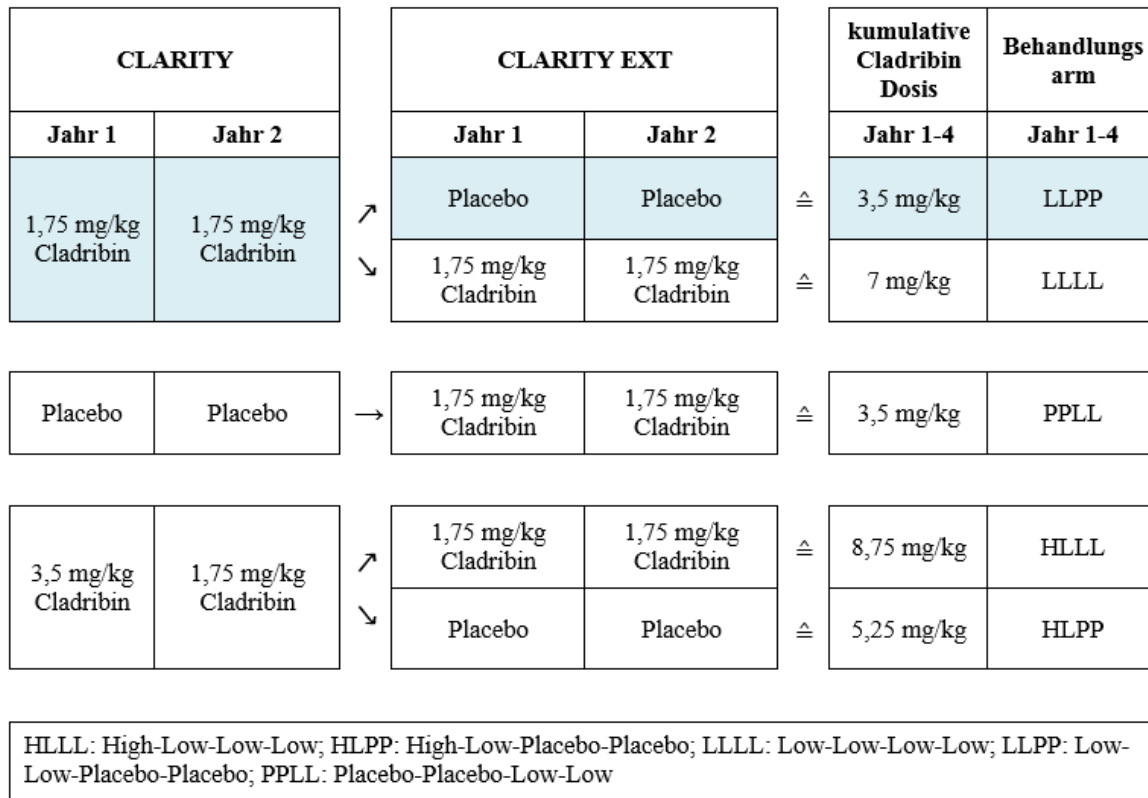
Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
CLARITY (25643)	RCT, doppelblind, parallel, placebo-kontrolliert, Phase III	Erwachsene Patienten mit RRMS ^a mit 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 : 46 Placebo (n = 437) davon Patienten im AWG ^c : 56	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 : 9 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/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte	
			(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 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 4-11: 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 körperrgewichtabhängig 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. 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 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei 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		MW ± STD
CLARITY (25643)						
Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg	46	36,6 ± 8,6	w: 33 (71,7) m: 13 (28,3)	69,45 ± 18,72	Weiß: 42 (91,3) Schwarz: 1 (2,2) Andere: 3 (6,5)	9,1 ± 6,2
Placebo	56	37,5 ± 9,3	w: 40 (71,4) m: 16 (28,4)	71,91 ± 17,15	Weiß: 52 (92,9) Schwarz: 0 (0,0) Andere: 4 (7,1)	9,9 ± 5,6
CLARITY EXT (27820)						
<u>Zu Beginn der CLARITY-Studie</u>						
Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg (LLPP)	9	39,7 ± 7,8	w: 7 (77,8) m: 2 (22,2)	76,86 ± 17,74	Weiß: 7 (77,8) Schwarz: 0 (0,0) Andere: 2 (22,2)	6,1 ± 5,3
<u>Zu Beginn der CLARITY EXT-Studie</u>						
Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg (LLPP) ^a	9	42,2 ± 7,9	w: 7 (77,8) m: 2 (22,2)	78,30 ± 17,53	Weiß: 7 (77,8) Schwarz: 0 (0,0) Andere: 2 (22,2)	8,5 ± 5,2
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 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei 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	4,6 ± 2,4	3,03 ± 1,46	1.510,46 ± 124,94	ja: 19 (41,3) nein: 27 (58,7)	1,2 ± 2,5	15.259,76 ± 16.445,66
Placebo	4,8 ± 2,4	3,00 ± 1,27	1.523,17 ± 127,24	ja: 16 (28,6) nein: 40 (71,4)	0,8 ± 1,8	14.414,50 ± 11.528,20
CLARITY EXT (27820)						
<u>Zu Beginn der CLARITY-Studie</u>						
Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg (LLPP) ^a	4,8 ± 2,4	3,22 ± 1,86	Nicht erhoben	ja: 4 (44,4) nein: 5 (55,6)	1,9 ± 3,2	17.772,11 ± 9.168,01
<u>Zu Beginn der CLARITY EXT-Studie</u>						
Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg (LLPP) ^a	26,0 ± 11,0	3,17 ± 2,30	Nicht erhoben	ja: 1 (11,1) nein: 8 (88,9)	0,3 ± 1,0	18.271,11 ± 10.897,59
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 (48). Die Diagnose erfolgte nach den revidierten McDonald-Kriterien des Jahres 2005 (69). 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 Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION (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 Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION 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:

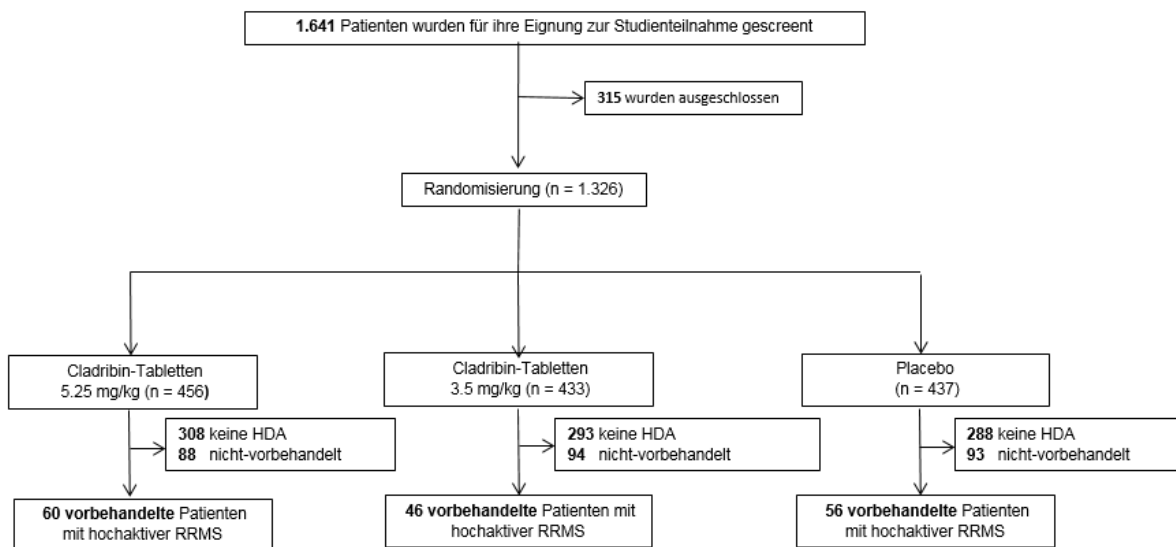
- Teilnehmer, die in der CLARITY-Studie Placebo erhielten, wurden in der Verlängerungsstudie dem 3,5 mg/kg-Dosisarm zugeteilt.
- Teilnehmer, die in der CLARITY-Studie 3,5 mg/kg Cladribin-Tabletten erhielten, wurden in der Verlängerungsstudie im Verhältnis 2:1 auf die Arme 3,5 mg/kg Cladribin-Tabletten 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 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 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 eine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben, umfasst insgesamt 102 Teilnehmer. Davon erhielten 46 Teilnehmer Cladribin-Tabletten mit einer kumulativen Dosis von 3,5 mg/kg und 56 Teilnehmer ein Placebo.



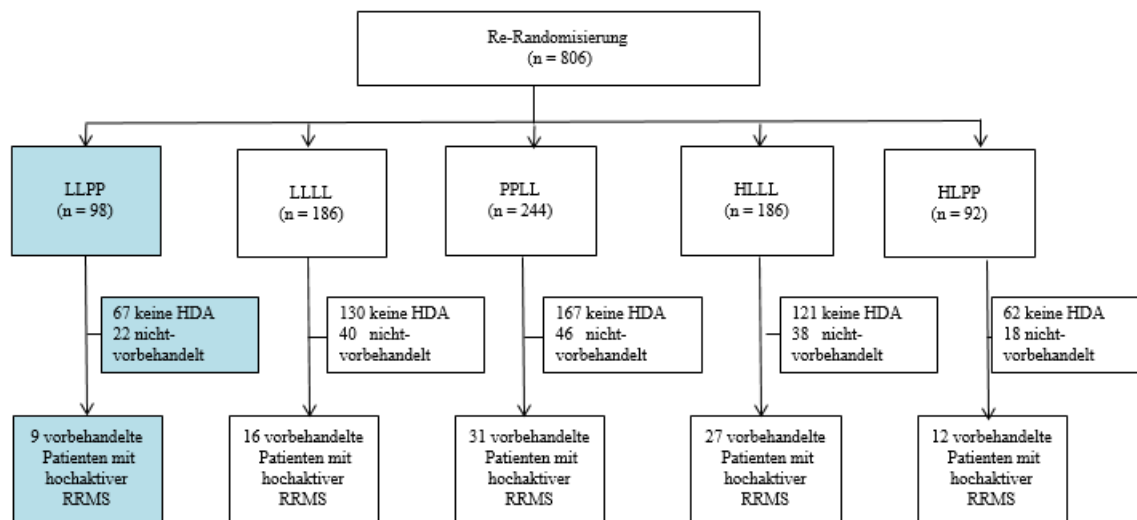
Quelle: Eigene Darstellung

Abbildung 4-4: Flussdiagramm der 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 CLARITY insgesamt 102 Teilnehmer mit Vorbehandlung mit einer hochaktiven RRMS in den Cladribin-Tabletten-Arm 3,5 mg/kg bzw. Placebo randomisiert. Von diesen wurden 9 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 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), die 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), die 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 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 (56). Auch die post-hoc analysierte Teilpopulation der hochaktiven RRMS-Patienten unter Behandlung mit Cladribin-Tabletten bestand zu 91,3% und unter Placebo zu 92,9% aus Patienten mit europäischer Abstammung (70). 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 4-14: 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 von CLARITY 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 4-15: 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 4-16: 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> Ein bestätigter Krankheitsschub war definiert als Anstieg in mindestens einem Kurzke Funktionellen 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> 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> 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 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 4-17: 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
<p>a: Der Studienarzt zur Beurteilung der Verlaufskontrollen sowie das behandelnde Pflegepersonal in den Studienzentren/den neuroradiologischen Zentren waren verblindet, der behandelnde Arzt jedoch nicht.</p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der CLARITY-Studie 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 4-18: Ergebnisse für den Endpunkt Jährliche Schubrate aus RCT bei vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienarm	Anzahl bestätigter Schübe nach 96 Wochen, MW (\pm STD)	Jährliche Schubrate (95 %-KI)	Relatives Risiko (95 %-KI); p-Wert ^c
CLARITY			
Cladribin-Tabletten (n = 46) ^a	0,41 (0,88)	0,25 (0,14; 0,36)	0,55 (0,31; 0,95); 0,0314
Placebo (n = 56) ^a	0,73 (1,14)	0,45 (0,31; 0,59)	

Studienarm	Anzahl bestätigter Schübe nach 96 Wochen, MW (\pm STD)	Jährliche Schubrate (95 %-KI)	Relatives Risiko (95 %-KI); p-Wert ^c
CLARITY EXT^b			
Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg LLPP (n = 9) ^a	0,00 (0,00)	0,00 (0,00; 0,00)	-
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 Subpopulation der 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 0,25 (95 %-KI: 0,14; 0,36) deutlich niedriger als im Kontrollarm mit 0,45 (95 %-KI: 0,31; 0,59). Cladribin-Tabletten reduzierten das Risiko eines bestätigten Schubs statistisch signifikant um 45 % (p-Wert = 0,0314).

Im LLPP-Arm der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION wurden keine bestätigten Schübe beobachtet. Alle Teilnehmer, die ausschließlich in Jahr 1 und 2 Cladribin-Tabletten erhalten haben, waren in Jahr 3 und 4 schubfrei (Tabelle 4-20)

Tabelle 4-19: Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Jährliche Schubrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei 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 = 46) ^a	0,41 (0,88)	0,25 (0,14; 0,36)	0,55 (0,31; 0,95); 0,0314
Placebo (n = 56) ^a	0,73 (1,14)	0,45 (0,31; 0,59)	

Studienarm	Anzahl bestätigter Schübe nach 96 Wochen, MW (\pm STD)	Jährliche Schubrate (95 %-KI)	Relatives Risiko (95 %-KI); p-Wert ^b
Pseudo-Center			
Cladribin-Tabletten (n = 46) ^a	0,41 (0,88)	0,25 (0,14; 0,36)	n. b.
Placebo (n = 56) ^a	0,73 (1,14)	0,45 (0,31; 0,59)	
Überdispersion			
Cladribin-Tabletten (n = 46) ^a	0,41 (0,88)	0,25 (0,14; 0,36)	0,55 (0,26; 1,14); 0,1053
Placebo (n = 56) ^a	0,73 (1,14)	0,45 (0,31; 0,59)	
a: Anzahl analysierter Studienteilnehmer. b: p-Wert basierend auf einem Wald-Chi-Quadrat-Test. kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; MW: Mittelwert; n. b.: Nicht berechenbar; STD: Standardabweichung Quelle: (11)			

In allen durchgeführten Sensitivitätsanalysen wurden für den primären Endpunkt Jährliche Schubrate Ergebnisse zugunsten von Cladribin-Tabletten gegenüber Placebo beobachtet. Der Effekt bei Betrachtung der beobachteten Schübe ohne Imputation war hierbei statistisch signifikant (p-Wert = 0,0314).

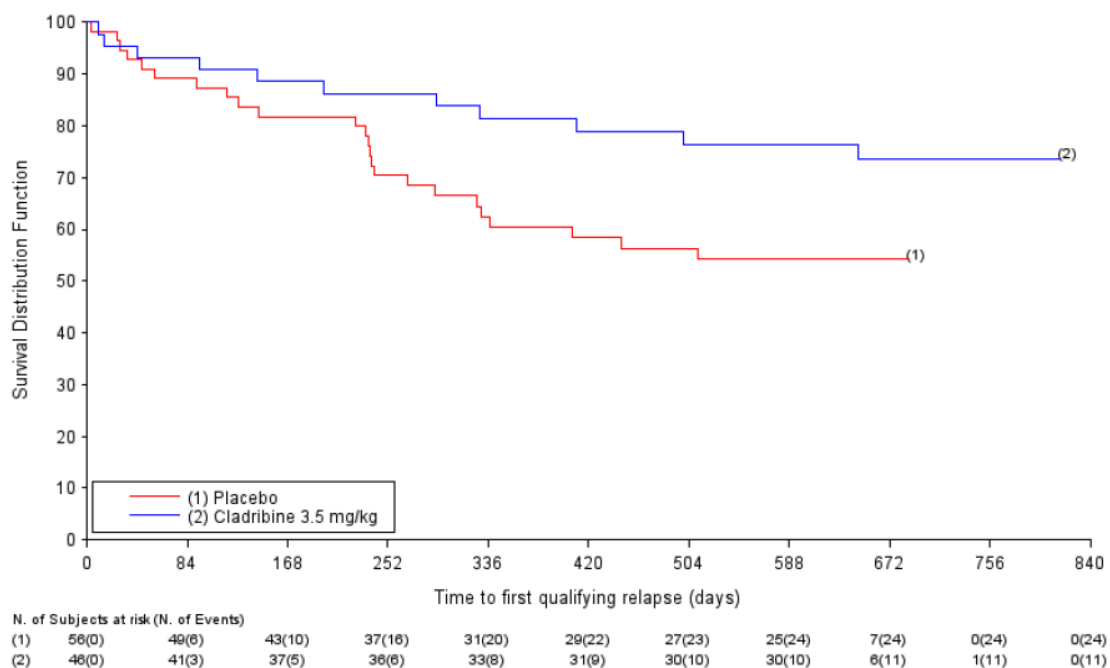
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt Anzahl Teilnehmer mit bestätigtem Schub aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei 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 = 46) ^a	35 (76,1)	11 (23,9)	0,36 (0,15; 0,86); 0,0220	0,54 (0,30; 0,97); 0,0388	-20,73 (-38,66; -2,80); 0,0377	143	0,50 (0,24; 1,01); 0,0543
Placebo (n = 56) ^a	31 (55,4)	25 (44,6)				57	
CLARITY EXT^b							
Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg LLPP (n = 9) ^a	9 (100)	0 (0,0)	-	-	-	n. e.	-
Bei der Anzahl der Teilnehmer mit bestätigtem Schub 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: 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 Quelle: (11)							

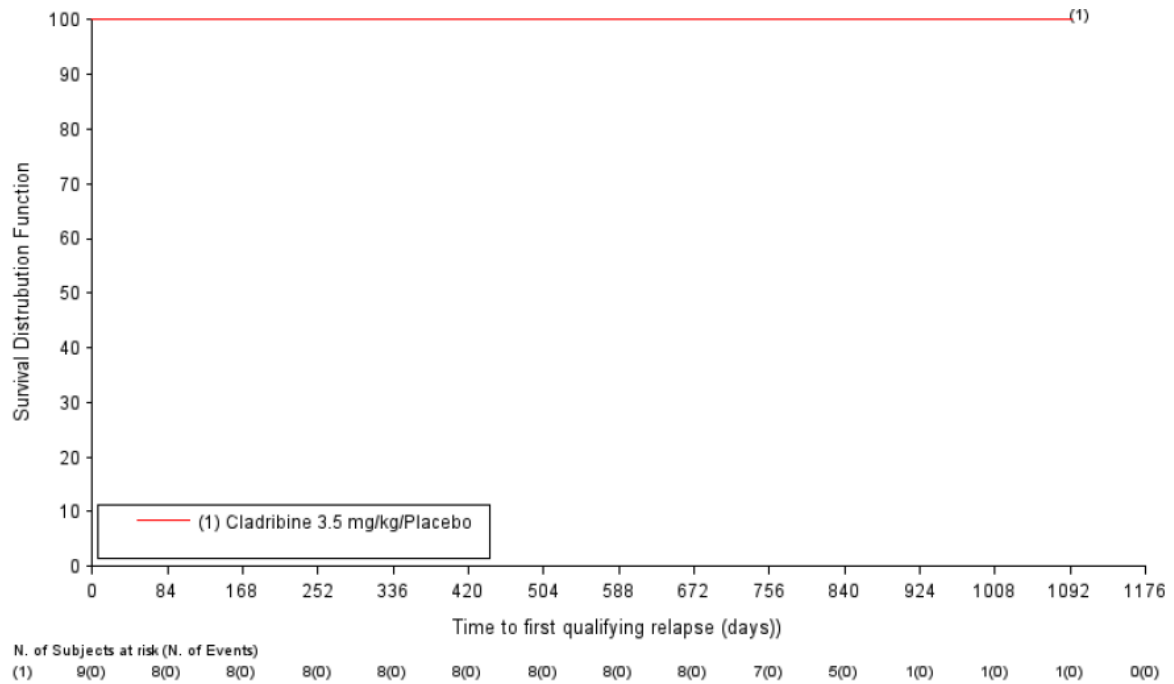
Bezogen auf die Anzahl Teilnehmer mit bestätigtem Schub zeigte sich in der CLARITY-Studie eine deutliche Überlegenheit der Therapie mit Cladribin-Tabletten gegenüber Placebo. Die Wahrscheinlichkeit einen bestätigten Schub zu erleiden war im Interventionsarm signifikant geringer als im Kontrollarm [RR (95 %-KI): 0,54 (0,30; 0,97); p-Wert = 0,0388]. Nach 96 Wochen war bei 23,9 % der Teilnehmer unter Behandlung mit Cladribin-Tabletten und bei 44,6 % unter Placebo ein bestätigter Schub aufgetreten. Die Teilnehmer unter Therapie mit Cladribin-Tabletten hatten den ersten bestätigten Schub im Vergleich zu Placebo deutlich später (143 vs. 57 Tage) [HR (95 %-KI): 0,50 (0,24; 1,01); p-Wert = 0,0543].

Im LLPP-Arm der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION wurde bei keinem Teilnehmer ein bestätigter Schub beobachtet. Alle 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 vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS (CLARITY)



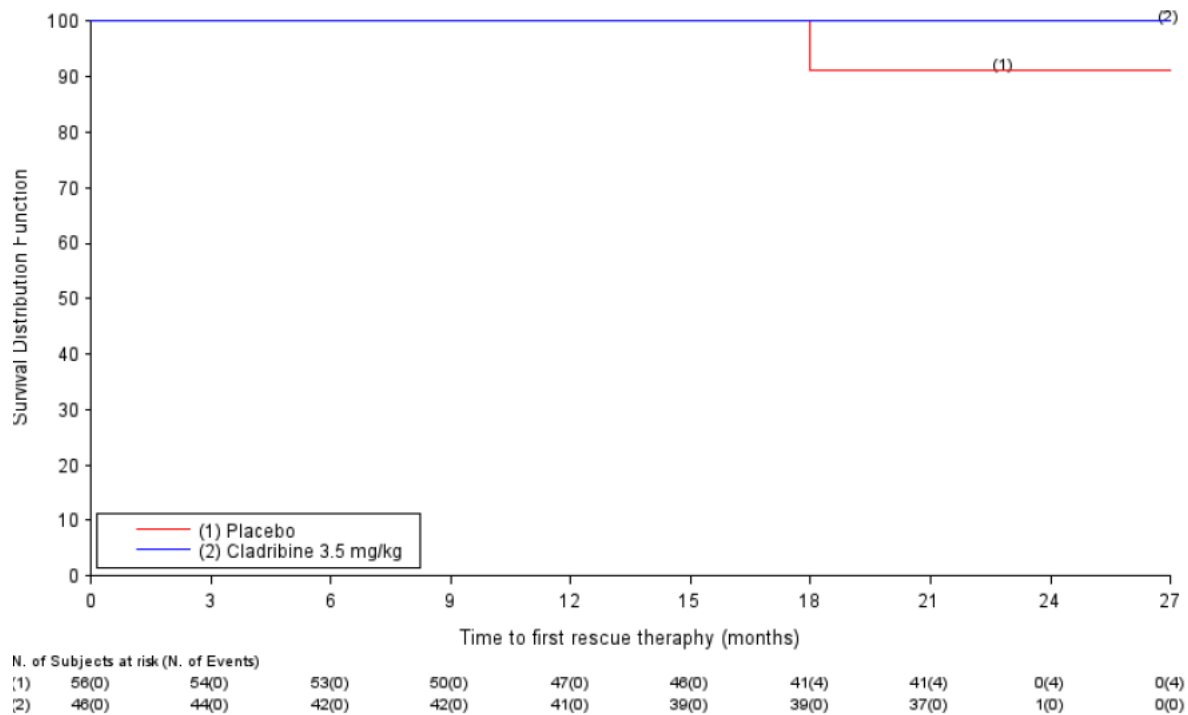
Quelle: (11)

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

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

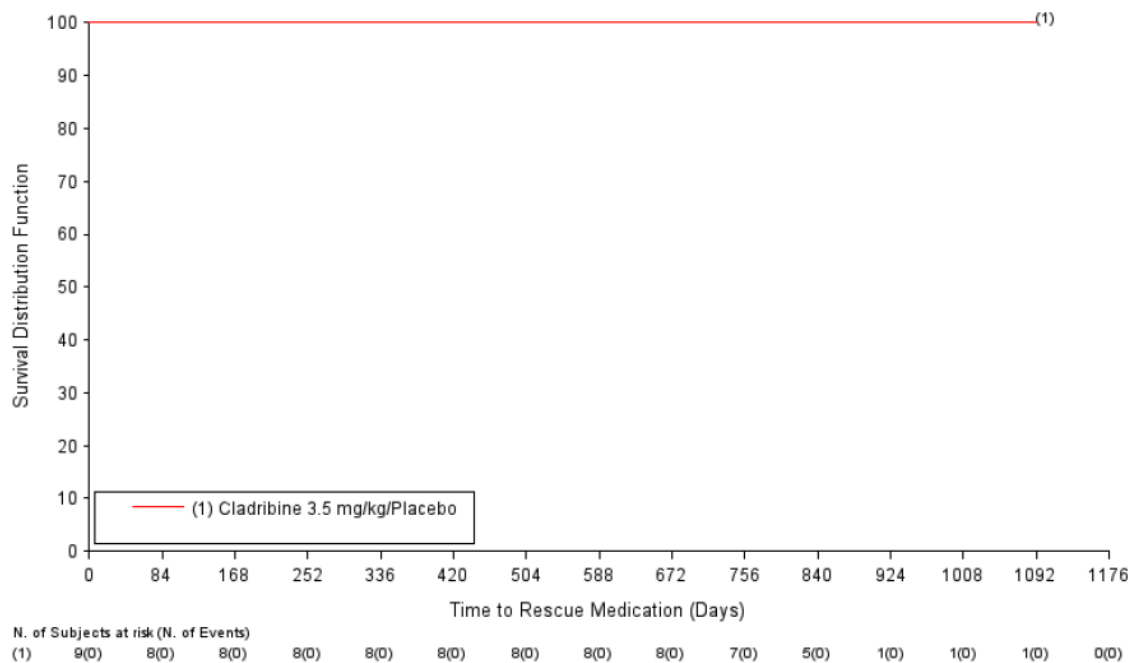
Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt Rescue-Therapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS

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 = 46) ^a	46 (100,0)	0 (0,0)	0,13 ^g (0,01; 2,39); 0,1676	0,13 ^g (0,01; 2,44); 0,1750	-7,14 (-13,89; -0,40); 0,1248
Placebo (n = 56) ^a	52 (92,9)	4 (7,1)			
CLARITY EXT^b					
Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg LLPP (n = 9) ^a	9 (100,0)	0 (0,0)	-	-	-
<p>Bei der Anzahl der Teilnehmer mit Rescue-Therapie 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: OR bzw. RR und zugehöriges 95 %-KI wurden nach Addition des Korrekturwertes von 0,5 zu jeder Zellohäufigkeit 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)</p>					



Quelle: (11)

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



Quelle: (11)

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

In der relevanten Subpopulation der RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die zuvor mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie behandelt waren, war bezogen auf die Rescue-Therapie ein deutlicher Unterschied zwischen den Studienarmen der CLARITY-Studie feststellbar. Im Placebo-Arm wurden 7,1 % der Teilnehmer schubbedingt mit einer Rescue-Therapie behandelt, wohingegen keiner der Teilnehmer im Cladribin-Tabletten-Arm eine Rescue-Therapie erhalten hatte [RR (95 %-KI): 0,13 (0,01; 2,44); p-Wert = 0,1750].

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

Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt schubbedingte Hospitalisierungsrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei 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 = 46) ^a	0,15 (0,63)	0,09 (0,02; 0,16)	0,69 (0,27; 1,74); 0,4345
Placebo (n = 56) ^a	0,25 (0,69)	0,15 (0,07; 0,24)	
CLARITY EXT^b			
Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg LLPP (n = 9) ^a	0,00 (0,00)	0,00 (0,00; 0,00)	-
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; STD: Standardabweichung			
Quelle: (11)			

Ergänzend zu 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: 0,09 (0,02; 0,16) vs. Placebo: 0,15 (0,07; 0,24)]. Teilnehmer der CLARITY-Studie, die mit Cladribin-Tabletten behandelt wurden, wiesen ein um 31 % reduziertes Risiko eines schubbedingten Krankenhausaufenthaltes auf [RR (95 %-KI): 0,69 (0,27; 1,74)]. Der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant (p-Wert = 0,4345).

Im LLPP-Arm der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION wurde keiner der vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS aufgrund von Schüben hospitalisiert.

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 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 4-23: 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 • Sehfunktionen • Zerebrale Funktionen • Weitere Funktionen

Studie	Operationalisierung
	<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-Punktwerts erfolgte in der CLARITY-Studie und in der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION 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 $\geq 1,0$ 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 anhaltenden Veränderung • 6 Monate anhaltenden 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:	<p>Der Endpunkt wurde in den Prüfplänen der CLARITY-Studie und der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION identisch operationalisiert.</p> <p>EDSS: Expanded Disability Status Scale; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; MS: Multiple Sklerose</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 4-24: 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.

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 abbrachen, 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

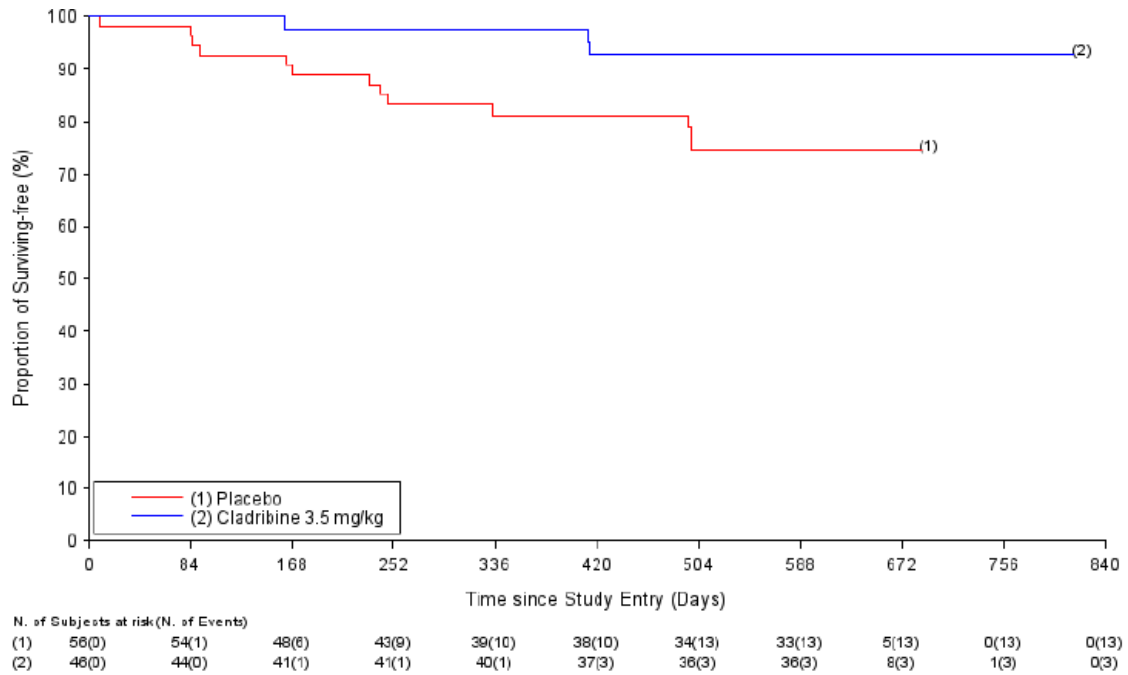
Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt Behinderungsprogression mittels EDSS (über 3 Monate bestätigt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS

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-Tabletten (n = 46) ^a	41 (89,1)	5 (10,9)	0,29; (0,09; 0,89); 0,0314	0,41; (0,16; 1,03); 0,0584	-15,92; (-30,59; -1,24); 0,0493	n. e.	0,25; (0,07; 0,89); 0,0318
Placebo (n = 56) ^a	41 (73,2)	15 (26,8)				496	
CLARITY EXT^b							
Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg LLPP (n = 9) ^a	8 (88,9)	1 (11,1)	-	-	-	414	-
<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>							

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

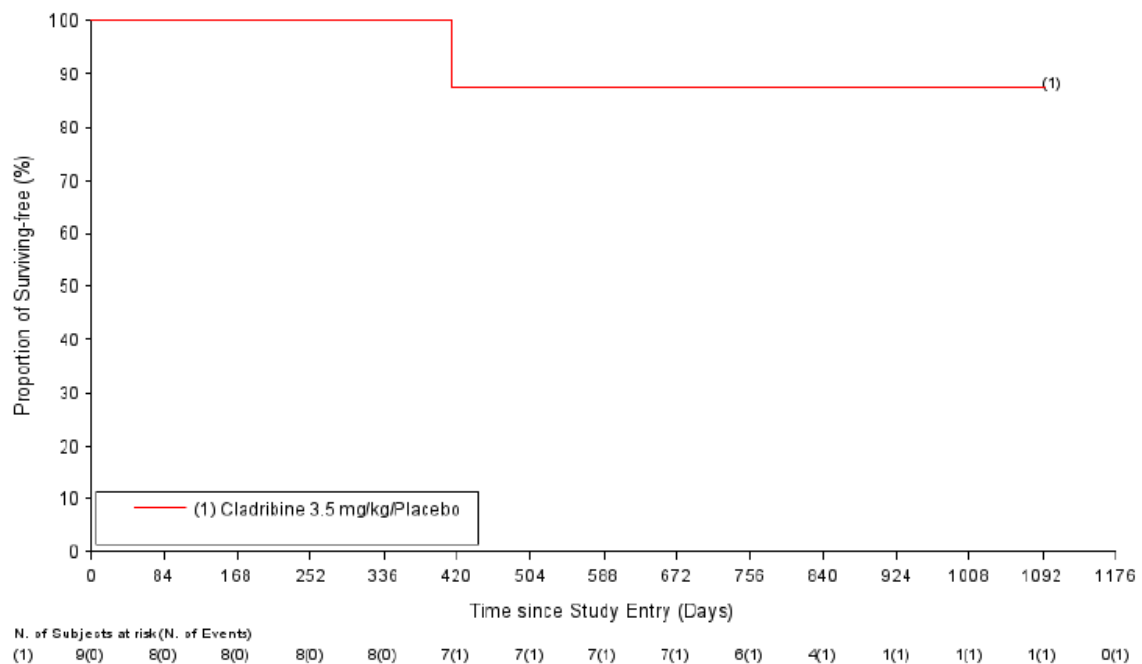
Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt Behinderungsprogression mittels EDSS (über 6 Monate bestätigt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS

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-Tabletten (n = 46) ^a	42 (91,3)	4 (8,7)	0,28 (0,08; 0,97); 0,0453	0,37 (0,13; 1,07); 0,0670	-14,52 (-28,25; -0,79); 0,0635	n. e.	0,20 (0,04; 0,90); 0,0363
Placebo (n = 56) ^a	43 (76,8)	13 (23,2)				232	
CLARITY EXT^b							
Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg LLPP (n = 9) ^a	8 (88,9)	1 (11,1)	-	-	-	414	-
<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. 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>							



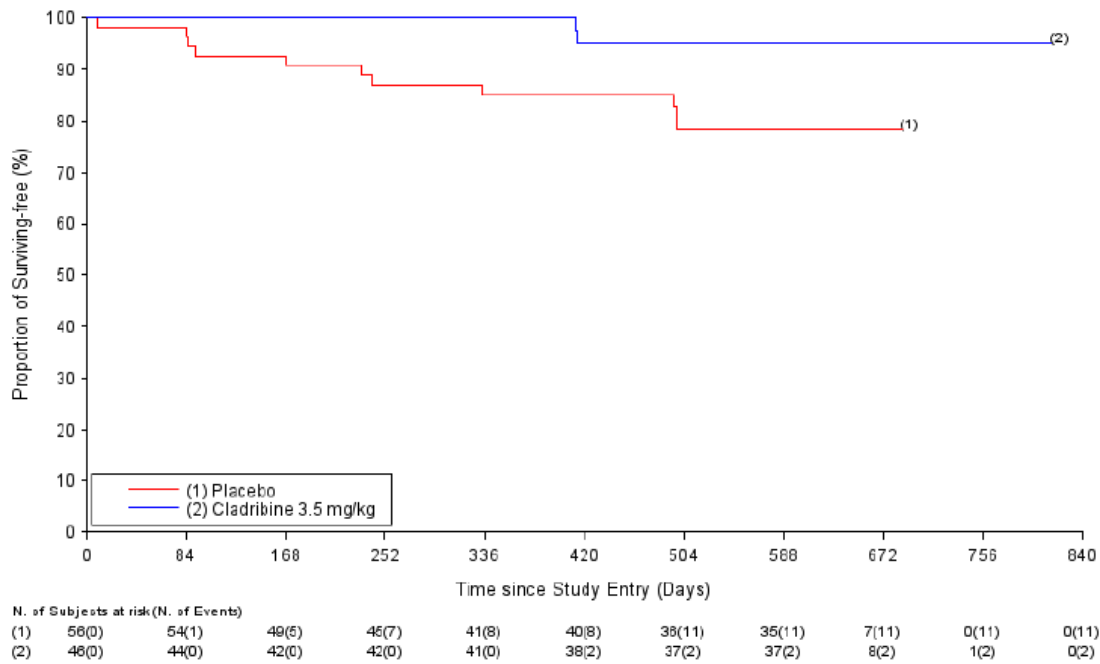
Quelle: (11)

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



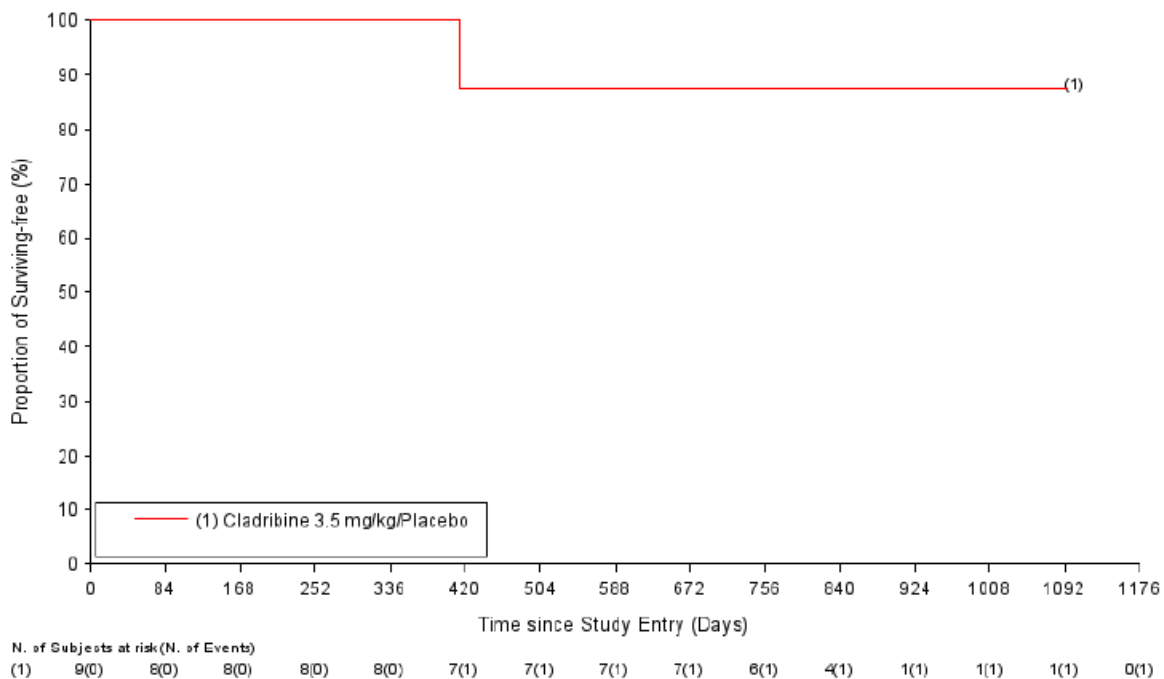
Quelle: (11)

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



Quelle: (11)

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



Quelle: (11)

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

In der CLARITY-Studie wurde bezüglich der Behinderungsprogression ein numerischer Vorteil zugunsten Cladribin-Tabletten beobachtet. Der Anteil vorbehandelter Teilnehmer mit hochaktiver RRMS, die eine Behinderungsprogression erlitten, war unter Cladribin-Tabletten deutlich niedriger als in der Placebo-Gruppe (über 3 Monate bestätigt: 10,9 vs. 26,8 % bzw. über 6 Monate bestätigt: 8,7 vs. 23,2 %). Die Wahrscheinlichkeit eine Behinderungsprogression zu erfahren, wurde durch Cladribin-Tabletten um 59 % (über 3 Monate bestätigt) bzw. 63 % (über 6 Monate bestätigt) reduziert (p-Wert = 0,0584 bzw. 0,0670) [RR (95 %-KI): 0,41 (0,16; 1,03) bzw. 0,37 (0,13; 1,07)]. 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. 496 Tage bzw. über 6 Monate bestätigt (10. Perzentil) nicht erreicht vs. 232 Tage).

In der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION hatten 88,9 % 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 4-27: Operationalisierung von MRT-Parameter bei 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. 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. b: nur in der CLARITY-Studie erhoben. 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 4-28: 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.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der CLARITY-Studie 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 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt Gd+T1-Läsionen (Teilnehmer mit neuen Gd+ T1-Läsionen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei 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 = 46) ^a	41 (89,1)	5 (10,9)	13,67 (4,67; 40,03); < 0,0001	2,38 (1,67; 3,38); < 0,0001	51,63 (36,08; 67,18); < 0,0001
Placebo (n = 56) ^a	21 (37,5)	35 (62,5)			
CLARITY EXT^b					
Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg LLPP (n = 9) ^{a, g}	8 (88,9)	0 (0,0)	-	-	-
Bei der Anzahl der Teilnehmer mit neuen Gd+T1-Läsionen wurden fehlende Daten 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: 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 einem Studienteilnehmer war der Status unbekannt.					
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)					

Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt Gd+T1-Läsionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS

Studienarm	Anzahl Gd+T1-Läsionen zur Baseline, MW (±STD)	Anzahl neuer Gd+T1-Läsionen bis zur Woche 96 pro Teilnehmer pro Scan, MW (±STD) ^d	Differenz Cladribin-Tabletten vs. Placebo (95 %-KI); p-Wert ^e	Standardisierte Differenz der Behandlungen (95 %-KI)
CLARITY				
Cladribin-Tabletten (n = 46) ^a	1,20 (2,48)	0,08 (0,26)	-1,22 (-1,74; -0,70); < 0,0001	-0,91 (-1,30; -0,53)
Placebo (n = 56) ^a	0,82 (1,76)	1,22 (1,81)		

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 EXT^b				
Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg LLPP (n = 9) ^a	0,38 (1,06)	0,00 (0,00)	-	-
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 Gd+T1-Läsionen zur Baseline als Covariate. d: Alle Studienteilnehmer der CLARITY-Studie bzw. 88,9 % der LLPP-Gruppe hatten einen post-Baseline-Wert. Bzw.: Beziehungsweise; Gd+: Gadolinium-anreichernd; 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 hypointense T1-Läsionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei 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 ^c	Standardisierte Differenz der Behandlungen (95 %-KI)
CLARITY				
Cladribin-Tabletten (n = 46) ^a	4,96 (6,56)	0,07 (0,35)	-0,49 (-0,76; -0,21); 0,0007	-0,70 (-1,10; -0,31)
Placebo (n = 56) ^a	9,02 (9,72)	0,58 (0,88)		
CLARITY EXT^b				
Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg LLPP (n = 9) ^a	12,13 (9,82)	0,31 (0,69)	-	-
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. 88,9 % der LLPP-Gruppe hatten einen post-Baseline-Wert.				

Studienarm	Anzahl hypointens- er T1-Läsionen zur Baseline, MW (\pm STD)	Anzahl neuer hypointens-er 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)
Bzw.: Beziehungsweise; ITT: Intention to treat; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; LLPP: Low-Low-Placebo-Placebo; mg: Milligramm; MW: Mittelwert; STD: Standardabweichung				
Quelle: (11)				

Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt aktive T2-Läsionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei 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 ^e	Standardisierte Differenz der Behandlungen (95 %-KI)
CLARITY				
Cladribin-Tabletten (n = 46) ^a	26,63 (18,61)	0,40 (0,81)	-1,23 (-1,89; -0,57); 0,0004	-0,72 (-1,11; -0,33)
Placebo (n = 56) ^a	32,68 (17,98)	1,57 (2,17)		
CLARITY EXT^b				
Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg LLPP (n = 9) ^a	44,75 (28,39)	1,09 (1,84)	-	-
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: 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. 88,9 % der LLPP-Gruppe hatten einen post-Baseline-Wert.				
Bzw.: Beziehungsweise; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; LLPP: Low-Low-Placebo-Placebo; mg: Milligramm; MW: Mittelwert; STD: Standardabweichung				
Quelle: (11)				

Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt CU-Läsionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei 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 = 46) ^a	0,45 (0,84)	-1,67 (-2,42; -0,92); < 0,0001	-0,85 (-1,24; -0,47)
Placebo (n = 56) ^a	1,98 (2,54)		
CLARITY EXT^b			
Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg LLPP (n = 9) ^a	1,09 (1,84)	-	-
<p>Fehlende Daten wurden anhand festgelegter Algorithmen imputiert.</p> <p>a: Anzahl analysierter Studienteilnehmer.</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; 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 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt Hirnatrophie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei 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 = 46) ^a	1.510,46 (124,94)	-0,87 (0,28)	0,29 (-0,28; 0,86); 0,3120	0,23 (-0,22; 0,68)
Placebo (n = 56) ^a	1.523,17 (127,24)	-1,16 (0,25)		

a: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population.
b: 89,1 % der Studienteilnehmer des Cladribin-Tabletten-Arms und 92,9 % der Studienteilnehmer des Placebo-Arms hatten einen Wert zur Baseline.
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.
d: 76,1 % der Studienteilnehmer des Cladribin-Tabletten-Arms und 87,5 % der Studienteilnehmer des Placebo-Arms hatten einen Baseline und einen Post-Baseline-Wert.
ITT: Intention to treat; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; mg: Milligramm; MW: Mittelwert; SE: Standardfehler; STD: Standardabweichung
Quelle: (11)

Die Behandlung mit Cladribin-Tabletten zeigte in der Subpopulation der 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 als unter Placebo (89,1 vs. 37,5 %). Unter Therapie mit Cladribin-Tabletten war die Anzahl neu auftretender Gd+T1-Läsionen und hypointenser T1-Läsionen unter Therapie mit Cladribin-Tabletten im Vergleich zum Placebo-Arm statistisch signifikant reduziert [Cladribin-Tabletten: 0,08 (0,26) vs. Placebo: 1,22 (1,81) bzw. Cladribin-Tabletten: 0,07 (0,35) vs. Placebo: 0,58 (0,88)] [Differenz (95 %-KI): -1,22 (-1,74; -0,70); p-Wert < 0,0001 bzw. -0,49 (-0,76; -0,21); p-Wert = 0,0007]. Ebenso reduzierten Cladribin-Tabletten die Anzahl aktiver T2-Läsionen und sowie die Anzahl CU-Läsionen im Vergleich zum Placebo-Arm statistisch signifikant [Cladribin-Tabletten: 0,40 (0,81) vs. Placebo: 1,57 (2,17) bzw. Cladribin-Tabletten: 0,45 (0,84) vs. Placebo: 1,98 (2,54)] [Differenz (95 %-KI): -1,23 (-1,89; -0,57); p-Wert = 0,0004 bzw. -1,67 (-2,42; -0,92); p-Wert < 0,0001]. Für den Endpunkt Hirnatrophie zeigte sich ein numerischer Trend zugunsten Cladribin-Tabletten [Differenz (95 %-KI): 0,29 (-0,28; 0,86); p-Wert = 0,3120].

Im LLPP-Arm der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION, ohne aktive Therapie mit Cladribin-Tabletten, betrug die Anzahl neuer Gd+T1-Läsionen und hypointenser T1-Läsionen 0,00 bzw. 0,31. 88,9 % 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 1,09 bzw. 1,09.

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 4-35: 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 (35).</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 4-36: 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 abbrechen, wurden im Studienbericht transparent und nachvollziehbar dargestellt. Aufgrund der Rücklaufquote von 45,7 % im Cladribin-Tabletten-Arm und bei 42,9 % 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 4-37: Compliance für den Endpunkt EQ-5D-3L (VAS und Einzeldimensionen/Summenscore) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS

	Studienarm	EQ-5D-3L VAS und Einzeldimensionen/Summenscore		
		Erwartet n (%) ^a	Erhalten n (%)	p-Wert
CLARITY				
Baseline	Cladribin-Tabletten	46 (100,0)	21 (45,7)	0,7745
	Placebo	56 (100,0)	26 (46,4)	
Woche 96	Cladribin-Tabletten	46 (100,0)	21 (45,7)	0,3522
	Placebo	56 (100,0)	24 (42,9)	
CLARITY EXT				
Baseline	Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg LLPP	9 (100,0)	9 (100,0)	-
Woche 96	Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg LLPP	9 (100,0)	7 (77,8)	-
<p>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.</p> <p>kg: Kilogramm; LLPP: Low-Low-Placebo-Placebo; mg: Milligramm; VAS: Visuelle Analogskala</p> <p>Quelle: (11)</p>				

Mittlere Veränderung zur Baseline

Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik gemessen an der mittleren Veränderung der Visuellen Analogskala gemessen zu Baseline (EQ-5D-3L VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei 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	Standardisier- te Differenz der Behandlungen (95 %-KI)
CLARITY					
Visuelle Analogskala					
Cladribin-Tabletten (n = 21) ^a	78,57 (16,44)	73,00 (20,42)	1,40 (4,69)	0,16 (-10,85; 11,17); 0,9762	0,01 (-0,62; 0,64)
Placebo (n = 26) ^a	67,38 (25,43)	69,19 (17,34)	1,23 (4,49)		
CLARITY EXT^b					
Visuelle Analogskala					
Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg LLPP (n = 8) ^a	65,63 (21,39)	59,75 (27,48)	0,97 (4,39)	-	-

Studienarm	Wert zur Baseline, MW (\pm STD)	Wert zur Woche 96 MW (\pm STD)	Veränderung zur Baseline LS Mean (SE) ^c	Differenz Cladribin-Tabletten vs. Placebo; (95 %-KI); p-Wert ^e	Standardisierte Differenz der Behandlungen (95 %-KI)
<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>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</p> <p>Quelle: (11)</p>					

Für die Subpopulation der vorbehandelten RRMS-Patienten mit einer hochaktiven Erkrankung zeigte sich bei der Visuellen Analogskala in der CLARITY-Studie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Interventionsarm und Placebo. Die Einschätzung der Studienteilnehmer bezüglich ihres Gesundheitszustandes veränderte sich im Cladribin-Tabletten-Arm von im Mittel 78,57 auf 73,00 Punkte, im Kontrollarm von 67,38 auf 69,19 Punkte. Die mittlere Differenz der Veränderung zur Baseline betrug zu Woche 96 0,16 Punkte und war nicht statistisch signifikant (p-Wert = 0,9762).

Im LLPP-Arm der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION mit einer aktiven Therapie nur in den ersten zwei Behandlungsjahren, veränderte sich die Einschätzung des Gesundheitszustandes von Studienbeginn bis Woche 96 von 65,63 auf 59,75 Punkte (LS Mean (SE): 0,97 (4,39)).

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 4-39: Operationalisierung von Lebensqualität anhand von EQ-5D-3L

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 (35).</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 <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 (41) <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 4-40: 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 45,7 % im Cladribin-Tabletten-Arm und bei 42,9 % 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 4-37.

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

Minimal Clinically Important Difference (MCID)

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt klinisch relevante Änderung in der Lebensqualität (EQ-5D-3L – Summenscore) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei 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 = 46) ^a	21 (45,7)	9 (42,9)	0,45 (0,13; 1,57); 0,2112	337	0,71 (0,31; 1,63); 0,4177	21 (45,7)	10 (47,6)	1,39 (0,40; 4,78); 0,6013	337	1,10 (0,46; 2,58); 0,8338
Placebo (n = 56) ^a	26 (46,4)	15 (57,7)	0,74 (0,41; 1,34); 0,3263	169		26 (46,4)	11 (42,3)	1,13 (0,60; 2,12); 0,7149	169	
			-14,84 (-43,27; 13,60); 0,3852					5,31 (-23,27; 33,89); 0,7738		

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,e}										
Utility Index Score (EU)										
Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg LLPP (n = 9) ^a	8 (88,9)	3 (37,5)	-	162	-	8 (88,9)	5 (62,5)	-	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 bei vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS 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): 0,74 (0,41; 1,34); p-Wert = 0,3263]. Auch das Risiko, eine klinisch relevante Verschlechterung um mindestens 0,05 Punkte zu erleiden, war zwischen den Armen vergleichbar [RR (95 %-KI): 1,13 (0,60; 2,12); p-Wert = 0,7149].

Die Zeit bis zum Eintritt einer klinisch relevanten Veränderung unterschied sich zwischen den Gruppen ebenfalls nicht statistisch signifikant (Zeit bis zur Verbesserung: [HR (95 %-KI): 0,71 (0,31; 1,63); p-Wert = 0,4177], Zeit bis zur Verschlechterung: [HR (95 %-KI): 1,10 (0,46; 2,58); p-Wert = 0,8338]).

Im LLPP-Arm der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION wurde bei drei der acht analysierten Teilnehmer eine klinisch relevante Verbesserung und bei fünf Studienteilnehmern eine klinisch relevante Verschlechterung beobachtet.

Mittlere Veränderung zur Baseline

Tabelle 4-42: 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 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 = 21) ^a	0,73 (0,15)	0,74 (0,19)	0,01 (0,04)	-0,03 (-0,13; 0,07); 0,5895	-0,17 (-0,79; 0,45)
Placebo (n = 26) ^a	0,71 (0,13)	0,74 (0,18)	0,04 (0,04)		
Mobilität					
Cladribin-Tabletten (n = 21) ^a	1,62 (0,50)	1,71 (0,46)	0,09 (0,09)	0,19 (-0,03; 0,41); 0,0827	0,54 (-0,07; 1,16)
Placebo (n = 26) ^a	1,62 (0,50)	1,50 (0,51)	-0,10 (0,09)		
Selbstversorgung					
Cladribin-Tabletten (n = 21) ^a	1,14 (0,36)	1,24 (0,44)	0,09 (0,09)	0,10 (-0,11; 0,30); 0,3504	0,29 (-0,33; 0,91)
Placebo (n = 26) ^a	1,27 (0,45)	1,27 (0,45)	-0,01 (0,09)		

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

Studienarm	Wert zur Baseline, MW (\pm STD)	Wert zur Woche 96 MW (\pm STD)	Veränderung zur Baseline LS Mean (SE) ^c	Differenz Cladribin-Tabletten vs. Placebo; (95 %-KI); p-Wert ^c	Standardisierte Differenz der Behandlungen (95 %-KI)
Allgemeine Tätigkeiten					
Cladribin-Tabletten (n = 21) ^a	1,57 (0,51)	1,67 (0,48)	-0,01 (0,12)	0,14 (-0,13; 0,42); 0,2992	0,32 (-0,30; 0,94)
Placebo (n = 26) ^a	1,69 (0,47)	1,62 (0,57)	-0,15 (0,11)		
Schmerz					
Cladribin-Tabletten (n = 21) ^a	1,76 (0,54)	1,67 (0,58)	-0,05 (0,14)	0,16 (-0,17; 0,49); 0,3254	0,30 (-0,31; 0,92)
Placebo (n = 26) ^a	1,65 (0,49)	1,50 (0,51)	-0,21 (0,14)		
Angst/Depression					
Cladribin-Tabletten (n = 21) ^a	1,43 (0,51)	1,43 (0,51)	-0,06 (0,13)	-0,11 (-0,42; 0,20); 0,4719	-0,22 (-0,85; 0,40)
Placebo (n = 26) ^a	1,58 (0,58)	1,58 (0,50)	0,05 (0,13)		
CLARITY EXT^b					
Utility Index Score					
Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg LLPP (n = 8) ^a	0,74 (0,23)	0,68 (0,24)	-0,01 (0,04)	-	-
Mobilität					
Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg LLPP (n = 8) ^a	1,63 (0,52)	1,75 (0,46)	0,12 (0,13)	-	-
Selbstversorgung					
Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg LLPP (n = 8) ^a	1,25 (0,46)	1,38 (0,52)	-0,12 (0,12)	-	-
Allgemeine Tätigkeiten					
Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg LLPP (n = 8) ^a	1,50 (0,53)	1,50 (0,53)	-0,27 (0,10)	-	-
Schmerz					
Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg LLPP (n = 8) ^a	1,75 (0,71)	1,88 (0,64)	0,13 (0,10)	-	-

Studienarm	Wert zur Baseline, MW (\pm STD)	Wert zur Woche 96 MW (\pm STD)	Veränderung zur Baseline LS Mean (SE) ^c	Differenz Cladribin-Tabletten vs. Placebo; (95 %-KI); p-Wert ^c	Standardisierte Differenz der Behandlungen (95 %-KI)
Angst/Depression					
Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg LLPP (n = 8) ^a	1,38 (0,52)	1,63 (0,52)	0,14 (0,22)	-	-
<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 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: 0,73, Woche 96: 0,74; Mittelwert Placebo: Baseline: 0,71, Woche 96: 0,74). Die mittlere Differenz der Veränderung zur Baseline betrug zu Woche 96 -0,03 und zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied (p-Wert = 0,5895).

Im LLPP-Arm der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION veränderte sich der Utility Index Score bis Woche 96 nicht (LS Mean (SE): -0,01 (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 4-43: Operationalisierung von Sicherheit

Studie	Operationalisierung
CLARITY	<p>Dokumentiert wurden alle Unerwünschten Ereignisse (Treatment-emergent) von Studienbeginn bis 28 Tage nach Gabe der letzten Studienmedikation. 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
<p>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: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschtes Ereignis</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 4-44: 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 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 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit - Übersicht über unerwünschte Ereignisse - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei 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 = 46) ^a	36 (78,3)	0,78 (0,29; 2,08); 0,6236	0,95 (0,78; 1,16); 0,6269	-3,88 (-19,46; 11,70); 0,6274	1	1,27 (0,82; 1,97); 0,2873
Placebo (n = 56) ^a	46 (82,1)				1	
Jegliche schwere UE						
Cladribin-Tabletten (n = 46) ^a	4 (8,7)	0,35 (0,10; 1,17); 0,0878	0,41 (0,14; 1,17); 0,0961	-12,73 (-26,22; 0,75); 1,028	672	0,38 (0,12; 1,16); 0,0899
Placebo (n = 56) ^a	12 (21,4)				92	
Jegliche SUE						
Cladribin-Tabletten (n = 46) ^a	5 (10,9)	2,15 (0,49; 9,54); 0,3121	2,03 (0,51; 8,04); 0,3140	5,51 (-5,24; 16,27); 0,4623	663	2,10 (0,50; 8,77); 0,3110
Placebo (n = 56) ^a	3 (5,4)				n. e.	
UE, die zum Therapieabbruch führten						
Cladribin-Tabletten (n = 46) ^a	3 (6,5)	1,88 (0,30; 11,78); 0,4985	1,83 (0,32; 10,47); 0,4991	2,95 (-5,68; 11,58); 0,6555	n. e.	1,90 (0,32; 11,34); 0,4838
Placebo (n = 56) ^a	2 (3,6)				n. e.	
UE, die zum Tod führten						
Cladribin-Tabletten (n = 46) ^a	0 (0,0)	0,40 ^h (0,02; 10,00); 0,5753	0,40 ^h (0,02; 9,69); 0,5764	-1,79 (-5,25; 1,68); 1,0000	n. e.	0,00 (0,00; n. b.); 0,9975
Placebo (n = 56) ^a	1 (1,8)				n. e.	
CLARITY EXT^b						
Jegliche UE						
Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg LLPP (n = 9) ^a	7 (77,8)	-	-	-	1	-

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
Jegliche schwere UE						
Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg LLPP (n = 9) ^a	3 (33,3)	-	-	-	392	-
Jegliche SUE						
Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg LLPP (n = 9) ^a	2 (22,2)	-	-	-	556	-
UE, die zum Therapieabbruch führten						
Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg LLPP (n = 9) ^a	0 (0,0)	-	-	-	n. e.	-
UE, die zum Tod führten						
Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg LLPP (n = 9) ^a	0 (0,0)	-	-	-	n. e.	-
<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 vorbehandelten Studienteilnehmern mit hochaktiver RRMS ist in Tabelle 4-45 dargestellt. Mindestens ein unerwünschtes Ereignis trat bei 78,3 % der mit Cladribin-Tabletten behandelten Teilnehmer bzw. bei 82,1 % der Patienten unter Placebo auf. Ferner war die Wahrscheinlichkeit ein schweres unerwünschtes Ereignis zu erleiden in beiden Studienarmen (8,7 vs. 21,4 %) statistisch nicht signifikant unterschiedlich [RR (95 %-KI): 0,41 (0,14; 1,17); p-Wert = 0,0961]. Mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis wiesen 10,9 % der Patienten im Cladribin-Tabletten-Arm sowie 5,4 % im Placebo-Arm auf. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant [RR (95 %-KI): 2,03 (0,51; 8,04); p-Wert = 0,3140]. Der Anteil Teilnehmer, der die Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen abbrach, lag unter Cladribin-Tabletten bei 6,5 % (Pruritus und Erythem im Gesicht, Übelkeit und Lymphopenie Grad 3) und unter Placebo bei 3,6 % (Schwangerschaft, Suizid) (11). Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch nicht signifikant [RR (95 %-KI): 1,83 (0,32; 10,47); p-Wert = 0,4991]. Auch die Anzahl unerwünschter Ereignisse mit Todesfolge war zwischen den Gruppen ausgeglichen und betrug 0,0 % im Cladribin-Tabletten-Arm bzw. 1,8 % unter Placebo (Suizid) [RR (95 %-KI): 0,40 (0,02; 9,69); p-Wert = 0,5764]. 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 77,8 % der Teilnehmer mindestens ein unerwünschtes Ereignis. Bei 22,2 % bzw. 33,3 % der Patienten im LLPP-Arm wurde ein schwerwiegendes bzw. schweres unerwünschtes Ereignis beobachtet. Im LLPP-Arm der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION brach kein Teilnehmer die Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab oder verstarb.

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

Tabelle 4-46: 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 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 = 46) ^a	3 (6,5)	1,88 (0,30; 11,78); 0,4985	1,83 (0,32; 10,47); 0,4991	2,95 (-5,68; 11,58); 0,6555	n. e.	1,50 (0,24; 9,29); 0,6629
Placebo (n = 56) ^a	2 (3,6)				679	

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 = 46) ^a	11 (23,9)	0,94 (0,38; 2,34); 0,8990	0,96 (0,48;1,90); 0,8990	-1,09 (-17,84; 15,66); 1,0000	66	0,95 (0,43; 2,09); 0,8994
Placebo (n = 56) ^a	14 (25,0)				32	
Allgemeine Störungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Cladribin-Tabletten (n = 46) ^a	5 (10,9)	0,85 (0,25; 2,89); 0,7994	0,87 (0,30; 2,56); 0,7997	-1,63 (-14,12; 10,86); 1,0000	475	0,85 (0,27; 2,68); 0,7830
Placebo (n = 56) ^a	7 (12,5)				356	
Infektionen und Infestationen						
Cladribin-Tabletten (n = 46) ^a	21 (45,7)	1,93 (0,85; 4,35); 0,1138	1,50 (0,91; 2,50); 0,1145	15,30 (-3,47; 34,06); 0,1499	30	1,78 (0,94; 3,37); 0,0779
Placebo (n = 56) ^a	17 (30,4)				124	
Verletzung, Vergiftung und prozedurale Komplikationen						
Cladribin-Tabletten (n = 46) ^a	5 (10,9)	1,02 (0,29; 3,57); 0,9799	1,01 (0,33; 3,11); 0,9799	0,16 (-11,95; 12,26); 1,0000	663	1,01 (0,31; 3,31); 0,9886
Placebo (n = 56) ^a	6 (10,7)				587	
Muskuloskeletale und konnektive Gewebestörungen						
Cladribin-Tabletten (n = 46) ^a	5 (10,9)	1,02 (0,29; 3,57); 0,9799	1,01 (0,33; 3,11); 0,9799	0,16 (-11,95; 12,26); 1,0000	461	1,02 (0,31; 3,36); 0,9683
Placebo (n = 56) ^a	6 (10,7)				497	
Störungen des Nervensystems						
Cladribin-Tabletten (n = 46) ^a	8 (17,4)	1,26 (0,43; 3,68); 0,6682	1,22 (0,50; 2,99); 0,6680	3,11 (-11,18; 17,39); 0,7862	119	1,26 (0,47; 3,35); 0,6459
Placebo (n = 56) ^a	8 (14,3)				229	
Psychiatrische Störungen						
Cladribin-Tabletten (n = 46) ^a	4 (8,7)	1,24 (0,29; 5,25); 0,7720	1,22 (0,32; 4,60); 0,7719	1,55 (-9,02;12,13); 1,0000	680	0,98 (0,23; 4,16); 0,9788
Placebo (n = 56) ^a	4 (7,1)				n. e.	

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

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. Per zentil	HR (95 %-KI); p-Wert ^g
Respiratorische, thorakale und mediastinale Störungen						
Cladribin-Tabletten (n = 46) ^a	2 (4,3)	0,59 (0,10; 3,38); 0,5544	0,61 (0,12; 3,18); 0,5559	-2,80 (-11,75; 6,16); 0,6875	n. e.	0,59 (0,11; 3,25); 0,5480
Placebo (n = 56) ^a	4 (7,1)				n. e.	
Störungen der Haut und des subkutanen Gewebes						
Cladribin-Tabletten (n = 46) ^a	4 (8,7)	1,68 (0,36; 7,93); 0,5108	1,62 (0,38; 6,89); 0,5112	3,34 (-6,72; 13,39); 0,6981	n. e.	1,65 (0,37; 7,36); 0,5140
Placebo (n = 56) ^a	3 (5,4)				n. e.	
Schwere UE						
Gastrointestinale Störungen						
Cladribin-Tabletten (n = 46) ^a	0 (0,0)	0,13 ^h (0,01; 2,39); 0,1676	0,13 ^h (0,01; 2,44); 0,1750	-7,14 (-13,89; - 0,40); 0,1248	n. e.	0,00 (0,00; n. b.); 0,9950
Placebo (n = 56) ^a	4 (7,1)				n. e.	
Muskuloskeletale und konnektive Gewebestörungen						
Cladribin-Tabletten (n = 46) ^a	0 (0,0)	0,13 ^h (0,01; 2,39); 0,1676	0,13 ^h (0,01; 2,44); 0,1750	-7,14 (-13,89; - 0,40); 0,1248	n. e.	0,00 (0,00; n. b.); 0,9950
Placebo (n = 56) ^a	4 (7,1)				n. e.	
CLARITY EXT						
Moderate UE						
Störungen des Blutbildes und des lymphatischen Systems						
Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg LLPP (n = 9) ^a	1 (11,1)	-	-	-	665	-
Ohr- und Labyrinthstörung						
Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg LLPP (n = 9) ^a	1 (11,1)	-	-	-	497	-
Gastrointestinale Beschwerden						
Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg LLPP (n = 9) ^a	3 (33,3)	-	-	-	58	-
Allgemeine Störungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg LLPP (n = 9) ^a	1 (11,1)	-	-	-	271	-

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
Infektionen und Infestationen						
Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg LLPP (n = 9) ^a	4 (44,4)	-	-	-	6	-
Laborparameter						
Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg LLPP (n = 9) ^a	1 (11,1)	-	-	-	302	-
Muskuloskeletale und konnektive Gewebestörungen						
Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg LLPP (n = 9) ^a	3 (33,3)	-	-	-	319	-
Störungen des Nervensystems						
Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg LLPP (n = 9) ^a	2 (22,2)	-	-	-	27	-
Psychiatrische Störungen						
Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg LLPP (n = 9) ^a	1 (11,1)	-	-	-	421	-
Störungen der Niere und des Harnsystems						
Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg LLPP (n = 9) ^a	1 (11,1)	-	-	-	50	-
Respiratorische, thorakale und mediastinale Störungen						
Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg LLPP (n = 9) ^a	1 (11,1)	-	-	-	81	-
Vaskuläre Störungen						
Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg LLPP (n = 9) ^a	1 (11,1)	-	-	-	414	-
Schwere UE						
Störungen des Blutbildes und des lymphatischen Systems						
Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg LLPP (n = 9) ^a	1 (11,1)	-	-	-	660	-

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 3,5 mg/kg LLPP (n = 9) ^a	2 (22,2)	-	-	-	483	-
Störungen des Nervensystems						
Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg LLPP (n = 9) ^a	1 (11,1)	-	-	-	392	-
<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. 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 Quelle: (11)</p>						

Die Detaildarstellung der moderaten oder schweren unerwünschten Ereignisse mit einer Häufigkeit ≥ 5 % auf SOC-Ebene der CLARITY-Studie zeigt bei vorbehandelten Teilnehmern mit hochaktiver RRMS keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen.

Bei vier Teilnehmern (3,6 %) des Cladribin-Tabletten-Arms und einem Teilnehmer (1,8 %) des Placebo-Arms trat eine moderate Übelkeit, erfasst unter der Systemorganklasse Gastrointestinale Störungen, auf. Die Zahl der Studienteilnehmer mit moderaten und schweren Kopfschmerzen, erfasst unter der Systemorganklasse Störung des Nervensystems, war zwischen den Studienarmen vergleichbar (Cladribin-Tabletten: 4 (8,7 %) und 0 (0,0 %) vs. Placebo: 4 (7,1 %) und 1 (1,8 %)) (11).

In der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION hatten 33,3 % der Teilnehmer gastrointestinale Beschwerden, 44,4 % Infektionen und Infestationen, 33,3 % muskuloskeletale und konnektive Gewebestörungen und 22,2 % Störungen des Nervensystems. Bei einem Teilnehmer trat eine milde (11,1 %) und bei einem weiteren Teilnehmer eine moderate Übelkeit (11,1 %), erfasst unter der Systemorganklasse Gastrointestinale Störungen, auf.

Moderate und schwere Kopfschmerzen, erfasst unter der Systemorganklasse Störung des Nervensystems, wurden für zwei bzw. einen Studienteilnehmer dokumentiert (22,2 bzw. 11,1 %) (11).

Detaildarstellung unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse

Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei 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 = 46) ^a	28 (60,9)	1,45 (0,66; 3,19); 0,3586	1,18 (0,83; 1,66); 0,3555	9,08 (-10,16; 28,32); 0,4247	17	1,27 (0,76; 2,14); 0,3611
Placebo (n = 56) ^a	29 (51,8)				23	
Schwere Infektionen						
Cladribin-Tabletten (n = 46) ^a	1 (2,2)	0,60 (0,05; 6,83); 0,6807	0,61 (0,06; 6,50); 0,6812	-1,40 (-7,83; 5,04); 1,0000	n. e.	0,61 (0,06; 6,77); 0,6899
Placebo (n = 56) ^a	2 (3,6)				n. e.	
Herpes Infektionen						
Cladribin-Tabletten (n = 46) ^a	4 (8,7)	2,57 (0,45; 14,72); 0,2887	2,43 (0,47; 12,70); 0,2911	5,12 (-4,36; 14,61); 0,4052	n. e.	2,45 (0,45; 13,36); 0,3017
Placebo (n = 56) ^a	2 (3,6)				n. e.	
Virale Infektion						
Cladribin-Tabletten (n = 46) ^a	9 (19,6)	1,12 (0,41; 3,04); 0,8255	1,10 (0,49; 2,47); 0,8254	1,71 (-13,52; 16,94); 1,0000	227	1,12 (0,45; 2,75); 0,8106
Placebo (n = 56) ^a	10 (17,9)				319	
Opportunistische Infektionen						
Cladribin-Tabletten (n = 46) ^a	6 (13,0)	1,53 (0,44; 5,38); 0,5072	1,46 (0,48; 4,48); 0,5075	4,11 (-8,15; 16,38); 0,5377	360	1,52 (0,46; 4,98); 0,4900
Placebo (n = 56) ^a	5 (8,9)				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^k						
Cladribin-Tabletten (n = 46) ^a	11 (23,9)	8,49 (1,77; 40,61); 0,0074	6,70 (1,56; 28,70); 0,0104	20,34 (7,09; 33,59); 0,0026	57	7,46 (1,65; 33,66); 0,0089
Placebo (n = 56) ^a	2 (3,6)				n. e.	
Lymphopenie ≥ Grad 2 (Lymphozytenzahl < 800 Zellen/mm³)						
Cladribin-Tabletten (n = 36) ^{a, i}	8 (22,2)	14,57 (1,73; 122,54); 0,0137	11,56 (1,51; 88,42); 0,0184	20,30 (6,21; 34,38); 0,0029	-	-
Placebo (n = 52) ^{a, i}	1 (1,9)				-	
Lymphopenie Grad 3/4^c (Lymphozytenzahl < 500 – 200/< 200 Zellen/mm³)						
Cladribin-Tabletten (n = 46) ^a	17 (37,0)	32,24 (4,08; 254,57); 0,0010	20,70 (2,86; 149,70); 0,0027	35,17 (20,80; 49,54); < 0,0001	57	25,08 (3,34; 188,46); 0,0017
Placebo (n = 56) ^a	1 (1,8)				n. e.	
Lymphopenie Grad 4^c (Lymphozytenzahl < 200 Zellen/mm³)						
Cladribin-Tabletten (n = 46) ^a	0 (0,0)	n. b. (n. b.; n. b.); 1,000	n. b.	n. b.	n. e..	n. b.
Placebo (n = 56) ^a	0 (0,0)				n. e.	
Mit Lymphopenie Grad 3/4 assoziierte Infektionen						
Cladribin-Tabletten (n = 39) ^{a, i}	7 (17,9)	21,00 ^j (1,16; 380,87); 0,0395	17,25 ^j (1,02; 292,67); 0,0487	17,95 (5,90; 29,99); 0,0034	460	n. e. (n. e.; n. e.); 0,9933
Placebo (n = 45) ^{a, i}	0 (0,0)				n. e.	
Maligne oder nicht spezifizierte Tumoren						
Cladribin-Tabletten (n = 46) ^a	0 (0,0)	n. b. (n. b.; n. b.); 1,000	n. b.	n. b.	n. e.	n. b.
Placebo (n = 56) ^a	0 (0,0)				n. e.	
Mit Lymphopenie Grad 3/4 assoziierte maligne Erkrankungen						
Cladribin-Tabletten (n = 38) ^{a, i}	0 (0,0)	1,18 (0,02; 60,98); 0,9338	1,18 (0,02; 58,08); 0,9338	n. b.	n. e.	n. b.
Placebo (n = 45) ^{a, ix}	0 (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. Per zentil	HR (95 %-KI); p-Wert ^h
CLARITY EXT						
Infektionen						
Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg LLPP (n = 9) ^a	5 (55,6)	-	-	-	6	-
Schwere Infektionen						
Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg LLPP (n = 9) ^a	0 (0,0)	-	-	-	n. e.	-
Herpes Infektionen						
Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg LLPP (n = 9) ^a	1 (11,1)	-	-	-	331	-
Virale Infektion						
Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg LLPP (n = 9) ^a	3 (33,3)	-	-	-	6	-
Opportunistische Infektionen						
Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg LLPP (n = 9) ^a	2 (22,2)	-	-	-	63	-
Lymphopenie^k						
Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg LLPP (n = 9) ^a	1 (11,1)	-	-	-	331	-
Lymphopenie ≥ Grad 2 (Lymphozytenzahl < 800 Zellen/mm³)						
Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg LLPP (n = 7) ^{a, i}	1 (14,3)	-	-	-	-	-
Lymphopenie Grad 3/4^c (Lymphozytenzahl < 500 – 200/< 200 Zellen/mm³)						
Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg LLPP (n = 9) ^a	1 (11,1)	-	-	-	331	-
Lymphopenie Grad 4^c (Lymphozytenzahl < 200 Zellen/mm³)						
Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg LLPP (n = 9) ^a	0 (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 Infektionen						
Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg LLPP (n = 8) ^{a,i}	0 (0,0)	-	-	-	n. e.	-
Maligne oder nicht spezifizierte Tumoren						
Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg LLPP (n = 9) ^a	0 (0,0)	-	-	-	n. e.	-
Mit Lymphopenie Grad 3/4 assoziierte maligne Erkrankungen						
Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg LLPP (n = 8) ^{a, ix}	0 (0,0)	-	-	-	n. e.	-
<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 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: 28 (60,9 %) vs. Placebo: 29 (51,8 %)). Von diesen hatten im Cladribin-Tabletten-Arm 8 Teilnehmer (17,4 %) eine milde und 6 Teilnehmer (13,0 %) eine moderate Nasopharyngitis. Für den Placebo-Arm wurde für 7 Teilnehmer (12,5 %) eine milde und für 3 Teilnehmer (5,4 %) eine moderate Nasopharyngitis dokumentiert (11). Eine milde oder moderate Infektion der oberen Atemwege trat bei insgesamt 5 Teilnehmern unter Behandlung

mit Cladribin-Tabletten (Cladribin-Tabletten: 3 (6,5 %) vs. 2 (4,3 %)) und bei 4 Teilnehmern des Placebo-Arms (Placebo: 3 (5,4 %) vs. 1 (1,8 %)) auf (11).

Von den vier Herpes-Infektionen, die im Cladribin-Tabletten-Arm dokumentiert wurden, handelte es sich bei einer Infektion um eine Herpes Zoster-Infektion, für die die Ausprägung moderat war (Cladribin-Tabletten: 1 (2,2 %)) (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 23,9 % der mit Cladribin-Tabletten behandelten Teilnehmer bzw. bei 3,6 % der Teilnehmer des Placebo-Arms auf [RR (95 %-KI): 6,70 (1,56; 28,70); p-Wert = 0,0104]. Unter Behandlung mit Cladribin-Tabletten traten sie statistisch signifikant früher auf als unter Placebo [HR (95 %-KI): 7,46 (1,65; 33,66); p-Wert = 0,0089]. 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). 76,1 % 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 22,2 % der analysierten Teilnehmer eine Lymphopenie \geq Grad 2 (Lymphozytenzahl < 800 Zellen/mm³) und bei 37,0 % der Teilnehmer eine Lymphopenie Grad 3/4 (Lymphozytenzahl $< 500 - 200 / < 200$ Zellen/mm³) auf. Eine Lymphopenie \geq Grad 2 wurde bei 1,9 % und eine Lymphopenie Grad 3/4 wurde bei 1,8 % der Teilnehmer des Placebo-Arms beobachtet. Das erhöhte Risiko einer Lymphopenie Grad 3/4 unter Behandlung mit Cladribin-Tabletten [RR (95 %-KI): 20,70 (2,86; 149,70); p-Wert = 0,0027] 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 Zellen/mm³ an (1). In keiner der beiden Studiengruppen traten Lymphopenien Grad 4 auf.

Das Risiko für eine Lymphopenie-assoziierte Infektion war unter Cladribin-Tabletten statistisch signifikant erhöht [RR (95 %-KI): 17,25 (1,02; 292,67); p-Wert = 0,0487].

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).

In der CLARITY-Studie wurde bei keinem der vorbehandelten Teilnehmer maligne oder nicht spezifizierte Tumoren und ebenfalls keine maligne Erkrankungen, die mit einer Lymphopenie Grad 3/4 assoziiert sind, beobachtet.

In der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION hatten 55,6 % der Teilnehmer eine Infektion, 33,3 % eine virale Infektion und 22,2 % eine opportunistische Infektion.

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. ≥ 40 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Region (Westeuropa vs. Osteuropa vs. Andere)
- EDSS-Wert zu Studienbeginn (≤ 2,0 vs. > 2,0)
- Anzahl der bestätigten Schübe zu Studienbeginn (1 vs. ≥ 2)
- Vorbehandlung (IFN vs. GA vs. IFN + GA vs. nicht-vorbehandelt)

In Tabelle 4-48 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 4-49, Tabelle 4-50, Tabelle 4-51).

Tabelle 4-48: Ergebnisse der Interaktionstests zur Subgruppenanalyse bei 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 (≤ 2,0 vs. > 2,0)	Bestätigte Schübe^a (1 vs. ≥ 2)	Vorbe- handlung (IFN vs. GA vs. IFN + GA vs. nicht- vorbehandelt)
CLARITY						
Krankheitsschübe						
Jährliche Schubrate	0,2821	0,9204	0,8268	0,0230	0,6954	0,3258
Anzahl Teilnehmer mit bestätigtem Schub	0,0430	0,5444	0,9407	0,2560	0,5737	0,8143
Zeit bis zum ersten bestätigten Schub	0,0831	0,4863	0,4321	0,3964	0,6631	0,5326

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)	Vorbe- handlung (IFN vs. GA vs. IFN + GA vs. nicht- vorbehandelt)
Behinderungsprogression						
Über 3 Monate bestätigt						
Anzahl Teilnehmer mit Behinderungsprogression	0,6540	0,9227	0,9835	0,5957	0,9998	$< 0,0001$
Zeit bis zur Behinderungsprogression	0,3460	0,9913	0,7637	0,7414	0,9931	0,3376
Über 6 Monate bestätigt						
Anzahl Teilnehmer mit Behinderungsprogression	0,5387	0,8080	0,6053	0,5350	0,9999	n. b.
Zeit bis zur Behinderungsprogression	0,8858	0,9925	0,7940	0,9107	0,9938	0,7201
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
Utility Index Score (EU)						
MCID Verbesserung	0,0674	0,1569	0,6392	0,1851	0,2015	n. b.
MCID Verschlechterung	0,8707	0,9999	0,9424	0,0434	0,7302	n. b.
MRT-Parameter						
Gd+T1-Läsionen	0,3282	0,3860	0,5245	0,0977	0,7602	0,2136
Hypointense T1-Läsionen	0,4948	0,5778	0,9294	0,0885	0,7783	0,9302
Aktive T2-Läsionen	0,1982	0,3418	0,5660	0,1741	0,3618	0,5927
Hirnatrophie	0,4864	0,6589	0,7632	0,3112	0,7699	0,8292
Sicherheit						
Jegliche UE	0,1662	0,3780	0,3060	0,3779	0,1683	n. b.
Jegliche schwere UE	n. b.	0,7358	$< 0,0001$	0,3008	0,9999	0,9770
Jegliche SUE	n. b.	0,7102	$< 0,0001$	n. b.	n. b.	$< 0,0001$
UE, die zum Therapieabbruch führten	n. b.	n. b.	n. b.	0,9999	n. b.	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)	Vorbe- handlung (IFN vs. GA vs. IFN + GA vs. nicht- vorbehandelt)
UE, die zum Tod führten	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
a: Zu Studienbeginn. EDSS: Expanded Disability Status Scale; EU: Europäische Union; GA: Glatirameracetat; Gd+: Gadolinium-anreichernd; INF: Interferon-beta; 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 die Endpunkte Jährliche Schubrate (p-Wert = 0,0230) und Utility Index Score (EU) MCID-Verschlechterung (p-Wert = 0,0434) einen Beleg für eine Interaktion durch den potenziellen Effektmodifikator EDSS-Wert ($\leq 2,0$ vs. $> 2,0$). Für die Anzahl Teilnehmer mit bestätigtem Schub zeigte der p-Wert von 0,0430 eine potenzielle Interaktion durch den Effektmodifikator Alter (< 40 J vs. ≥ 40 J) und für den Endpunkt Anzahl Teilnehmer mit Behinderungsprogression (über 3 Monate bestätigt) eine potenzielle Interaktion durch die Vorbehandlung (IFN vs. GA vs. IFN + GA vs. nicht-vorbehandelt) mit einem p-Wert unter 0,0001. Für die Endpunkte Schwere UE (p-Wert $< 0,0001$) und Jegliche SUE (p-Wert $< 0,0001$) ergaben die Interaktionstests einen Beleg für eine Interaktion durch den potenziellen Effektmodifikator Region (Westeuropa vs. Osteuropa vs. Andere) sowie für den Endpunkt Jegliche SUE eine potenzielle Interaktion durch den Effektmodifikator Vorbehandlung (IFN vs. GA vs. IFN + GA vs. nicht-vorbehandelt) mit einem p-Wert unter 0,0001.

Im Folgenden werden für diese Subgruppen die detaillierten Ergebnisse berichtet.

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

Tabelle 4-49: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen bei vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS – Jährliche Schubrate

Subgruppe	Cladribin-Tabletten			Placebo			Relatives Risiko (95 %-KI); p-Wert
	Anzahl analysierter Teilnehmer n (%)	Anzahl bestätigter Schübe nach 96 Wochen, MW (± STD)	Jährliche Schubrate (95 %-KI)	Anzahl analysierter Teilnehmer n (%)	Anzahl bestätigter Schübe nach 96 Wochen, MW (± STD)	Jährliche Schubrate (95 %-KI)	
Jährliche Schubrate							
EDSS^a							
≤ 2,0	17 (37,0)	0,35 (0,61)	0,20 (0,04; 0,35)	19 (33,9)	1,21 (1,13)	0,76 (0,45; 1,08)	0,26 (0,10; 0,65); 0,0039
> 2,0	29 (63,0)	0,45 (1,02)	0,29 (0,13; 0,45)	37 (66,1)	0,49 (1,07)	0,30 (0,16; 0,44)	0,97 (0,47; 1,99); 0,9275
a: Zu Studienbeginn. EDSS: Expanded Disability Status Scale; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; STD: Standardabweichung Quelle: (11)							

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

Tabelle 4-50: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen bei vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS – Anteil Teilnehmer mit bestätigtem Schub

Subgruppe	Cladribin-Tabletten		Placebo		OR ^b (95 %-KI); p-Wert ^c	RR (95 %-KI); p-Wert ^d	RD (95 %-KI); p-Wert ^e
	Anzahl analysierter Teilnehmer n (%)	Ereignis n (%)	Anzahl analysierter Teilnehmer n (%)	Ereignis n (%)			
Anzahl Teilnehmer mit bestätigtem Schub							
Alter^a							
< 40 J	31 (67,4)	6 (19,4)	35 (62,5)	19 (54,3)	0,19 (0,06; 0,59); 0,0041	0,36 (0,16; 0,78); 0,0096	-34,93 (-56,51; -13,35); 0,0050
≥ 40 J	15 (32,6)	5 (33,3)	21 (37,5)	6 (28,6)	1,54 (0,32; 7,32); 0,5897	1,17 (0,44; 3,12); 0,7590	4,76 (-25,94; 35,46); 1,0000
a: Zu Studienbeginn. b: OR basierend auf logistischen Regressions-Modell mit festen Effekten für Behandlungsgruppe (UE) bzw. Behandlungsgruppe und Region (Utility Index Score) c: p-Wert basierend auf Wald-Chi-Quadrat-Test. d: p-Wert errechnet anhand der Perzentile der Standard-Normalverteilung. e: p-Wert basierend auf Fisher-Exact-Test. Bzw.: Beziehungsweise; J: Jahre; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; Quelle: (11)							

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

Tabelle 4-51: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen bei vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS – Anzahl Teilnehmer mit Behinderungsprogression (über 3 Monate bestätigt), Utility Index Score und Sicherheit

Subgruppe	Cladribin-Tabletten		Placebo		OR (95 %-KI); p-Wert ^b	RR (95 %-KI); p-Wert ^c	RD (95 %-KI); p-Wert ^d
	Anzahl analysierter Teilnehmer n (%)	Ereignis n (%)	Anzahl analysierter Teilnehmer n (%)	Ereignis n (%)			
Anzahl Teilnehmer mit Behinderungsprogression (über 3 Monate bestätigt)							
Vorbehandlung^a							
IFN	39 (84,8)	4 (10,3)	42 (75,0)	7 (16,7)	0,55 (0,14; 2,11); 0,3861	0,62 (0,20; 1,94); 0,4074	-6,41 (-21,16; 8,34); 0,5220
GA	2 (4,3)	1 (50,0)	5 (8,9)	1 (20,0)	3,04 (0,07; 125,46); 0,5584	2,50 (0,27; 23,36); 0,4216	30,00 (-47,66; 100,00); 1,0000
IFN + GA	5 (10,9)	0 (0,0)	9 (16,1)	7 (77,8)	0,03 ^e (0,00; 0,77); 0,0338	0,11 ^e (0,01; 1,62) 0,1078	-77,78 (-100,00; -50,62); 0,0210
Utility Index Score (EU) - MCID Senkung							
EDSS^a							
≤ 2,0	9 (52,9)	2 (22,2)	7 (36,8)	4 (57,1)	0,20 (0,01; 4,06); 0,2946	0,39 (0,10; 1,55); 0,1799	-34,92 (-80,55; 10,70); 0,3024
> 2,0	12 (41,4)	8 (66,7)	19 (51,4)	7 (36,8)	3,50 (0,68; 18,06); 0,1338	1,81 (0,89; 3,69); 0,1025	29,82 (-4,55; 64,20); 0,1489

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

Subgruppe	Cladribin-Tabletten		Placebo		OR (95 %-KI); p-Wert ^b	RR (95 %-KI); p-Wert ^c	RD (95 %-KI); p-Wert ^d
	Anzahl analysierter Teilnehmer n (%)	Ereignis n (%)	Anzahl analysierter Teilnehmer n (%)	Ereignis n (%)			
Jegliche schwere UE							
Region^a							
Westeuropa	19 (41,3)	2 (10,5)	19 (33,9)	2 (10,5)	1,00 (0,13; 7,94); 1,0000	1,00 (0,16; 6,38); 1,0000	0,00 (-19,52; 19,52); 1,0000
Osteuropa	8 (17,4)	2 (25,0)	15 (26,8)	2 (13,3)	2,17 (0,24; 19,28); 0,4881	1,88 (0,32; 10,92); 0,4844	11,67 (-22,92; 46,25); 0,5889
Andere	19 (41,3)	0 (0,0)	22 (39,3)	8 (36,4)	0,04 ^e (0,00; 0,82) 0,0364	0,07 ^e (0,00; 1,10) 0,0583	-36,36 (-56,46; -16,26); 0,0041
Jegliche SUE							
Region^a							
Westeuropa	19 (41,3)	3 (15,8)	19 (33,9)	1 (5,3)	3,38 (0,32; 35,79); 0,3126	3,00 (0,34; 26,33); 0,3215	10,53 (-8,70; 29,75); 0,6039
Osteuropa	8 (17,4)	2 (25,0)	15 (26,8)	1 (6,7)	4,67 (0,35; 61,83); 0,2426	3,75 (0,40; 35,29); 0,2479	18,33 (-14,22; 50,89); 0,2688
Andere	19 (41,3)	0 (0,0)	22 (39,3)	1 (4,5)	0,37 ^e (0,01; 9,56); 0,5472	0,38 ^e (0,02; 8,89); 0,5500	-4,55 (-13,25; 4,16); 1,0000

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

Subgruppe	Cladribin-Tabletten		Placebo		OR (95 %-KI); p-Wert ^b	RR (95 %-KI); p-Wert ^c	RD (95 %-KI); p-Wert ^d
	Anzahl analysierter Teilnehmer n (%)	Ereignis n (%)	Anzahl analysierter Teilnehmer n (%)	Ereignis n (%)			
Vorbehandlung^a							
IFN	39 (84,8)	4 (10,3)	42 (75,0)	1 (2,4)	4,69 (0,50; 43,89) 0,1760	4,31 (0,50; 36,89) 0,1826	7,88 (-2,70; 18,45) 0,1905
GA	2 (4,3)	1 (50,0)	5 (8,9)	1 (20,0)	4,00 (0,12; 136,96) 0,4419	2,50 (0,27; 23,36) 0,4216	30,00 (-47,66; 100,00) 1,00
IFN + GA	5 (10,9)	0 (0,0)	9 (16,1)	1 (11,1)	0,52 ^e (0,02; 15,06) 0,7001	0,56 ^e (0,03; 11,57) 0,7044	-11,11 (-31,64; 9,42) 1,000

a: Zu Studienbeginn.

b: OR und p-Wert basierend auf logistischen Regressions-Modell mit festen Effekten für Behandlungsgruppe (UE) bzw. Behandlungsgruppe und Region (Utility Index Score).

c: p-Wert errechnet anhand der Perzentile der Standard-Normalverteilung.

d: p-Wert basierend auf Fisher-Exact-Test.

e: OR bzw. RR und zugehöriges 95 %-KI wurden nach Addition des Korrekturwertes von 0,5 zu jeder Zelhäufigkeit der entsprechenden Vierfeldertafeln berechnet.

Bzw.: Beziehungsweise; EDSS: Expanded Disability Status Scale; EU: Europäische Union; GA: Glatirameracetat; IFN: Interferon; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinically Important Difference; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Quelle: (11)

Für den Endpunkt Jährliche Schubrate zeigten die Subgruppenergebnisse zum EDSS unterschiedlich stark ausgeprägte Effekte in den analysierten Subgruppen. Für die Subgruppe EDSS-Wert $\leq 2,0$ war der Effekt stärker ausgeprägt und statistisch signifikant, während in der Subgruppe EDSS-Wert $> 2,0$ ein nicht statistisch signifikantes Ergebnis vorlag. Eine quantitative Effektmodifikation kann daher nicht ausgeschlossen werden. In Übereinstimmung mit der Gesamtpopulation waren die Effekte in den Subgruppen jedoch gleichgerichtet zugunsten von Cladribin-Tabletten (EDSS-Wert $\leq 2,0$: [RR (95 %-KI): 0,26 (0,10; 0,65); p-Wert = 0,0039]; EDSS-Wert $> 2,0$: [RR (95 %-KI): 0,97 (0,47; 1,99); p-Wert = 0,9275]).

Für den Endpunkt Anzahl Teilnehmer mit bestätigtem Schub waren die Effekte in den Subgruppen zu den bestätigten Schüben nicht gleichgerichtet. Für die Subgruppe < 40 Jahre war der Effekt statistisch signifikant zugunsten von Cladribin-Tabletten, während in der Subgruppe ≥ 40 Jahre kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen auftrat (< 40 Jahre: [RR (95 %-KI): 0,36 (0,16; 0,78); p-Wert = 0,0096]; ≥ 40 Jahre: [OR (95 %-KI): 1,17 (0,44; 3,12); p-Wert = 0,7590]). Aufgrund der geringen Ereigniszahl innerhalb der Subgruppen wird eine Effektmodifikation durch das Alter jedoch als unwahrscheinlich angesehen.

Für den Endpunkt Anzahl Teilnehmer mit Behinderungsprogression (über 3 Monate bestätigt) waren die Effekte in den Subgruppen zur Vorbehandlung nicht gleichgerichtet, jedoch waren die Unterschiede in beiden Gruppen nicht statistisch signifikant (IFN: [RR (95 %-KI): 0,62 (0,20; 1,94); p-Wert = 0,4074]; GA: [RR (95 %-KI): 2,50 (0,27; 23,36); p-Wert = 0,4216]; IFN + GA: [RR (95 %-KI): 0,11 (0,01; 1,62); p-Wert = 0,1078]). Daher und aufgrund der sehr geringen Ereigniszahl innerhalb der Subgruppen wird eine Effektmodifikation durch die Vortherapie als sehr unwahrscheinlich angesehen.

Für den Endpunkt Utility Index-Score (EU) - MCID Senkung waren die Effekte in den Subgruppen zum EDSS nicht gleichgerichtet, jedoch waren die Unterschiede in beiden Gruppen in Übereinstimmung mit der Gesamtpopulation nicht statistisch signifikant (EDSS-Wert $\leq 2,0$: [RR (95 %-KI): 0,39 (0,10; 1,55); p-Wert = 0,1799]; EDSS-Wert $> 2,0$: [RR (95 %-KI): 1,81 (0,89; 3,69); p-Wert = 0,1025]). Daher und aufgrund der sehr geringen Ereigniszahl innerhalb der Subgruppen wird eine Effektmodifikation durch den EDSS als sehr unwahrscheinlich angesehen.

Auch für den Endpunkt Jegliche schwere UE waren die Effekte in den Subgruppen zur Region nicht gleichgerichtet, jedoch waren die Unterschiede in den Gruppen in Übereinstimmung mit der Gesamtpopulation nicht statistisch signifikant (Westeuropa: [RR (95 %-KI): 1,00 (0,16; 6,38); p-Wert = 1,0000]; Osteuropa: [RR (95 %-KI): 1,88 (0,32; 10,92); p-Wert = 0,4844]; Andere: [RR (95 %-KI): 0,07 (0,00; 1,10); p-Wert = 0,0583]). Daher und aufgrund der sehr geringen Ereigniszahl innerhalb der Subgruppen wird eine Effektmodifikation durch die Region auch hier als sehr unwahrscheinlich angesehen.

Für den Endpunkt Jegliche SUE waren die Effekte in den Subgruppen zur Region nicht gleichgerichtet, jedoch waren die Unterschiede in den Gruppen in Übereinstimmung mit der Gesamtpopulation nicht statistisch signifikant (Westeuropa: [RR (95 %-KI): 3,00 (0,34;

26,33); p-Wert = 0,3215]; Osteuropa: [RR (95 %-KI): 3,75 (0,40; 35,29); p-Wert = 0,2479]; Andere: [RR (95 %-KI): 0,38 (0,02; 8,89); p-Wert = 0,5500]). Daher und aufgrund der sehr geringen Ereigniszahl innerhalb der Subgruppen wird eine Effektmodifikation durch die Region als sehr unwahrscheinlich angesehen.

Die Effekte in den Subgruppen zur Vorbehandlung für den Endpunkt Jegliche SUE waren nicht gleichgerichtet, jedoch waren die Unterschiede in den Gruppen in Übereinstimmung mit der Gesamtpopulation nicht statistisch signifikant (IFN: [RR (95 %-KI): 4,31 (0,50; 36,89); p-Wert = 0,1826]; GA: [RR (95 %-KI): 2,50 (0,27; 23,36); p-Wert = 0,4216]; IFN + GA: [RR (95 %-KI): 0,56 (0,03; 11,57); p-Wert = 0,7044]). Daher und aufgrund der sehr geringen Ereigniszahl innerhalb der Subgruppen wird eine Effektmodifikation durch die Vorbehandlung als sehr unwahrscheinlich angesehen.

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 4-52: Zusammenfassung der Ergebnisse

Endpunkt/ Studie	Ergebnisse		
	CLARITY Cladribin-Tabletten (n = 46)	Placebo (n = 56)	CLARITY EXT Cladribin-Tabletten (n = 9)
Morbidität			
Jährliche Schubrate			
Jährliche Schubrate (95 %-KI)	0,25 (0,14; 0,36)	0,45 (0,31; 0,59)	0,00 (0,00; 0,00)
RR (95 %-KI); p-Wert	0,55 (0,31; 0,95); 0,0314		n. b.
Anzahl Teilnehmer mit bestätigtem Schub			
Anteil Teilnehmer mit bestätigtem Schub	23,9 %	44,6 %	0,0 %
RR (95 %-KI); p-Wert	0,54 (0,30; 0,97); 0,0388		n. b.
Zeit bis zum ersten bestätigten Schub (10. Perzentil)	143 Tage	57 Tage	n. e.
HR (95 %-KI); p-Wert	0,50 (0,24; 1,01); 0,0543		n. e.

Endpunkt/ Studie	Ergebnisse		
	CLARITY		CLARITY EXT
	Cladribin-Tabletten (n = 46)	Placebo (n = 56)	Cladribin-Tabletten (n = 9)
Rescue-Therapie			
Anteil Teilnehmer mit Rescue-Therapie	0,0 %	7,1 %	0,0 %
RR (95 %-KI); p-Wert	0,13 (0,01; 2,44); 0,1750		n. b.
Schubbedingte Hospitalisierungsrate			
Hospitalisierungsrate (95 %-KI)	0,09 (0,02; 0,16)	0,15 (0,07; 0,24)	0,00 (0,00; 0,00)
RR (95 %-KI); p-Wert	0,69 (0,27; 1,74); 0,4345		n. b.
Behinderungsprogression mittels EDSS (über 3 Monate bestätigt)			
Anteil Teilnehmer mit Behinderungsprogression	10,9 %	26,8 %	11,1 %
RR (95 %-KI); p-Wert	0,41 (0,16; 1,03); 0,0584		n. b.
Zeit bis zur Behinderungsprogression (20. Perzentil)	n. e.	496	414
HR (95 %-KI); p-Wert	0,25 (0,07; 0,89); 0,0318		n. b.
Behinderungsprogression mittels EDSS (über 6 Monate bestätigt)			
Anteil Teilnehmer mit Behinderungsprogression	8,7 %	23,2 %	11,1 %
RR (95 %-KI); p-Wert	0,37 (0,13; 1,07); 0,0670		n. b.
Zeit bis zur Behinderungsprogression (10. Perzentil)	n. e.	232	414
HR (95 %-KI); p-Wert	0,20 (0,04; 0,90); 0,0363		n. b.
MRT-Parameter: Gd+T1-Läsionen			
Anzahl Teilnehmer mit neuen Gd+T1-Läsionen (%)	10,9	62,5	0,0
RR (95 %-KI); p-Wert	2,38 (1,67; 3,38); < 0,0001		n. b.
Anzahl neuer Gd+T1-Läsionen bis zur Woche 96, MW (± STD)	0,08 (0,26)	1,22 (1,81)	0,00 (0,00)
Differenz Cladribin-Tabletten vs. Placebo (95 %-KI); p-Wert	-1,22 (-1,74; -0,70); < 0,0001		n. b.
MRT-Parameter: Hypointense T1-Läsionen			
Anzahl neuer hypointenser T1-Läsionen bis zur Woche 96, MW (± STD)	0,07 (0,35)	0,58 (0,88)	0,31 (0,69)
Differenz Cladribin-Tabletten vs. Placebo (95 %-KI); p-Wert	-0,49 (-0,76; -0,21); 0,0007		n. b.

Endpunkt/ Studie	Ergebnisse		
	CLARITY		CLARITY EXT
	Cladribin-Tabletten (n = 46)	Placebo (n = 56)	Cladribin-Tabletten (n = 9)
MRT-Parameter: Aktive T2-Läsionen			
Anzahl aktiver T2-Läsionen zur Woche 96, MW (± STD)	0,40 (0,81)	1,57 (2,17)	1,09 (1,84)
Differenz Cladribin-Tabletten vs. Placebo (95 %-KI); p-Wert	-1,23 (-1,89; -0,57); 0,0004		n. b.
MRT-Parameter: CU-Läsionen			
Anzahl CU-Läsionen bis zur Woche 96, MW (± STD)	0,45 (0,84)	1,98 (2,54)	1,09 (1,84)
Differenz Cladribin-Tabletten vs. Placebo (95 %-KI); p-Wert	-1,67 (-2,42; -0,92); < 0,0001		n. b.
MRT-Parameter: Hirnatrophie			
Veränderung des Hirnvolumens zur Baseline, LS Mean (SE)	-0,87 (0,28)	-1,16 (0,25)	Nicht erhoben
MWD (95 %-KI); p-Wert	0,29 (-0,28; 0,86); 0,3120		
Symptomatik (EQ-5D-3L VAS)			
Veränderung der VAS zur Baseline, LS Mean (SE)	1,40 (4,69)	1,23 (4,49)	0,97 (4,39)
MWD (95 %-KI); p-Wert	0,16 (-10,85; 11,17); 0,9762		n. b.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Utility Index Score (EQ-5D-3L)			
Anteil Teilnehmer mit klinisch relevanter Verbesserung im Index Score	42,9 %	57,7 %	37,5 %
RR (95 %-KI); p-Wert	0,74 (0,41; 1,34); 0,3263		n. b.
Anteil Teilnehmer mit klinisch relevanter Verschlechterung im Index Score	47,6 %	42,3 %	62,5 %
RR (95 %-KI); p-Wert	1,13 (0,60; 2,12); 0,7149		n. b.
Veränderung des Index Scores zur Baseline, LS Mean (SE)	0,01 (0,04)	0,04 (0,04)	-0,01 (0,04)
MWD (95 %-KI); p-Wert	-0,03 (-0,13; 0,07); 0,5895		n. b.
Sicherheit			
Jegliche UE			
Anteil Teilnehmer mit UE	78,3 %	82,1 %	77,8 %
RR (95 %-KI); p-Wert	0,95 (0,78; 1,16); 0,6269		n. b.

Endpunkt/ Studie	Ergebnisse		
	CLARITY		CLARITY EXT
	Cladribin-Tabletten (n = 46)	Placebo (n = 56)	Cladribin-Tabletten (n = 9)
Jegliche schweres UE			
Anteil Teilnehmer mit schwerem UE	8,7 %	21,4 %	33,3 %
RR (95 %-KI); p-Wert	0,41 (0,14; 1,17); 0,0961		n. b.
Jegliche SUE			
Anteil Teilnehmer mit SUE	10,9 %	5,4 %	22,2 %
RR (95 %-KI); p-Wert	2,03 (0,51; 8,04); 0,3140		n. b.
UE, die zum Therapieabbruch führten			
Anteil Teilnehmer mit UE	6,5 %	3,6 %	0,0 %
RR (95 %-KI); p-Wert	1,83 (0,32; 10,47); 0,4991		n. b.
UE, die zum Tod führten			
Anteil Teilnehmer mit UE	0,0 %	1,8 %	0,0 %
RR (95 %-KI); p-Wert	0,40 (0,02; 9,69); 0,5764		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 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: 0,25 (0,14; 0,36) vs. Placebo: 0,45 (0,31; 0,59)]. Cladribin-Tabletten reduzierten das Risiko eines bestätigten Schubs statistisch signifikant um 45 % [RR (95 %-KI): 0,55 (0,31; 0,95); p-Wert = 0,0314]. Dieses Ergebnis wurde im Rahmen dreier Sensitivitätsanalysen bestätigt (Tabelle 4-19). 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, wurden keine weiteren bestätigten Schübe 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.

Der Endpunkt **Anzahl Teilnehmer mit bestätigtem Schub** ergab sich bei der CLARITY-Studie ebenfalls ein signifikanter Vorteil zugunsten von Cladribin-Tabletten [RR (95 %-KI): 0,54 (0,30; 0,97); p-Wert = 0,0388]. Nach 96 Wochen war lediglich bei 23,9 % der Teilnehmer unter Behandlung mit Cladribin-Tabletten, aber bei 44,6 % 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 (143 vs. 57 Tage) [HR (95 %-KI): 0,50 (0,24; 1,01); p-Wert = 0,0543] (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, wurde bei keinem der Teilnehmer ein bestätigter Schub beobachtet. Die Wirkung blieb somit in den Jahren 3 und 4 erhalten.

Der **Anteil Teilnehmer mit Rescue-Therapie** lag in der CLARITY-Studie unter Cladribin-Tabletten mit 0,0 % numerisch deutlich unter dem Anteil unter Placebo (7,1 %). [RR (95 %-KI): 0,13 (0,01; 2,44); p-Wert = 0,1750. In der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION benötigte, ohne Fortführung der Therapie in den Jahren 3 und 4 mit Cladribin-Tabletten, keiner der Teilnehmer im LLPP-Arm eine Rescue-Therapie.

Die **schubbedingte Hospitalisierungsrate** war in der CLARITY-Studie unter Cladribin-Tabletten (0,09) geringer als unter Placebo (0,15) [RR (95 %-KI): 0,69 (0,27; 1,74); p-Wert = 0,4345]. Dieser Unterschied war nicht statistisch signifikant. In der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION war im LLPP-Arm ohne weitere Therapie keine schubbedingte Hospitalisierung erforderlich.

Behinderungsprogression mittels EDSS

In der CLARITY-Studie wurde bezüglich der Behinderungsprogression ein numerischer Vorteil zugunsten Cladribin-Tabletten beobachtet. Der Anteil vorbehandelter Teilnehmer mit hochaktiver RRMS, die eine Behinderungsprogression erlitten, war unter Cladribin-Tabletten deutlich niedriger als in der Placebo-Gruppe (über 3 Monate bestätigt: 10,9 vs. 26,8 % bzw. über 6 Monate bestätigt: 8,7 vs. 23,2 %). Die Wahrscheinlichkeit eine Behinderungsprogression zu erfahren, wurde durch Cladribin-Tabletten um 59 % (über 3 Monate bestätigt) bzw. 63 % (über 6 Monate bestätigt) reduziert (p-Wert = 0,0584 bzw. 0,0670) [RR (95 %-KI): 0,41 (0,16; 1,03) bzw. 0,37 (0,13; 1,07)]. 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. 496 Tage bzw. Behinderungsprogression über 6 Monate bestätigt (10. Perzentil) nicht erreicht vs. 232 Tage). In der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION trat, ohne Einnahme von Cladribin-Tabletten, bei einem Patienten eine Behinderungsprogression (über 6 Monate bestätigt) auf, die Zeit bis zur Behinderungsprogression betrug 414 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 (89,1 vs. 37,5 %). Unter Therapie mit Cladribin-Tabletten war die Anzahl neu auftretender Gd+T1-Läsionen und hypointenser T1-Läsionen unter Therapie mit Cladribin-Tabletten im Vergleich zum Placebo-Arm statistisch signifikant geringer [Cladribin-Tabletten: 0,08 (0,26) vs. Placebo: 1,22 (1,81) bzw. Cladribin-Tabletten: 0,07 (0,35) vs. Placebo: 0,58 (0,88)] [Differenz (95 %-KI): -1,22 (-1,74; -0,70); p-Wert < 0,0001 bzw. -0,49 (-0,76; -0,21); p-Wert = 0,0007]. Ebenso reduzierten Cladribin-Tabletten die Anzahl aktiver T2-Läsionen und sowie der Anzahl CU-Läsionen im Vergleich zum Placebo-Arm statistisch signifikant [Cladribin-Tabletten: 0,40 (0,81) vs. Placebo: 1,57 (2,17) bzw. Cladribin-Tabletten: 0,45 (0,84) vs. Placebo: 1,98 (2,54)] [Differenz (95 %-KI): -1,23 (-1,89; -0,57); p-Wert = 0,0004 bzw. -1,67 (-2,42; -0,92); p-Wert < 0,0001]. Für den Endpunkt Hirnatrophie zeigte sich ein numerischer Trend zugunsten der Cladribin-Tabletten [Differenz (95 %-KI): 0,29 (-0,28; 0,86); p-Wert = 0,3120].

Im LLPP-Arm der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION, ohne aktive Therapie mit Cladribin-Tabletten, war die Anzahl neuer Gd+T1-Läsionen und hypointenser T1-Läsionen gering (0,00 bzw. 0,31). 88,9 % 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 1,09 bzw. 1,09.

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

In der CLARITY-Studie unterschied sich die Einschätzung des Gesundheitszustandes durch die Teilnehmer unter Cladribin-Tabletten mittels EQ-5D-3L VAS nicht statistisch signifikant von der Einschätzung der Teilnehmer unter Placebo [MWD (95 %-KI): 0,16 (-10,85; 11,17); p-Wert = 0,9762]. Im LLPP-Arm der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION veränderte sich die Einschätzung des Gesundheitszustandes von Studienbeginn bis Woche 96 um im Mittel 0,97 (65,63 vs. 59,75 Punkte).

Die Ergebnisse zur VAS des EQ-5D-3L zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Cladribin-Tabletten und Placebo im Hinblick auf die Einschätzung des Gesundheitszustandes durch die Studienteilnehmer.

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): 0,74 (0,41; 1,34; p-Wert = 0,3263]; Verschlechterung [RR (95 %-KI): 1,13 (0,60; 2,12); p-Wert = 0,7149]). 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): -0,03 (-0,13; 0,07); p-Wert = 0,5895].

Im LLPP-Arm der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION, mit einer aktiven Therapie nur in den ersten zwei Behandlungsjahren, wurde bei drei der acht analysierten Teilnehmer eine klinisch relevante Verbesserung und bei fünf Studienteilnehmern 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): 0,95 (0,78; 1,16); p-Wert = 0,6269 bzw. 2,03 (0,51; 8,04); p-Wert = 0,3140]. Bei 78,3 % der mit Cladribin-Tabletten behandelten Teilnehmer bzw. bei 82,1 % der Patienten unter Placebo trat mindestens ein unerwünschtes Ereignis auf. Mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis wiesen 10,9 % der Patienten im Cladribin-Tabletten-Arm sowie bei 5,4 % im Placebo-Arm auf. Die Gesamtrate der Patienten mit mindestens einem schweren unerwünschten Ereignis (8,7 vs. 21,4 %) war in beiden Studienarmen statistisch nicht signifikant unterschiedlich [RR (95 %-KI): 0,41 (0,14; 1,17); p-Wert = 0,0961]. Der Anteil Teilnehmer, der die Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen abbrach, lag unter Cladribin-Tabletten bei 6,5 % und unter Placebo bei 3,6 %. Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch nicht signifikant [RR (95 %-KI): 1,83 (0,32; 10,47); p-Wert = 0,4991]. Auch die Anzahl unerwünschter Ereignisse mit Todesfolge war zwischen den Gruppen ausgeglichen und betrug 0,0 % im Cladribin-Tabletten-Arm bzw. 1,8 % unter Placebo [RR (95 %-KI): 0,40 (0,02; 9,69); p-Wert = 0,5764]

In der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION, ohne Fortführung der aktiven Therapie, hatten 77,8 % der Teilnehmer mindestens ein unerwünschtes Ereignis. Bei 22,2 % bzw. 33,3 % der Patienten im LLPP-Arm wurde ein schwerwiegendes bzw. schweres unerwünschtes Ereignis beobachtet. Kein Teilnehmer brach die Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab und kein 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 % der CLARITY-Studie zeigte zwischen der Häufigkeit der unerwünschten Ereignisse bei Teilnehmern unter Behandlung mit Cladribin-Tabletten und unter Placebo keinen statistisch signifikanten Unterschied.

In der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION, ohne Fortführung der aktiven Therapie, hatten 33,3 % der Teilnehmer gastrointestinale Beschwerden, 44,4 % Infektionen und Infestationen, 33,3 % hatten muskuloskeletale und konnektive Gewebestörungen und 22,2 % hatten Störungen des Nervensystems.

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 vorbehandelten Studienteilnehmern mit hochaktiver RRMS zeigte sich zwischen den Studiengruppen lediglich bei den Lymphopenien ein statistisch signifikanter Unterschied.

Generell traten Lymphopenien bei 23,9 % der mit Cladribin-Tabletten behandelten Teilnehmer bzw. bei 3,6 % der Patienten unter Placebo auf [RR (95 %-KI): 6,70 (1,56; 28,70); p-Wert = 0,0104]. Diese traten unter Behandlung mit Cladribin-Tabletten früher auf als bei Studienteilnehmern des Placebo-Arms [HR (95 %-KI): 7,46 (1,65; 33,66); p-Wert = 0,0089]. Die meisten Fälle von Lymphopenien waren vorübergehend (siehe Modul 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). 76,1 % der Teilnehmer des Cladribin-Tabletten-Arms hatten keine durch den Arzt eingestufte Lymphopenie.

Unter Cladribin-Tabletten trat bei 22,2 % der analysierten Teilnehmer eine Lymphopenie \geq Grad 2 (Lymphozytenzahl < 800 Zellen/ mm^3) und bei 37,0 % der Teilnehmer eine Lymphopenie Grad 3/4 (Lymphozytenzahl $< 500 - 200 / < 200$ Zellen/ mm^3) auf. Eine Lymphopenie \geq Grad 2 wurde bei 1,9 % und eine Lymphopenie Grad 3/4 wurde bei 1,8 % der Teilnehmer des Placebo-Arms beobachtet. Das erhöhte Risiko einer Lymphopenie Grad 3/4 unter Behandlung mit Cladribin-Tabletten [RR (95 %-KI): 20,70 (2,86; 149,70); p-Wert = 0,0027] ist durch den Wirkmechanismus des Arzneimittels bedingt. Das Risiko für eine Lymphopenie-assoziierte Infektion war unter Cladribin-Tabletten statistisch signifikant erhöht [RR (95 %-KI): 17,25 (1,02; 292,67); p-Wert = 0,0487].

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 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).

In der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION, ohne aktive Therapie, hatten 55,6 % der Teilnehmer eine Infektion, 33,3 % eine virale Infektion und 22,2 % eine opportunistische 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 4-53: 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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien-dauer	Therapiearme
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
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 4-53 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 4-53 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-54: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
CLARITY EXTENSION (27820)	Placebo-Arm enthält ausschließlich mit Cladribin vorbehandelte Patienten (vgl. Abschnitt 4.3.2.1.1.2)
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

4.3.2.1.1.2 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.

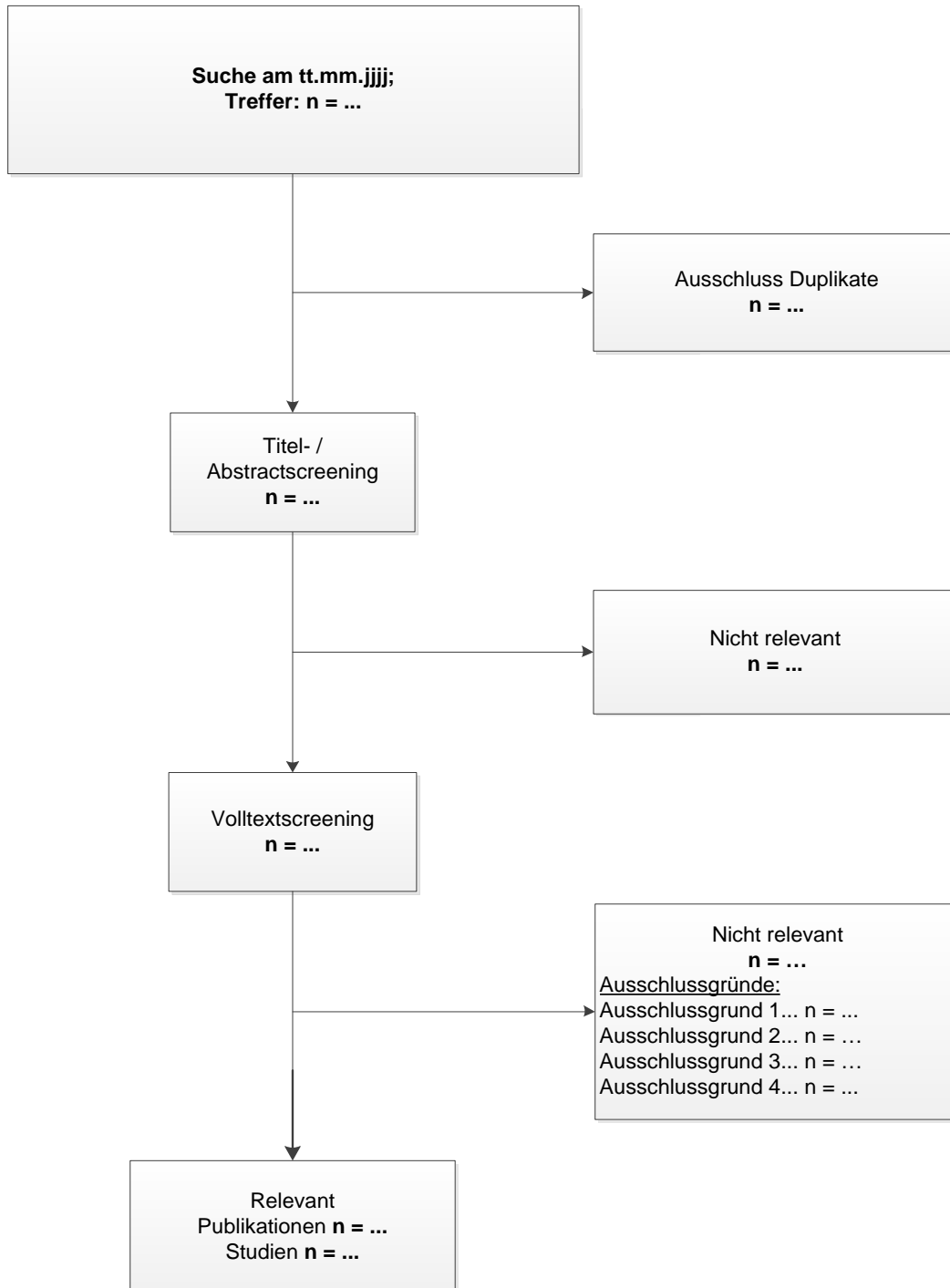


Abbildung 4-14: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

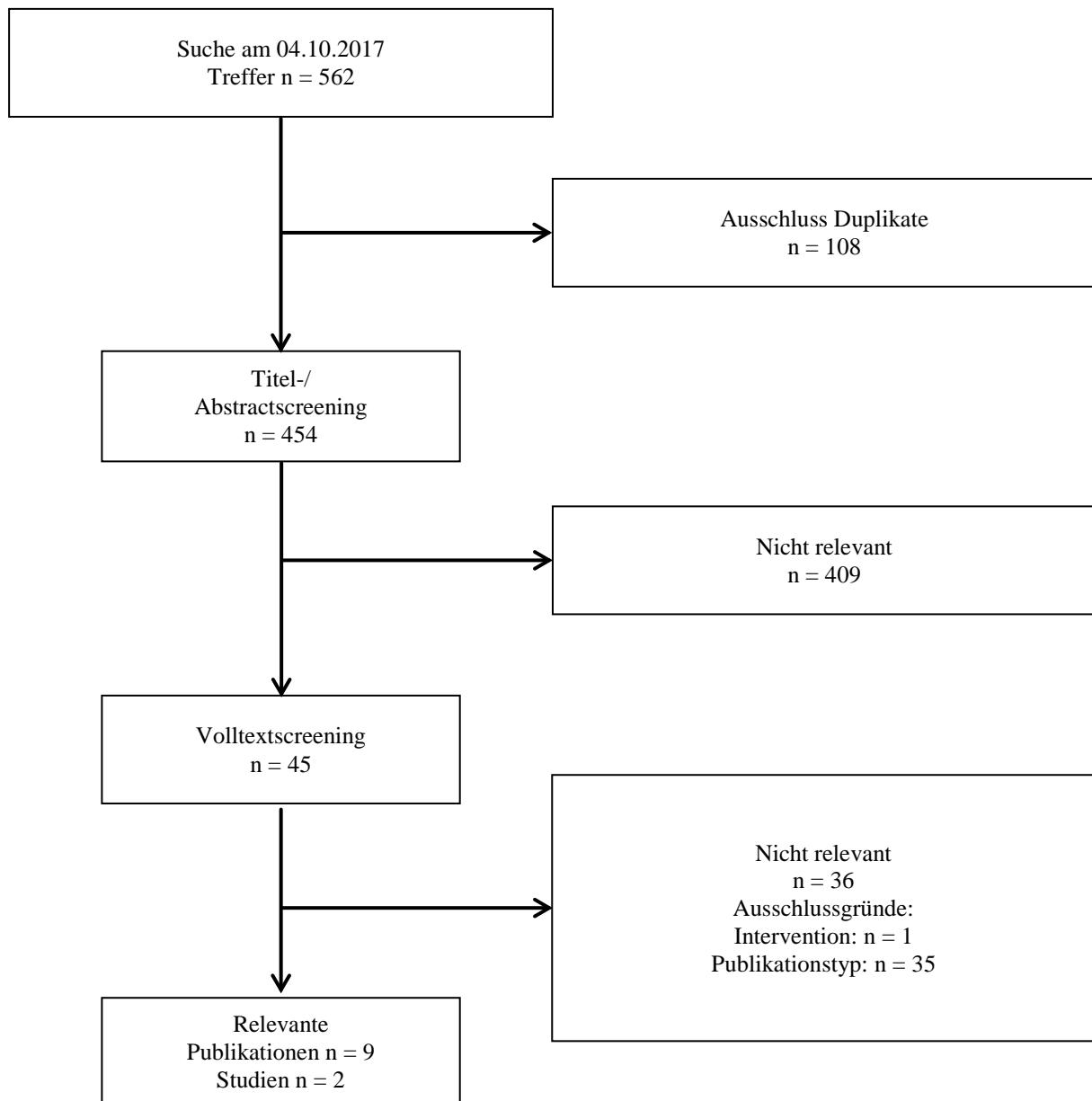


Abbildung 4-15: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche

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. Hiervon wurden 409 Treffer anhand des Titel-/Abstractscreening als nicht relevant eingestuft. Bei den verbleibenden beiden Treffern handelt es sich um die Studien CLARITY und CLARITY EXTENSION.

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.

Die verblindete Zuteilung der Studienteilnehmer für die CLARITY EXTENSION erfolgte zudem 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.

Hieraus ergibt sich, dass im Placebo-Arm ausschließlich mit Cladribin vorbehandelte Patienten befinden. Aus diesem Grund ist die CLARITY EXTENSION nicht für einen indirekten Vergleich über den Brückenkompator Placebo geeignet.

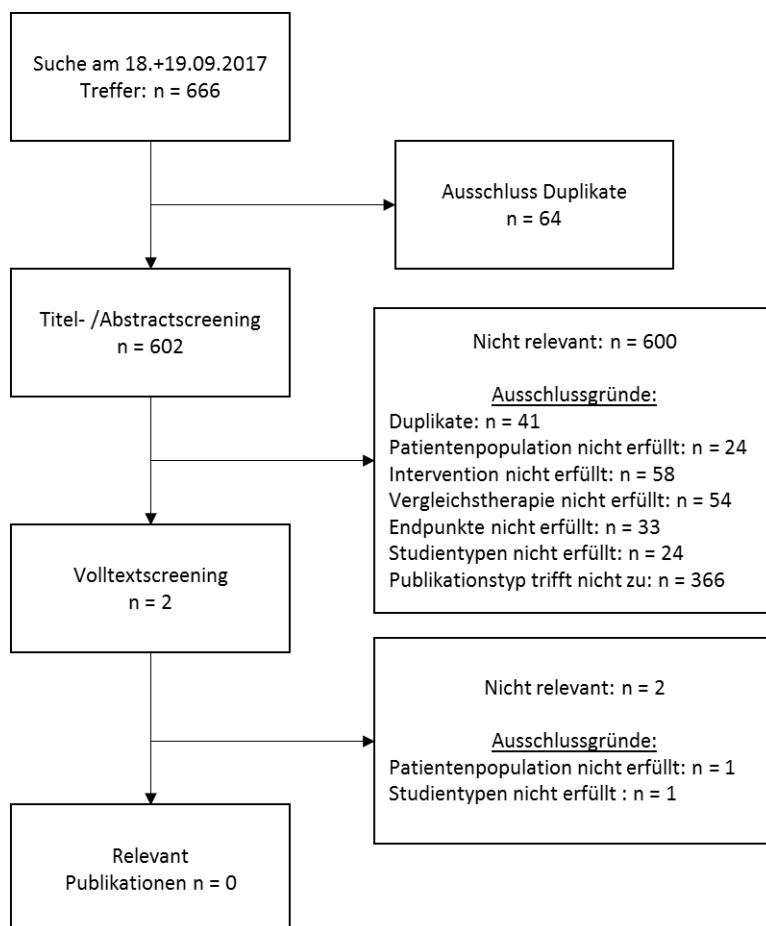


Abbildung 4-16: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Alemtuzumab vs. Placebo

Im Rahmen der Suche nach placebo-kontrollierten Studien mit Alemtuzumab zur Behandlung von Patienten mit hochaktiver RRMS wurden in den bibliografischen Datenbanken Pubmed,

Cochrane Library und EMBASE insgesamt 666 potenziell relevante Treffer identifiziert. Bei 64 dieser Treffer handelte es sich um vor dem Titel-/Abstractscreening identifizierte Duplikate, und 600 Treffer wurden anhand des Titel-/Abstractscreening als nicht relevant eingestuft. Die verbleibenden beiden Treffer wurden ebenfalls als nicht relevant eingestuft, einer aufgrund unpassender Patientenpopulationen und einer aufgrund eines unpassenden Studientyps (siehe Anhang 4-C).

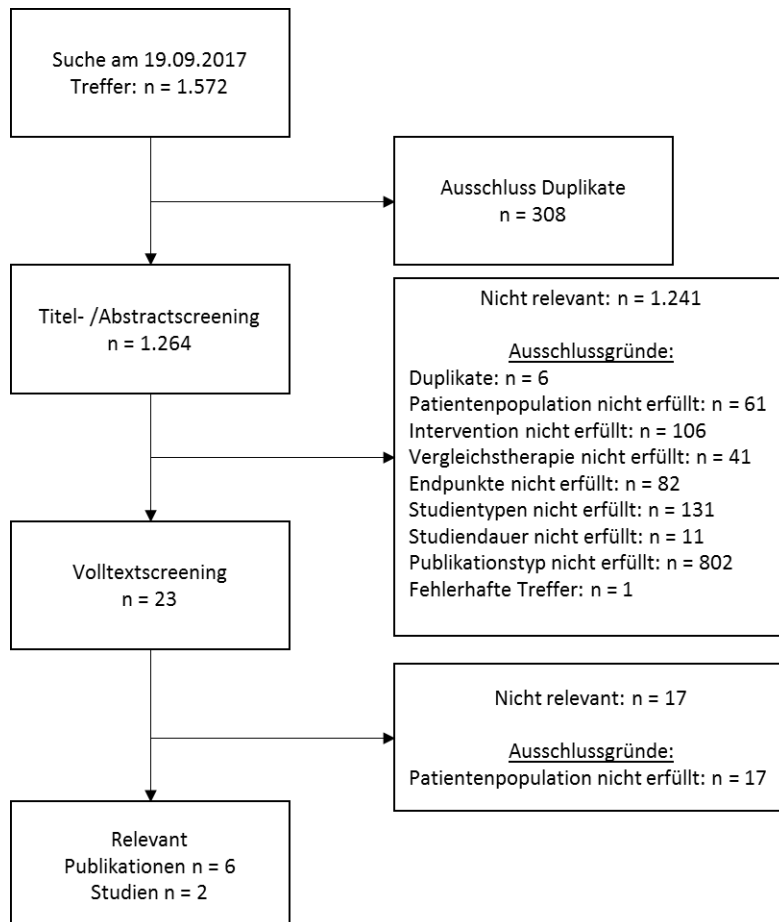


Abbildung 4-17: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Fingolimod vs. Placebo

Im Rahmen der Suche nach placebo-kontrollierten Studien mit Fingolimod zur Behandlung von Patienten mit hochaktiver RRMS wurden in den bibliografischen Datenbanken Pubmed, Cochrane Library und EMBASE insgesamt 1.572 potenziell relevante Treffer identifiziert. Bei 308 dieser Treffer handelte es sich um vor dem Titel-/Abstractscreening identifizierte Duplikate, und 1.241 Treffer wurden anhand des Titel-/Abstractscreening als nicht relevant eingestuft. Von den verbleibenden 23 Treffern wurden 17 aufgrund unpassender Patientenpopulationen ebenfalls als nicht relevant eingestuft (siehe Anhang 4-C).

Die verbleibenden sechs Publikationen betreffen post-hoc-Analysen der Studien FREEDOMS und FREEDOMS II zu Fingolimod (siehe Abschnitt 4.6). Die Publikation von Jeffrey et al. 2014 (71) entspricht derjenigen von Kappos 2014 (72).

Anmerkung: Die Exportfunktion der Suchergebnisse von Pubmed lieferte einen fehlerhaften Treffer, d.h. einen Eintrag ohne Inhalt. Dieser wurde im Rahmen der Selektion identifiziert und als Fehler markiert.

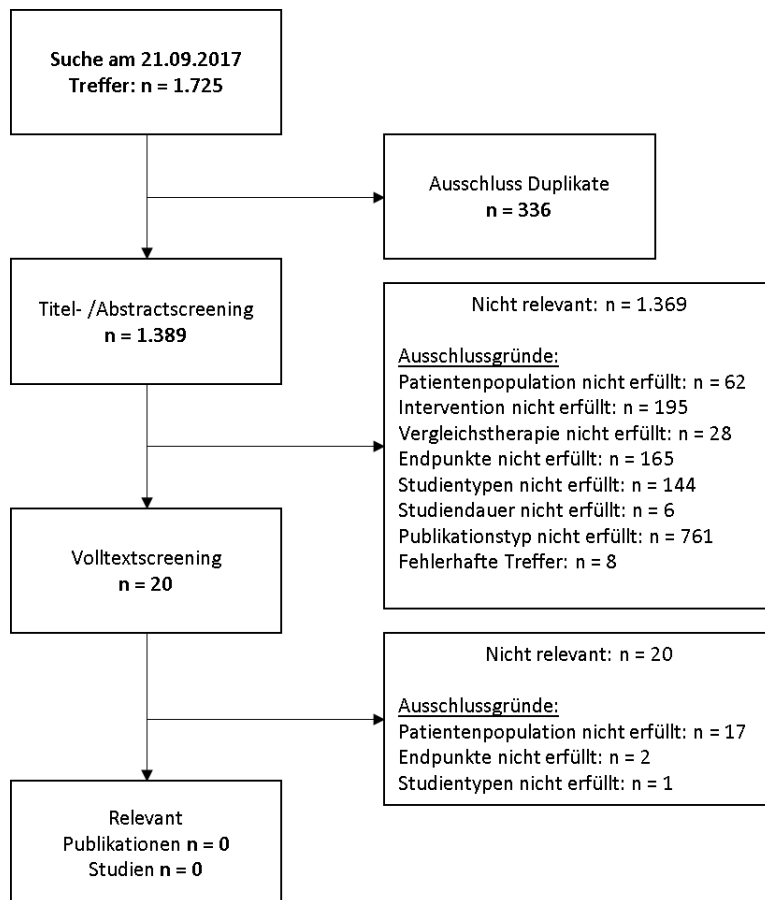


Abbildung 4-18: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Natalizumab vs. Placebo

Im Rahmen der Suche nach placebo-kontrollierten Studien mit Natalizumab zur Behandlung von Patienten mit hochaktiver RRMS wurden in den bibliografischen Datenbanken Pubmed, Cochrane Library und EMBASE insgesamt 1.725 potenziell relevante Treffer identifiziert. Bei 336 dieser Treffer handelte es sich um vor dem Abstractscreening identifizierte Duplikate, und 1.369 Treffer wurden anhand des Titel-/Abstractscreening als nicht relevant eingestuft. Alle der verbleibenden 20 Treffer wurden ebenfalls als nicht relevant eingestuft, 17 aufgrund unpassender Patientenpopulationen, zwei, weil diese keine relevanten Endpunkte berichteten und eine aufgrund unpassender Studientypen (siehe Anhang 4-C).

Anmerkung: Die Exportfunktion der Suchergebnisse von Pubmed lieferte acht fehlerhafte Treffer, d.h. Einträge ohne Inhalt. Diese wurden im Rahmen der Selektion identifiziert und als Fehler markiert.

4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) 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 4-55: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Studien für den adjustierten indirekten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)
CLARITY (25643)	clinicaltrials.gov : NCT00213135 (55-57) clinicaltrialsregister.eu : EudraCT 2004-005148-28 (58) ICTRP : NCT00213135 (59) Klinische Prüfungen PharmNet.Bund : EudraCT 2004-005148-28	ja	ja	abgeschlossen
FREEDOMS ^b	clinicaltrials.gov (73) EU CTR (74) ICTRP (75) PharmNet.Bund (76)	nein	ja	abgeschlossen
FREEDOMS II ^b	clinicaltrials.gov (77) EU CTR (78)	nein	ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				
b: Einschluss aufgrund identifizierter post-hoc-Analysen der FREEDOMS- und FREEDOMS II-Studien				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Recherche nach Studienregistereinträgen fand am 27.09.2017, am 28.09.2017 und am 02.10.2017 statt (siehe Anhang 4-B). Der in Abschnitt 4.2.2 Systematik zum Einschluss von Studien folgend, welche lediglich vorbehandelte RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität betreffen, wurden die Registereinträge der FREEDOMS- und FREEDOMS II-Studien im Rahmen der Selektion zunächst ausgeschlossen, weil aus den betreffenden Registereinträgen nur hervorgeht, dass die Gesamtpopulation der RRMS-Patienten behandelt wurde. Aufgrund der Tatsache, dass jedoch Publikationen mit post-hoc-Analysen der relevanten Teilpopulation auf Basis der FREEDOMS- und FREEDOMS II-Studien identifiziert werden konnten, wurden die FREEDOMS- und FREEDOMS II-Studien als relevante Studien aus der Suche in Studienregistern für den indirekten Vergleich mit in Tabelle 4-55 aufgenommen.

4.3.2.1.1.4 Resultierender Studienpool: Studien für den indirekten Vergleich

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 4-56: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponser-te Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel						
CLARITY (25643)	ja	ja	nein	ja (48)	ja clinicaltrials.gov : NCT00213135 (55) clinicaltrialsregister.eu : EudraCT 2004-005148-28 (58) ICTRP : NCT00213135 (59) Klinische Prüfungen PharmNet.Bund : EudraCT 2004-005148-28 (79)	ja (46, 56, 57, 64-66)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</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>						

Tabelle 4-57: Studienpool – RCT für den adjustierten indirekten Vergleich gegenüber Cladribin

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponsert e Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Studien für den adjustierten indirekten Vergleich gegenüber Cladribin						
FREEDOMS	nein	nein	ja	nein	ja (73-76)	ja (53, 54, 71, 72, 80-82)
FREEDOMS II	nein	nein	ja	nein	ja (77, 78)	ja (53, 71, 72, 82)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus</p>						

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])
<p>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>						

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Tabelle 4-58: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
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, Behinderungs- progression, MRT- Parameter, Sicherheit <u>Tertiäre Endpunkte:</u> Lebensqualität
FREE- DOMS	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene Patienten mit RRMS im Alter zwischen 18-55 Jahren; EDSS- Punktzahl: 0-5,5	Fingolimod 1,25 mg (n=429) Fingolimod 0,5 mg (n=425) Placebo (n=418)	24 Monate	Australien, Belgien, Deutschland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Großbritannien, Israel, Kanada, Litauen, Nieder- lande, Polen, Russland, Schweden, Slowakei, Tschechien, Türkei 01/2006 – 07/2009	<u>Primärer Endpunkt:</u> Annualisierte Schubrate <u>Weitere Endpunkte:</u> Zeit bis zur Behinderungsprogres- sion (über 3 und 6 Monate bestätigt), Veränderung der

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

						EDSS-Punktzahl, Veränderung des MSFC z-Werts, Anzahl Gd+ T1-Läsionen, Anzahl T2-Läsionen, Veränderung des Hirnvolumens, Sicherheit und Verträglichkeit
FREE-DOMS II	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene Patienten mit RRMS im Alter zwischen 18-55 Jahren; EDSS-Punktzahl: 0-5,5	Fingolimod 1,25 mg (n=370) Fingolimod 0,5 mg (n=358) Placebo (n=355)	24 Monate + Extensionsphase	Australien, Großbritannien, Kanada, Österreich, Polen, Rumänien, Türkei, USA 06/2006 – 06/2011	<u>Primärer Endpunkt:</u> Annualisierte Schubrate <u>Weitere Endpunkte:</u> Zeit bis zur Behinderungsprogression (über 3- und 6 bestätigt), Veränderung der EDSS-Punktzahl, Veränderung des MSFC z-Werts, Anzahl Gd+ T1-Läsionen, Anzahl T2-Läsionen, Veränderung des Hirnvolumens, Sicherheit und Verträglichkeit, Patienten ohne Schub
EDSS: Expanded Disability Status Scale; Gd+: Gadolinium-anreichernd; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; RRMS: schubförmig-remittierende Multiple Sklerose						

Tabelle 4-59: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienarm 1	Studienarm 2	Studienarm 3
CLARITY (25643)	<p>Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg</p> <p>Cladribin-Tabletten körperlengewichtsabhängig an 4 oder 5 aufeinanderfolgenden Tagen in der Woche 1 und 5 des jeweiligen Behandlungsjahres (Jahr 1 und 2)</p> <p style="text-align: center;">+</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
FREEDOMS	Fingolimod 1,25 mg einmal täglich	Fingolimod 0,5 mg einmal täglich	Placebo einmal täglich
FREEDOMS II	<p>Haupt-Studienphase: Fingolimod 1,25 mg einmal täglich für bis zu 24 Monate</p> <p>Extensionsphase: Zunächst Fingolimod 1,25 mg einmal täglich</p> <p>Nach Implementierung einer Protokolländerung: Fingolimod 0,5 mg einmal täglich</p>	<p>Haupt-Studienphase: Fingolimod 0,5 mg einmal täglich für bis zu 24 Monate</p> <p>Extensionsphase: Fingolimod 0,5 mg einmal täglich</p>	<p>Haupt-Studienphase: Placebo einmal täglich für bis zu 24 Monate</p> <p>Extensionsphase: Fingolimod, entweder 0,5 oder 1,25 mg einmal täglich</p>

Tabelle 4-60: Charakterisierung der Studienpopulationen aus Studien für den indirekten Vergleich

	CLARITY		FREEDOMS		FREEDOMS II	
	Cladribin-Tabletten ^a	Placebo	Fingolimod ^b	Placebo	Fingolimod ^b	Placebo
N	433	437	425	418	358	355
Alter (Jahre)						
MW ± SD	37,9 ± 10,3	38,7 ± 9,9	36,6 ± 8,77	37,2 ± 8,60	40,6 ± 8,39	40,1 ± 8,42
Geschlecht w/m						
%	68,8/31,2	65,9/34,1	69,6/30,4	71,3/28,7	76,8/23,2	81,1/18,9
Ethnie (N [%])						
Weiß	425 (98,2)	429 (98,2)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Schwarz	2 (0,5)	1 (0,2)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Andere	6 (1,4)	7 (1,6)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Dauer der Erkrankung (Jahre)						
MW ± SD	7,9 ± 7,2	8,9 ± 7,4	4,8 ± 5,13	5,2 ± 5,17	6,0 ± 5,71	6,2 ± 5,82
EDSS						
MW ± SD	2,8 ± 1,2	2,9 ± 1,3	2,3 ± 1,29	2,5 ± 1,29	2,4 ± 1,33	2,4 ± 1,31
Krankheitsschübe in den letzten 2 Jahren						
MW ± SD	n. a.	n. a.	2,1 ± 1,13	2,2 ± 1,19	2,2 ± 1,38	2,2 ± 1,49
Krankheitsschübe im letzten Jahr						
MW ± SD	n. a.	n. a.	1,5 ± 0,76	1,4 ± 0,73	1,4 ± 0,86	1,5 ± 0,93
Patienten ohne Gd-anreichernde T1-Läsionen						
N (%)	295 (68,1)	309 (70,7)	263 (62,0)	262 (63,0)	218 (61,1)	225 (63,6)
a: Studienarm mit Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg						
b: Studienarm mit Fingolimod 0,5 mg täglich						
<u>Quellen:</u>						
CLARITY: Giovannoni 2010 (56)						
FREEDOMS: Kappos 2010 (81), Radue 2012 (80), Modul 4A Nutzendossier Fingolimod vom 19.03.2015 (83)						
FREEDOMS II: Calabresi 2014 (84), Modul 4A Nutzendossier Fingolimod vom 19.03.2015 (83)						

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.

CLARITY-Studie

Eine zusammenfassende Beschreibung sowie Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext der CLARITY-Studie sind in Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen.

FREEDOMS und FREEDOMS II-Studien

Bei den FREEDOMS- und FREEDOMS II-Studien handelt es sich um dreiarmlige doppelblinde, multizentrische, randomisierte, kontrollierte klinische Studien (80, 81, 83, 84). Die Studienpopulationen umfassten erwachsene Patienten mit RRMS, die über einen Zeitraum von 24 Monaten mit Fingolimod oder Placebo behandelt wurden

Der Einschluss von Patienten erfolgte unabhängig von einer etwaigen Vortherapie anhand der im Jahr 2005 revidierten McDonald-Kriterien (69). Demnach mussten in den letzten zwei Jahren vor Studienbeginn mindestens zwei Schübe oder im letzten Jahr mindestens ein Schub dokumentiert sein. Die EDSS-Punktzahl musste zwischen 0 und 5,5 Punkten liegen.

In der FREEDOMS-Studie wurden 1.272 Patienten im Verhältnis 1:1:1 auf drei Studienarme randomisiert: 429 Patienten in den Fingolimod-Arm mit 1,25 mg 1x täglich, 425 Patienten in den Fingolimod-Arm mit 0,5 mg, 1x täglich sowie 418 Patienten in den Placebo-Arm. Auch die FREEDOMS II-Studie umfasste drei Studienarme. Hier wurden 713 Patienten im Verhältnis 1:1:1 randomisiert: 370 Patienten in den Fingolimod-Arm mit 1,25 mg 1x täglich, 358 Patienten in den Fingolimod-Arm mit 0,5 mg, 1x täglich sowie 355 Patienten in den Placebo-Arm. Fingolimod ist in Deutschland in einer Dosis von 0,5 mg 1x täglich zugelassen (85), daher entfällt die Betrachtung der Studienarme mit einer Dosierung von 1,25 mg Fingolimod 1x täglich für das vorliegende Nutzendossier.

Im Unterschied zur FREEDOMS-Studie konnten die Patienten in der FREEDOMS II-Studie in eine Verlängerung der Studie eingehen, in der alle Patienten mit 0,5 mg Fingolimod 1x täglich behandelt wurden. Die Extensionsphase dauerte, bis entweder alle Patienten die Studie abgebrochen hatten oder in Langzeitstudie CFTY720D2399 (NCT01201356) übergegangen waren (86).

Die Studien CLARITY, FREEDOMS und FREEDOMS II waren hinsichtlich der Baselinecharakteristika der Gesamtpopulationen miteinander vergleichbar. Eine Untersuchung der Ähnlichkeit auf Basis der für den adjustierten indirekten Vergleich relevanten Teilpopulationen der vorbehandelten hochaktiven RRMS-Patienten wird nachfolgend in Tabelle 4-61 vorgenommen.

Die Patienten in den FREEDOMS- und FREEDOMS II-Studien sind hinsichtlich ihrer Baselinecharakteristika mit denjenigen der RRMS-Population in Deutschland vergleichbar (6, 87, 88). Es wird daher von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

Publikationen mit post-hoc-Analysen für den indirekten Vergleich

Die Bewertung des Zusatznutzens im vorliegenden Nutzendossier basiert auf post-hoc-Analysen der zugrundeliegenden Studien CLARITY, FREEDOMS und FREEDOMS II. Die im Rahmen der Zulassung präsentierten Auswertungen dieser Studien waren anhand der Gesamtpopulation der erwachsenen Patienten mit RRMS vorgenommen worden. Die vorliegenden post-hoc-Analysen waren notwendig, um die Teilpopulationen der mit **krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelten** Patienten mit **hochaktiver** RRMS zu isolieren und diese vergleichend gegeneinander auswerten zu können.

Für die CLARITY-Studie wurden die post-hoc-Analysen von Merck Serono durchgeführt (89-91). Entsprechend der Zulassung durch die EMA wurde eine hohe Krankheitsaktivität operationalisiert als mindestens einen Schub im Jahr vor Studienbeginn und zu Studienbeginn entweder mindestens eine Gadolinium-anreichernde T1-Läsion oder mindestens neun T2-Läsionen trotz verlaufsmodifizierender Therapie oder zwei Schübe im Jahr vor Studienbeginn trotz verlaufsmodifizierender Therapie. Für die FREEDOMS- und FREEDOMS II-Studien wurden im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche Publikationen zu den relevanten, mit Fingolimod behandelten Patienten identifiziert (53, 54).

In den identifizierten Publikationen zu den Studien FREEDOMS und FREEDOMS II (53, 54) kommen keine Imputationsverfahren zur Anwendung, worauf in einer Publikation (54) explizit hingewiesen wird. Zur Verbesserung der Vergleichbarkeit wurden daher durch Merck Serono für die Berechnung indirekter Vergleiche separate post-hoc-Analysen ohne die Anwendung des im Abschnitt 4.2.5.4 dargestellten Imputationsverfahrens durchgeführt. Diese Analysen finden im Rahmen der indirekten Vergleiche Anwendung und werden jeweils dargestellt.

Devonshire 2012

Die Publikation mit dem Kürzel „Devonshire 2012“ ist eine Vollpublikation und beschreibt die Ergebnisse einer post-hoc-Analyse der FREEDOMS-Studie, einer placebo-kontrollierten, randomisierten Phase III-Studie mit Fingolimod als Verum (54). In „Devonshire 2012“ fand keine Zusammenführung der Ergebnisse mit der FREEDOMS II-Studie statt.

Gegenstand der post-hoc Analyse waren unterschiedliche Subgruppenkonstellationen der FREEDOMS-Patienten nach Vorbehandlung und Krankheitsaktivität. Die Gruppen C und D entsprachen der Zielpopulation. Gruppe D betraf Patienten mit mindestens einem Schub im Jahr vor Studienbeginn und entweder mindestens einer Gadolinium-anreichernden T1-Läsion oder mindestens neun T2-Läsionen zu Studienbeginn, die zuvor mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie behandelt worden waren. Die Patienten in Gruppe C waren ausschließlich mit Interferon beta vorbehandelt. Die Ergebnisse der Gruppe D wurden für die Hauptanalyse

herangezogen, und die Gruppe C wurde im Rahmen der Subgruppenanalysen nach Vorbehandlung ausgewertet. Baselinecharakteristika für die einzelnen Teilpopulationen werden nicht berichtet.

Für den primären Endpunkt, die **annualisierte Schubrate**, sind in der Publikation „Devonshire 2012“ angegeben: Punktschätzer für den Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen, 95%-Konfidenzintervalle, Verhältnis der Schubrate zwischen den Gruppen und p-Werte (berechnet anhand eines Regressionsmodells mit negativer Binomialverteilung), adjustiert nach Behandlung, Subgruppe sowie Behandlung plus Subgruppe. Für den sekundären Endpunkt der **Behinderungsprogression (über 3 Monate bestätigt)** wurde die Zeit bis zur Progression anhand von Kaplan-Meier-Schätzern berechnet sowie der Patientenanteil mit Behinderungsprogression inklusive 95%-Konfidenzintervall. Des Weiteren wurden Hazard Ratios sowie korrespondierende p-Werte für die Zeit bis zur Behinderungsprogression (über 3 Monate bestätigt) auf Grundlage eines proportionalen Cox-Hazards-Modells berechnet, adjustiert nach Behandlung.

Radue 2012

Bei der Publikation „Radue 2012“ handelt es sich um einen Posterabstract mit Subgruppenanalysen zu magnetresonanztomografischen Ergebnissen aus der placebo-kontrollierten FREEDOMS-Studie und der TRANSFORMS-Studie mit Interferon beta-1a als Kontrolle (80). Die relevante Patientenpopulation aus dieser Publikation ist die Gruppe 2. Die betreffenden Patienten kamen aus der FREEDOMS-Studie, wurden mit Interferon beta vorbehandelt und litten an RRMS mit hoher Krankheitsaktivität, definiert als mindestens 1 Schub im Jahr vor Studienbeginn sowie entweder mindestens eine Gadolinium-anreichernde T1-Läsion oder mindestens neun T2-Läsionen zu Studienbeginn.

Die Analyse der Patienten in dieser Publikation entspricht für die vorliegende Nutzenbewertung einer Subgruppenanalyse nach Vorbehandlung mit Interferon beta. Es liegen keine Patientenzahlen für die relevante Teilpopulation unter Fingolimod bzw. unter Placebo vor. Daher lässt sich nicht beurteilen, ob es sich um eine nach den Methoden des IQWiG ausreichende Patientenzahl von mindestens 10 Patienten handelt (23). Für die berichteten Endpunkte mittlere Anzahl Gadolinium-anreichernder T1-Läsionen, mittlere Anzahl T2-Läsionen sowie die Rate der Hirnatrophie liegen lediglich Effektschätzer ohne Streuungsmaße vor. Auch eine Beschreibung der statistischen Methodik fehlt. Ein Vergleich zwischen Cladribin-Tabletten und Fingolimod könnte daher höchstens in Form naiver Mittelwertdifferenzen ohne Konfidenzintervalle erfolgen. Eine sinnvolle Beurteilung des Gesamteffekts zwischen Cladribin und Fingolimod wäre anhand der Publikation von Radue 2012 aufgrund der genannten Mängel nicht möglich. Daher werden die Ergebnisse dieser Quelle im Folgenden nicht berücksichtigt.

Bergvall 2014

Der Poster-Abstract enthält post-hoc-Analysen zu gepoolten Daten aus der FREEDOMS- und FREEDOMS II-Studie (82). Die zugrundeliegende Patientenpopulation bestand aus Non-

Respondern „gemäß EU-Label“ nach vorhergehender Therapie mit jeglicher krankheitsmodifizierenden Therapie. Eine der post-hoc ausgewerteten Subgruppen entsprach der Zielpopulation mit mindestens einem Schub im Jahr vor Studienbeginn und entweder mindestens einer Gd+ T1-Läsion oder mindestens neun T2-Läsionen.

Für die Zielpopulation liegen Punktschätzer für die prozentualen Veränderungen im Vergleich zwischen dem Fingolimod-Arm (0,5 mg) und Placebo nach 24 Monaten für folgende Endpunkte vor: Jährliche Schubrate, Veränderung des Hirnvolumens, Anzahl Gd+ T1-Läsionen und neue bzw. neu vergrößerte T2-Läsionen. Es fehlen die Patientenzahlen in den Studienarmen sowie eine Beschreibung der statistischen Methodik. Ferner wurden keine Streuungsmaße angegeben, anhand derer ein adjustierter indirekter Vergleich hätte vorgenommen werden können.

Aufgrund der angeführten Mängel werden die Ergebnisse aus „Bergvall 2014“ nur ergänzend und deskriptiv zu Endpunktauswertungen dargestellt, für die ein adjustierter indirekter Vergleich anhand vorliegender Streuungsmaße aus anderen Publikationen berechnet werden konnte. Dies betrifft die Endpunkte „Jährliche Schubrate“ und „Neue und neu vergrößerte T2-Läsionen“.

Jeffrey 2014 / Kappos 2014

Die Veröffentlichungen „Jeffrey 2014“ und „Kappos 2014“ sind Conference Abstracts mit Daten zu Patienten einer post-hoc formulierten Subpopulation aus den FREEDOMS- und FREEDOMS II-Studien (71, 72). Diese Subgruppe entspricht der Zielpopulation mit hoher Krankheitsaktivität nach Vorbehandlung mit Glatirameracetat. Beide Veröffentlichungen werden im Folgenden zusammen beschrieben, da sie die gleichen Zielparameter und Ergebnisse berichten.

Dargestellt wurden Effektschätzer zu den Endpunkten jährliche Schubrate, Behinderungsprogression (über 3 und 6 Monate bestätigt), Anzahl Gd+ T1-Läsionen, Anzahl neuer oder neu vergrößerter T2-Läsionen sowie die Veränderung des Hirnvolumens. Berichtet wurden lediglich Effektschätzer und p-Werte, aber keine Streuungsmaße, daher lassen sich anhand der Analysen von Jeffrey 2014 und Kappos 2014 keine adjustierten Vergleiche berechnen.

Derfuss 2015

Bei der Publikation mit dem Kürzel „Derfuss 2015“ handelt es sich um eine Vollpublikation mit Ergebnissen einer post-hoc-Analyse (53). Diese basierte auf den Ergebnissen der placebo-kontrollierten, randomisierten Phase III-Studien FREEDOMS und FREEDOMS II und wurde an Patienten mit hochaktiver RRMS nach vorangehender Behandlung mit einer beliebigen krankheitsmodifizierenden Therapie durchgeführt. Eine hochaktive RRMS wurde definiert als mindestens ein Schub im Jahr vor Studienbeginn und zu Studienbeginn entweder mindestens eine Gadolinium-anreichernde T1-Läsion oder mindestens neun T2-Läsionen oder mindestens genauso vielen Schübe im Jahr vor Baseline wie im vorhergehenden Jahr. Die

Studienpopulation in „Derfuss 2015“ unterscheidet sich bezüglich ihrer Baselinecharakteristika nicht von denjenigen aus der CLARITY-Studie (siehe Tabelle 4-61) und wird daher als vergleichbar und für den indirekten Vergleich geeignet betrachtet.

In der Veröffentlichung „Derfuss 2015“ wurde der primäre Endpunkt **jährliche Schubrate** sowie folgende relevante sekundäre Endpunkte ausgewertet: Behinderungsprogression (über 3 Monate bestätigt), **Behinderungsprogression (über 6 Monate bestätigt)**, mittlere Zahl Gadolinium-anreichernde T1-Läsionen sowie die **mittlere Zahl neuer oder neu vergrößerter T2-Läsionen**. Die Analyse der annualisierten Schubrate betraf den Zeitpunkt 24 Monate nach Studienbeginn und basierte auf einem negativen Binomialmodell, adjustiert nach Behandlung, Schubzahl innerhalb der letzten zwei Jahre und der Studie. Für die Behinderungsprogression (über 3- und 6 Monate bestätigt) wurden Hazard Ratios aus einem proportionalen Cox-Hazards-Modell ermittelt, adjustiert nach Behandlung, EDSS-Punktzahl zu Studienbeginn, Alter und Studie. Die mittlere Anzahl Gadolinium-anreichernder T1-Läsionen 24 Monate nach Studienbeginn wurde mittels eines ANCOVA-Regressionsmodells berechnet, adjustiert nach Behandlung, Studie und normalisiertem Hirnvolumen zu Studienbeginn. Der Analyse neuer oder neu vergrößerter T2-Läsionen 24 Monate nach Studienbeginn lag ein negatives Binomialmodell mit Log-Link zugrunde, adjustiert nach Behandlung und Studie.

Für die Behinderungsprogression (über 3 Monate bestätigt) und die mittlere Zahl Gadolinium-anreichernde T1-Läsionen stehen aus dieser Publikation keine Streuungsmaße in Form des Standardfehlers, der Standardabweichung oder des Konfidenzintervalls zur Verfügung; daher konnten diese Endpunkte nicht in die Auswertung für den adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher eingehen.

Auswertbare Endpunkte für die Zielpopulation

Anhand der identifizierten post-hoc-Analysen betreffend vorbehandelte Patienten mit hoher Krankheitsaktivität unter der Behandlung mit Fingolimod konnten Daten für folgende Endpunkte aus der Kategorie „Morbidität“ extrahiert werden:

- Jährliche Schubrate
- Behinderungsprogression (über 3 Monate bestätigt)
- Behinderungsprogression (über 6 Monate bestätigt)
- Neue oder neu vergrößerte T2-Läsionen

Für die Endpunktkategorien „Mortalität“, „Lebensqualität“ oder „Sicherheit und Verträglichkeit“ wurden keine Publikationen mit geeigneten Daten für die Zielpopulation identifiziert.

Baselinedaten der Zielpopulation in den post-hoc-Analysen für den adjustierten indirekten Vergleich

Tabelle 4-61: Charakterisierung der Studienpopulationen vorbehandelter RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität für den adjustierten indirekten Vergleich zwischen Fingolimod und Cladribin-Tabletten

	FREEDOMS FREEDOMS II		CLARITY		Effektschätzer ^a	
	0,5 mg N=249	Placebo N=257	3,5 mg/kg N=46	Placebo N=56	Verum	Placebo
Geschlecht [%]						
Weiblich	76,3	74,7	71,7	71,4	1,27 (0,63; 2,57) ^b	1,18 (0,62; 2,25) ^b
Männlich	23,7	25,3	28,3	28,6		
Alter [Jahre]						
MW (SD)	39,3 (8,8)	39,2 (8,4)	36,6 (8,6)	37,5 (9,3)	0,31 ^c	0,20 ^c
Median (Q1; Q3)	n. a.	n. a.	36,0 (31,0; 43,0)	36,5 (31,5; 44,0)	-	-
Min – max	n. a.	n. a.	21 - 56	19 – 58	-	-
Körpergewicht [kg]						
MW (SD)	n. a.	n. a.	69,45 (18,72)	71,91 (17,15)	-	-
Median (Q1; Q3)	n. a.	n. a.	65,50 (52,20; 87,00)	68,25 (59,00; 80,95)	-	-
Min – max	n. a.	n. a.	40,0 – 114,5	42,5 -119,5	-	-
Abstammung [N (%)]						
Weiß	n. a.	n. a.	42 (91,3)	52 (92,9)	-	-
Schwarz	n. a.	n. a.	1 (2,2)	0	-	-
Asiatisch	n. a.	n. a.	0	0	-	-
Andere	n. a.	n. a.	3 (6,5)	4 (7,1)	-	-
Zeit seit Diagnosestellung [Jahre]						
MW (SD)	6,3 (5,6).	6,2 (5,5)	9,1 (6,2)	9,9 (5,6)	0,49 ^c	0,67 ^c
Median (Q1; Q3)	n. a.	n. a.	7,7 (4,0; 12,6)	9,8 (5,5; 13,2)	-	-
Min – max	n. a.	n. a.	1 – 27	1 - 28	-	-

EDSS [Punktzahl]						
MW (SD)	2,5 (1,3)	2,7 (1,4)	3,03 (1,46)	3,00 (1,27)	0,40 ^c	0,22 ^c
Median (Q1; Q3)	n. a.	n. a.	3,00 (2,00; 4,00)	3,0 (2,00; 4,00)	-	-
Min – max	n. a.	n. a.	0 – 5,5	0 – 5,5	-	-
Anzahl aktiver Gd+ T1-Läsionen						
MW (SD)	1,9 (6,6)	1,3 (3,0)	1,2 (2,5)	0,8 (1,8)	0,12 ^c	0,18 ^c
Median (Q1; Q3)	n. a.	n. a.	0,0 (0,0; 1,0)	0,0 (0,0; 1,0)	-	-
Min – max	n. a.	n. a.	0 – 13	0 - 8	-	-
Anzahl aktiver T2-Läsionen						
MW (SD)	n. a.	n. a.	26,6 (18,6)	32,7 (18,0)	-	-
Median (Q1; Q3)	n. a.	n. a.	21,5 (12,0; 34,0)	31,0 (20,0; 40,5)	-	-
Min – max	n. a.	n. a.	4 – 89	4 - 105	-	-
Gesamtvolumen der T2-Läsionen [cm³]						
MW (SD)	6,12 (7,94)	6,27 (7,92)	15,26 (16,45)	14,41 (11,53)	0,94 ^c	0,94 ^c
Median (Q1; Q3)	n. a.	n. a.	9,49 (3,63; 22,14)	10,56 (6,09; 20,31)	-	-
Min – max	n. a.	n. a.	0,64 – 88,41	1,33 – 45,29	-	-
Zeit seit letztem Schub [Monate]						
MW (SD)	n. a.	n. a.	4,6 (2,4)	4,8 (2,4)	-	-
Median (Q1; Q3)	n. a.	n. a.	4,0 (2,8; 5,7)	4,8 (2,8; 6,4)	-	-
Min – max	n. a.	n. a.	1 – 11	1 - 11	-	-
<p>EDSS: Expanded Disability Status Scale; Gd+: Gadolinium anreichernd; MW: Mittelwert; n. a.: nicht ausgewertet oder berichtet; Q1: erstes Quartil; Q3: drittes Quartil; SD: Standardabweichung</p> <p>a) Effektschätzer zwischen den gepoolten FREEDOMS/FREEDOMS II-Studien und der CLARITY-Studie. Miteinander verglichen wurden jeweils die Verumgruppen und die Placebogruppen zwischen den Studien.</p> <p>b) Quotenverhältnis des Geschlechts (weiblich: männlich) (95%-iges Konfidenzintervall)</p> <p>c) Cohen's d</p> <p>Quellen: CLARITY: Post- hoc-Berechnungen der Merck Serono GmbH (70) FREEDOMS / FREEDOMS II: Derfuss 2015 (53)</p>						

Baselinedaten für die mit Fingolimod behandelten Patienten mit hochaktiver RRMS waren ausschließlich der Publikation von Derfuss 2015 zu entnehmen (53). Sämtliche anderen Publikationen berichteten für die betreffende Teilpopulation lediglich die jeweiligen Endpunktergebnisse ohne relevante Baselinedaten. Bei den von Derfuss 2015 dokumentierten Baselinedaten handelt es sich um gepoolte Daten aus den Studien FREEDOMS und FREEDOMS II. Eine eigene metaanalytische Poolung wurde durch Merck Serono nicht vorgenommen. Für die betrachteten Teilpopulationen wurden von Derfuss die Baselinecharakteristika nicht getrennt nach FREEDOMS und FREEDOMS II berichtet, wodurch das methodische Vorgehen der Autoren bei der gemeinsamen Betrachtung von Haupt- und Extensionsstudie nicht überprüft werden kann.

Zur Bestimmung der Vergleichbarkeit der Populationen zwischen der CLARITY-Studie und den gepoolten FREEDOMS- und FREEDOMS II-Studien wurden Effektschätzer für einen relevanten Unterschied jeweils zwischen den Verum- und den Placebogruppen der Studien ermittelt. Für kontinuierliche Daten wurde Cohen's d ermittelt, und für dichotome Daten das Quotenverhältnis (siehe Abschnitt 4.2.5.6).

Innerhalb der FREEDOMS / FREEDOMS II-Studien wurden zu Studienbeginn keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen identifiziert (53). Auch in der CLARITY-Studie bestanden keine bemerkenswerten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Für die mit der ZVT (Fingolimod) behandelten Patienten standen Baselinewerte lediglich für die Parameter Alter, Geschlecht, Zeit seit Diagnosestellung, EDSS-Punktzahl, Anzahl der Gadolinium-anreichernden T1-Läsionen sowie Gesamtvolumen der T2-Läsionen zur Verfügung. Zwischen den gepoolten Patienten aus FREEDOMS / FREEDOMS II und den Patienten aus der CLARITY-Studie bestand sowohl für die jeweiligen Verumgruppen als auch Placebogruppen ein sehr geringer Effektschätzer bezüglich der Anzahl der Gadolinium-anreichernden T1-Läsionen zu Studienbeginn (Cohen's d = 0,12 bzw. 0,18). Für die Parameter Alter und EDSS-Punktzahl zu Studienbeginn wurden geringe Effektschätzer im Vergleich zwischen den Studien ermittelt (Cohen's d maximal 0,40). Die in Derfuss 2015 extrahierte Population der Patienten mit hochaktiver RRMS ist demnach bezüglich Alter, EDSS-Punktzahl und Anzahl der Gadolinium-anreichernden T1-Läsionen hinreichend mit der Zielpopulation aus der CLARITY-Studie vergleichbar. Lediglich in Bezug auf die Zeit seit Diagnosestellung sowie das Gesamtvolumen der T2-Läsionen bestand ein mittlerer bis hoher Effektschätzer (Cohen's d = 0,49 bzw. 0,67 sowie 0,97).

Das Geschlechterverhältnis (weiblich : männlich) aus den FREEDOMS / FREEDOMS II-Studien betrug 3,2 für die mit Fingolimod behandelten Patientenpopulation und 3,0 für die Patienten aus der Placebogruppe. Das entsprechende Geschlechterverhältnis in der mit Cladribin-Tabletten und mit Placebo behandelten Zielpopulation aus der CLARITY-Studie betrug jeweils nur 2,5. Das bedeutet, das Geschlechterverhältnis in den FREEDOMS / FREEDOMS II-Studien lag stärker auf Seite der weiblichen Patienten als in der CLARITY-Studie. Das Quotenverhältnis zwischen den Verumgruppen betrug 1,27 (95%-KI: 0,63; 2,57) und zwischen den Placebogruppen 1,18 (95%-KI: 0,62; 2,25). In beiden Fällen liegt der

Nulleffekt zwischen der unteren und oberen Grenze des Konfidenzintervalls. Etwaige Effekte aufgrund der Verteilung der Geschlechter zwischen den Studienpopulationen werden daher als vernachlässigbar angesehen.

Die weiteren Publikationen basieren auf denselben Studien und isolieren dieselbe Teilpopulation der Patienten mit hochaktiver RRMS. Daher gibt es für diese Studien keine Hinweise auf eine größere Heterogenität der Patientenpopulationen gegenüber der CLARITY-Studie als der Vergleich zwischen Derfuss 2015 und CLARITY ergibt.

Fazit zur Vergleichbarkeit der Studienpopulationen

Aufgrund der überwiegend geringen Unterschiede zwischen den Patientenpopulationen bei den auswertbaren Baselineparametern wird für den adjustierten indirekten Vergleich insgesamt von einer vernachlässigbaren Heterogenität ausgegangen.

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 den CLARITY-, FREEDOMS- und FREEDOMS II-Studien 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 sowie 95,5% der mit Fingolimod behandelten und 95,5% der mit Placebo behandelten Patienten aus der FREEDOMS-Studie waren europäischer Abstammung (56, 80). Auch die post-hoc analysierte Teilpopulation der hochaktiven RRMS-Patienten unter Behandlung mit Cladribin-Tabletten bestand zu 91,3% und unter Placebo zu 92,9% aus Patienten mit europäischer Abstammung (70). Zur Abstammung der Patienten aus der FREEDOMS II-Studie sind in der Literatur keine Angaben zu finden. Insgesamt gibt es keine Hinweise auf signifikante Abweichungen der Patientenpopulationen vom deutschen Versorgungskontext.

4.3.2.1.2 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 4-62: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Studien für den indirekten Vergleich

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Verzerrungspotenzial auf Studienebene							
CLARITY	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja	Ja	Niedrig
FREEDOMS	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
FREEDOMS II	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Niedrig
Verzerrungspotenzial auf Ebene der Einzelpublikationen, die für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogen wurden							
Derfuss 2015	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Niedrig
Devonshire 2012	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die CLARITY, FREEDOMS- und FREEDOMS II-Studien wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wird in den verfügbaren Quellen adäquat dargelegt (siehe Anhang 4-E). Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt, und sowohl Patienten als auch Behandler waren in den FREEDOMS- und FREEDOMS II-Studien verblindet. In der CLARITY-Studie war der behandelnde Arzt nicht verblindet. Um Rückschlüsse z. B. aus dem Krankheitsverlauf auf die Gruppenzuteilung zu vermeiden, erfolgten die neurologischen Verlaufskontrollen von einem unabhängigen zweiten Studienarzt, der keine Kenntnis über die Gruppenzuteilung besaß. Somit ist diesbezüglich keine Verzerrung der Studienergebnisse zu erwarten.

Die verwendeten statistischen Verfahren sind beschrieben, und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Die Anzahl von Patienten, welche die Studie abbrachen, ist mit den assoziierten Gründen angegeben.

In der FREEDOMS II-Studie weisen einige wenige Patienten der Placebogruppe eine Behandlungsdauer von weniger als 24 Monaten auf. Diese Patienten wurden in die Extensionsstudie aufgenommen und dort auf die Behandlung mit 0,5 mg Fingolimod umgestellt. Es wird angenommen, dass dies zwischen 50 und 100 Patienten (14% bis 28%) betraf, daher kann davon ausgegangen werden, dass dies keinen bzw. nur geringen Einfluss auf die Ergebnisse hat. Es sind keine sonstigen verzerrenden Aspekte identifizierbar.

Sämtliche der für den adjustierten indirekten Vergleich gegenüber Cladribin-Tabletten herangezogenen Publikationen mit Fingolimod basieren auf den FREEDOMS- und FREEDOMS II-Studien und unterliegen daher zunächst denselben Schlussfolgerungen über das Verzerrungspotenzial wie für diese Studien. Allerdings wurden in den relevanten Publikationen nicht die ITT-Populationen untersucht, sondern die post-hoc formulierte Zielpopulation, nämlich vorbehandelte Patienten mit hochaktiver RRMS. Daher kam das ITT-Prinzip bei diesen Publikationen nicht zur Anwendung. In der Summe und im Hinblick auf das Fehlen weiterer Faktoren, die auf eine relevante Verzerrung der Ergebnisdarstellung hindeuten, wird das Verzerrungspotenzial für die Daten aus den in Tabelle 4-62 genannten Publikationen dennoch als niedrig eingestuft.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-63: Matrix der Endpunkte nach den eingeschlossenen Publikationen für indirekte Vergleiche

Kürzel	Endpunkte (Morbidity)			
	ARR	Behinderungs- progression (über 3 Monate bestätigt)	Behinderungs- progression (über 6 Monate bestätigt)	T2-Läsionen
CLARITY (post-hoc-Analysen)	ja	ja	ja	ja
Derfuss 2015 (FREEDOMS + FREEDOMS II)	ja	nein	ja	ja
Devonshire 2012 (FREEDOMS)	ja	ja	nein	nein
Anmerkung: Aufgeführt sind nur diejenigen Publikationen, die für die Berechnung des indirekten Vergleichs nach Bucher berücksichtigt werden konnten (d.h. Publikationen mit Angaben zu Effektschätzern und Streuungsmaßen)				

Für die ZVT wurden keine Auswertungen zu Endpunkten aus den Kategorien „Morbidity“, „Lebensqualität“ oder „Sicherheit und Verträglichkeit“ in der Zielpopulation identifiziert. Daher konnten für diese Kategorien keine indirekten Vergleiche zwischen Cladribin-Tabletten und der ZVT durchgeführt werden.

Der Endpunkt „Behinderungsprogression“ wurde im Rahmen des indirekten Vergleichs getrennt nach „über 3 Monate bestätigt“ und nach „über 6 Monate bestätigt“ und in Form von zwei Endpunktauswertungen dargestellt, da für diese Zeiträume unterschiedliche Quellen mit post-hoc Analysen herangezogen werden mussten.

4.3.2.1.3.1 Jährliche Schubrate – 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.

Tabelle 4-64: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogen wurden (Endpunkt Jährliche Schubrate)

Anzahl Studien	Studie	Cladribin	Fingolimod	Placebo
Mit jeglicher krankheitsmodifizierenden Therapie vorbehandelte Patienten				
1	CLARITY	•		•
2	Derfuss 2015 ¹		•	•
1	Devonshire 2012		•	•
1: Eine Publikation über zwei Studien FREEDOMS und FREEDOMS II				

Die Publikation Derfuss 2015 enthält eine Analyse der jährlichen Schubrate der mit jeglicher krankheitsmodifizierenden Therapie vorbehandelten Patienten auf Basis von gepoolten Daten aus den Studien FREEDOMS und FREEDOMS II (53). Eine eigenständige metaanalytische Poolung durch Merck Serono erfolgte nicht. Dagegen enthält die Publikation Devonshire lediglich eine Analyse der jährlichen Schubrate anhand von Daten aus der FREEDOMS-Studie (54). Da die Studienpopulation aus Devonshire 2012 eine Teilmenge der Studienpopulation aus Derfuss 2015 darstellt, würde eine Meta-Analyse diese Teilpopulation inadäquat doppelt gewichten und wäre demnach nicht zielführend.

Stattdessen wurden für die mit jeglicher krankheitsmodifizierenden Therapie vorbehandelten Patienten zwei getrennte indirekte Vergleiche durchgeführt: einmal zwischen CLARITY und Derfuss 2015 und einmal zwischen CLARITY und Devonshire 2012.

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

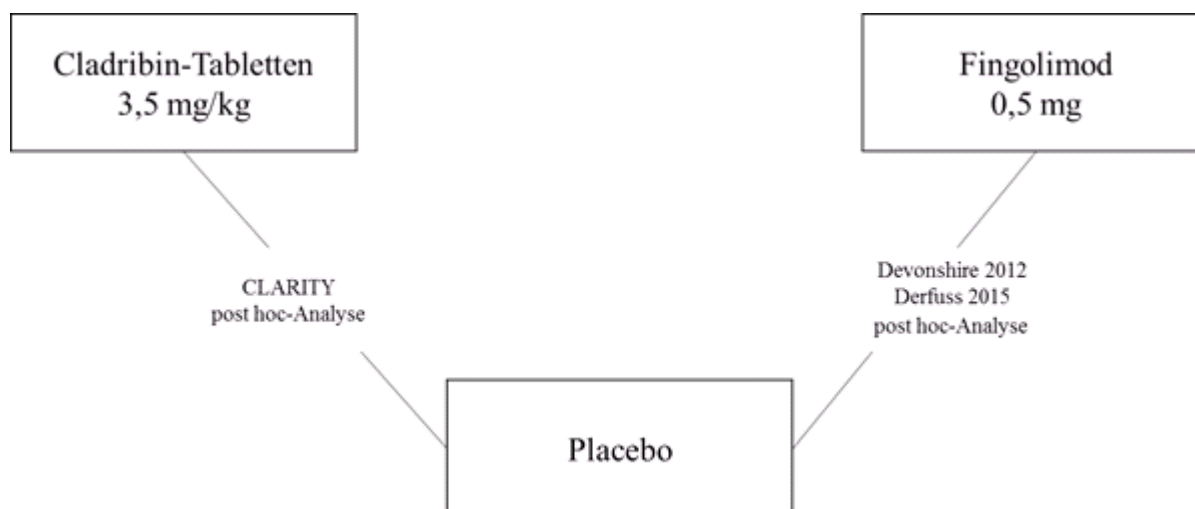


Abbildung 4-19: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs zwischen Cladribin-Tabletten und Fingolimod für „Jährliche Schubrate“

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

Tabelle 4-65: Operationalisierung für den Endpunkt „Jährliche Schubrate“ aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Operationalisierung
CLARITY	Ein bestätigter Krankheitsschub war definiert als Anstieg in mindestens einem Kurzke Funktionellen System (KFS) um zwei Punkte oder einen 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 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.
FREEDOMS	Ein Krankheitsschub war im Prüfplan definiert als neue neurologische Symptome oder Verschlechterung von zuvor stabilen oder sich verbessernden vorbestehenden Symptomen, die mindestens 30 Tage nach einem vorhergehenden demyelinisierenden Ereignis auftraten. Die Symptome mussten für mindestens 24 Stunden andauern und ohne Fieber ($< 37,5^{\circ}\text{C}$) oder eine Infektion aufgetreten sein. Ein bestätigter Krankheitsschub lag vor, wenn dieser durch den unabhängigen Neurologen bestätigt wurde. Dies sollte binnen sieben Tagen nach Einsetzen der Symptome geschehen. Ein Krankheitsschub galt als bestätigt, wenn er mit einem Anstieg um 0,5 Punkte auf der EDSS oder einem Anstieg um 1 Punkt auf zwei verschiedenen „Funktionellen Systemen“ (FS) der EDSS oder einem Anstieg um 2 Punkte auf einem FS (ausschließlich Darm/Blase oder zerebrales FS) einherging.

	<p>Das Auftreten von Symptomen eines Krankheitsschubs wurde bei jeder Visite mittels nicht-direktiver Befragung des Patienten durch den Arzt erfragt. Zudem konnten Symptome auch jederzeit durch den Patienten selbst spontan berichtet werden. Alle Krankheitsschübe – gleich ob bestätigt oder unbestätigt – wurden im CRF dokumentiert.</p> <p>Im Studienbericht wurden analysiert und berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jährliche Rate bestätigter Krankheitsschübe (ARR): Die jährliche Rate bestätigter Krankheitsschübe wurde berechnet sowohl bezogen auf die Behandlungsgruppe (aggregierte ARR: Gesamtzahl bestätigter Krankheitsschübe dividiert durch die Gesamtzahl der Studientage aller Patienten multipliziert mit 365,25), als auch bezogen auf Patienten (Gesamtzahl der Krankheitsschübe dividiert durch die Zahl der Studientage multipliziert mit 365,25; die ARR für jede Behandlungsgruppe ist der Mittelwert der ARR der Patienten) (83)
FREEDOMS II	<p>Ein Krankheitsschub war im Prüfplan definiert als neue neurologische Symptome oder Verschlechterung von zuvor stabilen oder sich verbessernden vorbestehenden Symptomen, die mindestens 30 Tage nach einem vorhergehenden demyelinisierenden Ereignis auftraten. Die Symptome mussten für mindestens 24 Stunden andauern und ohne Fieber (< 37,5°C) oder eine Infektion aufgetreten sein.</p> <p>Ein bestätigter Krankheitsschub lag vor, wenn dieser durch den unabhängigen Neurologen bestätigt wurde. Dies sollte binnen sieben Tagen nach Einsetzen der Symptome geschehen. Ein Krankheitsschub galt als bestätigt, wenn er mit einem Anstieg um 0,5 Punkte auf der EDSS oder einem Anstieg um 1 Punkt auf zwei verschiedenen „Funktionellen Systemen“ (FS) der EDSS oder einem Anstieg um 2 Punkte auf einem FS (ausschließlich Darm/Blase oder zerebrales FS) einherging.</p> <p>Das Auftreten von Symptomen eines Krankheitsschubs wurde bei jeder Visite mittels nicht-direktiver Befragung des Patienten durch den Arzt erfragt. Zudem konnten Symptome auch jederzeit durch den Patienten selbst spontan berichtet werden. Alle Krankheitsschübe – gleich ob bestätigt oder unbestätigt – wurden im CRF dokumentiert.</p> <p>Im Studienbericht wurden analysiert und berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jährliche Rate bestätigter Krankheitsschübe (ARR): Die jährliche Rate bestätigter Krankheitsschübe wurde berechnet sowohl bezogen auf die Behandlungsgruppe (aggregierte ARR: Gesamtzahl bestätigter Krankheitsschübe dividiert durch die Gesamtzahl der Studientage aller Patienten multipliziert mit 365,25), als auch bezogen auf Patienten (Gesamtzahl der Krankheitsschübe dividiert durch die Zahl der Studientage multipliziert mit 365,25; die ARR für jede Behandlungsgruppe ist der Mittelwert der ARR der Patienten) (83)
Devonshire 2012	Die für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogene Publikationen Devonshire 2012 basiert auf der Studie FREEDOMS. Die Operationalisierung des vorliegenden Endpunkts ist der Zeile für die FREEDOMS-Studie zu entnehmen.
Derfuss 2015	Die für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogene Publikationen Derfuss 2015 basiert auf den Studien FREEDOMS und FREEDOMS II. Die Operationalisierung des vorliegenden Endpunkts ist den Zeilen für die FREEDOMS- und FREEDOMS II-Studie zu entnehmen. Die Publikation stellt eine gemeinsame Auswertung aus den Studien FREEDOMS und FREEDOMS II dar (53). Eine eigenständige metaanalytische Poolung durch Merck Serono erfolgte nicht.
Anmerkung: Aufgeführt sind nur diejenigen Publikationen, die für die Berechnung des indirekten Vergleichs nach Bucher berücksichtigt werden konnten (d.h. Publikationen mit Effektschätzern und Streuungsmaßen)	

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 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Jährliche Schubrate“ in RCT für indirekte Vergleiche

Studie / Publikation	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CLARITY	Niedrig	Ja ^a	Nein	Ja	Ja	Niedrig
Devonshire 2012	Niedrig	Ja	Nein	Ja	Ja	Niedrig
Derfuss 2015	Niedrig	Ja	Nein	Ja	Nein	Niedrig

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

Anmerkung: Aufgeführt sind nur diejenigen Publikationen, die für die Berechnung des indirekten Vergleichs nach Bucher berücksichtigt werden konnten (d.h. Publikationen mit Effektschätzern und Streuungsmaßen)

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sämtliche der für den adjustierten indirekten Vergleich gegenüber Cladribin-Tabletten herangezogenen Publikationen basieren auf den CLARITY-, FREEDOMS- und FREEDOMS II-Studien und unterliegen daher den Schlussfolgerungen über das Verzerrungspotenzial auf Studienebene, welches als niedrig eingestuft wurde (siehe Abschnitt 4.3.2.1.2.2). Allerdings wurde in diesen Publikationen nicht die ITT-Population untersucht, sondern post-hoc formulierte Teilpopulationen der vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS. Daher kommt bei diesen Publikationen das ITT-Prinzip nicht zur Anwendung. Die statistischen Verfahren, die in den jeweiligen Publikationen zur Anwendung kamen, sind lückenlos dargestellt (siehe Anhang 4-E).

In der FREEDOMS II-Studie weisen einige wenige Patienten der Placebogruppe eine Behandlungsdauer von weniger als 24 Monaten auf. Diese Patienten wurden in die Extensionsstudie aufgenommen und dort auf die Behandlung mit 0,5 mg Fingolimod umgestellt. Es wird angenommen, dass dies zwischen 50 und 100 Patienten (14% bis 28%) betraf, daher kann davon ausgegangen werden, dass dies keinen bzw. nur geringen Einfluss auf die Ergebnisse hat. Es sind keine sonstigen verzerrenden Aspekte identifizierbar.

In der Summe und im Hinblick auf das Fehlen weiterer Faktoren, die auf eine relevante Verzerrung der Ergebnisdarstellung hindeuten, wird das Verzerrungspotenzial für die Daten aus den in Tabelle 4-66 genannten Publikationen dennoch als niedrig eingestuft.

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

Im Folgenden wird das 95%-Konfidenzintervall der Effektschätzer zwischen den Interventionen als Signifikanzmaß herangezogen. Ein signifikanter Effekt wird angenommen, sofern die Konfidenzintervallobergrenze unterhalb des Nulleffekts (Wert 1 für dichotome Variablen) oder die Konfidenzintervalluntergrenze oberhalb des Nulleffekts liegt. Liegt der Nulleffekt innerhalb des Konfidenzintervalls, so liegt kein signifikanter Effekt zwischen den Interventionen vor.

Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt „Jährliche Schubrate“ aus RCT für indirekte Vergleiche

Studienarm	Anzahl bestätigter Schübe, MW (± STD)	Jährliche Schubrate (95 %-KI)	Relative Reduktion	Relatives Risiko (95 %-KI)	Rate Ratio (95% KI)
Mit jeglicher krankheitsmodifizierenden Therapie vorbehandelte Patienten nach 96 Wochen					
CLARITY					
Cladribin-Tabletten (n = 46) ^a	0,41 (0,88)	0,25 (0,14; 0,36)	-44,4%	0,55 (0,31; 0,95)	0,56 ^c (0,28; 1,11)
Placebo (n = 56) ^a	0,73 (1,14)	0,45 (0,31; 0,59)			
Derfuss 2015 (FREEDOMS + FREEDOMS II)					
Fingolimod (n = 249) ^a	n. a.	0,24 (0,19; 0,30)	-47,8%	n. a.	0,52 (0,40; 0,69)
Placebo (n = 257) ^a	n. a.	0,46 (0,39; 0,55)			
Devonshire 2012 (FREEDOMS)					
Fingolimod (n = 84) ^a	n. a.	0,26 (0,18; 0,38)	-51,9%	n. a.	0,49 (0,31; 0,78)
Placebo (n = 80) ^a	n. a.	0,54 (0,40; 0,73)			
Bergvall 2014 (FREEDOMS + FREEDOMS II)^b					
Fingolimod (n = n. a.)	n. a.	n. a.	-55%	n. a.	n. a.
Placebo (n = n. a.)	n. a.	n. a.			
<p>a: Anzahl analysierter Studienteilnehmer.</p> <p>b: Die Publikation Bergvall 2014 enthält lediglich einen Effektschätzer für die relative Reduktion ohne Streuungsmaße. Diese Daten gehen nicht in den indirekten Vergleich ein und werden hier nur flankierend aufgeführt.</p> <p>c: Berechnung durch Merck Serono</p> <p>kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; MW: Mittelwert; n. a.: nicht ausgewertet oder berichtet; STD: Standardabweichung</p> <p>Quellen: Post-hoc-Berechnungen der Merck Serono GmbH (89), Devonshire 2012 (54), Bergvall 2014 (82), Derfuss 2015 (53)</p>					

Für die relevante Subpopulation der mit jeglicher krankheitsmodifizierenden Therapie vorbehandelten RRMS-Patienten mit einer hochaktiven Erkrankung zeigte sich in der CLARITY-Studie ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten des Cladribin-Tabletten-Arms (89). Unter der Behandlung mit Cladribin-Tabletten ereigneten sich innerhalb von 96 Wochen durchschnittlich $0,41 \pm 0,88$ Schübe, unter Placebo jedoch mit $0,73 \pm 1,14$ Schüben deutlich mehr. Entsprechend lag die jährliche Schubrate unter der Behandlung mit Cladribin-Tabletten deutlich unter dem Wert des Placebo-Arms: 0,25 (95%-KI: 0,14; 0,36) vs. 0,45 (95%-KI: 0,31; 0,59). Das relative Risiko unterschied sich mit 0,55 (95%-KI: 0,31; 0,95) zwischen den Interventionen. Das Risiko eines bestätigten Schubes wurde unter Fingolimod gegenüber Placebo um 44,4% gesenkt. Die Rate Ratio der Schubraten zwischen den Studienarmen lag bei 0,56 (95%-KI: 0,28; 1,11).

In der Publikation Derfuss 2015 wurden die jährlichen Schubraten nach 96 Wochen für die relevante Subpopulation der mit jeglicher krankheitsmodifizierenden Therapie vorbehandelten RRMS-Patienten aus der FREEDOMS- und FREEDOMS II-Studie gepoolt (53). Eine eigenständige metaanalytische Poolung durch Merck Serono erfolgte nicht. Unter Fingolimod wurde eine jährliche Schubrate von 0,24 (95%-KI: 0,19; 0,30) ermittelt, unter Placebo 0,46 (95%-KI: 0,39; 0,55). Das Risiko eines bestätigten Schubes wurde unter Fingolimod gegenüber Placebo um 47,8% gesenkt. Die Rate Ratio zwischen den Schubraten unter Fingolimod und Placebo wurde mit 0,52 (95%-KI: 0,40; 0,69) beziffert.

Die post-hoc-Analyse von Devonshire 2012 basierte allein auf den Ergebnissen der FREEDOMS-Studie für die Zielpopulation (54). Die jährliche Schubrate ergab 0,26 (95%-KI: 0,18; 0,38) unter Fingolimod und 0,54 (95%-KI: 0,40; 0,73) unter Placebo. Die Risikoreduktion belief sich auf -51,9%, und die Rate Ratio zwischen den Studienarmen betrug 0,49 (95%-KI: 0,31; 0,78).

Laut Bergvall 2014 belief sich die Reduktion der jährlichen Schubrate auf 55% (82).

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 der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

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

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

Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt „Jährliche Schubrate“ aus indirekten Vergleichen

Studien	Vergleich	Rate Ratio (95% KI)
Mit jeglicher krankheitsmodifizierenden Therapie vorbehandelte Patienten		
CLARITY Derfuss 2015 (FREEDOMS + FREEDOMS II)	Cladribin-Tabletten vs. Fingolimod	1,065 (0,505; 2,246)
CLARITY Devonshire 2012 (FREEDOMS)	Cladribin-Tabletten vs. Fingolimod	1,154 (0,500; 2,664)
KI: Konfidenzintervall		

Die Rate Ratio für das Auftreten von Schüben zwischen Cladribin-Tabletten und Fingolimod belief sich auf 1,065. Dem 95%-igen Konfidenzintervall nach konnte die Rate Ratio jedoch auch zwischen 0,505 und 2,246 liegen, d.h. der Nulleffekt lag innerhalb dieses Intervalls. Daher bestand zwischen Cladribin-Tabletten und Fingolimod kein signifikanter Unterschied bezüglich eines Effekts auf die Schubrate in der Zielpopulation bei Vorbehandlung mit jeglicher krankheitsmodifizierenden Therapie.

Auf Basis der Publikation Devonshire 2012 konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen Cladribin-Tabletten und Fingolimod bezüglich der jährlichen Schubrate festgestellt werden: Die Rate Ratio ergab 1,154 mit einem 95%-igen Konfidenzintervall zwischen 0,500 und 2,664.

Es wird von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse des indirekten Vergleichs auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen (siehe Abschnitt 4.3.2.1.2.1, Seite 187).

Die Ergebnisse nach Vorbehandlung stratifizierter indirekter Vergleiche befinden sich für diesen Endpunkt in Abschnitt 4.3.2.1.3.5.1 unter Subgruppenanalysen.

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

4.3.2.1.3.2 Behinderungsprogression (über 3 Monate bestätigt) – 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 4-69: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogen wurden für „Behinderungsprogression (über 3 Monate bestätigt)“

Anzahl Studien	Studie	Cladribin	Fingolimod	Placebo
Behinderungsprogression (über 3 Monate bestätigt)				
Mit jeglicher krankheitsmodifizierenden Therapie vorbehandelte Patienten				
1	CLARITY	•		•
1	Devonshire 2012		•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

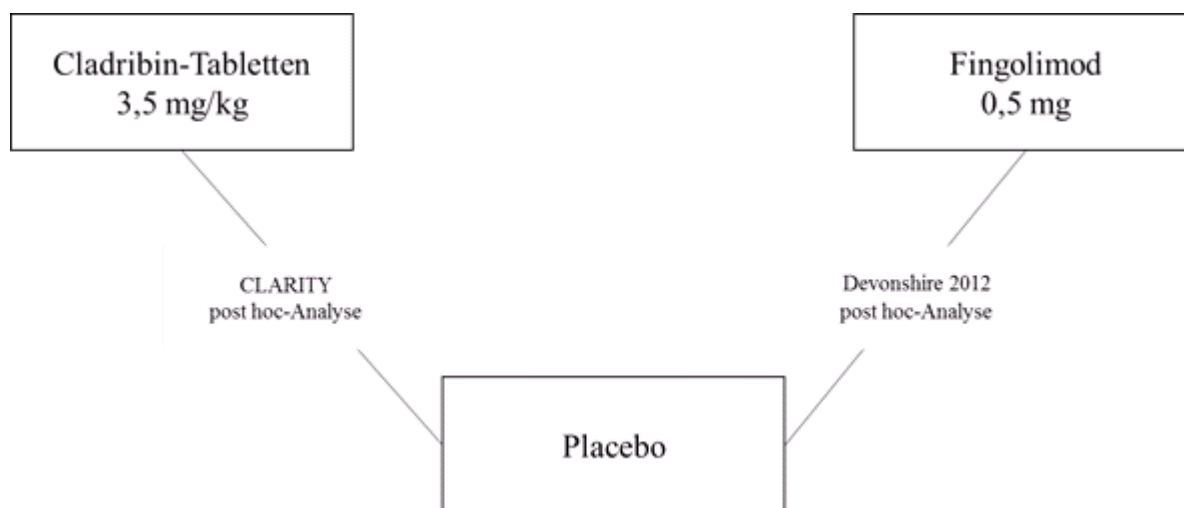


Abbildung 4-20: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs zwischen Cladribin-Tabletten und Fingolimod für „Behinderungsprogression (über 3 Monate bestätigt)“

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

Tabelle 4-70: Operationalisierung von „Behinderungsprogression (über 3 Monate bestätigt)“

Studie	Operationalisierung
CLARITY	<p><u>Behinderungsprogression:</u></p> <p>Gemessen wird die Behinderungsprogression mittels Expanded Disability Status Scale nach Kurtzke (5), die folgende funktionelle Systeme berücksichtigt:</p> <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-Wertes 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>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 12 Wochen 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 12 Wochen anhaltenden Behinderungsprogression</u> war definiert als die Zeit bis es zu einer Erhöhung des EDSS-Wertes im Vergleich zum Baseline kommt, die für mindestens 12 Wochen bestehen bleibt. Diese wird dargestellt als die Zeit in Tagen, die von dem Tag des Behandlungsbeginns bis zum Zeitpunkt der ersten Behinderungsprogression vergeht.</p> <p>Die EMA legte in einer Guideline 2015 fest, dass die Bestätigung der Behinderungsprogression nach 6 Monaten zu erfolgen hat (2). Daher wurde dieser Endpunkt post-hoc definiert.</p>
FREEDOMS	<p>Die Behinderungsprogression wurde mithilfe der EDSS-Punktzahl quantifiziert. Die EDSS-Punktzahl beurteilt die mit MS einhergehende Behinderung auf Basis von acht funktionalen Systemen. Die Gesamtscore reicht von 0 (normal) bis 10 (Tod aufgrund von MS). Eine Behinderungsprogression wurde definiert als: Anstieg um einen Punkt gegenüber Baseline bei Patienten mit einer EDSS-Score zu Studienbeginn von 0 bis 5,0 Punkten oder Anstieg um einen halben Punkt bei Patienten mit einer EDSS-Score zu Studienbeginn von mindestens 5,5 Punkten.</p> <p>Eine 3-Monate anhaltende Behinderungsprogression (über 3 Monate bestätigt) lag vor, wenn sowohl die erste EDSS-Messung als auch die bestätigende Messung nach 3 bzw. 6 Monaten sowie alle EDSS-Messungen dazwischen die Kriterien der Behinderungsprogression erfüllten (83)</p>
Devonshire 2012	<p>Die für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogene Publikation Devonshire 2012 basiert auf der Studie FREEDOMS. Die Operationalisierung des vorliegenden Endpunkts ist der Zeile für die FREEDOMS-Studie zu entnehmen.</p>
<p>Anmerkung: Aufgeführt sind nur diejenigen Publikationen, die für die Berechnung des indirekten Vergleichs nach Bucher berücksichtigt werden konnten (d.h. Publikationen mit Effektschätzern und Streuungsmaßen)</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 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Behinderungsprogression (über 3 Monate bestätigt)“ in RCT für indirekte Vergleiche

Studie / Publikation	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CLARITY	Niedrig	Ja ^a	Nein	Ja	Ja	Niedrig
Devonshire 2012	Niedrig	Ja	Nein	Ja	Ja	Niedrig

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

Anmerkung: Aufgeführt sind nur diejenigen Publikationen, die für die Berechnung des indirekten Vergleichs nach Bucher berücksichtigt werden konnten (d.h. Publikationen mit Effektschätzern und Streuungsmaßen)

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sämtliche der für den adjustierten indirekten Vergleich gegenüber Cladribin-Tablettenherangezogenen Publikationen basieren auf den CLARITY-, FREEDOMS- und FREEDOMS II-Studien und unterliegen daher zunächst den Schlussfolgerungen über das Verzerrungspotenzial auf Studienebene, welches als niedrig eingestuft wurde (siehe Abschnitt 4.3.2.1.2.2). Allerdings wurde in diesen Publikationen nicht die ITT-Population untersucht, sondern post-hoc formulierte Teilpopulationen der vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS. Daher kommt bei diesen Publikationen das ITT-Prinzip nicht zur Anwendung. Die statistischen Verfahren, die in den jeweiligen Publikationen zur Anwendung kamen, sind lückenlos dargestellt (siehe Anhang 4-E).

Die Berechnung der Odds Ratios zwischen Cladribin-Tabletten und Placebo erfolgte sowohl anhand eines logistischen Regressionsmodells mit fixen Effekten adjustiert nach Behandlungsarm und Region als auch ohne Adjustierung. In den Publikationen mit post-hoc-Analysen zu Fingolimod wurden die Odds Ratios nicht angegeben, sondern die Patientenzahlen mit Ereignissen. Aus diesen konnten lediglich nicht adjustierte Odds Ratios berechnet werden. In den indirekten Vergleich nach Bucher gehen daher für beide Interventionen nicht adjustierte Odds Ratios ein.

In der Summe und im Hinblick auf das Fehlen weiterer Faktoren, die auf eine relevante Verzerrung der Ergebnisdarstellung hindeuten, wird das Verzerrungspotenzial für die Daten aus den in Tabelle 4-71 genannten Publikationen dennoch als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Behinderungsprogression (über 3 Monate bestätigt)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Im Folgenden wird das 95%-Konfidenzintervall der Effektschätzer für den Vergleich zwischen den Interventionen als Signifikanzmaß herangezogen. Ein signifikanter Effekt wird angenommen, sofern die Konfidenzintervallobergrenze unterhalb des Nulleffekts (Wert 1 für dichotome Variablen) oder die Konfidenzintervalluntergrenze oberhalb des Nulleffekts liegt. Liegt der Nulleffekt innerhalb des Konfidenzintervalls, so liegt kein signifikanter Effekt zwischen den Interventionen vor.

Tabelle 4-72: Ergebnisse für „Behinderungsprogression (über 3 Monate bestätigt)“ aus RCT für indirekte Vergleiche

Studienarm	Patienten mit Behinderungsprogression (über 3 Monate bestätigt)	Hazard Ratio (95%-KI)	Odds Ratio (95%-KI)	Relatives Risiko (95 %-KI)	Risiko-reduktion (95% KI)
Mit jeglicher krankheitsmodifizierenden Therapie vorbehandelte Patienten					
CLARITY					
Cladribin-Tabletten (n = 46) ^a	3	0,25 ^b (0,07; 0,89)	0,23 ^e (0,06; 0,87)	0,28 ^e (0,09; 0,93)	-16,69% ^e (-29,85; -3,53)
Placebo (n = 56) ^a	13	0,16 ^c (0,04; 0,62)			
Devonshire 2012					
Fingolimod (n=84) ^a	13	0,54 ^d (0,26; 1,10)	0,51 ^e (0,24; 1,11)	0,59 ^e (0,32; 1,10)	-10,77% ^e (-23,13; 1,59)
Placebo (n=80) ^a	21				
a: Anzahl analysierter Studienteilnehmer					
b: Hazard Ratio für die Zeit bis zur Behinderungsprogression (über 3 Monate bestätigt), basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Adjustierung nach Behandlung und Region					
c: Hazard Ratio für die Zeit bis zur Behinderungsprogression (über 3 Monate bestätigt), basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Adjustierung nach EDSS-Punktzahl zu Studienbeginn, Alter und Region					
d: Hazard Ratio für die Zeit bis zur Behinderungsprogression (über 3 Monate bestätigt), basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Adjustierung nach Behandlung, EDSS-Punktzahl zu Studienbeginn, Alter und Herkunftsland					
e: Berechnung durch Merck Serono					
KI: Konfidenzintervall					
Quellen: Post-hoc-Berechnungen der Merck Serono GmbH (90), Devonshire 2012 (54)					

In der CLARITY-Studie wurde bei 3 der 46 (6,5%) mit Cladribin-Tabletten behandelten und bei 13 der 56 (23,2%) mit Placebo behandelten Patienten eine Behinderungsprogression (über 3 Monate bestätigt) dokumentiert (90). Das Odds Ratio mit 0,23 (95%-KI: 0,06; 0,87) sowie das relative Risiko mit 0,28 (95%-KI: 0,09; 0,93) deuteten auf einen signifikanten Vorteil der Behandlung mit Cladribin-Tabletten gegenüber Placebo bezüglich einer etwaigen Behinderungsprogression hin. Auch das Hazard Ratio zeigte unabhängig von den gewählten Adjustierungsparametern einen statistisch signifikanten Vorteil der Behandlung mit Cladribin-Tabletten gegenüber Placebo: 0,25 (95%-KI: 0,07; 0,89) mit Adjustierung nach Behandlung und Region bzw. 0,16 (95%-KI: 0,04; 0,62) mit Adjustierung nach EDSS-Punktzahl zu Studienbeginn, Alter und Region. Die Risikoreduktion belief sich auf -16,69% (95%-KI: -29,85; -3,53).

Der Veröffentlichung von Devonshire 2012 (FREEDOMS-Studie) nach wurde bei 13 der 84 (15,48%) mit Fingolimod behandelten Patienten eine Behinderungsprogression (über 3 Monate bestätigt) dokumentiert (54). Unter Placebo trat bei 21 der 80 Patienten (26,25%) eine Behinderungsprogression ein. Das Hazards Ratio mit 0,54 (95%-KI: 0,26; 1,10), das Odds Ratio mit 0,51 (95%-KI: 0,24; 1,11) und das relative Risiko mit 0,59 (95%-KI: 0,32; 1,10) deuteten zwar auf einen numerischen Vorteil der Behandlung mit Fingolimod gegenüber Placebo bezüglich einer etwaigen Behinderungsprogression hin, die 95%-Konfidenzintervalle umspannten jedoch für alle drei Schätzer den Nulleffekt – daher war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nicht statistisch signifikant. Die Risikoreduktion belief sich auf -10,80% (95%-KI: -23,1; 1,6).

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 der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

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

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

Tabelle 4-73: Ergebnisse für „Behinderungsprogression (über 3 Monate bestätigt)“ aus indirekten Vergleichen

Studien	Vergleich	HR (95% KI)	OR (95% KI)	RR (95% KI)	Risiko- reduktion (95% KI)
Mit jeglicher krankheitsmodifizierenden Therapie vorbehandelte Patienten					
CLARITY	Cladribin-Tabletten	0,463 ^a (0,107; 1,997)	0,449 (0,097; 2,079)	0,477 (0,124; 1,829)	-5,9% (-24,0; 12,1)
Devonshire 2012	vs. Fingolimod	0,296 ^b (0,063; 1,394)			
<p>a: Hazard Ratio aus dem indirekten Vergleich, basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Adjustierung nach Behandlung und Region für Cladribin-Tabletten und mit Adjustierung nach Behandlung, EDSS-Punktzahl zu Studienbeginn, Alter und Herkunftsland für Fingolimod</p> <p>b: Hazard Ratio aus dem indirekten Vergleich, basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Adjustierung nach EDSS-Punktzahl zu Studienbeginn, Alter und Region für Cladribin-Tabletten und mit Adjustierung nach Behandlung, EDSS-Punktzahl zu Studienbeginn, Alter und Herkunftsland für Fingolimod</p> <p>ARR: absolute Risikoreduktion; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko</p>					

Die Publikation „Devonshire 2012“ enthält Daten zur Behinderungsprogression (über 3 Monate bestätigt) aus der FREEDOMS-Studie mit Fingolimod (54). Da nur eine einzelne Publikation für den adjustierten indirekten Vergleich identifiziert wurde, lässt sich keine Meta-Analyse durchführen. Die dem indirekten Vergleich zugrundeliegenden Studien CLARITY und FREEDOMS sind hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien sowie der Baselinecharakteristika der Patienten miteinander vergleichbar (siehe Abschnitt 4.3.2.1.2). Die Effektschätzer für den Vergleich zwischen Cladribin-Tabletten und Placebo sowie zwischen Fingolimod und Placebo sind insofern homogen, als diese einen Vorteil zugunsten des Verums gegenüber Placebo ausweisen. Aufgrund fehlender direkter Evidenz wurden keine direkten Vergleiche zwischen Cladribin-Tabletten und Fingolimod durchgeführt, daher entfällt die Prüfung der Konsistenz.

Eine Behinderungsprogression (über 3 Monate bestätigt) ereignete sich unabhängig von der Wahl der Adjustierungsparameter mit einem Hazard Ratio numerisch zugunsten von Cladribin: 0,463 (95%-KI: 0,107; 1,997) mit Adjustierung nach Behandlung und Region für Cladribin-Tabletten bzw. 0,296 (95%-KI: 0,063; 1,394) mit Adjustierung nach EDSS-Punktzahl zu Studienbeginn, Alter und Region für Cladribin-Tabletten. Das Hazard war unter Cladribin-Tabletten um 53,7% bis 70,4% geringer als unter Fingolimod. Das 95%-Konfidenzintervall umschloss jedoch den Nulleffekt, daher war der Unterschied zwischen Cladribin-Tabletten und Fingolimod nicht statistisch signifikant.

Auch für das Odds Ratio von 0,449 lag ein numerischer Vorteil für Cladribin-Tabletten bezüglich der Behinderungsprogression (über 3 Monate bestätigt) vor. Dieser Unterschied war ebenfalls nicht statistisch signifikant, da der Nulleffekt innerhalb des 95%-Konfidenzintervall von 0,097 bis 2,079 lag.

Das relative Risiko für eine Behinderungsprogression (über 3 Monate bestätigt) zwischen Cladribin-Tabletten und Fingolimod belief sich auf 0,477 und deutete ebenfalls auf einen numerischen Vorteil zugunsten von Cladribin-Tabletten hin. Der wahre Wert für das relative Risiko lag gemäß dem 95%-Konfidenzintervall jedoch zwischen 0,124 und 1,829 und umspannte den Nulleffekt. Der Unterschied zwischen Cladribin-Tabletten und Fingolimod bezüglich des relativen Risikos war daher nicht statistisch signifikant.

Die Risikoreduktion für eine Behinderungsprogression (über 3 Monate bestätigt) unter Cladribin-Tabletten gegenüber Fingolimod belief sich auf -5,9% mit einem 95%-Konfidenzintervall zwischen -24,0% und 12,1%.

Es wird von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse des indirekten Vergleichs auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen (siehe Abschnitt 4.3.2.1.2.1, Seite 187).

Die Ergebnisse indirekter Vergleiche nach Vorbehandlung befinden sich für diesen Endpunkt in Abschnitt 4.3.2.1.3.5.2 unter Subgruppenanalysen.

4.3.2.1.3.3 Behinderungsprogression (über 6 Monate bestätigt) – 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. Beispielfhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-74: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogen wurden (Behinderungsprogression (über 6 Monate bestätigt))

Anzahl Studien	Studie	Cladribin	Fingolimod	Placebo
Mit jeglicher krankheitsmodifizierenden Therapie vorbehandelte Patienten				
1	CLARITY	•		•
2	Derfuss 2015 ^a		•	•
a: Publikation über die Studien FREEDOMS und FREEDOMS II				

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

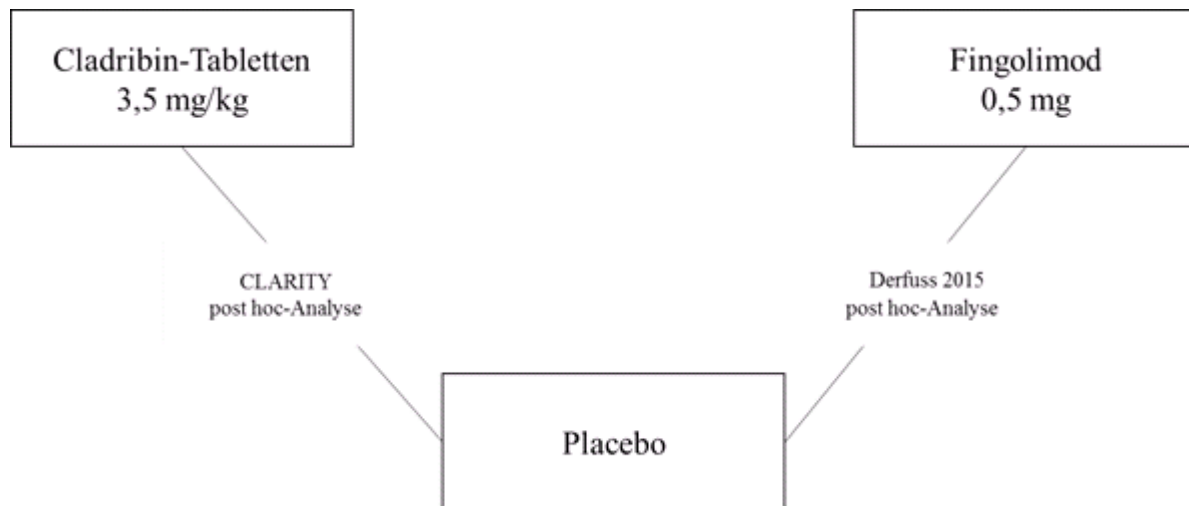


Abbildung 4-21: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs zwischen Cladribin-Tabletten und Fingolimod für „Behinderungsprogression (über 6 Monate bestätigt)“

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

Tabelle 4-75: Operationalisierung von " Behinderungsprogression (über 6 Monate bestätigt)“

Studie	Operationalisierung
CLARITY	<p>Behinderungsprogression:</p> <p>Gemessen wird die Behinderungsprogression mittels Expanded Disability Status Scale nach Kurtzke (5), die folgende funktionelle Systeme berücksichtigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pyramidenbahn • Kleinhirn • Hirnstamm • Sensorium • Blasen-Mastdarmfunktionen • 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 ≙ keine neurologischen Auffälligkeiten; 10 ≙ Tod infolge MS) (Abschnitt 4.2). Die Erhebung des EDSS-Wertes 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>

Studie	Operationalisierung
	<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 12 Wochen 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 12 Wochen anhaltenden Behinderungsprogression</u> war definiert als die Zeit bis es zu einer Erhöhung des EDSS-Wertes im Vergleich zum Baseline kommt, die für mindestens 12 Wochen bestehen bleibt. Diese wird dargestellt als die Zeit in Tagen, die von dem Tag des Behandlungsbeginns bis zum Zeitpunkt der ersten Behinderungsprogression vergeht.</p> <p>Die EMA legte in einer Guideline 2015 fest, dass die Bestätigung der Behinderungsprogression nach 6 Monaten zu erfolgen hat (2). Daher wurde dieser Endpunkt post-hoc definiert.</p>
FREEDOMS	<p>Die Behinderungsprogression wurde mithilfe der EDSS-Punktzahl quantifiziert. Die EDSS-Punktzahl beurteilt die mit MS einhergehende Behinderung auf Basis von acht funktionalen Systemen. Die Gesamtscore reicht von 0 (normal) bis 10 (Tod aufgrund von MS). Eine Behinderungsprogression wurde definiert als: Anstieg um einen Punkt gegenüber Baseline bei Patienten mit einer EDSS-Score zu Studienbeginn von 0 bis 5,0 Punkten oder Anstieg um einen halben Punkt bei Patienten mit einer EDSS-Score zu Studienbeginn von mindestens 5,5 Punkten.</p> <p>Eine 3- oder 6-Monate anhaltende Behinderungsprogression (über 3 oder 6 Monate bestätigt) lag vor, wenn sowohl die erste EDSS-Messung als auch die bestätigende Messung nach 3 bzw. 6 Monaten sowie alle EDSS-Messungen dazwischen die Kriterien der Behinderungsprogression erfüllten (83)</p>
FREEDOMS II	<p>Die Behinderungsprogression wurde mithilfe der EDSS-Punktzahl quantifiziert. Die EDSS-Punktzahl beurteilt die mit MS einhergehende Behinderung auf Basis von acht funktionalen Systemen. Die Gesamtscore reicht von 0 (normal) bis 10 (Tod aufgrund von MS). Eine Behinderungsprogression wurde definiert als: Anstieg um einen Punkt gegenüber Baseline bei Patienten mit einer EDSS-Score zu Studienbeginn von 0 bis 5,0 Punkten oder Anstieg um einen halben Punkt bei Patienten mit einer EDSS-Score zu Studienbeginn von mindestens 5,5 Punkten.</p> <p>Eine 3- oder 6-Monate anhaltende Behinderungsprogression (über 3 oder 6 Monate bestätigt) lag bei einem dauerhaften Anstieg der EDSS-Score gegenüber Baseline vor (83)</p>
Derfuss 2015	<p>Die für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogene Publikationen Derfuss 2015 basiert auf den Studien FREEDOMS und FREEDOMS II. Die Operationalisierung des vorliegenden Endpunkts ist den Zeilen für die FREEDOMS- und FREEDOMS II-Studie zu entnehmen.</p>
<p>Anmerkung: Aufgeführt sind nur diejenigen Publikationen, die für die Berechnung des indirekten Vergleichs nach Bucher berücksichtigt werden konnten (d.h. Publikationen mit Effektschätzern und Streuungsmaßen)</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 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Behinderungsprogression (über 6 Monate bestätigt)“ in RCT für indirekte Vergleiche

Studie / Publikation	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CLARITY	Niedrig	Ja ^a	Nein	Ja	Ja	Niedrig
Derfuss 2015	Niedrig	Ja	Nein	Ja	Nein	Niedrig

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

Anmerkung: Aufgeführt sind nur diejenigen Publikationen, die für die Berechnung des indirekten Vergleichs nach Bucher berücksichtigt werden konnten (d.h. Publikationen mit Effektschätzern und Streuungsmaßen)

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sämtliche der für den adjustierten indirekten Vergleich gegenüber Cladribin-Tablettenherangezogenen Publikationen basieren auf den CLARITY-, FREEDOMS- und FREEDOMS II-Studien und unterliegen daher zunächst den Schlussfolgerungen über das Verzerrungspotenzial auf Studienebene, welches als niedrig eingestuft wurde (siehe Abschnitt 4.3.2.1.2.2). Allerdings wurde in diesen Publikationen nicht die ITT-Population untersucht, sondern post-hoc formulierte Teilpopulationen der vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS. Daher kommt bei diesen Publikationen das ITT-Prinzip nicht zur Anwendung. Die statistischen Verfahren, die in den jeweiligen Publikationen zur Anwendung kamen, sind lückenlos dargestellt (siehe Anhang 4-E).

In der FREEDOMS II-Studie weisen einige wenige Patienten der Placebogruppe eine Behandlungsdauer von weniger als 24 Monaten auf. Diese Patienten wurden in die Extensionsstudie aufgenommen und dort auf die Behandlung mit 0,5 mg Fingolimod umgestellt. Es wird angenommen, dass dies zwischen 50 und 100 Patienten (14% bis 28%) betraf, daher kann davon ausgegangen werden, dass dies keinen bzw. nur geringen Einfluss auf die Ergebnisse hat. Es sind keine sonstigen verzerrenden Aspekte identifizierbar.

Die Berechnung der Odds Ratios zwischen Cladribin-Tabletten und Placebo erfolgte sowohl anhand eines logistischen Regressionsmodells mit fixen Effekten adjustiert nach

Behandlungsarm und Region als auch ohne Adjustierung. In den Publikationen mit post-hoc-Analysen zu Fingolimod wurden die Odds Ratios nicht angegeben, sondern die Patientenzahlen mit Ereignissen. Aus diesen konnten lediglich nicht adjustierte Odds Ratios berechnet werden. In den indirekten Vergleich nach Bucher gehen daher für beide Interventionen nicht adjustierte Odds Ratios ein.

In der Summe und im Hinblick auf das Fehlen weiterer Faktoren, die auf eine relevante Verzerrung der Ergebnisdarstellung hindeuten, wird das Verzerrungspotenzial für die Daten aus den in Tabelle 4-71 genannten Publikationen dennoch als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Behinderungsprogression (über 6 Monate bestätigt)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Im Folgenden wird das 95%-Konfidenzintervall der Effektschätzer für den Vergleich zwischen den Interventionen als Signifikanzmaß herangezogen. Ein signifikanter Effekt wird angenommen, sofern die Konfidenzintervallobergrenze unterhalb des Nulleffekts (Wert 1 für dichotome Variablen) oder die Konfidenzintervalluntergrenze oberhalb des Nulleffekts liegt. Liegt der Nulleffekt innerhalb des Konfidenzintervalls, so liegt kein signifikanter Effekt zwischen den Interventionen vor.

Tabelle 4-77: Ergebnisse für „Behinderungsprogression (über 6 Monate bestätigt) aus RCT“ für indirekte Vergleiche

Studienarm	Patienten mit Behinderungsprogression (über 6 Monate bestätigt)	Hazard Ratio (95%-KI)	Odds Ratio (95%-KI)	Relatives Risiko (95 %-KI)	Risiko-reduktion (95% KI)
Mit jeglicher krankheitsmodifizierenden Therapie vorbehandelte Patienten					
CLARITY					
Cladribin-Tabletten (n = 46) ^a	2	0,20 ^b (0,04; 0,90)	0,19 ^e (0,04; 0,89)	0,22 ^e (0,05; 0,95)	-15,30% ^e (-27,25; -3,34)
Placebo (n = 56) ^a	11	0,14 ^c (0,03; 0,67)			
Derfuss 2015					
Fingolimod (n=249) ^a	26	0,55 ^d (0,34; 0,90)	0,58 (0,34; 0,98)	0,62 (0,40; 0,98)	-6,29% (-12,23; -0,35)
Placebo (n=257) ^a	43				
a: Anzahl analysierter Studienteilnehmer					
b: Hazard Ratio für die Zeit bis zur Behinderungsprogression (über 6 Monate bestätigt), basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Adjustierung nach Behandlung und Region					
c: Hazard Ratio für die Zeit bis zur Behinderungsprogression (über 6 Monate bestätigt), basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Adjustierung nach Behandlung, EDSS-Punktzahl zu Studienbeginn, Alter und Region					

Studienarm	Patienten mit Behinderungsprogression (über 6 Monate bestätigt)	Hazard Ratio (95%-KI)	Odds Ratio (95%-KI)	Relatives Risiko (95 %-KI)	Risiko-reduktion (95% KI)
<p>d: Hazard Ratio für die Zeit bis zur Behinderungsprogression (über 6 Monate bestätigt), basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Adjustierung nach Behandlung, EDSS-Punktzahl zu Studienbeginn und Alter</p> <p>e: Berechnung durch Merck Serono</p> <p>KI: Konfidenzintervall</p> <p>Quellen: Post-hoc-Berechnungen der Merck Serono GmbH (90), Derfuss 2015 (53)</p>					

Mit jeglicher krankheitsmodifizierenden Therapie vorbehandelte Patienten

In der CLARITY-Studie wurde bei 2 der 46 (4,3%) mit Cladribin-Tabletten behandelten und bei 11 der 56 (19,6%) mit Placebo behandelten Patienten eine Behinderungsprogression (über 6 Monate bestätigt) dokumentiert (90). Das Odds Ratio mit 0,19 (95%-KI: 0,04; 0,89) sowie das relative Risiko mit 0,22 (95%-KI: 0,05; 0,95) deuteten auf einen statistisch signifikanten Vorteil der Behandlung mit Cladribin-Tabletten gegenüber Placebo bezüglich einer etwaigen Behinderungsprogression hin. Das Hazard Ratio zeigte unabhängig von den gewählten Adjustierungsparametern einen statistisch signifikanten Vorteil der Behandlung mit Cladribin-Tabletten gegenüber Placebo: 0,20 (95%-KI: 0,04; 0,90) mit Adjustierung nach Behandlung und Region bzw. 0,14 (95%-KI: 0,03; 0,67) mit Adjustierung nach EDSS-Punktzahl zu Studienbeginn, Alter und Region. Die Risikoreduktion belief sich auf -15,30% (95%-KI: -27,25; -3,34).

Der Veröffentlichung von Derfuss 2015 (gepoolte Daten aus FREEDOMS und FREEDOMS II) nach wurde bei 26 der 249 (10,44%) mit Fingolimod behandelten Patienten eine Behinderungsprogression (über 6 Monate bestätigt) dokumentiert (53). Unter Placebo trat bei 43 der 257 Patienten (16,73%) eine Behinderungsprogression ein. Das Hazard Ratio mit 0,5 (95%-KI: 0,34; 0,90), das Odds Ratio mit 0,58 (95%-KI: 0,34; 0,98) und das relative Risiko mit 0,62 (95%-KI: 0,40; 0,98) deuteten auf einen Vorteil der Behandlung mit Fingolimod gegenüber Placebo bezüglich einer etwaigen Behinderungsprogression hin. Die Risikoreduktion belief sich auf -6,29% (95%-KI: -12,23; -0,35). Die Obergrenzen der 95%-Konfidenzintervalle lagen für diese vier Schätzer unter dem Nulleffekt – daher waren die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen statistisch signifikant.

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 der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*

- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

Tabelle 4-78: Ergebnisse für „Behinderungsprogression (über 6 Monate bestätigt)“ aus indirekten Vergleichen

Studien	Vergleich	HR (95% KI)	OR (95% KI)	RR (95% KI)	Risiko- reduktion (95% KI)
Behinderungsprogression (über 6 Monate bestätigt)					
Mit jeglicher krankheitsmodifizierenden Therapie vorbehandelte Patienten					
		0,364 ^a			
CLARITY	Cladribin-Tabletten	(0,071; 1,858)	0,320	0,335	-9,0%
Derfuss 2015	vs. Fingolimod	0,255 ^b (0,050; 1,296)	(0,062; 1,665)	(0,077; 1,629)	(-22,4; 4,3)
a: Hazard Ratio aus dem indirekten Vergleich, basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Adjustierung nach Behandlung und Region für Cladribin-Tabletten und mit Adjustierung nach Behandlung, EDSS-Punktzahl zu Studienbeginn, Alter und Studie für Fingolimod					
b: Hazard Ratio aus dem indirekten Vergleich, basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Adjustierung nach EDSS-Punktzahl zu Studienbeginn, Alter und Region für Cladribin-Tabletten und mit Adjustierung nach Behandlung, EDSS-Punktzahl zu Studienbeginn, Alter und Studie für Fingolimod					
ARR: absolute Risikoreduktion; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko					

Die Publikation „Derfuss 2015“ enthält Daten zur Behinderungsprogression (über 6 Monate bestätigt) aus den gepoolten Ergebnissen der FREEDOMS- und FREEDOMS II-Studie mit Fingolimod (53). Da nur eine einzelne Publikation für den adjustierten indirekten Vergleich identifiziert wurde, lässt sich keine Meta-Analyse durchführen. Die dem indirekten Vergleich zugrundeliegenden Studien CLARITY, FREEDOMS und FREEDOMS II sind hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien sowie der Baselinecharakteristika der Patienten miteinander vergleichbar (siehe Abschnitt 4.3.2.1.2). Die Effektschätzer für den Vergleich zwischen Cladribin-Tabletten und Placebo sowie zwischen Fingolimod und Placebo sind für die Behinderungsprogression (über 6 Monate bestätigt) homogen und weisen für das jeweilige Verum einen Vorteil gegenüber Placebo aus. Aufgrund fehlender direkter Evidenz wurden keine direkten Vergleiche zwischen Cladribin-Tabletten und Fingolimod durchgeführt, daher entfällt die Prüfung der Konsistenz.

Eine Behinderungsprogression (über 6 Monate bestätigt) ereignete sich unabhängig von der Wahl der Adjustierungsparameter mit einem Hazard Ratio numerisch zugunsten von Cladribin: 0,364 (95%-KI: 0,071; 1,858) mit Adjustierung nach Behandlung und Region für Cladribin-Tabletten bzw. 0,255 (95%-KI: 0,050; 1,296) mit Adjustierung nach EDSS-Punktzahl zu

Studienbeginn, Alter und Region für Cladribin-Tabletten. Das Hazard war unter Cladribin-Tabletten um 63,6% bis 74,5% geringer als unter Fingolimod. Das 95%-Konfidenzintervall umschloss jedoch den Nulleffekt, daher war der Unterschied zwischen Cladribin-Tabletten und Fingolimod nicht statistisch signifikant.

Auch für das Odds Ratio von 0,320 lag ein numerischer Vorteil für Cladribin-Tabletten bezüglich der Behinderungsprogression (über 6 Monate bestätigt) vor. Dieser Unterschied war ebenfalls nicht statistisch signifikant, da der Nulleffekt im 95%-igen Konfidenzintervall von 0,062 bis 1,665 lag.

Das relative Risiko für eine Behinderungsprogression (über 6 Monate bestätigt) im Vergleich zwischen Cladribin-Tabletten und Fingolimod belief sich auf 0,335 und deutete ebenfalls auf einen numerischen Vorteil zugunsten von Cladribin-Tabletten hin. Der wahre Wert für das relative Risiko lag gemäß dem 95%-Konfidenzintervall jedoch zwischen 0,077 und 1,629 und umspannte den Nulleffekt. Der Unterschied zwischen Cladribin-Tabletten und Fingolimod bezüglich des relativen Risikos war daher nicht statistisch signifikant.

Die Risikoreduktion für eine Behinderungsprogression (über 6 Monate bestätigt) unter Cladribin-Tabletten gegenüber Fingolimod belief sich auf -9,0% mit einem 95%-Konfidenzintervall zwischen -22,4 und 4,3%

Es wird von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse des indirekten Vergleichs auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen (siehe Abschnitt 4.3.2.1.2.1, Seite 187).

Die Ergebnisse indirekter Vergleiche nach Vorbehandlung befinden sich für diesen Endpunkt in Abschnitt 4.3.2.1.3.5.3 unter Subgruppenanalysen.

4.3.2.1.3.4 Neue oder neu vergrößerte T2-Läsionen – 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 4-79: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogen wurden (Neue oder neu vergrößerte T2-Läsionen)

Anzahl Studien	Studie	Cladribin	Fingolimod	Placebo
1	CLARITY	•		•
2	Derfuss 2015 ¹		•	•
1: Publikation über die Studien FREEDOMS und FREEDOMS II				

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

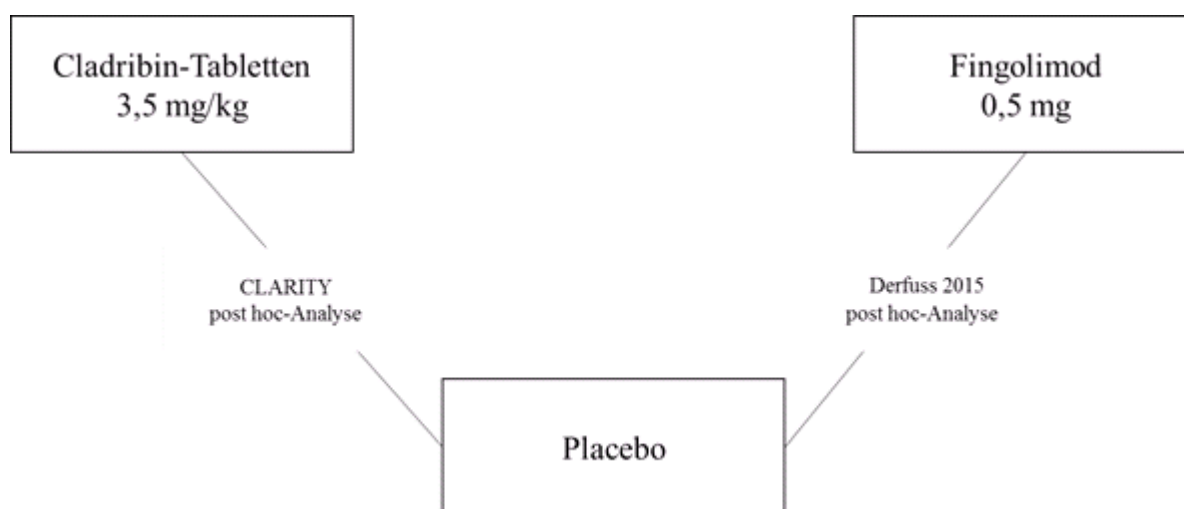


Abbildung 4-22: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs zwischen Cladribin-Tabletten und Fingolimod für „Neue oder neu vergrößerte T2-Läsionen“

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

Tabelle 4-80: Operationalisierung von „Neue oder neu vergrößerte T2-Läsionen“

Studie	Operationalisierung
CLARITY	Zur Untersuchung der Krankheitsaktivität wurden MRT-Parameter erhoben. Die Magnetresonanztomographie wurde nach einem standardisierten Protokoll zur Pre-Study Evaluation in Woche 24, 48 und 96 durchgeführt. Die Auswertungen erfolgten zentral durch ein verblindetes Zentrum. Aktive T2-Läsionen waren definiert als neue oder sich vergrößernde Läsionen kumulativ zwischen Baseline und Woche 24, zwischen Woche 24 und 48 sowie zwischen Woche 48 und 96.
FREEDOMS	Die Anzahl neuer oder neu vergrößerter T2-Läsionen wurde anhand T2-gewichteter Magnetresonanztomogramme (MRT) ermittelt. Ein T2-gewichteter MRT-Scan basiert auf bestimmten Parametern in Form der <i>echo time</i> (TE) und <i>repetition time</i> (TR). In der

Studie	Operationalisierung
	T2-Bildgebung werden Entzündungen und Gewebsschäden als helle Bereiche angezeigt, die als T2-Läsionen bezeichnet werden. Für den vorliegenden Endpunkt wurden die Anzahl neuer T2-Läsionen zwischen Baseline und Monat sowie die Anzahl von T2-Läsionen, die sich zwischen Baseline und Monat 24 vergrößerten, ausgezählt (83).
FREEDOMS II	Die Anzahl neuer oder neu vergrößerter T2-Läsionen wurde anhand T2-gewichteter Magnetresonanztomogramme (MRT) ermittelt. Ein T2-gewichteter MRT-Scan basiert auf bestimmten Parametern in Form der <i>echo time</i> (TE) und <i>repetition time</i> (TR). In der T2-Bildgebung werden Entzündungen und Gewebsschäden als helle Bereiche angezeigt, die als T2-Läsionen bezeichnet werden. Für den vorliegenden Endpunkt wurden die Anzahl neuer T2-Läsionen zwischen Baseline und Monat sowie die Anzahl von T2-Läsionen, die sich zwischen Baseline und Monat 24 vergrößerten, ausgezählt (83).
Derfuss 2015	Die für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogene Publikationen Derfuss 2015 basiert auf den Studien FREEDOMS und FREEDOMS II. Die Operationalisierung des vorliegenden Endpunkts ist den Zeilen für die FREEDOMS- und FREEDOMS II-Studie zu entnehmen.

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 4-81: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Neue oder neu vergrößerte T2-Läsionen“ in RCT für indirekte Vergleiche

Studie / Publikation	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CLARITY	Niedrig	Ja ^a	Nein	Ja	Ja	Niedrig
Derfuss 2015	Niedrig	Ja	Nein	Ja	Nein	Niedrig
<p>a: Der behandelnde Arzt war nicht verblindet; das behandelnde Pflegepersonal in den Studienzentren/den neuroradiologischen Zentren, sowie der unabhängige Studienarzt zur Beurteilung der Verlaufskontrollen waren verblindet.</p> <p>Anmerkung: Aufgeführt sind nur diejenigen Publikationen, die für die Berechnung des indirekten Vergleichs nach Bucher berücksichtigt werden konnten (d.h. Publikationen mit Effektschätzern und Streuungsmaßen)</p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sämtliche der für den adjustierten indirekten Vergleich gegenüber Cladribin-Tabletten herangezogenen Publikationen basieren auf den CLARITY-, FREEDOMS- und FREEDOMS II-Studien und unterliegen daher zunächst den Schlussfolgerungen über das Verzerrungspotenzial auf Studienebene, welches als niedrig eingestuft wurde (siehe Abschnitt 4.3.2.1.2.2). Allerdings wurde in diesen Publikationen nicht die ITT-Population untersucht, sondern post-hoc formulierte Teilpopulationen der vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS. Daher kommt bei diesen Publikationen das ITT-Prinzip nicht zur Anwendung. Die statistischen Verfahren, die in den jeweiligen Publikationen zur Anwendung kamen, sind lückenlos dargestellt (siehe Anhang 4-E).

In der FREEDOMS II-Studie weisen einige wenige Patienten der Placebogruppe eine Behandlungsdauer von weniger als 24 Monaten auf. Diese Patienten wurden in die Extensionsstudie aufgenommen und dort auf die Behandlung mit 0,5 mg Fingolimod umgestellt. Es wird angenommen, dass dies zwischen 50 und 100 Patienten (14% bis 28%) betraf, daher kann davon ausgegangen werden, dass dies keinen bzw. nur geringen Einfluss auf die Ergebnisse hat. Es sind keine sonstigen verzerrenden Aspekte identifizierbar.

In der Summe und im Hinblick auf das Fehlen weiterer Faktoren, die auf eine relevante Verzerrung der Ergebnisdarstellung hindeuten, wird das Verzerrungspotenzial für die Daten aus den in Tabelle 4-81 genannten Publikationen dennoch als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Neue oder neu vergrößerte T2-Läsionen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Im Folgenden wird das 95%-Konfidenzintervall der Effektschätzer zwischen den Interventionen als Signifikanzmaß herangezogen. Ein signifikanter Effekt wird angenommen, sofern die Konfidenzintervallobergrenze unterhalb des Nulleffekts (Wert 1 für dichotome Variablen) oder die Konfidenzintervalluntergrenze oberhalb des Nulleffekts liegt. Liegt der Nulleffekt innerhalb des Konfidenzintervalls, so liegt kein signifikanter Effekt zwischen den Interventionen vor.

Tabelle 4-82: Ergebnisse für „Neue oder neu vergrößerte T2-Läsionen“ aus RCT für indirekte Vergleiche

Studienarm	Anzahl neuer oder neu vergrößerter T2-Läsionen Mittelwert (95%-KI)	Relative Reduktion	Rate Ratio (95% KI)
Mit jeglicher krankheitsmodifizierenden Therapie vorbehandelte Patienten			
CLARITY			
Cladribin-Tabletten (n = 46) ^a	1,152 (0,737; 1,802) ^b	-70,5% (-48,0; -83,3) ^b	0,295 (0,167; 0,520) ^b
Placebo (n = 56) ^a	3,911 (2,756; 5,549) ^b		

Studienarm	Anzahl neuer oder neu vergrößerter T2-Läsionen Mittelwert (95%-KI)	Relative Reduktion	Rate Ratio (95% KI)
Derfuss 2015 (FREEDOMS + FREEDOMS II)			
Fingolimod (n = 197) ^a	2,92	-69,52% ^c	0,31 (0,22; 0,44)
Placebo (n = 182) ^a	9,58		
Bergvall 2014			
Fingolimod (n = n. a.)	n. a.	-71%	n. a.
Placebo (n = n. a.)	n. a.		n. a.
a: Anzahl analysierter Studienteilnehmer. b: Berechnung über ein negativ binomiales Regressionsmodell mit Adjustierung für Behandlungsgruppe c: Berechnung durch Merck Serono KI: Konfidenzintervall; n. a.: nicht ausgewertet oder berichtet Quellen: Post-hoc-Berechnungen der Merck Serono GmbH (91); Derfuss 2015 (53); Bergvall 2014 (82)			

In der CLARITY-Studie wurden unter den mit Cladribin-Tabletten behandelten Patienten durchschnittlich 1,152 (95%-KI: 0,737; 1,802) neue oder neu vergrößerte T2-Läsionen ermittelt. Patienten unter Placebo zeigten durchschnittlich 3,911 (95%-KI: 2,756; 5,549) neue oder neu vergrößerte T2-Läsionen. Im Vergleich entsprach dies einer relativen Reduktion um -70,5% (95%-KI: -48,0; -83,3) zwischen Cladribin-Tabletten und Placebo. Die Rate Ratio der Läsionszahlen zwischen Cladribin-Tabletten und Placebo belief sich auf 0,295 (95%-KI: 0,167; 0,520) zugunsten von Cladribin-Tabletten. Die Obergrenze des 95%-igen Konfidenzintervalls lag unter dem Nulleffekt, d.h. der Unterschied zwischen den Interventionen war statistisch signifikant.

Der Publikation Derfuss 2015 nach lagen bei Patienten unter Behandlung mit Fingolimod im Durchschnitt 2,92 neue oder neu vergrößerte T2-Läsionen und unter Placebo 9,58 T2-Läsionen vor (53). Die relative Reduktion zwischen den Interventionen wurde mit -69,52% beziffert. Die Rate Ratio lag mit 0,31 (95%-KI: 0,22; 0,44) signifikant zugunsten von Fingolimod.

In der Publikation von Bergvall 2014 wurde eine relative Reduktion der neuen oder neu vergrößerten T2-Läsionen vom -71% zugunsten von Fingolimod gegenüber Placebo ermittelt (82).

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 der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*

- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

Tabelle 4-83: Ergebnisse für „Neue oder neu vergrößerte T2-Läsionen“ aus indirekten Vergleichen

Studien	Vergleich	Rate Ratio (95% KI)
CLARITY Derfuss 2015 (FREEDOMS + FREEDOMS II)	Cladribin-Tabletten vs. Fingolimod	0,952 (0,667; 1,357)
KI: Konfidenzintervall		

Die Rate Ratio für die Inzidenz neuer oder neu vergrößerter T2-Läsionen zwischen Cladribin-Tabletten und Fingolimod belief sich auf 0,952 (95%-KI: 0,667; 1,357). Der Nulleffekt befindet sich innerhalb des Konfidenzintervalls, daher ist der Unterschied zwischen den Interventionen für vorbehandelten RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität nicht statistisch signifikant.

Es wird von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse des indirekten Vergleichs auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen (siehe Abschnitt 4.3.2.1.2.1, Seite 187).

4.3.2.1.3.5 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Die Zielpopulation der vorliegenden Nutzenbewertung betrifft vorbehandelte Patienten mit RRMS und hoher Krankheitsaktivität. Neben Subgruppenanalysen nach Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere bzw. –stadium sowie für Zentrums- und Ländereffekte wurden Subgruppenanalysen nach Art der Vorbehandlung als relevant angesehen, um mögliche Effektmodifikationen aufzudecken.

Die nachfolgende Tabelle 4-84 zeigt die für die Subgruppenanalysen im Rahmen indirekter Vergleiche zwischen Cladribin-Tabletten und Fingolimod verfügbaren Quellen.

Tabelle 4-84: Verfügbare Quellen für Subgruppenanalysen im Rahmen indirekter Vergleiche

Endpunkt / Stratum	Quelle		Indirekter Vergleich im Stratum möglich?
	Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg	Fingolimod 0,5 mg	
Jährliche Schubrate			
Interferon beta	Merck Serono (89)	Devonshire 2012 (54)	Ja

Endpunkt / Stratum	Quelle		Indirekter Vergleich im Stratum möglich?
	Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg	Fingolimod 0,5 mg	
Glatirameracetat	Merck Serono (89)	Jeffrey 2014 / Kappos 2014 (71, 72)	Nein
Interferon beta + Glatirameracetat	Merck Serono (89)	n. a.	Nein
Behinderungsprogression (über 3 Monate bestätigt)			
Interferon beta	Merck Serono (90)	Devonshire 2012 (54)	Ja
Glatirameracetat	Merck Serono (90)	Jeffrey 2014 / Kappos 2014 (71, 72)	Nein
Interferon beta + Glatirameracetat	Merck Serono (90)	n. a.	Nein
Behinderungsprogression (über 6 Monate bestätigt)			
Interferon beta	Merck Serono (90)	n. a.	Nein
Glatirameracetat	Merck Serono (90)	Jeffrey 2014 / Kappos 2014 (71, 72)	Nein
Interferon beta + Glatirameracetat	Merck Serono (90)	n. a.	Nein
Neue oder neu vergrößerte T2-Läsionen			
Interferon beta	n. a.	n. a.	Nein
Glatirameracetat	n. a.	Jeffrey 2014 / Kappos 2014 (71, 72)	Nein
Interferon beta + Glatirameracetat	n. a.	n. a.	Nein
n. a.: nicht ausgewertet oder berichtet			

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie Fingolimod wurden nur Veröffentlichungen mit den Endpunkten jährliche Schubrate, Behinderungsprogression (über 3 Monate und 6 Monate bestätigt) sowie neue und neu vergrößerte T2-Läsionen identifiziert. Subgruppenanalysen waren für die zVT nur nach Art der Vorbehandlung verfügbar. Diese beschränken sich auf eine Vorbehandlung mit Interferon beta und Glatirameracetat. Analysen zu weiteren Subgruppenstrata nach Art der Vorbehandlung oder nach anderen Faktoren sind für die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Literatur nicht zu finden. Auswertungen zu Patienten nach Vorbehandlung mit Glatirameracetat liegen nur in Form von Effektschätzern ohne Streuungsmaße vor. Für diese Subgruppen lässt sich ein adjustierter indirekter Vergleich nicht durchführen. Für die Vorbehandlung mit Interferon beta + Glatirameracetat sind für die zweckmäßige Vergleichstherapie keine Daten verfügbar. Dieses Stratum wird im Rahmen der indirekten Vergleiche daher nicht betrachtet.

Für die Subgruppenanalyse nach Art der Vorbehandlung liegt insgesamt nur ein Stratum vor, für das ein indirekter Vergleich durchgeführt werden konnte, nämlich nach Vorbehandlung mit Interferon beta. Daher können keine Homogenitäts- oder Interaktionstests zwischen den Subgruppenstrata vorgenommen werden.

Gemäß den Methoden des IQWiG werden Subgruppenanalysen nur für Faktoren durchgeführt, wenn in jedem Stratum mindestens 10 Patienten erfasst wurden und in denen bei dichotomen Daten mindestens 10 Ereignisse stattfanden (23). In Tabelle 4-85 sind die Patientenzahlen in den einzelnen Strata nach Vorbehandlung aufgeführt.

Tabelle 4-85: Patientenzahlen der nach Vorbehandlung stratifizierten Subgruppen in den verfügbaren Quellen für indirekte Vergleiche

Vorbehandlung	Patientenzahlen			
	CLARITY		FREEDOMS / FREEDOMS II	
	Cladribin- Tabletten 3,5 mg/kg KG ^a	Placebo	Fingolimod 0,5 mg	Placebo
Interferon beta	39	42	57 ^b	52 ^b
Glatirameracetat	2	5	69 ^c	87 ^c
Interferon beta + Glatirameracetat	5	9	n. a.	n. a.

KG: Körpergewicht; n. a.: nicht ausgewertet oder berichtet
Quellen:
a) Post-hoc-Berechnungen der Merck Serono GmbH (70)
b) Devonshire 2012 (54)
c) Jeffrey 2014 / Kappos 2014 (71, 72)

Eine Patientenzahl von mindestens 10 findet sich lediglich im Stratum mit Interferon beta als Vorbehandlung. Eine Subgruppenanalyse nach Vorbehandlung müsste nach Methoden des IQWiG nicht vorgenommen werden. Der Vollständigkeit halber werden die verfügbaren Daten und indirekten Vergleiche jedoch nachfolgend dargestellt. Auf eine Darstellung der Subgruppenanalyse für den Endpunkt neue und neu vergrößerte T2-Läsionen wird verzichtet, da keine vergleichbaren Daten vorliegen.

4.3.2.1.3.5.1 Subgruppenanalysen – Jährliche Schubrate, indirekte Vergleiche

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.

Tabelle 4-86: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Jährliche Schubrate“ aus RCT für indirekte Vergleiche

Studienarm	Anzahl bestätigter Schübe nach 96 Wochen, MW (± STD)	Jährliche Schubrate (95 %-KI)	Relative Reduktion	Relatives Risiko (95 %-KI)	Rate Ratio (95% KI)
Mit Interferon beta vorbehandelte Patienten					
CLARITY					
Cladribin-Tabletten (n = 39) ^a	0,44 (0,94)	0,27 (0,14; 0,40)	-27,0%	0,76 (0,41; 1,41)	0,73 ^b (0,32; 1,64)
Placebo (n = 42) ^a	0,62 (1,17)	0,37 (0,23; 0,51)			
Devonshire 2012 (FREEDOMS)					
Fingolimod (n = 57) ^a	n. a.	0,24 (0,15; 0,38)	-61,9% ^b	n. a.	0,38 (0,21; 0,68)
Placebo (n = 52) ^a	n. a.	0,63 (0,44; 0,91)			
Mit Glatirameracetat vorbehandelte Patienten					
CLARITY					
Cladribin-Tabletten (n = 2) ^a	0,50 (0,71)	0,28 (-0,27; 0,82)	-75,0%	0,25 (0,03; 1,99)	0,25 (0,08; 0,83)
Placebo (n = 5) ^a	1,60 (1,14)	1,12 (0,34; 1,89)			
Jeffrey 2014/Kappos 2014 (FREEDOMS)					
Fingolimod (n = 69) ^a	n. a.	n. a.	-53,0%	n. a.	0,473
Placebo (n = 87) ^a	n. a.	n. a.			
a: Anzahl analysierter Studienteilnehmer. b: Berechnung durch Merck Serono kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; MW: Mittelwert; n. a.: nicht ausgewertet oder berichtet; STD: Standardabweichung Quellen: Post-hoc-Berechnungen der Merck Serono GmbH (89); Devonshire 2012 (54), Bergvall 2014 (82), Jeffrey 2014 (71), Kappos 2014 (72)					

Mit Interferon beta vorbehandelte Patienten

In der CLARITY-Studie zeigte sich bei den mit Interferon beta vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS unter Cladribin-Tabletten ein numerischer Vorteil gegenüber dem Placeboarm (89): Die jährliche Schubrate unter Cladribin-Tabletten ergab 0,27 (95%-KI: 0,14; 0,40) gegenüber 0,37 (95%-KI: 0,23; 0,51) im Placeboarm. Das relative Risiko zwischen den Studienarmen belief sich auf 0,76 (95%-KI: 0,41; 1,41). Das Risiko eines bestätigten Schubes

wurde unter Cladribin-Tabletten um 27,0% gesenkt. Die Rate Ratio zwischen den Schubraten unter Cladribin-Tabletten und Placebo belief sich auf 0,73 (95%-KI: 0,32; 1,64). Die Unterschiede zwischen den Interventionen waren nicht statistisch signifikant.

In der Publikation von Devonshire 2012 wurden die Ergebnisse der FREEDOMS-Studie ausgewertet (54). Unter Fingolimod wurde eine Schubrate von 0,24 (95%-KI: 0,15; 0,38) gegenüber 0,63 (95%-KI: 0,44; 0,91) unter Placebo ermittelt. Die relative Risikoreduktion lag bei -61,9%, und die Rate Ratio für den Vergleich der jährlichen Schubraten zwischen Fingolimod und Placebo ergab 0,38 (95%-KI: 0,21; 0,68) zugunsten von Fingolimod.

Mit Glatirameracetat vorbehandelte Patienten

Die Gesamtzahl der mit Glatirameracetat vorbehandelten Patienten im Cladribin-Tabletten-Arm belief sich auf 2 Patienten, im Placeboarm auf 5 Patienten (89). Auf Grundlage dieser äußerst geringen Patientenzahl lassen sich keine sinnvollen Analysen der jährlichen Schubrate für diese Patientenpopulationen vornehmen. Diese Problematik äußerte sich beispielsweise in einem negativen unteren Grenzwert für das 95%-ige Konfidenzintervall der jährlichen Schubrate unter Cladribin-Tabletten (-0,27; 0,82).

Tabelle 4-87: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Jährliche Schubrate“ aus indirekten Vergleichen

Studien	Vergleich	Rate Ratio (95% KI)
Mit Interferon beta vorbehandelte Patienten		
CLARITY Devonshire 2012 (FREEDOMS)	Cladribin-Tabletten vs. Fingolimod	1,916 (0,702; 5,226)
KI: Konfidenzintervall		

Mit Interferon beta vorbehandelte Patienten

Für das Auftreten von Schüben wurde für den Vergleich zwischen Cladribin-Tabletten und Fingolimod eine Rate Ratio von 1,916 ermittelt. Dem 95%-Konfidenzintervall nach konnte die Rate Ratio jedoch auch zwischen 0,702 und 5,226 liegen, d.h. der Nulleffekt lag innerhalb dieses Intervalls. Daher bestand zwischen Cladribin-Tabletten und Fingolimod kein signifikanter Unterschied bezüglich eines Effekts auf in der Zielpopulation nach Vorbehandlung mit Interferon beta.

Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Cladribin-Tabletten und Fingolimod bezüglich der jährlichen Schubrate. Die Ergebnisse innerhalb dieser Subgruppe stimmten mit denjenigen der Hauptanalyse überein.

Mit Glatirameracetat vorbehandelte Patienten

Für die mit Glatirameracetat vorbehandelten Patienten liegen in den Publikationen von Jeffrey 2014 bzw. Kappos 2014 keine Streuungsmaße für die Effektschätzer der jährlichen Schubrate zwischen Fingolimod und Placebo vor, daher ist es nicht möglich, für diese Patienten einen indirekten Vergleich mit Signifikanzmaßen zu berechnen (71, 72).

Fazit

Insgesamt wurden keine Anhaltspunkte für eine mögliche Effektmodifikation auf die jährliche Schubrate durch unterschiedliche Vorbehandlungen identifiziert.

4.3.2.1.3.5.2 Subgruppenanalysen – Behinderungsprogression (über 3 Monate bestätigt), indirekte Vergleiche

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.

Tabelle 4-88: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Behinderungsprogression“ (über 3 Monate bestätigt) aus RCT für indirekte Vergleiche

Studienarm	Patienten mit Behinderungsprogression (über 3 Monate bestätigt)	Hazard Ratio (95%-KI)	Odds Ratio (95%-KI)	Relatives Risiko (95 %-KI)	Risiko-reduktion (95% KI)
Mit Interferon beta vorbehandelte Patienten					
CLARITY					
Cladribin-Tabletten (n = 39) ^a	2	0,31 ^b (0,06; 1,48)	0,27 ^d (0,05; 1,39)	0,31 ^d (0,07; 1,39)	-11,54% ^d (-24,77; 1,69)
Placebo (n = 42) ^a	7	0,26 ^c (0,05; 1,32)			
Devonshire 2012					
Fingolimod (n=57) ^a	9	0,68 (0,29; 1,62)	0,56 ^d (0,22; 1,45)	0,63 ^d (0,29; 1,35)	-9,21% ^d (-24,31; 5,89)
Placebo (n=52) ^a	13				
Mit Glatirameracetat vorbehandelte Patienten					
CLARITY					
Cladribin-Tabletten (n = 2) ^a	1	1,58 ^b (0,09; 27,19)	4,0 ^d (0,12; 136,97)	2,50 ^d (0,27; 23,36)	30,00% ^d (-47,66; 107,66)
Placebo (n = 5) ^a	1				
Jeffrey 2014/Kappos 2014					
Fingolimod (n=69) ^a	n. a.	0,42	n. a.	n. a.	n. a.
Placebo (n=87) ^a	n. a.				
<p>a: Anzahl analysierter Studienteilnehmer b: Hazard Ratio für die Zeit bis zur Behinderungsprogression (über 3 Monate bestätigt), basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Adjustierung nach Behandlung und Region c: Hazard Ratio für die Zeit bis zur Behinderungsprogression (über 3 Monate bestätigt), basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Adjustierung nach EDSS-Punktzahl zu Studienbeginn, Alter und Region d: Berechnung durch Merck Serono CDP: Behinderungsprogression mit anhaltender Veränderung; KI: Konfidenzintervall; n. a.: nicht ausgewertet oder berichtet Quellen: Post-hoc-Berechnungen der Merck Serono GmbH (90), Devonshire 2012 (54), Jeffrey 2014/Kappos 2014 (71, 72)</p>					

Mit Interferon beta vorbehandelte Patienten

Bei 2 der 39 (5,13%) mit Cladribin-Tabletten behandelten und bei 7 der 42 (16,67%) mit Placebo behandelten Patienten wurde eine Behinderungsprogression (über 3 Monate bestätigt) dokumentiert (70, 90).

Das Hazard Ratio zeigte unabhängig von den gewählten Adjustierungsparametern einen numerischen Vorteil der Behandlung mit Cladribin-Tabletten gegenüber Placebo: 0,31 (95%-KI: 0,06; 1,48) mit Adjustierung nach Behandlung und Region bzw. 0,26 (95%-KI: 0,05; 1,32) mit Adjustierung nach EDSS-Punktzahl zu Studienbeginn, Alter und Region. Auch das Odds Ratio mit 0,27 (95%-KI: 0,05; 1,39) sowie das relative Risiko mit 0,31 (95%-KI: 0,07; 1,39) deuteten auf einen numerischen Vorteil der Behandlung mit Cladribin-Tabletten gegenüber Placebo bezüglich einer etwaigen Behinderungsprogression hin. Die Risikoreduktion belief sich auf -11,54% (95%-KI: (-24,77; 1,69)). Die 95%-Konfidenzintervalle umspannten jedoch in allen Fällen den Nulleffekt, daher waren die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen nicht statistisch signifikant.

Der Veröffentlichung von Devonshire 2012 (FREEDOMS-Studie) nach wurde bei 9 der 57 (15,79%) mit Fingolimod behandelten Patienten eine Behinderungsprogression (über 3 Monate bestätigt) dokumentiert (54). Unter Placebo trat bei 13 der 52 Patienten (25,00%) eine Behinderungsprogression ein. Das Hazards Ratio mit 0,68 (95%-KI: 0,29; 1,62), das Odds Ratio mit 0,56 (95%-KI: 0,22; 1,45) und das relative Risiko mit 0,63 (95%-KI: 0,29; 1,35) deuteten zwar auf einen numerischen Vorteil der Behandlung mit Fingolimod gegenüber Placebo bezüglich einer etwaigen Behinderungsprogression hin, die 95%-Konfidenzintervalle umspannten jedoch für alle drei Schätzer den Nulleffekt – daher war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nicht statistisch signifikant. Die Risikoreduktion belief sich auf -9,21% (95%-KI: -24,31; 5,89).

Mit Glatirameracetat vorbehandelte Patienten

Die Gesamtzahl der mit Glatirameracetat vorbehandelten Patienten im Cladribin-Tabletten-Arm belief sich auf 2 Patienten, im Placeboarm auf 5 Patienten (90). Auf Grundlage dieser äußerst geringen Patientenzahl sowie der damit assoziierten, ausgesprochen breiten Konfidenzintervalle lassen sich keine sinnvollen Analysen der Behinderungsprogression (über 3 Monate bestätigt) für diese Patientenpopulationen vornehmen.

„Behinderungsprogression (über 3 Monate bestätigt) - Indirekte Vergleiche der Subgruppen nach Vorbehandlung

Im Rahmen der Subgruppenanalysen nach Vorbehandlung konnte ein indirekter Vergleich nach Bucher für den Endpunkt „Behinderungsprogression (über 3 Monate bestätigt)“ lediglich für die mit Interferon beta vorbehandelten Patienten vorgenommen werden. Für die mit Glatirameracetat vorbehandelten Patienten wurden lediglich die Publikationen „Jeffrey 2014“ und „Kappos 2014“ identifiziert. Diese berichten jedoch keine Streuungsmaße zur Berechnung der gemeinsamen Varianz, daher können für diese ebenfalls keine indirekten Vergleiche nach Bucher durchgeführt werden.

Tabelle 4-89: Subgruppenanalysen nach Vorbehandlung für „Behinderungsprogression (über 3 Monate bestätigt)“ aus indirekten Vergleichen

Studien	Vergleich	HR (95% KI)	OR (95% KI)	RR (95% KI)	ARR (95% KI)
Behinderungsprogression (über 3 Monate bestätigt)					
Mit Interferon beta vorbehandelte Patienten					
		0,456 ^a			
CLARITY	Cladribin-Tabletten	(0,074; 2,811)	0,480	0,487	-2,3%
Devonshire 2012	vs. Fingolimod	0,382 ^b (0,060; 2,429)	(0,072; 3,191)	(0,090; 2,644)	(-22,4; 17,7)
<p>a: Hazard Ratio aus dem indirekten Vergleich, basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Adjustierung nach Behandlung und Region für Cladribin-Tabletten und mit Adjustierung nach Behandlung, EDSS-Punktzahl zu Studienbeginn, Alter und Herkunftsland für Fingolimod</p> <p>b: Hazard Ratio aus dem indirekten Vergleich, basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Adjustierung nach EDSS-Punktzahl zu Studienbeginn, Alter und Region für Cladribin-Tabletten und mit Adjustierung nach Behandlung, EDSS-Punktzahl zu Studienbeginn, Alter und Herkunftsland für Fingolimod</p> <p>ARR: absolute Risikoreduktion; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko</p>					

Mit Interferon beta vorbehandelte Patienten

Eine Behinderungsprogression (über 3 Monate bestätigt) nach einer Vorbehandlung mit Interferon beta ereignete sich unabhängig von der Wahl der Adjustierungsparameter mit einem Hazard Ratio numerisch zugunsten von Cladribin: 0,456 (95%-KI: 0,074; 2,811) mit Adjustierung nach Behandlung und Region für Cladribin-Tabletten bzw. 0,382 (95%-KI: 0,060; 2,429) mit Adjustierung nach EDSS-Punktzahl zu Studienbeginn, Alter und Region für Cladribin-Tabletten (90). Das Hazard war unter Cladribin-Tabletten um 54,4% bis 61,8% geringer als unter Fingolimod. Das 95%-Konfidenzintervall umspannte jedoch den Nulleffekt, daher war der Unterschied zwischen Cladribin-Tabletten und Fingolimod nicht statistisch signifikant.

Auch für das Odds Ratio von 0,480 lag ein numerischer Vorteil für Cladribin-Tabletten bezüglich der Behinderungsprogression (über 3 Monate bestätigt) vor. Dieser Unterschied war ebenfalls nicht statistisch signifikant, da der Nulleffekt im 95%-Konfidenzintervall von 0,072 bis 3,191 lag.

Das relative Risiko für eine Behinderungsprogression (über 3 Monate bestätigt) im Vergleich zwischen Cladribin-Tabletten und Fingolimod betrug 0,487 und deutete ebenfalls auf einen numerischen Vorteil zugunsten von Cladribin-Tabletten hin. Der wahre Wert für das relative Risiko lag gemäß dem 95%-Konfidenzintervall jedoch zwischen 0,090 bis 2,644 und umspannte den Nulleffekt. Der Unterschied zwischen Cladribin-Tabletten und Fingolimod bezüglich des relativen Risikos war daher nicht statistisch signifikant.

Die Risikoreduktion für eine Behinderungsprogression (über 3 Monate bestätigt) unter Cladribin-Tabletten gegenüber Fingolimod belief sich auf -2,3% mit einem 95%-Konfidenzintervall zwischen -22,4% und 17,7%.

Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Cladribin-Tabletten und Fingolimod bezüglich der Behinderungsprogression (über 3 Monate bestätigt). Die Ergebnisse innerhalb dieser Subgruppe stimmten mit denjenigen der Hauptanalyse überein.

Mit Glatirameracetat vorbehandelte Patienten

Für die mit Glatirameracetat vorbehandelten Patienten liegen in den Publikationen von Jeffrey 2014 bzw. Kappos 2014 keine Streuungsmaße für die Effektschätzer der jährlichen Schubrate zwischen Fingolimod und Placebo vor, daher ist es nicht möglich, für diese Patienten einen indirekten Vergleich mit Signifikanzmaßen zu berechnen (71, 72).

Fazit

Insgesamt wurden keine Anhaltspunkte für eine mögliche Effektmodifikation auf die Behinderungsprogression (über 3 Monate bestätigt) durch unterschiedliche Vorbehandlungen identifiziert.

4.3.2.1.3.5.3 Subgruppenanalysen – Behinderungsprogression (über 6 Monate bestätigt), indirekte Vergleiche

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.

Tabelle 4-90: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Behinderungsprogression (über 6 Monate bestätigt)“ aus RCT für indirekte Vergleiche

Studienarm	Patienten mit Behinderungsprogression (über 6 Monate bestätigt)	Hazard Ratio (95%-KI)	Odds Ratio ^c (95%-KI)	Relatives Risiko ^c (95 %-KI)	Risiko-reduktion ^c (95% KI)
Mit Interferon beta vorbehandelte Patienten					
CLARITY					
Cladribin-Tabletten (n = 39) ^a	1	0,15 ^b (0,02; 1,22)	0,13 ^d (0,02; 1,12)	0,15 ^d (0,02; 1,19)	-14,10% ^d (-26,42; -1,79)
Placebo (n = 42) ^a	7				
Mit Glatirameracetat vorbehandelte Patienten					
CLARITY					
Cladribin-Tabletten (n = 2) ^a	1	n. a.	11,00 ^d (0,28; 433,83)	6,00 ^d (0,34; 107,43)	41,67% ^d (-19,08; 102,42)
Placebo (n = 5) ^a	0				
Jeffrey 2014/Kappos 2014					
Fingolimod (n=69) ^a	n. a.	0,59	n. a.	n. a.	n. a.
Placebo (n=87) ^a	n. a.				
a: Anzahl analysierter Studienteilnehmer b: Hazard Ratio für die Zeit bis zur Behinderungsprogression (über 6 Monate bestätigt), basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Adjustierung nach Behandlung und Region c: Bei 0 Ereignissen in einem der beiden Studienarme wurde eine Nullzellenkorrektur vorgenommen (Addition von 0,5 Ereignisse zu jedem Studienarm und zur Gesamtpopulation). d: Berechnung durch Merck Serono KI: Konfidenzintervall; n. a.: nicht ausgewertet oder berichtet Quellen: Post-hoc-Berechnungen der Merck Serono GmbH (90); Jeffrey 2014/Kappos 2014 (71, 72)					

Mit Interferon beta vorbehandelte Patienten

Bei 1 der 39 (25,64%) mit Cladribin-Tabletten behandelten und bei 7 der 42 (16,67%) mit Placebo behandelten Patienten wurde eine Behinderungsprogression dokumentiert (90). Sowohl das Hazard Ratio mit 0,15 (95%-KI: 0,02; 1,22) als auch das Odds Ratio mit 0,13 (95%-KI: 0,02; 1,12) sowie das relative Risiko mit 0,15 (95%-KI: 0,02; 1,19) deuteten auf einen numerischen Vorteil der Behandlung mit Cladribin-Tabletten gegenüber Placebo bezüglich einer etwaigen Behinderungsprogression hin. Die 95%-Konfidenzintervalle umspannten den Nulleffekt, daher waren die Unterschiede zwischen den Studienarmen nicht statistisch signifikant. Die relative Risikoreduktion belief sich auf -14,10% (95%-KI: -26,42; -1,79), was einem statistisch signifikanten Effekt von Cladribin-Tabletten gegenüber Placebo entspricht.

Für den Endpunkt „Patienten mit Behinderungs-progression (über 6 Monate bestätigt)“ wurden für Fingolimod keine Publikationen mit Subgruppenanalysen der Patienten mit hochaktiver RRMS und einer Vorbehandlung mit Interferon beta identifiziert (siehe Tabelle 4-84).

Mit Glatirameracetat vorbehandelte Patienten

Die Gesamtzahl der mit Glatirameracetat vorbehandelten Patienten im Cladribin-Tabletten-Arm belief sich auf 2 Patienten, im Placeboarm auf 5 Patienten (90). Auf Grundlage dieser äußerst geringen Patientenzahl sowie der fehlenden Ereignisse in der Placebogruppe lassen sich keine sinnvollen Analysen zur Behinderungsprogression (über 6 Monate bestätigt) für diese Patientenpopulationen vornehmen.

Behinderungsprogression (über 6 Monate bestätigt) - Indirekte Vergleiche der Subgruppen nach Vorbehandlung

Es wurden keine Quellen mit Fingolimod in der Zielpopulation identifiziert, die sich für einen indirekten Vergleich der Subgruppen nach Vorbehandlung bezüglich des Endpunkts „Behinderungsprogression (über 6 Monate bestätigt)“ eignen (siehe Tabelle 4-84).

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 4-91: 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 4-92: 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 4-93: 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 4.3.2.1.2.1 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 4.3.2.1.2.1 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 4-94: 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, 4.3.2.1.2.1 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.

Adjustierter indirekter Vergleich zwischen Cladribin-Tabletten und Fingolimod

Der Vergleich des therapeutischen Zusatznutzens von Cladribin-Tabletten bei vorbehandelten RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte in Form eines adjustierten indirekten Vergleichs mit Fingolimod. Die Ergebnisse für diese Teilpopulation der Patienten mit RRMS sind in Tabelle 4-95 zusammengefasst.

Tabelle 4-95: Bewertung des Zusatznutzens auf Basis des adjustierten indirekten Vergleichs zwischen Cladribin-Tabletten und Fingolimod

Endpunkt	Effektschätzer (95% KI)
Mit jeglicher krankheitsmodifizierenden Therapie vorbehandelte Patienten	
Morbidität	
Jährliche Schubrate	Rate Ratio: 1,065 (0,505; 2,246) ^a Rate Ratio: 1,154 (0,500; 2,664) ^b
Behinderungsprogression (über 3 Monate bestätigt)	HR: 0,463 (0,107; 1,997) ^c 0,296 (0,063; 1,394) ^d OR: 0,449 (0,097; 2,079) RR: 0,477 (0,124; 1,829) ARR: -5,9% (-24,0; 12,1)

Behinderungsprogression (über 6 Monate bestätigt)	HR: 0,364 (0,071; 1,858) ^e 0,255 (0,050; 1,296) ^f OR: 0,320 (0,062; 1,665) RR: 0,335 (0,077; 1,629) ARR: -9,0% (-22,4; 4,3)
Neue oder neu vergrößerte T2-Läsionen	Rate Ratio: 0,952 (0,667; 1,357)
Mit Interferon beta vorbehandelte Patienten	
Jährliche Schubrate	Rate Ratio: 1,916 (0,702; 5,226)
Behinderungsprogression (über 3 Monate bestätigt)	HR: 0,456 (0,074; 2,811) ^e 0,382 (0,060; 2,429) ^d OR: 0,480 (0,072; 3,191) RR: 0,487 (0,090; 2,644) ARR: -2,3% (-22,4; 17,7)
Mit Glatirameracetat vorbehandelte Patienten	
Keine auswertbaren Daten verfügbar.	
<p>a: Hauptanalyse anhand der gepoolten Daten aus den Studien FREEDOMS und FREEDOMS II für Fingolimod</p> <p>b: Sensitivitätsanalyse anhand der Daten aus der Studie FREEDOMS für Fingolimod</p> <p>c: Hazard Ratio aus dem indirekten Vergleich, basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Adjustierung nach Behandlung und Region für Cladribin-Tabletten und mit Adjustierung nach Behandlung, EDSS-Punktzahl zu Studienbeginn, Alter und Herkunftsland für Fingolimod</p> <p>d: Hazard Ratio aus dem indirekten Vergleich, basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Adjustierung nach EDSS-Punktzahl zu Studienbeginn, Alter und Region für Cladribin-Tabletten und mit Adjustierung nach Behandlung, EDSS-Punktzahl zu Studienbeginn, Alter und Herkunftsland für Fingolimod</p> <p>e: Hazard Ratio aus dem indirekten Vergleich, basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Adjustierung nach Behandlung und Region für Cladribin-Tabletten und mit Adjustierung nach Behandlung, EDSS-Punktzahl zu Studienbeginn, Alter und Studie für Fingolimod</p> <p>f: Hazard Ratio aus dem indirekten Vergleich, basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Adjustierung nach EDSS-Punktzahl zu Studienbeginn, Alter und Region für Cladribin-Tabletten und mit Adjustierung nach Behandlung, EDSS-Punktzahl zu Studienbeginn, Alter und Studie Fingolimod</p> <p>ARR: Absolute Risikoreduktion; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko</p>	

Mit jeglicher krankheitsmodifizierenden Therapie vorbehandelte Patienten

Für die relevante Teilpopulation der mit jeglicher krankheitsmodifizierenden Therapie vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS wurde keine indirekte Evidenz für die patientenrelevanten Zielgrößen Mortalität, Lebensqualität oder Sicherheit und Verträglichkeit identifiziert. Für die Zielgröße Morbidität standen jedoch geeignete post-hoc-Analysen zur Verfügung. Diese betreffen die Endpunkte „Jährliche Schubrate“, „Behinderungsprogression (über 3 oder 6 Monate bestätigt)“ und „Neue oder neu vergrößerte T2 Läsionen“.

Aus dem adjustierten indirekten Vergleich zwischen Cladribin-Tabletten und Fingolimod aus den gepoolten FREEDOMS und FREEDOMS II-Studien ging für die jährliche Schubrate kein Unterschied zwischen den Interventionen hervor: Die Rate Ratio belief sich auf 1,065 mit einem 95%-Konfidenzintervall von 0,505 bis 2,246. Die obere Grenze des Konfidenzintervalls überschreitet den Nulleffekt – somit lag für die „Jährliche Schubrate“ kein statistisch signifikanter Effekt der Behandlung mit Cladribin-Tabletten gegenüber Fingolimod vor. Die Sensitivitätsanalyse anhand des Vergleichs auf Basis der alleinigen Ergebnisse der FREEDOMS-Studie bestätigte diese Schlussfolgerung.

Der indirekte Vergleich der „Behinderungsprogression (über 3 Monate bestätigt)“ wies auf einen numerischen Vorteil der Behandlung mit Cladribin-Tabletten gegenüber Fingolimod hin: Das Hazard Ratio belief sich auf 0,463 (95%-KI: 0,107; 1,997) mit Adjustierung nach Behandlung und Region für Cladribin-Tabletten und auf 0,296 (95%-KI: 0,063; 1,394) mit Adjustierung nach EDSS-Punktzahl zu Studienbeginn, Alter und Region für Cladribin-Tabletten. Das Odds Ratio betrug 0,449 (95%-KI: 0,097; 2,079), das relative Risiko 0,477 (95%-KI: 0,124; 1,829) und die absolute Risikoreduktion -5,9% (95%-KI: -24,0; 12,1). Die Konfidenzintervalle waren für alle dargestellten Parameter so breit, dass dieser numerische Vorteil lediglich auf zufälligen Messungen beruhen konnte. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Interventionen bestand nicht.

Dasselbe gilt für den Endpunkt „Behinderungsprogression (über 6 Monate bestätigt)“. Auch hier wurde ein numerischer Vorteil zugunsten der Behandlung mit Cladribin-Tabletten nachgewiesen: Das Hazard Ratio ergab 0,364 (95%-KI: 0,071; 1,858) mit Adjustierung nach Behandlung und Region für Cladribin-Tabletten bzw. 0,255 (95%-KI: 0,050; 1,296) mit Adjustierung nach EDSS-Punktzahl zu Studienbeginn, Alter und Region für Cladribin-Tabletten (90). Das Odds Ratio belief sich auf 0,320 (95%-KI: 0,062; 1,665), das relative Risiko auf 0,335 (95%-KI: 0,077; 1,629) und die absolute Risikoreduktion auf -9,0% (95%-KI: -22,4; 4,3). Die Unterschiede zwischen den Interventionen waren nicht statistisch signifikant.

Der Vergleich der Rate Ratios für „Neue oder neu vergrößerte T2-Läsionen“ zwischen Cladribin-Tabletten und Fingolimod ergab 0,952 (95%-KI: 0,667; 1,357). Der Unterschied zwischen den Interventionen war nicht statistisch signifikant.

Insgesamt gab es für Patienten mit hochaktiver RRMS, die mit jeglicher krankheitsmodifizierenden Therapie vorbehandelt waren, in den betrachteten Morbiditätsendpunkten keinen Hinweis auf Unterschiede bezüglich der Wirksamkeit zwischen Cladribin-Tabletten und Fingolimod.

Mit Interferon beta vorbehandelte Patienten

Für Patienten, die mit Interferon beta vorbehandelt wurden, ging aus dem indirekten Vergleich zwischen Cladribin-Tabletten und Fingolimod kein wesentlicher Unterschied bezüglich der jährlichen Schubrate hervor: Die Rate Ratio zwischen den Interventionen betrug 1,916 mit einem 95%-igen Konfidenzintervall von 0,702 bis 5,226. Der Unterschied zwischen den Interventionen war nicht statistisch signifikant.

Für die „Behinderungsprogression (über 3 Monate bestätigt)“ ließ sich aus dem indirekten Vergleich ein numerischer Vorteil der Behandlung mit Cladribin-Tabletten gegenüber Fingolimod ableiten. Das Hazard Ratio belief sich auf 0,456 (95%-KI: 0,074; 2,811) bei Adjustierung nach Behandlung und Region für Cladribin-Tabletten und auf 0,382 (95%-KI: 0,060; 2,429) bei Adjustierung nach EDSS-Punktzahl zu Studienbeginn, Alter und Region für Cladribin-Tabletten. Das Odds Ratio ergab 0,480 (95%-KI: 0,072; 3,191), das relative Risiko 0,487 (95%-KI: 0,090; 2,644) und die absolute Risikoreduktion -2,3% (95%-KI: -22,4; 17,7). Die Konfidenzintervalle umspannten den Nulleffekt, daher war der Unterschied zwischen den Interventionen für keine der berechneten Größen statistisch signifikant.

Insgesamt gibt es für Patienten mit hochaktiver RRMS, die mit Interferon beta vorbehandelten wurden, in den betrachteten Morbiditätspunkten keinen Hinweis auf Unterschiede bezüglich der Wirksamkeit zwischen Cladribin-Tabletten und Fingolimod.

Mit Glatirameracetat vorbehandelte Patienten

Die Gesamtzahl der mit Glatirameracetat vorbehandelten Patienten unter Cladribin-Tabletten belief sich auf 2 Patienten und unter Placebo auf 5 Patienten. Auf Grundlage dieser äußerst geringen Patientenzahlen und, weil für diese Patienten unter Fingolimod in der Literatur keine Streuungsmaße veröffentlicht sind, ist es nicht möglich, einen indirekten Vergleich zwischen den Interventionen durchzuführen. Eine Beurteilung eines Behandlungseffekts zwischen Cladribin-Tabletten und der zweckmäßigen Vergleichstherapie lässt sich daher für Patienten, die mit Glatirameracetat vorbehandelt wurden, nicht vornehmen.

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 Fingolimod, Alemtuzumab oder Natalizumab 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 (23).

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.

Adjustierter indirekter Vergleich zwischen Cladribin-Tabletten und Fingolimod

Der indirekte Vergleich zwischen Cladribin-Tabletten und Fingolimod wurde anhand der Ergebnisse aus den Studien CLARITY, FREEDOMS und FREEDOMS II vorgenommen.

Sowohl bei der Studie FREEDOMS als auch FREEDOMS II handelt es sich um doppelblinde, placebo-kontrollierte, randomisierte klinische Studien mit einem geringen Verzerrungspotenzial. Daher besteht eine hohe qualitative Ergebnissicherheit für diese Studien. Des Weiteren wurden die Studien jeweils in mehr als 10 klinischen Studienzentren durchgeführt, es wurden jeweils über 1.000 Patienten eingeschlossen, die beobachteten Effektschätzer sind signifikant, und die Ergebnisse sind über die ausgewerteten Endpunkte hin konsistent (72, 84). Daher kann nach dem Methodenpapier des IQWiG sowohl für die FREEDOMS- als auch aus der FREEDOMS II-Studie davon ausgegangen werden, dass aus den Einzelstudien ein Beleg für einen Zusatznutzen ableitbar ist (23).

Die Studienpopulationen der Studien CLARITY, FREEDOMS und FREEDOMS II sind sowohl bezüglich der Gesamtpopulation als auch bezüglich der relevanten vorbehandelten Teilpopulation mit hochaktiver RRMS miteinander vergleichbar (siehe Abschnitt 4.3.2.1.2.1). Aufgrund der gleichartigen Populationen, der gleichen Interventionen, der gleichen, im Anwendungsgebiet patientenrelevanten Endpunkte, der gleichen Studiendauer sowie eines gemeinsamen Brückenkomparators (Placebo) eignen sich die Studien für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher. Die Verwendung indirekter Evidenz führt gemäß IQWiG jedoch zu einer geringeren qualitativen Ergebnissicherheit. Anhand des hier dargestellten indirekten Vergleichs kann daher höchstens ein Anhaltspunkt für einen medizinischen Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels gegenüber der ZVT gezeigt werden.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und Abschnitt 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 Nutzens von Cladribin-Tabletten bei Patienten mit hochaktiver RRMS, die bereits eine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben, im Vergleich zu Placebo erfolgt auf Grundlage der Zulassungsstudien CLARITY und der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION. Die Ergebnisse anhand derer das Ausmaß des Zusatznutzens nachfolgend beurteilt wird, basieren auf einem indirekten Vergleich von Cladribin-Tabletten im Vergleich zu Fingolimod auf Basis der Zulassungsstudie CLARITY einerseits und der Studie FREEDOMS und FREEDOMS II andererseits. Sowohl die Bewertung des medizinischen Nutzens als auch des medizinischen Zusatznutzens orientieren sich an der unmittelbaren Relevanz für Patienten (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Sicherheit).

Ergebnisse aus dem direkten Vergleich zwischen Cladribin-Tabletten und Placebo in patientenrelevanten Endpunkten

Tabelle 4-96: Ausmaß des medizinischen Nutzens auf Endpunktebene

Endpunkt/ Studie	Ergebnisse			Ausmaß des medizinischen Nutzens
	CLARITY		CLARITY EXT	
	Cladribin- Tabletten (n = 46)	Placebo (n = 56)	Cladribin- Tabletten (n = 9)	
Morbidität				
Jährliche Schubrate				
Jährliche Schubrate (95 %-KI)	0,25 (0,14; 0,36)	0,45 (0,31; 0,59)	0,00 (0,00; 0,00)	Ausgeprägter Nutzen
RR (95 %-KI); p-Wert	0,55 (0,31; 0,95); 0,0314		n. b.	
Anzahl Teilnehmer mit bestätigtem Schub				
Anteil Teilnehmer mit bestätigtem Schub	23,9 %	44,6 %	0,0 %	Ausgeprägter Nutzen
RR (95 %-KI); p-Wert	0,54 (0,30; 0,97); 0,0388		n. b.	
Zeit bis zum ersten bestätigten Schub (10. Perzentil)	143 Tage	57 Tage	n. e.	Ausgeprägter Nutzen
HR (95 %-KI); p-Wert	0,50 (0,24; 1,01); 0,0543		n. b.	

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

Endpunkt/ Studie	Ergebnisse			Ausmaß des medizinischen Nutzens
	CLARITY		CLARITY EXT	
	Cladribin- Tabletten (n = 46)	Placebo (n = 56)	Cladribin- Tabletten (n = 9)	
Rescue-Therapie				
Anteil Teilnehmer mit Rescue- Therapie	0,0 %	7,1 %	0,0 %	Kein Unterschied
RR (95 %-KI); p-Wert	0,13 (0,01; 2,44); 0,1750		n. b.	
Schubbedingte Hospitalisierungsrate				
Hospitalisierungsrate (95 %-KI)	0,09 (0,02; 0,16)	0,15 (0,07; 0,24)	0,00 (0,00; 0,00)	Kein Unterschied
RR (95 %-KI); p-Wert	0,69 (0,27; 1,74); 0,4345		n. b.	
Behinderungsprogression mittels EDSS (über 3 Monate bestätigt)				
Anteil Teilnehmer mit Behinderungsprogression	10,9 %	26,8 %	11,1 %	Ausgeprägter Nutzen
RR (95 %-KI); p-Wert	0,41 (0,16; 1,03); 0,0584		n. b.	
Zeit bis zur Behinderungsprogression (20. Perzentil)	n. e.	496	414	Ausgeprägter Nutzen
HR (95 %-KI); p-Wert	0,25 (0,07; 0,89); 0,0318		n. b.	
Behinderungsprogression mittels EDSS (über 6 Monate bestätigt)				
Anteil Teilnehmer mit Behinderungsprogression	8,7 %	23,2 %	11,1 %	Ausgeprägter Nutzen
RR (95 %-KI); p-Wert	0,37 (0,13; 1,07); 0,0670		n. b.	
Zeit bis zur Behinderungsprogression (10. Perzentil)	n. e.	232	414	Ausgeprägter Nutzen
HR (95 %-KI); p-Wert	0,20 (0,04; 0,90); 0,0363		n. b.	
MRT-Parameter: Gd+T1-Läsionen				
Anzahl Teilnehmer mit neuen Gd+T1-Läsionen	10,9 %	62,5 %	0,0	Ausgeprägter Nutzen
RR (95 %-KI); p-Wert	2,38 (1,67; 3,38); < 0,0001		n. b.	
Anzahl neuer Gd+T1-Läsionen bis zur Woche 96, MW (± STD)	0,08 (0,26)	1,22 (1,81)	0,00 (0,00)	
Differenz Cladribin-Tabletten vs. Placebo (95 %-KI); p-Wert	-1,22 (-1,74; -0,70); < 0,0001		n. b.	
MRT-Parameter: Hypointense T1-Läsionen				
Anzahl neuer hypointenser T1- Läsionen bis zur Woche 96, MW (± STD)	0,07 (0,35)	0,58 (0,88)	0,31 (0,69)	Ausgeprägter Nutzen
Differenz Cladribin-Tabletten vs. Placebo (95 %-KI); p-Wert	-0,49 (-0,76; -0,21); 0,0007		n. b.	

Endpunkt/ Studie	Ergebnisse			Ausmaß des medizinischen Nutzens
	CLARITY		CLARITY EXT	
	Cladribin- Tabletten (n = 46)	Placebo (n = 56)	Cladribin- Tabletten (n = 9)	
MRT-Parameter: Aktive T2-Läsionen				
Anzahl aktiver T2-Läsionen bis zur Woche 96, MW (\pm STD)	0,40 (0,81)	1,57 (2,17)	1,09 (1,84)	Ausgeprägter Nutzen
Differenz Cladribin-Tabletten vs. Placebo (95 %-KI); p-Wert	-1,23 (-1,89; -0,57); 0,0004		n. b.	
MRT-Parameter: CU-Läsionen				
Anzahl CU-Läsionen bis zur Woche 96, MW (\pm STD)	0,45 (0,84)	1,98 (2,54)	1,09 (1,84)	Ausgeprägter Nutzen
Differenz Cladribin-Tabletten vs. Placebo (95 %-KI); p-Wert	-1,67 (-2,42; -0,92); < 0,0001		n. b.	
MRT-Parameter: Hirnatrophie				
Veränderung des Hirnvolumens zur Baseline, LS Mean (SE)	-0,87 (0,28)	-1,16 (0,25)	Nicht erhoben	Kein Unterschied
MWD (95 %-KI); p-Wert	0,29 (-0,28; 0,86); 0,3120			
Symptomatik (EQ-5D-3L VAS)				
Veränderung der VAS zur Baseline, LS Mean (SE)	1,40 (4,69)	1,23 (4,49)	0,97 (4,39)	Kein Unterschied
MWD (95 %-KI); p-Wert	0,16 (-10,85; 11,17); 0,9762		n. b.	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
Utility Index Score (ED-5D-3L)				
Anteil Teilnehmer mit klinisch relevanter Verbesserung im Index Score	42,9 %	57,7 %	37,5 %	Kein Unterschied
RR (95 %-KI); p-Wert	0,74 (0,41; 1,34); 0,3263		n. b.	
Anteil Teilnehmer mit klinisch relevanter Verschlechterung im Index Score	47,6 %	42,3 %	62,5 %	Kein Unterschied
RR (95 %-KI); p-Wert	1,13 (0,60; 2,12); 0,7149		n. b.	
Veränderung des Index Scores zur Baseline, LS Mean (SE)	0,01 (0,04)	0,04 (0,04)	-0,01 (0,04)	Kein Unterschied
MWD (95 %-KI); p-Wert	-0,03 (-0,13; 0,07); 0,5895		n. b.	
Sicherheit				
Jegliche UE				
Anteil Teilnehmer mit UE	78,3 %	82,1 %	77,8 %	Kein Unterschied
RR (95 %-KI); p-Wert	0,95 (0,78; 1,16); 0,6269		n. b.	

Endpunkt/ Studie	Ergebnisse			Ausmaß des medizinischen Nutzens
	CLARITY		CLARITY EXT	
	Cladribin- Tabletten (n = 46)	Placebo (n = 56)	Cladribin- Tabletten (n = 9)	
Jegliche schweres UE				
Anteil Teilnehmer mit schwerem UE	8,7 %	21,4 %	33,3 %	Kein Unterschied
RR (95 %-KI); p-Wert	0,41 (0,14; 1,17); 0,0961		n. b.	
Jegliche SUE				
Anteil Teilnehmer mit SUE	10,9 %	5,4 %	22,2 %	Kein Unterschied
RR (95 %-KI); p-Wert	2,03 (0,51; 8,04); 0,3140		n. b.	
UE, die zum Therapieabbruch führten				
Anteil Teilnehmer mit UE	6,5 %	3,6 %	0,0 %	Kein Unterschied
RR (95 %-KI); p-Wert	1,83 (0,32; 10,47); 0,4991		n. b.	
UE, die zum Tod führten				
Anteil Teilnehmer mit UE	0,0 %	1,8 %	0,0 %	Kein Unterschied
RR (95 %-KI); p-Wert	0,40 (0,02; 9,69); 0,5764		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 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: 0,25 (0,14; 0,36) vs. Placebo: 0,45 (0,31; 0,59)]. Cladribin-Tabletten reduzierten das Risiko eines bestätigten Schubs statistisch signifikant um 45 % [RR (95 %-KI): 0,55 (0,31; 0,95); p-Wert = 0,0314]. Dieses Ergebnis wurde im Rahmen dreier Sensitivitätsanalysen bestätigt (Tabelle 4-19).

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 keine weiteren bestätigten Schübe 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.

Der Endpunkt **Anzahl Teilnehmer mit bestätigtem Schub** ergab in der CLARITY-Studie ebenfalls einen signifikanten Vorteil zugunsten von Cladribin-Tabletten [RR (95 %-KI): 0,54 (0,30; 0,97); p-Wert = 0,0388]. Nach 96 Wochen war bei 23,9 % der Teilnehmer unter Behandlung mit Cladribin-Tabletten und bei 44,6 % 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 (143 vs. 57 Tage) [HR (95 %-KI): 0,50 (0,24; 1,01); p-Wert = 0,0543] (Abbildung 4-6). In der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION, ohne weitere Einnahme von Cladribin-Tabletten, wurde bei keinem der Teilnehmer ein bestätigter Schub beobachtet. 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. Der **Anteil Teilnehmer mit Rescue-Therapie** lag in der CLARITY-Studie unter Cladribin-Tabletten mit 0,0 % numerisch deutlich unter dem Anteil unter Placebo (7,1 %). [RR (95 %-KI): 0,13 (0,01; 2,44); p-Wert = 0,1750]. In der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION benötigten ohne Fortführung der Therapie in den Jahren 3 und 4 mit Cladribin-Tabletten keine 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 (0,09) geringer als unter Placebo (0,15) [RR (95 %-KI): 0,69 (0,27; 1,74); p-Wert = 0,4345]. Dieser Unterschied war nicht statistisch signifikant. In der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION war im LLPP-Arm keine schubbedingte Hospitalisierung erforderlich.

Auf Basis der Ergebnisse für die jährliche Schubrate, die Anzahl Teilnehmer mit bestätigtem Schub und die Zeit bis zum ersten bestätigten Schub konnte in der Gesamtschau ein ausgeprägter medizinischer Nutzen von Cladribin-Tabletten in Bezug auf die Krankheitsschübe gezeigt werden.

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 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 nicht mehr selbst pflegen (5).

In der CLARITY-Studie wurde bezüglich der Behinderungsprogression ein numerischer Vorteil zugunsten Cladribin-Tabletten beobachtet. Der Anteil vorbehandelter Teilnehmer mit hochaktiver RRMS, die eine Behinderungsprogression erlitten, war unter Cladribin-Tabletten deutlich niedriger als in der Placebo-Gruppe (über 3 Monate bestätigt: 10,9 vs. 26,8 % bzw. über 6 Monate bestätigt: 8,7 vs. 23,2 %). Die Wahrscheinlichkeit eine Behinderungsprogression zu erfahren, wurde durch Cladribin-Tabletten um 59 % (über 3 Monate bestätigt) bzw. 63 % (über 6 Monate bestätigt) reduziert (p-Wert = 0,0584 bzw. 0,0670) [RR (95 %-KI): 0,41 (0,16; 1,03) bzw. 0,37 (0,13; 1,07)]. 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. 496 Tage bzw. Behinderungsprogression über 6 Monate bestätigt (10. Perzentil) nicht erreicht vs. 232 Tage). In der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION trat, ohne Einnahme von Cladribin-Tabletten, bei einem Patienten eine Behinderungsprogression (über 6 Monate bestätigt) auf, die Zeit bis zur Behinderungsprogression betrug 414 Tage (10. Perzentil).

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 (12, 13). Eine signifikante Reduzierung des Risikos der Behinderungsprogression, so wie in der CLARITY-Studie mit Cladribin-Tabletten gezeigt, muss daher als ein patienten-relevanter ausgeprägter Nutzen angesehen werden.

MRT-Parameter

Die 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 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 Veränderungen im Gehirn festgestellt werden, wie z. B. die Zunahme des Ventrikelvolumens und damit einhergehend die für Multiple Sklerose 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 zur 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 (89,1 vs. 37,5 %). Unter Therapie mit Cladribin-Tabletten war die Anzahl neu auftretender Gd+T1-Läsionen und hypointenser T1-Läsionen unter Therapie mit Cladribin-Tabletten im Vergleich zum Placebo-Arm statistisch signifikant reduziert [Cladribin-Tabletten: 0,08 (0,26) vs. Placebo: 1,22 (1,81) bzw. Cladribin-Tabletten: 0,07 (0,35) vs. Placebo: 0,58 (0,88)] [Differenz (95 %-KI): -1,22 (-1,74; -0,70); p-Wert < 0,0001 bzw. -0,49 (-0,76; -0,21); p-Wert = 0,0007]. Ebenso reduzierten Cladribin-Tabletten die Anzahl aktiver T2-Läsionen und sowie die Anzahl CU-Läsionen im Vergleich zum Placebo-Arm statistisch signifikant [Cladribin-Tabletten: 0,40 (0,81) vs. Placebo: 1,57 (2,17) bzw. Cladribin-Tabletten: 0,45 (0,84) vs. Placebo: 1,98 (2,54)] [Differenz (95 %-KI): -1,23 (-1,89; -0,57); p-Wert = 0,0004 bzw. -1,67 (-2,42; -0,92); p-Wert < 0,0001]. Für den Endpunkt Hirnatrophie zeigte sich ein numerischer Trend zugunsten der Cladribin-Tabletten [Differenz (95 %-KI): 0,29 (-0,28; 0,86); p-Wert = 0,3120].

Die Therapie mit Cladribin-Tabletten vorbehandelter RRMS-Patienten mit einer hohen Krankheitsaktivität führt zu einer statistisch signifikanten 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 für die 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 unterschied sich die Einschätzung des Gesundheitszustandes durch die Teilnehmer unter Cladribin-Tabletten mittels EQ-5D-3L VAS nicht statistisch signifikant von der Einschätzung der Teilnehmer unter Placebo [MWD (95 %-KI): 0,16 (-10,85; 11,17); p-Wert = 0,9762]. Im LLPP-Arm der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION veränderte sich die Einschätzung des Gesundheitszustandes von Studienbeginn bis Woche 96 um im Mittel 0,97 (65,63 vs. 59,75 Punkte).

Die Ergebnisse zur VAS des EQ-5D-3L zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Cladribin-Tabletten und Placebo 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): 0,74 (0,41; 1,34; p-Wert = 0,3263]; Verschlechterung [RR (95 %-KI): 1,13 (0,60; 2,12); p-Wert = 0,7149]). 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): -0,03 (-0,13; 0,07); p-Wert = 0,5895].

Im LLPP-Arm der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION wurde bei drei der acht analysierten Teilnehmer eine klinisch relevante Verbesserung und bei fünf Studienteilnehmern 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 signifikanten Unterschied [RR (95 %-KI): 0,95 (0,78; 1,16); p-Wert = 0,6269 bzw. 2,03 (0,51; 8,04); p-Wert = 0,3140]. Bei 78,3 % der mit Cladribin-Tabletten behandelten Teilnehmer bzw. bei 82,1 % der Patienten unter Placebo trat mindestens ein unerwünschtes Ereignis auf. Mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis wiesen 10,9 % der Patienten im Cladribin-Tabletten-Arm sowie bei 5,4 % im Placebo-Arm auf. Die Gesamtrate der Patienten mit mindestens einem schweren unerwünschten Ereignis (8,7 vs. 21,4 %) war in beiden Studienarmen nicht signifikant unterschiedlich [RR (95 %-KI): 0,41 (0,14; 1,17); p-Wert = 0,0961]. Der Anteil Teilnehmer, der die Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen abbrach, lag unter Cladribin-Tabletten bei 6,5 % und unter Placebo bei 3,6 %. Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch nicht signifikant [RR (95 %-KI): 1,83 (0,32; 10,47); p-Wert = 0,4991]. Auch die Anzahl unerwünschter Ereignisse mit Todesfolge war zwischen den Gruppen ausgeglichen und betrug 0,0 % im Cladribin-Tabletten-Arm bzw. 1,8 % unter Placebo [RR (95 %-KI): 0,40 (0,02; 9,69); p-Wert = 0,5764].

In der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION hatten 77,8 % der Teilnehmer mindestens ein unerwünschtes Ereignis. Bei 22,2 % bzw. 33,3 % der Patienten im LLPP-Arm wurde ein schwerwiegendes bzw. schweres unerwünschtes Ereignis beobachtet. Kein Teilnehmer brach die Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab und kein 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 % der CLARITY-Studie zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Häufigkeit der unerwünschten Ereignisse bei Teilnehmern unter Behandlung mit Cladribin-Tabletten und unter Placebo.

In der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION hatten 33,3 % der Teilnehmer gastrointestinale Beschwerden, 44,4 % Infektionen und Infestationen, 33,3 % hatten muskuloskeletale und konnektive Gewebestörungen und 22,2 % hatten Störungen des Nervensystems.

Unerwünschter 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 23,9 % der mit Cladribin-Tabletten behandelten Teilnehmer bzw. bei 3,6 % der Patienten unter Placebo auf [RR (95 %-KI): 6,70 (1,56; 28,70); p-Wert = 0,0104]. Diese traten unter Behandlung mit Cladribin-Tabletten früher auf als bei Studienteilnehmern des Placebo-Arms [HR (95 %-KI): 7,46 (1,65; 33,66); p-Wert = 0,0089]. 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). 76,1 % der Teilnehmer des Cladribin-Tabletten-Arms hatten keine durch den Arzt eingestufte Lymphopenie.

Unter Cladribin-Tabletten trat bei 22,2 % der analysierten Teilnehmer eine Lymphopenie \geq Grad 2 (Lymphozytenzahl < 800 Zellen/mm³) und bei 37,0 % der Teilnehmer eine Lymphopenie Grad 3/4 (Lymphozytenzahl $< 500 - 200 / < 200$ Zellen/mm³) auf. Eine Lymphopenie \geq Grad 2 wurde bei 1,9 % und eine Lymphopenie Grad 3/4 wurde bei 1,8 % der Teilnehmer des Placebo-Arms beobachtet. Das erhöhte Risiko einer Lymphopenie Grad 3/4 unter Behandlung mit Cladribin-Tabletten [RR (95 %-KI): 20,70 (2,86; 149,70); p-Wert = 0,0027] ist durch den Wirkmechanismus des Arzneimittels bedingt. Das Risiko für eine Lymphopenie assoziierte Infektion war unter Cladribin-Tabletten statistisch signifikant erhöht [RR (95 %-KI): 17,25 (1,02; 292,67); p-Wert = 0,0487].

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 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).

In der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION, ohne aktive Therapie, hatten 55,6 % der Teilnehmer eine Infektion, 33,3 % hatten eine virale Infektion und 22,2 % eine opportunistische Infektion.

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

Fazit zum medizinischen Nutzen von Cladribin-Tabletten im Vergleich zu Placebo

Die Ergebnisse zeigen für Cladribin-Tabletten einen ausgeprägten medizinischen Nutzen hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte. Insbesondere die starke 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.

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 wirkt sich positiv auf die Therapiekosten aus.

Ergebnisse aus dem adjustierten indirekten Vergleich zwischen Cladribin-Tabletten und der ZVT Fingolimod in patientenrelevanten Endpunkten

Tabelle 4-97: Bewertung des Zusatznutzens auf Basis des indirekten Vergleichs zwischen Cladribin-Tabletten und Fingolimod

Endpunkt	Effektschätzer (95% KI)	Zusatznutzen Cladribin-Tabletten vs. Fingolimod
Mit jeglicher krankheitsmodifizierenden Therapie vorbehandelte Patienten		
Morbidität		
Jährliche Schubrate	Rate Ratio: 1,065 (0,505; 2,246) ^a Rate Ratio: 1,154 (0,500; 2,664) ^b	Zusatznutzen nicht belegt
Behinderungsprogression (über 3 Monate bestätigt)	HR: 0,463 (0,107; 1,997) ^c 0,296 (0,063; 1,394) ^d OR: 0,449 (0,097; 2,079) RR: 0,477 (0,124; 1,829) ARR: -5,9% (-24,0; 12,1)	Zusatznutzen nicht belegt
Behinderungsprogression (über 6 Monate bestätigt)	HR: 0,364 (0,071; 1,858) ^e 0,255 (0,050; 1,296) ^f OR: 0,320 (0,062; 1,665) RR: 0,335 (0,077; 1,629) ARR: -9,0% (-22,4; 4,3)	Zusatznutzen nicht belegt
Neue oder neu vergrößerte T2-Läsionen	Rate Ratio: 0,952 (0,667; 1,357)	Zusatznutzen nicht belegt
Mit Interferon beta vorbehandelte Patienten		
Jährliche Schubrate	Rate Ratio: 1,916 (0,702; 5,226)	Zusatznutzen nicht belegt
Behinderungsprogression (über 3 Monate bestätigt)	HR: 0,456 (0,074; 2,811) ^c 0,382 (0,060; 2,429) ^d OR: 0,480 (0,072; 3,191) RR: 0,487 (0,090; 2,644) ARR: -2,3% (-22,4; 17,7)	Zusatznutzen nicht belegt

Endpunkt	Effektschätzer (95% KI)	Zusatznutzen Cladribin-Tabletten vs. Fingolimod
Mit Glatirameracetat vorbehandelte Patienten		
Keine auswertbaren Daten verfügbar.		
Weitere Kriterien		
Deckung des therapeutischen Bedarfs		Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
<p>a: Hauptanalyse anhand der gepoolten Daten aus den Studien FREEDOMS und FREEDOMS II für Fingolimod</p> <p>b: Sensitivitätsanalyse anhand der Daten aus der Studie FREEDOMS für Fingolimod</p> <p>c: Hazard Ratio aus dem indirekten Vergleich, basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Adjustierung nach Behandlung und Region für Cladribin-Tabletten und mit Adjustierung nach Behandlung, EDSS-Punktzahl zu Studienbeginn, Alter und Herkunftsland für Fingolimod</p> <p>d: Hazard Ratio aus dem indirekten Vergleich, basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Adjustierung nach EDSS-Punktzahl zu Studienbeginn, Alter und Region für Cladribin-Tabletten und mit Adjustierung nach Behandlung, EDSS-Punktzahl zu Studienbeginn, Alter und Herkunftsland für Fingolimod</p> <p>e: Hazard Ratio aus dem indirekten Vergleich, basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Adjustierung nach Behandlung und Region für Cladribin-Tabletten und mit Adjustierung nach Behandlung, EDSS-Punktzahl zu Studienbeginn, Alter und Studie für Fingolimod</p> <p>f: Hazard Ratio aus dem indirekten Vergleich, basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Adjustierung nach EDSS-Punktzahl zu Studienbeginn, Alter und Region für Cladribin-Tabletten und mit Adjustierung nach Behandlung, EDSS-Punktzahl zu Studienbeginn, Alter und Studie Fingolimod</p> <p>ARR: Absolute Risikoreduktion; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko</p>		

In der relevanten Teilpopulation der mit jeglicher krankheitsmodifizierenden Therapie vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS gibt es keinen Hinweis auf einen Vorteil oder Nachteil der Behandlung mit Cladribin-Tabletten gegenüber Fingolimod. Auch für Patienten in der Zielpopulation, die spezifisch mit Interferon beta vorbehandelt waren, zeigte sich kein Vorteil oder Nachteil zwischen den Interventionen. Die verfügbaren Auswertungen zu Patienten, die mit Glatirameracetat vorbehandelt waren, eignen sich aufgrund fehlender Streuungsmaße für Fingolimod nicht für eine vergleichende Gegenüberstellung.

Es gibt keine Hinweise auf einen zusätzlichen Schaden der Therapie mit Cladribin-Tabletten gegenüber Fingolimod.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Cladribin-Tabletten gegenüber Fingolimod

Die Behandlungsdauer mit Cladribin-Tabletten ist erheblich kürzer als mit Fingolimod:

Cladribin-Tabletten tragen in einem erheblichen Maß zur Deckung des bestehenden therapeutischen Bedarfs in der Zielpopulation bei (siehe Modul 3B, Abschnitt 3.2.2). 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 anhaltendem Therapieeffekt führen. Dagegen ist bei der Behandlung mit der ZVT Fingolimod eine kontinuierliche tägliche Gabe erforderlich.

Die Behandlung mit Cladribin-Tabletten stellt gegenüber der ZVT Fingolimod daher eine erhebliche Vereinfachung und Entlastung für den Patienten dar. Aufgrund der geringeren Einnahmehäufigkeit ist mit einer besseren Therapieadhärenz unter Cladribin-Tabletten als unter Fingolimod 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 Fingolimod 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 Zusatznutzen von Cladribin-Tabletten im Vergleich zu Fingolimod

Für vorbehandelte Patienten mit hochaktiver RRMS besteht allein auf Basis der Wirksamkeitsendpunkte kein Hinweis auf einen therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen oder einen zusätzlichen Schaden der Behandlung mit Cladribin-Tabletten gegenüber Fingolimod. Dennoch adressieren Cladribin-Tabletten den bestehenden therapeutischen Bedarf in Form einer besseren Therapieadhärenz und einer Reduktion der mit der Erkrankung einhergehenden Symptomatik. Dieser Vorteil lässt sich mit der verfügbaren Evidenz jedoch nicht quantifizieren.

Für vorbehandelte Patienten mit hochaktiver RRMS besteht für Cladribin-Tabletten ein **nicht quantifizierbarer** medizinischer Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Fingolimod.

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 4-98: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit hochaktiver RRMS mit 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.

Ziel der vorliegenden Nutzenbewertung ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Cladribin-Tabletten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie anhand der bestverfügbaren Evidenz im Indikationsgebiet. Dieses betrifft die Behandlung von Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose, die zuvor eine Therapie mit einem krankheitsmodifizierenden Medikament erhalten hatten. Für diese Zielpopulation wurde im Rahmen der systematischen Literaturrecherche keine direkte Evidenz mit einem Vergleich von Cladribin-Tabletten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Alemtuzumab, Fingolimod oder Natalizumab) identifiziert.

In Ermangelung direkter Evidenz wurde daher nach indirekter Evidenz recherchiert. Es wurden randomisierte, kontrollierte Studien mit Patienten der Zielpopulation identifiziert, die einen indirekten Vergleich mit Fingolimod über den Brückenkomparator Placebo erlaubten. Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf dieser indirekten Evidenz.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nichtrandomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.1.2.1) 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:

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

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.

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 4-99: Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	Quellen
CLARITY	Studienprotokoll (92) Studienbericht (48) <u>clinicaltrials.gov:</u> NCT00213135 (55) <u>clinicaltrialsregister.eu:</u> EudraCT2004-005148-28 (58) <u>ICTRP:</u> NCT00213135 (59) Klinische Prüfungen PharmNet.Bund: EudraCT 2004-005148-28 (79) Post-hoc-Analysen (11) Publikation Giovannoni et al., 2010 (56) Publikation Giovannoni et al., 2011 (64) Publikation Ali et al., 2012 (57) Publikation Comi et al., 2013 (65) Publikation Afolabi et al., 2017 (46)
CLARITY EXTENSION	Studienprotokoll (93) Studienbericht (67) <u>clinicaltrials.gov:</u> NCT00641537 (60) <u>clinicaltrialsregister.eu:</u> EudraCT 2007-000381-20 (61) <u>ICTRP:</u> EUCTR2007-000381-20-FI (62) Klinische Prüfungen PharmNet.Bund: EudraCT 2007-000381-20 (63) Post-hoc-Analysen (11) Publikation Giovannoni et al, 2017 (68)

Adjustierter indirekter Vergleich zwischen Cladribin-Tabletten und Fingolimod

Studie	Im Dossier verwendetes Kürzel	Referenzen
CLARITY	keines	Studienprotokoll und Studienbericht (48, 92)
	keines	Post-hoc-Analysen für die relevanten Teilpopulation der vorbehandelten RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität (70, 89-91)
FREEDOMS	Kappos 2014 ^a	Kappos L, Radue EW, Karlsson G, Zheng H, Rosenstiel PV, Jeffery D. Efficacy benefits of fingolimod 0.5 mg once daily in patients previously treated with glatiramer acetate: Pooled analysis of phase 3 FREEDOMS and FREEDOMS II studies. Journal of Neurology. 2014;261:S95 (72)
	Devonshire 2012	Devonshire V, Havrdova E, Radue EW, O'Connor P, Zhang-Auberson L, Agoropoulou C, et al. Relapse and disability outcomes in patients with multiple sclerosis treated with fingolimod: subgroup analyses of the double-blind, randomised, placebo-controlled FREEDOMS study. The Lancet Neurology. 2012;11(5):420-8 (54)
	Derfuss 2015	Derfuss T, Bergvall NK, Sfikas N, Tomic DL. Efficacy of fingolimod in patients with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis. Current medical research and opinion. 2015;31(9):1687-91 (53)
	keines	Modul 4A der Nutzenbewertung von Fingolimod (Gilenya®) (83)
	Bergvall 2014 ^a	Bergvall N, Sfikas N, Chin P, Tomic D, Rosenstiel P, Kappos L. Efficacy of fingolimod in pre-treated patients with disease activity: Pooled analyses of freedoms and freedoms ii. Neurology [Internet]. 2014; 82(10 suppl. 1) (82)
	Jeffrey 2014 ^a	Jeffrey D, Radue EW, Karlsson G, Zheng H, Rosenstiel P, Kappos L. Efficacy benefits of fingolimod 0.5 mg once daily in patients previously treated with glatiramer acetate: Pooled analysis of the phase 3, placebo-controlled freedoms and freedoms ii studies in relapsing multiple sclerosis. Neurology [Internet]. 2014; 82(10 suppl. 1) (71)
	Radue 2012 ^b	Radue EW, Barkhof F, Cohen J, Holdbrook F, Francis G & Kappos L (2012): MRI analyses in RRMS patients with highly active disease: Results from freedoms and transforms phase 3 studies. http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/712/CN-01033712/frame.html (80)
FREEDOMS II	Kappos 2014 ^a	Kappos L, Radue EW, Karlsson G, Zheng H, Rosenstiel PV, Jeffery D. Efficacy benefits of fingolimod 0.5 mg once daily in patients previously treated with glatiramer acetate: Pooled analysis of phase 3 FREEDOMS and FREEDOMS II studies. Journal of Neurology. 2014;261:S95 (72)
	Derfuss 2015	Derfuss T, Bergvall NK, Sfikas N, Tomic DL. Efficacy of fingolimod in patients with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis. Current medical research and opinion. 2015;31(9):1687-91 (53)
	keines	Modul 4A der Nutzenbewertung von Fingolimod (Gilenya®) (83)
	Bergvall 2014 ^a	Bergvall N, Sfikas N, Chin P, Tomic D, Rosenstiel P, Kappos L. Efficacy of fingolimod in pre-treated patients with disease activity: Pooled analyses of freedoms and freedoms ii. Neurology [Internet]. 2014; 82(10 suppl. 1) (82)

Studie	Im Dossier verwendetes Kürzel	Referenzen
<p>a: Herangezogen für einen deskriptiven Vergleich, flankierend zum bestehenden adjustierten Vergleich nach Bucher zur Bestimmung des Zusatznutzens.</p> <p>b: Aufgrund mangelhafter Berichterstattung nicht herangezogen zur Bestimmung des Zusatznutzens; aufgeführt da im Rahmen der systematischen Recherche identifiziert.</p>		

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. 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.
13. 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.
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. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2017-B-053 Cladribin. 2017.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. The Cochrane Collaboration. The Cochrane highly sensitive search strategies for identifying randomized trials in PubMed: Sensitivity-maximizing version 2008 2008 [Available from: <http://work.cochrane.org/pubmed>].
21. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Filters to Identify Randomized Controlled Trials and Other Trials - SIGN strategy (updated) 2017 [Available from: <http://www.sign.ac.uk/assets/search-filters-randomised-controlled-trials.docx>].
22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte - Nr. 231. Dimethylfumarat - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2014.
23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG Methodenpapier Version 5.0: Allgemeine Methoden. 2017.
24. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ (Clinical research ed)*. 2010;340:c332.
25. Marks D. Multiple Sklerose - Schweregrad bestimmen. *Physiopraxis*. 2008;09:38-9.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
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. 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.
34. 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.
35. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med.* 2001;33(5):337-43.
36. EuroQoL Group. Self-Reported Population Health: An International Perspective based on EQ-5D: Springer Open; 2014.
37. 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.
38. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Fingolimod – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V 2012.
39. 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.
40. EuroQoL Group. EQ-5D-3L - Population Norms 2017 [updated 2017. Available from: <https://euroqol.org/eq-5d-instruments/eq-5d-3l-about/population-norms/>.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. Kalincik T, Jokubaitis V, Spelman T, Horakova D, Havrdova E, Trojano M, et al. Cladribine versus fingolimod, natalizumab and interferon beta for multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England).* 2017:1352458517728812.
48. Merck Serono S.A. Studienbericht CLARITY. 2010.
49. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol.* 1997;50(6):683-91.

50. Cohen J. Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences. 2 Revised edition ed: Taylor & Francis Inc., 1988.
51. McGrath RE, Meyer GJ. When effect sizes disagree: the case of r and d. Psychol Methods. 2006;11(4):386-401.
52. Sawilowski S. New effect size rules of thumb. Journal of Modern Applied Statistical Methods. 2009;8(2):597-9.
53. Derfuss T, Bergvall NK, Sfikas N, Tomic DL. Efficacy of fingolimod in patients with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis. Current medical research and opinion. 2015;31(9):1687-91.
54. Devonshire V, Havrdova E, Radue EW, O'Connor P, Zhang-Auberson L, Agoropoulou C, et al. Relapse and disability outcomes in patients with multiple sclerosis treated with fingolimod: subgroup analyses of the double-blind, randomised, placebo-controlled FREEDOMS study. Lancet Neurol. 2012;11(5):420-8.
55. 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>]
56. 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.
57. 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.
58. 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>].
59. 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>].
60. 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>].
61. 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 [Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-000381-20/results>].
62. 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>].

63. 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].
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. Merck Serono S.A. Studienbericht CLARITY EXTENSION. 2016.
68. 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.
69. 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.
70. Merck Serono GmbH. Baselinecharakteristika der Patienten mit hochaktiver RRMS aus der CLARITY-Studie. 2017.
71. Jeffrey D, Radue EW, Karlsson G, Zheng H, Rosenstiel P, Kappos L. Efficacy benefits of fingolimod 0.5 mg once daily in patients previously treated with glatiramer acetate: Pooled analysis of the phase 3, placebo-controlled freedoms and freedoms ii studies in relapsing multiple sclerosis. *Neurology [Internet].* 2014;82(10 suppl. 1).
72. Kappos L, Radue EW, Karlsson G, Zheng H, Rosenstiel PV, Jeffery D. Efficacy benefits of fingolimod 0.5 mg once daily in patients previously treated with glatiramer acetate: Pooled analysis of phase 3 FREEDOMS and FREEDOMS II studies. *Journal of Neurology.* 2014;261:S95.
73. ClinicalTrials.gov. Efficacy and Safety of Fingolimod in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (FREEDOMS) NCT00289978 2012 [updated 2012. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00289978>].
74. EU Clinical Trials Register. A 24-month, double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled, parallel-group study comparing efficacy and safety of FTY720 1.25 mg and 0.5 mg administered orally once daily versus placebo. EUCTR2005-000365-19 2005 [Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2005-000365-19>].
75. ICTRP WHO. A 24-month, double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled, parallel-group study comparing efficacy and safety of FTY720 1.25 mg and 0.5 mg administered orally once daily versus placebo in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis - D2301 (FREEDOM) EUCTR2005-000365-19 2005 [Available

- from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-000365-19-SE>.
76. Novartis Pharma Services AG. A 24-month, double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled, parallel-group study comparing efficacy and safety of FTY720 1.25 mg and 0.5 mg administered orally once daily versus placebo in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. 2005-000365-19. 2005.
 77. ClinicalTrials.gov. Efficacy and Safety of Fingolimod (FTY720) in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (FREEDOMS II). NCT00355134 2012 [updated 2012. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00355134>.
 78. EU Clinical Trials Register. A 24-month double-blind, randomized, multicenter, placebocontrolled, parallel-group study comparing the efficacy and safety of 0.5 mg and 1.25 mg fingolimod (FTY720) administered orally once daily. 2008 [Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=+2008-002096-27+>.
 79. 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.
 80. Radue EW, O'Connor P, Polman CH, Hohlfeld R, Calabresi P, Selmaj K, et al. Impact of fingolimod therapy on magnetic resonance imaging outcomes in patients with multiple sclerosis. Archives of neurology. 2012;69(10):1259-69.
 81. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2010;362(5):387-401.
 82. Bergvall N SN, Chin P, Tomic D, Von Rosenstiel P, Kappos L. Efficacy of fingolimod in pre-treated patients with disease activity: Pooled analyses of freedoms and freedoms ii. Neurology Conference: 66th American Academy of Neurology Annual Meeting, AAN2014.
 83. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Fingolimod (Gilenya®) Modul 4A 2015.
 84. Calabresi PA, Radue EW, Goodin D, Jeffery D, Rammohan KW, Reder AT, et al. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Neurol. 2014;13(6):545-56.
 85. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Gilenya®. Stand der Information: Mai 2017. 2017.
 86. ClinicalTrials.gov. Long-term Safety and Tolerability of 0.5 mg Fingolimod in Patients With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. NCT01201356 2016 [updated 2012. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01201356>.
 87. Flachenecker P, Stuke K, Elias W, Freidel M, Haas J, Pitschnau-Michel D, et al. Multiple sclerosis registry in Germany: results of the extension phase 2005/2006. Deutsches Arzteblatt international. 2008;105(7):113-9.
 88. Khil L FP, Zettl UK, Elias W, Freidel M, Haas J, et al. Update on the German MS Register - Immunotherapy and drug discontinuation. German Multiple Sclerosis Society NA, Hannover, Germany; 2009.
 89. Merck Serono GmbH. Post hoc-Analysen der Schubraten für Patienten mit hochaktiver RRMS aus der CLARITY- und CLARITY-Extension-Studie. 2017.

90. Merck Serono GmbH. Post hoc-Analysen der Behinderungsprogression für Patienten mit hochaktiver RRMS aus der CLARITY- und CLARITY-Extension-Studie. 2017.
91. Merck Serono GmbH. Post hoc-Analysen der Magnetresonanztomographie für Patienten mit hochaktiver RRMS aus der CLARITY- und CLARITY-Extension-Studie. 2017.
92. Merck Serono S.A. Studienprotokoll CLARITY. 2008.
93. Merck Serono S.A. Studienprotokoll CLARITY Extension. 2011.

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 (18, 19)

#	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 (18)

#	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 RCT für indirekte Vergleiche: 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 (18, 19)	
#	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 (18)	
#	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 RCT für indirekte Vergleiche: Alemtuzumab vs. Placebo

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Pubmed (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/)	
Datum der Suche	18.09.2017	
Zeitsegment	keine Einschränkung	
Suchfilter	The Cochrane highly sensitive search strategies for identifying randomized trials in PubMed; Sensitivity-maximizing version (2008 revision)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	"Multiple Sclerosis"[Mesh]	50.731
#2	"multiple sclerosis"[tiab]	63.095
#3	#1 or #2	70.151
#4	rrms[tiab]	2.482
#5	relaps*[tiab]	151.676
#6	#3 and #5	11.548
#7	#4 or #6	11.997
#8	((randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR (randomized[tiab]) OR (placebo[tiab]) OR (drug therapy[sh]) OR (randomly[tiab]) OR (trial[tiab]) OR (groups[tiab])) NOT (animals[mh] NOT humans[mh])	3.542.939
#9	#7 and #8	5.239
#10	"alemtuzumab" [Supplementary Concept]	1.660
#11	alemtuzumab[tiab] or MabCambath[tiab] or Campath 1H[tiab] or Campath-1H[tiab] or monoclonal antibody Campath-1H[tiab] or Campath 1M[tiab] or Campath-1M[tiab] or Campath[tiab] or Campath [tiab] or [tiab] or Campath-1-G[tiab] or Campath-[tiab]	2.671
#12	#10 or #11	2.956
#13	#9 and #12	155

Datenbankname	The Cochrane Library	
Suchoberfläche	The Cochrane Library	
Datum der Suche	19.09.2017	
Zeitsegment	keine Einschränkung	
Suchfilter	kein Suchfilter verwendet. - Es wurden alle Treffer der Kategorie „Trials“ importiert	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] explode all trees	2.366
#2	multiple sclerosis:ti,ab	6.013
#3	#1 or #2	6.193
#4	rrms:ti,ab	923
#5	relaps*:ti,ab	22.480
#6	#3 and #5	2.601
#7	#4 or #6	2.710
#8	alemtuzumab:ti,ab or MabCambath:ti,ab or Campath 1H:ti,ab or Campath-1H:ti,ab or "monoclonal antibody Campath-1H":ti,ab or Campath 1M:ti,ab or Campath-1M:ti,ab or Campath:ti,ab or Campath-1-G:ti,ab or Campath-:ti,ab	402
#9	#7 and #8	121
	Kategorie "Trials"	113

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid SP	
Datum der Suche	18.09.2017	
Zeitsegment	keine Einschränkung	
Suchfilter	Erweiterter SIGN Search filter for randomised controlled trials: EMBASE (http://www.sign.ac.uk/methodology/filters.html#random)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	exp multiple sclerosis/	107.859
#2	rrms.ti,ab.	6.346
#3	relaps*.ti,ab.	238.343
#4	1 and 3	21.311
#5	2 or 4	22.406
#6	Clinical Trial/	1.051.941
#7	Randomized Controlled Trial/	486.141
#8	controlled clinical trial/	483.530
#9	multicenter study/	167.708
#10	Phase 3 clinical trial/	31.762

#11	Phase 4 clinical trial/	2.818
#12	Phase 2 clinical trial/	66.902
#13	exp RANDOMIZATION/	85.573
#14	Double Blind Procedure/	142.232
#15	Crossover Procedure/	55.780
#16	PLACEBO/	334.892
#17	randomi?ed controlled trial\$.tw.	157.345
#18	rct.tw.	23.657
#19	(random\$ adj2 allocat\$).tw.	33.812
#20	double blind\$.tw.	178.932
#21	((treble or triple) adj blind\$).tw.	702
#22	placebo\$.tw.	255.364
#23	Prospective Study/	405.475
#24	or/6-23	1.943.675
#25	Case Study/	96.920
#26	case report.tw.	336.220
#27	abstract report/ or letter/	1.024.293
#28	Conference proceeding.pt.	0
#29	Conference abstract.pt.	2.691.945
#30	Editorial.pt.	546.921
#31	Letter.pt.	991.559
#32	Note.pt.	688.779
#33	or/25-32	5.322.035
#34	24 not 33	1.506.559
#35	5 and 34	3.182
#36	exp alemtuzumab/	13.422
#37	(alemtuzumab or MabCambath or Campath 1H or Campath-1H or "monoclonal antibody Campath-1H" or Campath 1M or Campath-1M or Campath or Campath-1-G or Campath-).ti,ab.	5.702
#38	36 or 37	13.814
#39	35 and 38	220
Mit Conference Abstracts		
#40	25 or 26 or 27 or 28 or 30 or 31 or 32	2.714.705
#41	24 not 40	1.798.271
#42	5 and 41	5.921
#43	42 and 38	398

Suche nach RCT für indirekte Vergleiche: Fingolimod vs. Placebo

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Pubmed (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/)	
Datum der Suche	19.09.2017	
Zeitsegment	keine Einschränkung	
Suchfilter	The Cochrane highly sensitive search strategies for identifying randomized trials in PubMed; Sensitivity-maximizing version (2008 revision)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	"Multiple Sclerosis"[Mesh]	50.737
#2	"multiple sclerosis"[tiab]	63.113
#3	#1 or #2	70.169
#4	rrms[tiab]	2.482
#5	relaps*[tiab]	151.709
#6	#3 and #5	11.549
#7	#4 or #6	11.998
#8	((randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR (randomized[tiab]) OR (placebo[tiab]) OR (drug therapy[sh]) OR (randomly[tiab]) OR (trial[tiab]) OR (groups[tiab])) NOT (animals[mh]) NOT humans[mh])	3.543.557
#9	#7 and #8	5.239
#10	"Fingolimod Hydrochloride"[Mesh]	1.630
#11	Hydrochloride, Fingolimod[tiab] or 2-Amino-2-(2-(4-octylphenyl)ethyl)-1,3-propanediol hydrochloride[tiab] or FTY-720[tiab] or FTY 720[tiab] or FTY720[tiab] or Gilenya[tiab] or Gilenia[tiab] or Fingolimod[tiab]	2.340
#12	#10 or #11	2.526
#13	#9 and #12	439
CAVE! Der Export der Treffer über die Pubmed-Website lieferte 440 Einträge statt 439. Im Rahmen der Selektion wurden alle von Pubmed exportierten Treffer berücksichtigt und bewertet.		

Datenbankname	The Cochrane Library	
Suchoberfläche	The Cochrane Library	
Datum der Suche	19.09.2017	
Zeitsegment	keine Einschränkung	
Suchfilter	kein Suchfilter verwendet. - Es wurden alle Treffer der Kategorie „Trials“ importiert	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] explode all trees	2.366
#2	multiple sclerosis:ti,ab	6.013
#3	#1 or #2	6.193
#4	rrms:ti,ab	923
#5	relaps*:ti,ab	22.480
#6	#3 and #5	2.601
#7	#4 or #6	2.710
#8	MeSH descriptor: [Fingolimod Hydrochloride] explode all trees	82
#9	Hydrochloride, Fingolimod:ti,ab or 2-Amino-2- (2- (4-octylphenyl) ethyl) -1,3-propanediol hydrochloride:ti,ab or FTY-720:ti,ab or FTY 720:ti,ab or FTY720:ti,ab or Gilenya:ti,ab or Gilenia:ti,ab or Fingolimod:ti,ab	377
#10	#8 or #9	378
#11	#7 and #10	259
	Kategorie "Trials"	239

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid SP	
Datum der Suche	19.09.2017	
Zeitsegment	keine Einschränkung	
Suchfilter	Erweiterter SIGN Search filter for randomised controlled trials: EMBASE (http://www.sign.ac.uk/methodology/filters.html#random)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	exp multiple sclerosis/	107.482
#2	rrms.ti,ab.	6.781
#3	relaps*.ti,ab.	248.026
#4	1 and 3	22.110
#5	2 or 4	23.284
#6	Clinical Trial/	953.278
#7	Randomized Controlled Trial/	472.907
#8	controlled clinical trial/	449.115
#9	multicenter study/	165.718
#10	Phase 3 clinical trial/	30.097
#11	Phase 4 clinical trial/	2.718
#12	Phase 2 clinical trial/	62.614
#13	exp RANDOMIZATION/	75.669
#14	Double Blind Procedure/	143.207
#15	Crossover Procedure/	53.407
#16	PLACEBO/	314.067
#17	randomi?ed controlled trial\$.tw.	167.661
#18	rct.tw.	25.753
#19	(random\$ adj2 allocat\$).tw.	35.106
#20	double blind\$.tw.	182.899
#21	((treble or triple) adj blind\$).tw.	739
#22	placebo\$.tw.	262.252
#23	Prospective Study/	402.754
#24	or/6-23	1.898.502
#25	Case Study/	49.948
#26	case report.tw.	349.212
#27	abstract report/ or letter/	1.034.578
#28	Conference proceeding.pt.	0
#29	Conference abstract.pt.	2.691.945

#30	Editorial.pt.	547.024
#31	Letter.pt.	991.741
#32	Note.pt.	688.913
#33	or/25-32	5.322.609
#34	24 not 33	1.506.915
#35	5 and 34	3.182
#36	exp fingolimod/	7.061
#37	(Hydrochloride, Fingolimod or "2-Amino-2- (2- (4-octylphenyl) ethyl) -1,3-propanediol hydrochloride" or "FTY-720" or "FTY 720" or FTY720 or Gilenya or Gilenia or Fingolimod).ti,ab.	4.577
#38	36 or 37	7.302
#39	35 and 38	443
Mit Conference Abstracts		
#40	25 or 26 or 27 or 28 or 30 or 31 or 32	2.714.705
#41	24 not 40	1.798.271
#42	5 and 41	5.921
#43	42 and 38	893

Suche nach RCT für indirekte Vergleiche: Natalizumab vs. Placebo

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Pubmed (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/)	
Datum der Suche	21.09.2017	
Zeitsegment	keine Einschränkung	
Suchfilter	The Cochrane highly sensitive search strategies for identifying randomized trials in PubMed; Sensitivity-maximizing version (2008 revision)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	"Multiple Sclerosis"[Mesh]	50.745
#2	"multiple sclerosis"[tiab]	63.141
#3	#1 or #2	70.198
#4	rrms[tiab]	2.483
#5	relaps*[tiab]	151.772
#6	#3 and #5	11.552
#7	#4 or #6	12.001
#8	((randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR (randomized[tiab]) OR (placebo[tiab]) OR (drug therapy[sh]) OR (randomly[tiab]) OR (trial[tiab]) OR (groups[tiab])) NOT (animals[mh]) NOT humans[mh])	3.545.125
#9	#7 and #8	5.243
#10	Natalizumab[Mesh]	1.215
#11	Natalizumab[tiab] or Tysabri[tiab] or Antegren[tiab]	1.867
#12	#10 or #11	2.070
#13	#9 and #12	601
CAVE! Der Export der Treffer über die Pubmed-Website lieferte 609 Einträge statt 601. Im Rahmen der Selektion wurden alle von Pubmed exportierten Treffer berücksichtigt und bewertet.		

Datenbankname	The Cochrane Library	
Suchoberfläche	The Cochrane Library	
Datum der Suche	21.09.2017	
Zeitsegment	keine Einschränkung	
Suchfilter	kein Suchfilter verwendet. - Es wurden alle Treffer der Kategorie „Trials“ importiert	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] explode all trees	2.366
#2	multiple sclerosis:ti,ab	6.013
#3	#1 or #2	6.193
#4	rrms:ti,ab	923
#5	relaps*:ti,ab	22.481
#6	#3 and #5	2.601
#7	#4 or #6	2.710
#8	MeSH descriptor: [Natalizumab] explode all trees	58
#9	Natalizumab:ti,ab or Tysabri:ti,ab or Antegren:ti,ab	278
#10	#8 or #9	278
#11	#7 and #10	168
	Kategorie "Trials"	148

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid SP	
Datum der Suche	21.09.2017	
Zeitsegment	keine Einschränkung	
Suchfilter	Erweiterter SIGN Search filter for randomised controlled trials: EMBASE (http://www.sign.ac.uk)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	exp multiple sclerosis/	107.537
#2	rrms.ti,ab.	6.784
#3	relaps*.ti,ab.	248.179
#4	1 and 3	22.128
#5	2 or 4	23.303
#6	Clinical Trial/	953.518
#7	Randomized Controlled Trial/	473.269
#8	controlled clinical trial/	449.217
#9	multicenter study/	165.896
#10	Phase 3 clinical trial/	30.148
#11	Phase 4 clinical trial/	2.720
#12	Phase 2 clinical trial/	62.658
#13	exp RANDOMIZATION/	75.688
#14	Double Blind Procedure/	143.318
#15	Crossover Procedure/	53.429
#16	PLACEBO/	314.209
#17	randomi?ed controlled trial\$.tw.	167.823
#18	rct.tw.	25.773
#19	(random\$ adj2 allocat\$).tw.	35.132
#20	double blind\$.tw.	183.015
#21	((treble or triple) adj blind\$).tw.	740
#22	placebo\$.tw.	262.384
#23	Prospective Study/	403.154
#24	or/6-23	1.899.688
#25	Case Study/	49.996
#26	case report.tw.	349.404
#27	abstract report/ or letter/	1.034.928
#28	Conference proceeding.pt.	0
#29	Conference abstract.pt.	2.694.712
#30	Editorial.pt.	547.286

#31	Letter.pt.	992.100
#32	Note.pt.	689.227
#33	or/25-32	5.326.525
#34	24 not 33	1.507.787
#35	5 and 34	3.190
#36	exp natalizumab/	8.158
#37	(Natalizumab or Tysabri or Antegren).ti,ab.	4.219
#38	36 or 37	8.337
#39	35 and 38	609
Mit Conference Abstracts		
#40	25 or 26 or 27 or 28 or 30 or 31 or 32	2.714.705
#41	24 not 40	1.798.271
#42	5 and 41	5.921
#43	42 and 38	968

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 RCT für indirekte Vergleiche: 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 RCT für indirekte Vergleiche: Alemtuzumab vs. Placebo

Tabelle 4-100: Suche nach Registereinträgen zu placebo-kontrollierten Studien mit Alemtuzumab für den indirekten Vergleich

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	27.09.2017
Suchstrategie	Conditions: Multiple Sclerosis Interventions: Alemtuzumab OR CAMPATH OR MABCAMBATH
Treffer	22
Studienregister	ICTRP Search Portal der WHO
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	02.10.2017
Suchstrategie	Basissuche alemtuzumab AND multiple sclerosis OR CAMPATH AND multiple sclerosis OR MABCAMPATH AND multiple sclerosis OR 216503-57-0 AND multiple sclerosis OR GZ402673 AND multiple sclerosis
Treffer	81 records for 30 trials
Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	28.09.2017
Suchstrategie	"multiple sclerosis" AND (alemtuzumab OR CAMPATH* OR MABCAMBATH* OR MABCAMPATH*)
Treffer	12
Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	28.09.2017
Suchstrategie	(((((ASUINN="alemtuzumab"? OR ASUSUPPCODE="alemtuzumab"? OR ASUODESCNAME="alemtuzumab"?) OR ASUCASNR="216503-57-0"?) OR (MEDPROD:MPCODE="*CAMPATH"*? OR MEDPROD:MPNAME="*CAMPATH"*? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRAN="*CAMPATH"*?)) OR (TI="*CAMPATH"*? OR CTILAY="*CAMPATH"*? OR CTABBRTI="*CAMPATH"*?)) OR (MEDPROD:MPCODE="*CAMBATH"*? OR MEDPROD:MPNAME="*CAMBATH"*? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRAN="*CAMBATH"*?)) OR (TI="*CAMBATH"*? OR CTILAY="*CAMBATH"*? OR CTABBRTI="*CAMBATH"*?)

Treffer	12
----------------	-----------

Suche nach RCT für indirekte Vergleiche: Fingolimod vs. Placebo

Tabelle 4-101: Suche nach Registereinträgen zu placebo-kontrollierten Studien mit Fingolimod für den indirekten Vergleich

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	27.09.2017
Suchstrategie	Conditions: Multiple Sclerosis Intervention: Fingolimod OR FTY 720 OR Gilenya OR Gilenia
Treffer	71
Studienregister	ICTRP Search Portal der WHO
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	02.10.2017
Suchstrategie	Basissuche Fingolimod AND multiple sclerosis OR FTY-720 AND multiple sclerosis OR FTY 720 AND multiple sclerosis OR FTY720 AND multiple sclerosis OR Gilenya AND multiple sclerosis OR Gilenia AND multiple sclerosis OR 162359-56-0 AND multiple sclerosis
Treffer	235 records for 93 trials
Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	28.09.2017
Suchstrategie	"multiple sclerosis" AND (Fingolimod OR FTY 720 OR Gilenya OR Gilenia)
Treffer	38
Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	28.09.2017
Suchstrategie	(((((ASUINN="Fingolimod"? OR ASUSUPPCODE="Fingolimod"? OR ASUODESCNAME="Fingolimod"?)) OR (ASUINN="FTY"?720"? OR ASUSUPPCODE="FTY"?720"? OR ASUODESCNAME="FTY"?720"?)) OR ASUCASNR="162359-55-9"? OR ASUCASNR="162359-56-0"?)) OR (MEDPROD:MPCODE="Gilenya"? OR MEDPROD:MPNAME="Gilenya"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM="Gilenya"?)) OR (MEDPROD:MPCODE="Gilenia"? OR MEDPROD:MPNAME="Gilenia"?)

	OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM="Gilenia"?)) OR (TI=Fingolimod? OR CTTILAY=Fingolimod? OR CTABBRTI=Fingolimod?)) OR (TI=FTY?720? OR CTTILAY=FTY?720? OR CTABBRTI=FTY?720?)) OR (TI=Gilenya? OR CTTILAY=Gilenya? OR CTABBRTI=Gilenya?)
Treffer	25

Suche nach RCT für indirekte Vergleiche: Natalizumab vs. Placebo

Tabelle 4-102: Suche nach Registereinträgen zu placebo-kontrollierten Studien mit Natalizumab für den indirekten Vergleich

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	27.09.2017
Suchstrategie	Conditions: Multiple Sclerosis
	Interventions: Natalizumab OR TYSABRI OR Antegren OR AN 100226 OR AN100226 OR AN-100226
Treffer	83
Studienregister	ICTRP Search Portal der WHO
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	02.10.2017
Suchstrategie	Basissuche Natalizumab AND multiple sclerosis OR TYSABRI AND multiple sclerosis OR Antegren AND multiple sclerosis OR AN 100226 AND multiple sclerosis OR AN100226 AND multiple sclerosis OR AN-100226 AND multiple sclerosis OR 189261-10-7 AND multiple sclerosis
Treffer	168 records for 93 trials
Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	28.09.2017
Suchstrategie	"multiple sclerosis" AND (Natalizumab OR TYSABRI* OR Antegren* OR AN 100226 OR AN100226 OR AN-100226)
Treffer	39
Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	28.09.2017

Suchstrategie	"((((ASUINN=""Natalizumab""? OR ASUSUPPCODE=""Natalizumab""? OR ASUODESCNAME=""Natalizumab""?) OR ASUCASNR=""189261-10- 7""?) OR (MEDPROD:MPCODE=""TYSABRI""? OR MEDPROD:MPNAME=""TYSABRI""? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=""TYSABRI""?)) OR FT=TYSABRI?) OR (MEDPROD:MPCODE=""Antegren""? OR MEDPROD:MPNAME=""Antegren""? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=""Antegren""?)) OR FT=Antegren?"
Treffer	11

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, Viglietta 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, Viglietta 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

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, Solski 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

22	Cook S, Vermersch P, Comi G, Giovannoni G, Rammohan K, Rieckmann P, Sorensen PS, Chang P, Hamlett A, Musch B, Vigiotta 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
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. Multiple Sclerosis. 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

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Suche nach RCT für indirekte Vergleiche: 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
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	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
6	Grieb P, Ryba M, Stelmasiak Z, Nowicki J, Solski J, Jakubowska B. Cladribine treatment of multiple sclerosis. <i>Lancet (London, England)</i> . 1994;344(8921):538.	anderer Publikationstyp
7	Hughes J. ACP Journal Club. Oral cladribine was more effective than placebo for relapsing-remitting multiple sclerosis. <i>Annals of internal medicine</i> . 2010;152(10):JC5-JC8.	anderer Publikationstyp
8	Kumpfel T, Havla J, Hohlfeld R. [Progress of therapy in patients with multiple sclerosis]. <i>MMW Fortschritte der Medizin</i> . 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. <i>Neuropsychiatric disease and treatment</i> . 2010;6:619-625.	anderer Publikationstyp
EMBASE		
10	Anonymous. Cladribine: Limited evaluation in multiple sclerosis. <i>Prescrire International</i> . 2011;20(118):175.	anderer Publikationstyp
11	Baumhackl U, Ladurner G. Multiple sclerosis consensus conference, January 17, 1997, Vienna. <i>Neuropsychiatrie</i> . 1997;11(3):101-13.	anderer Publikationstyp
12	Belden H. MS: Promising therapies take new approaches. <i>Drug Topics</i> . 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 relapsingremitting multiple sclerosis in the double-blind, placebocontrolled, 96-week CLARITY study. <i>Multiple Sclerosis</i> . 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. <i>Journal of the Neurological Sciences</i> . 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. <i>European Journal of Neurology</i> . 2010;17:485.	anderer Publikationstyp
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 <i>Multiple Sclerosis</i> . 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. <i>Multiple Sclerosis</i> . 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,	anderer Publikationstyp

	phase III, double-blind, placebo-controlled CLARITY study. Journal of the Neurological Sciences. 2009;285:S206.	
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
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. Multiple Sclerosis. 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. Multiple Sclerosis. 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. Multiple Sclerosis. 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
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.		

Suche nach RCT für indirekte Vergleiche: Alemtuzumab vs. Placebo

Tabelle 4-103: Liste der Ausschlussgründe der im Volltext gesichteten placebo-kontrollierten Studien mit Alemtuzumab

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
1.	Diaz RA, Doss S, Burke MJ, George E, Adler AI. Alemtuzumab for relapsing-remitting multiple sclerosis. <i>The Lancet Neurology</i> . 2014;13(9):869-70.	A5
2.	Fogarty E, Schmitz S, Tubridy N, Walsh C, Barry M. Comparative efficacy of disease-modifying therapies for patients with relapsing remitting multiple sclerosis: Systematic review and network meta-analysis. <i>Multiple sclerosis and related disorders</i> . 2016;9:23-30.	A1

Suche nach RCT für indirekte Vergleiche: Fingolimod vs. Placebo

Tabelle 4-104: Liste der Ausschlussgründe der im Volltext gesichteten placebo-kontrollierten Studien mit Fingolimod

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
1.	Boster et al. Short and long-term predictors of relapses or disability worsening in patients with multiple sclerosis in the phase 3 FREEDOMS and FREEDOMS II studies. <i>Multiple sclerosis. Conference: 2017 americas committee for treatment and research in multiple sclerosis forum, ACTRIMS 2017. United states</i> . 2017. Vol 23 (.). 83.	A1
2.	De Stefano et al. Effect of Fingolimod on Brain Volume Loss in Patients with Multiple Sclerosis. <i>CNS Drugs</i> . 2017. Vol 31 (4). 289-305.	A1

3.	De Stefano et al. Effect of fingolimod on diffuse brain tissue damage in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. <i>Multiple Sclerosis and Related Disorders</i> . 2016. Vol 7 (). 98-101.	A1
4.	Fazekas et al. How does fingolimod (gilenya) fit in the treatment algorithm for highly active relapsing-remitting multiple sclerosis?. <i>Frontiers in Neurology</i> . 2013. Vol 4 MAY (no pagination) (10).	A1
5.	Ferraro et al. Frequent early multiple sclerosis relapses during treatment with fingolimod: a paradoxical effect?. <i>Mult Scler</i> . 2013. Vol 19 (11). 1550.	A1
6.	Fogarty et al. Comparative efficacy of disease-modifying therapies for patients with relapsing remitting multiple sclerosis: Systematic review and network meta-analysis. <i>Multiple Sclerosis and Related Disorders</i> . 2016. Vol 9 (). 23-30.	A1
7.	Hadjigeorgiou et al. A network meta-analysis of randomized controlled trials for comparing the effectiveness and safety profile of treatments with marketing authorization for relapsing multiple sclerosis. <i>Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics</i> . 2013. Vol 38 (6). 433-439.	A1
8.	Huisman et al. Systematic literature review and network meta-analysis in highly active relapsing-remitting multiple sclerosis and rapidly evolving severe multiple sclerosis. <i>BMJ Open</i> . 2017. Vol 7 (3). e013430.	A1
9.	Jeffery et al. The relationship between the rate of brain volume loss during first 24 months and disability progression over 24 and 48 months in relapsing MS. <i>J Neurol</i> . 2016. Vol 263 (2). 299-305.	A1
10.	Kappos et al. Fingolimod in relapsing multiple sclerosis: An integrated analysis of safety findings. <i>Multiple Sclerosis and Related Disorders</i> . 2014. Vol 3 (4). 494-504.	A1
11.	Nixon et al. No Evidence of Disease Activity: Indirect Comparisons of Oral Therapies for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. <i>Advances in Therapy</i> . 2014. Vol 31 (11). 1134-1154.	A1
12.	Reder et al. Long-term effect of fingolimod on disability: a categorical trend analysis over 8 years. <i>European journal of neurology</i> . Conference: 2nd congress of the european academy of neurology. Copenhagen denmark. Conference start: 20160528. Conference end: 20160531. Conference publication: (var.pagings). 2016. Vol 23 (). 69-70.	A1
13.	Roskell et al. Annualized relapse rate of first-line treatments for multiple sclerosis: a meta-analysis, including indirect comparisons versus fingolimod. <i>Curr Med Res Opin</i> . 2012. Vol 28 (5). 767-80.	A1
14.	Sormani et al. Fingolimod effect on brain volume loss independently contributes to its effect on disability. <i>Mult Scler</i> . 2015. Vol 21 (7). 916-24.	A1
15.	Stefano et al. Proportion of multiple sclerosis patients with brain volume loss comparable to healthy adults in the phase 3, placebo-controlled fingolimod studies, FREEDOMS and FREEDOMS II. <i>Journal of neurology</i> . 2014. Vol 261 (). S18-s19.	A1
16.	Stefano et al. Proportion of multiple sclerosis patients with brain volume loss comparable to healthy adults in the phase 3, placebocontrolled fingolimod studies, FREEDOMS and FREEDOMS II. <i>European journal of neurology</i> . 2014. Vol 21 (). 24.	A1
17.	Tsivgoulis et al. The Effect of Disease Modifying Therapies on Disease Progression in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>PLoS ONE</i> . 2015. Vol 10 (12) (no pagination) (e0144538).	A1

Suche nach RCT für indirekte Vergleiche: Natalizumab vs. Placebo

Tabelle 4-105: Liste der Ausschlussgründe der im Volltext gesichteten placebo-kontrollierten Studien mit Natalizumab

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
1.	Dong et al. Natalizumab decreases progression of disability in RRMS patients as measured by the composite EDSSPlus in AFFIRM. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England). 2014. Vol 20 (1 suppl. 1). 118.	A1
2.	Giovannoni et al. Natalizumab reduces total disability burden relative to placebo in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis regardless of the occurrence of relapses or confirmed disability progression or improvement over 2 years in the AFFIRM study. Neurology. 2015. Vol 84 (). .	A1
3.	Havrdova et al. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. Lancet Neurol. 2009. Vol 8 (3). 254-60.	A1
4.	Hutchinson et al. The efficacy of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis: subgroup analyses of AFFIRM and SENTINEL. J Neurol. 2009. Vol 256 (3). 405-15.	A1
5.	Kandadi Muralidharan et al. Relationship of natalizumab exposure and MRI response in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS). Multiple Sclerosis. Conference: 32nd Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis,ECTRIMS 2016. United Kingdom. Conference Start: 20160914. Conference End: 20160917. 2016. Vol 22 (). 811.	A5
6.	Kappos et al. Clinical effects of natalizumab on multiple sclerosis appear early in treatment course. Journal of Neurology. 2013. Vol 260 (5). 1388-1395.	A1
7.	Kaufman et al. Effects of a 24-week natalizumab treatment interruption on clinical and radiologic parameters of multiple sclerosis disease activity: The RESTORE study. Journal of neurology. 2012. Vol 259 (1 suppl. 1). S38.	A4
8.	Lublin et al. Natalizumab reduces relapse clinical severity and improves relapse recovery in MS. Multiple Sclerosis and Related Disorders. 2014. Vol 3 (6). 705-711.	A1
9.	Miller et al. MRI outcomes in a placebo-controlled trial of natalizumab in relapsing MS. Neurology. 2007. Vol 68 (17). 1390-401.	A1
10.	O'Connor et al. Multiple sclerosis patients with no evidence of disease activity in the 2-year affirm study have better outcomes with long-term natalizumab treatment than patients who had evidence of disease activity in affirm. Neurology. 2015. Vol 84 (). .	A1
11.	Oturai et al. Efficacy of natalizumab in multiple sclerosis patients with high disease activity: a Danish nationwide study. Eur J Neurol. 2009. Vol 16 (3). 420-3.	A1
12.	Polman et al. Relationship between timed 25-foot walk walking speed and health-related quality of life in affirm and SENTINEL. Neurology. 2012. Vol 78 (1 Meeting Abstract). .	A1
13.	Polman et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2006. Vol 354 (9). 899-910.	A1
14.	Pucci et al. Natalizumab for relapsing remitting multiple sclerosis. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2009. Vol (1) (no pagination) (CD007621). .	A1
15.	Rudick et al. Health-related quality of life in multiple sclerosis: effects of natalizumab. Annals of neurology. 2007. Vol 62 (4). 335-346.	A1
16.	Saida et al. Natalizumab for Achieving Relapse-Free, T1 Gadolinium-Enhancing-Lesion-Free, and T2 Lesion-Free Status in Japanese Multiple Sclerosis Patients: A Phase 2 Trial Subanalysis. Neurology and Therapy. 2017. Vol 6 (1). 153-159.	A1
17.	Saida et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of natalizumab in Japanese multiple sclerosis patients: A double-blind, randomized controlled trial and open-label pharmacokinetic study. Mult Scler Relat Disord. 2017. Vol 11 (). 25-31.	A1
18.	Scott et al. Relationship between sustained disability progression and functional system scores in relapsing-remitting multiple sclerosis: analysis of placebo data from four randomized clinical trials. Neuroepidemiology. 2015. Vol 44 (1). 16-23.	A1

19.	Soon et al. A study of subtle blood brain barrier disruption in a placebo-controlled trial of natalizumab in relapsing remitting multiple sclerosis. J Neurol. 2007. Vol 254 (3). 306-14.	A1
20.	Weinstock-Guttman et al. Additional efficacy endpoints from pivotal natalizumab trials in relapsing-remitting MS. J Neurol. 2012. Vol 259 (5). 898-905.	A4

Tabelle 4-106: Definition der Ausschlusskriterien für die bibliografische Recherche

Kürzel	Beschreibung
A1	Patientenpopulation nicht erfüllt
A2	Intervention nicht erfüllt
A3	Vergleichstherapie nicht erfüllt
A4	Endpunkte nicht erfüllt
A5	Studientypen nicht erfüllt
A6	Studiendauer nicht erfüllt
A7	Publikationstyp trifft nicht zu
A8	Sprache nicht erfüllt
A9	Fehlerhafter Treffer

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

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
35	EMD Serono. 2014 Feb 7. ClinicalTrials.gov: CLARITY Extension Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00641537	Vergleichstherapie ^a
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

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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
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 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
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

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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
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

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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
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

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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
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 CLAG-M) in AML Patients ≥ 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

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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
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

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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
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

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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
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

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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
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

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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
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

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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
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 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
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

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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 Nonmyeloablative... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000088-28	Population
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

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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
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 development. 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

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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
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

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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
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 Debaque 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

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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
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
Pharm Net Bund*		
-	-	-
<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 RCT für indirekte Vergleiche: 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 BLSO-TMEANfMATCMUoCTDRCZUHTAS. 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- α) 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 of acute myeloid leukemia in children and adolescents 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 lymphocytic leukemia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003099-20	Population
185	UNIVERSITÀ 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) carrying BRAF V600E mutation. 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 Disease) (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 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
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 RCT für indirekte Vergleiche: Alemtuzumab vs. Placebo

Tabelle 4-107: Liste der ausgeschlossenen Studienregistereinträge zu placebo-kontrollierten Studien mit Alemtuzumab für den indirekten Vergleich

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
01	clinicaltrials.gov. An Extension Protocol for Multiple Sclerosis Patients Who Participated in Genzyme-Sponsored Studies of Alemtuzumab. NCT00930553 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00930553 . Aufgerufen am: 27.09.2017.	A3
02	clinicaltrials.gov. Comparison of Alemtuzumab and Rebif® Efficacy in Multiple Sclerosis, Study One. NCT00530348 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00530348 . Aufgerufen am: 27.09.2017.	A3
03	clinicaltrials.gov. Comparison of Alemtuzumab and Rebif® Efficacy in Multiple Sclerosis, Study Two. NCT00548405 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00548405 . Aufgerufen am: 27.09.2017.	A3
04	clinicaltrials.gov. A Phase II Study Comparing Low- and High-Dose Alemtuzumab and High-Dose Rebif® in Patients With Early, Active Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. NCT00050778 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00050778 . Aufgerufen am: 27.09.2017.	A3
05	clinicaltrials.gov. The Effect of Alemtuzumab on the Blood-brain-barrier and the Brain's Metabolism in Multiple Sclerosis Patients. NCT03193086 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03193086 . Aufgerufen am: 27.09.2017.	A5
06	clinicaltrials.gov. Alemtuzumab on Surrogate Markers of Disease Activity and Repair Using Advanced MRI Measures in Subjects With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. NCT01395316 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01395316 . Aufgerufen am: 27.09.2017.	A5
07	clinicaltrials.gov. Sequential Natalizumab - Alemtuzumab Therapy in Patients With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. NCT03135249 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03135249 . Aufgerufen am: 27.09.2017.	A5
08	clinicaltrials.gov. Keratinocyte Growth Factor to Prevent Autoimmunity After Alemtuzumab Treatment of Multiple Sclerosis. NCT01712945 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01712945 . Aufgerufen am: 27.09.2017.	A2
09	clinicaltrials.gov. A Study to Characterize Subcutaneous or Intravenous Alemtuzumab in Patients With Progressive Multiple Sclerosis. NCT02583594 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02583594 . Aufgerufen am: 27.09.2017.	A2
10	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. NCT01020370 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01020370 . Aufgerufen am: 27.09.2017.	A5
11	clinicaltrials.gov. Motor Evoked Potentials as a Biomarker in Alemtuzumab Treated Multiple Sclerosis Patients. NCT02623946 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02623946 . Aufgerufen am: 27.09.2017.	A5
12	clinicaltrials.gov. Evaluating Alemtuzumab as a Treatment in Stabilizing Neurocognitive Function In Relapsing Remitting Multiple Sclerosis Patients. NCT01333358 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01333358 . Aufgerufen am: 27.09.2017.	A5

13	clinicaltrials.gov. High Dose Chemo With Stem Cell Transplant as Treatment for Multiple Sclerosis That Failed Prior Treatment. NCT01679041 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01679041 . Aufgerufen am: 27.09.2017.	A3
14	clinicaltrials.gov. Study of Alemtuzumab in Treatment Refractory MS Subjects/Alemtuzumab Naive & Alemtuzumab Experienced Subjects. NCT01624714 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01624714 . Aufgerufen am: 27.09.2017.	A5
15	clinicaltrials.gov. Comparison of Campath and Rebif Treatment on Cognition in Multiple Sclerosis (MS). NCT00914758 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00914758 . Aufgerufen am: 27.09.2017.	A3
16	clinicaltrials.gov. Neurofilaments for NEDA Assessing in MS. NCT03250169 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03250169 . Aufgerufen am: 27.09.2017.	A3
17	clinicaltrials.gov. Phase IIIB-IV Long-Term Follow-up Study for Patients Who Participated in CAMMS03409. NCT02255656 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02255656 . Aufgerufen am: 27.09.2017.	A3
18	clinicaltrials.gov. Management Of The Infusion-Associated Reactions In RRMS Patients Treated With LEMTRADA. NCT02205489 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02205489 . Aufgerufen am: 27.09.2017.	A3
19	clinicaltrials.gov. Safety and Efficacy of an Immunoablative Nonmyeloablative Conditioning Protocol for Autologous Bone Marrow Transplantation (BMT) in Patients With Multiple Sclerosis (MS). NCT02529839 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02529839 . Aufgerufen am: 27.09.2017.	A6
20	clinicaltrials.gov. Advanced MRI Measures of Repair in Alemtuzumab Treated Patients. NCT01307332 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01307332 . Aufgerufen am: 27.09.2017.	A3
21	clinicaltrials.gov. Alemtuzumab in Autoimmune Inflammatory Neurodegeneration: Mechanisms of Action and Neuroprotective Potential. NCT02419378 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02419378 . Aufgerufen am: 27.09.2017.	A3
22	clinicaltrials.gov. COMparison Between All immunoTherapies for Multiple Sclerosis.. NCT03193866 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03193866 . Aufgerufen am: 27.09.2017.	A3
23	ICTRP WHO. Alemtuzumab in Multiple Sclerosis Safety System development. ACTRN12613001027707 [Internet]. Adresse: http://www.anzctr.org.au/ACTRN12613001027707.aspx . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5
24	ICTRP WHO. Cellular immunity after alemtuzumab. DRKS00011205 [Internet]. Adresse: http://www.drks.de/DRKS00011205 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5
25	ICTRP WHO. A pilot study of combination monoclonal antibody treatment in early active relapsing-remitting multiple sclerosis using Campath-1H and its non-binding form, SM3. - SM3. EUCTR2005-002305-23-GB [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002305-23 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A4
26	ICTRP WHO. A Phase 3 Randomized, Rater-Blinded Study Comparing Two Annual Cycles of Intravenous Alemtuzumab to Three-Times Weekly Subcutaneous Interferon Beta-1a (Rebif®) in treatment Naïve Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. - CARE MS-I. EUCTR2007-001161-14-GB [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001161-14 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A1

27	ICTRP WHO. A Phase 3 Randomized, Rater- and Dose-Blinded Study Comparing Two Annual Cycles of Intravenous Low- and High-Dose Alemtuzumab to Three-Times Weekly Subcutaneous Interferon Beta-1a (Rebif®) in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Who Have Relapsed On Therapy - CARE MS-II. EUCTR2007-001162-32-GB [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001162-32 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A3
28	ICTRP WHO. A study of the immune response to vaccination in MS patients treated with alemtuzumab - CAM-VAC. EUCTR2009-011523-31-GB [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011523-31 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A2
29	ICTRP WHO. Preventing patients with multiple sclerosis from developing side effects following treatment with alemtuzumab (Campath-1H).. EUCTR2011-005606-30-GB [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005606-30 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A2
30	ICTRP WHO. Phase IIIB-IV long term follow-up study for patients who participated in CAMMS03409. EUCTR2013-003884-71-BE [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003884-71 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5
31	ICTRP WHO. Does targeting of S1P receptors reduce microglial activation in multiple sclerosis?. EUCTR2013-004626-28-FI [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004626-28 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A2
32	ICTRP WHO. Management of the infusion-associated reactions in RRMS patients treated with Lemtrada. EUCTR2014-000092-62-BE [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000092-62 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5
33	ICTRP WHO. The Effectiveness of an Additional Course of Alemtuzumab in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis Patients After 2 Courses of Alemtuzumab. EUCTR2016-000464-42-DE [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000464-42 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5
34	ICTRP WHO. A Study to Evaluate Efficacy, Safety, and Tolerability of Alemtuzumab in Pediatric Patients with RRMS with Disease Activity on Prior DMT. EUCTR2016-003100-30-ES [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003100-30 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A1
35	ICTRP WHO. A Phase II Study Comparing Low- and High-Dose Alemtuzumab and High-Dose Rebif® in Patients With Early, Active Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. NCT00050778 [Internet]. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00050778 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A3
36	ICTRP WHO. Comparison of Alemtuzumab and Rebif® Efficacy in Multiple Sclerosis, Study One. NCT00530348 [Internet]. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00530348 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A3
37	ICTRP WHO. Comparison of Alemtuzumab and Rebif® Efficacy in Multiple Sclerosis, Study Two. NCT00548405 [Internet]. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00548405 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A3
38	ICTRP WHO. Comparison of Campath and Rebif Treatment on Cognition in Multiple Sclerosis (MS). NCT00914758 [Internet]. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00914758 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5

39	ICTRP WHO. An Extension Protocol for Multiple Sclerosis Patients Who Participated in Genzyme-Sponsored Studies of Alemtuzumab. NCT00930553 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00930553 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A3
40	ICTRP WHO. 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. NCT01020370 [Internet]. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01020370 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5
41	ICTRP WHO. Advanced MRI Measures of Repair in Alemtuzumab Treated Patients. NCT01307332 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01307332 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A2
42	ICTRP WHO. Evaluating Alemtuzumab as a Treatment in Stabilizing Neurocognitive Function In Relapsing Remitting Multiple Sclerosis Patients. NCT01333358 [Internet]. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01333358 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5
43	ICTRP WHO. Alemtuzumab on Surrogate Markers of Disease Activity and Repair Using Advanced MRI Measures in Subjects With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. NCT01395316 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01395316 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5
44	ICTRP WHO. Study of Alemtuzumab in Treatment Refractory MS Subjects/Alemtuzumab Naive & Alemtuzumab Experienced Subjects. NCT01624714 [Internet]. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01624714 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5
45	ICTRP WHO. High Dose Chemo With Stem Cell Transplant as Treatment for Multiple Sclerosis That Failed Prior Treatment. NCT01679041 [Internet]. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01679041 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A3
46	ICTRP WHO. Alemtuzumab in Autoimmune Inflammatory Neurodegeneration: Mechanisms of Action and Neuroprotective Potential. NCT02419378 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02419378 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5
47	ICTRP WHO. Safety and Efficacy of an Immunoablative Nonmyeloablative Conditioning Protocol for Autologous Bone Marrow Transplantation (BMT) in Patients With Multiple Sclerosis (MS). NCT02529839 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02529839 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A2
48	ICTRP WHO. A Study to Characterize Subcutaneous or Intravenous Alemtuzumab in Patients With Progressive Multiple Sclerosis. NCT02583594 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02583594 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A1
49	ICTRP WHO. Motor Evoked Potentials as a Biomarker in Alemtuzumab Treated Multiple Sclerosis Patients. NCT02623946 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02623946 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5
50	ICTRP WHO. Sequential Natalizumab - Alemtuzumab Therapy in Patients With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. NCT03135249 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03135249 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A2
51	ICTRP WHO. The Effect of Alemtuzumab on the Blood-brain-barrier and the Brain's Metabolism in Multiple Sclerosis Patients. NCT03193086 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03193086 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5
52	ICTRP WHO. Neurofilaments for NEDA Assessing in MS. NCT03250169 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03250169 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5

53	EU Clinical Trials Register. A pilot study of combination monoclonal antibody treatment in early active relapsing-remitting multiple sclerosis using Campath-1H and its non-binding form, SM3.. 2005-002305-23 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002305-23 . Aufgerufen am: 28.09.2017.	A3
54	EU Clinical Trials Register. 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.... 2016-003100-30 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003100-30 . Aufgerufen am: 28.09.2017.	A1
55	EU Clinical Trials Register. An Extension Protocol For Multiple Sclerosis Patients Who Participated in Genzyme-Sponsored Studies of Alemtuzumab. 2009-010788-18 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010788-18 . Aufgerufen am: 28.09.2017.	A3
56	EU Clinical Trials Register. A Phase 3 Randomized, Rater-Blinded Study Comparing Two Annual Cycles of Intravenous Alemtuzumab to Three-Times Weekly Subcutaneous Interferon Beta-1a (Rebif®) in treatment Naïve Patients with Rela.... 2007-001161-14 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001161-14 . Aufgerufen am: 28.09.2017.	A3
57	EU Clinical Trials Register. Does targeting of S1P receptors reduce microglial activation in multiple sclerosis?. 2013-004626-28 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004626-28 . Aufgerufen am: 28.09.2017.	A3
58	EU Clinical Trials Register. A long-term follow-up study for Multiple Sclerosis patients who have completed the alemtuzumab Extension Study (CAMMS03409). 2013-003884-71 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003884-71 . Aufgerufen am: 28.09.2017.	A3
59	EU Clinical Trials Register. Single arm study to assess comprehensive infusion guidance for the management of the infusion associated reaction (IARs) in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) patients treated with Lemtr.... 2014-000092-62 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000092-62 . Aufgerufen am: 28.09.2017.	A3
60	EU Clinical Trials Register. A Prospective, Open-label, Interventional Phase IIIb Clinical Trial to Investigate the Effectiveness of an Additional Course of Alemtuzumab in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis Patients After 2016-000464-42 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000464-42 . Aufgerufen am: 28.09.2017.	A3
61	EU Clinical Trials Register. A study of the immune response to vaccination in MS patients treated with alemtuzumab. 2009-011523-31 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011523-31 . Aufgerufen am: 28.09.2017.	A2
62	EU Clinical Trials Register. A Phase 3 Randomized, Rater- and Dose-Blinded Study Comparing Two Annual Cycles of Intravenous Low- and High-Dose Alemtuzumab to Three-Times Weekly Subcutaneous Interferon Beta-1a (Rebif®) in Patie.... 2007-001162-32 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001162-32 . Aufgerufen am: 28.09.2017.	A3
63	EU Clinical Trials Register. Keratinocyte Growth Factor - promoting thymic reconstitution and preventing autoimmunity after alemtuzumab (Campath-1H) treatment of multiple sclerosis. CAM-THY. 2011-005606-30 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005606-30 . Aufgerufen am: 28.09.2017.	A2

64	EU Clinical Trials Register. A Multicenter, Open-Label Study Evaluating the Effectiveness of Oral Tecfidera [®] , (Dimethyl Fumarate) on MS Disease Activity and Patient-Reported Outcomes in Subjects with Relapsing-Remitting Multipl.... 2013-001656-35 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001656-35 . Aufgerufen am: 28.09.2017.	A2
65	PharmNet.Bund. Therapy-optimizing pilot study to investigate the efficacy and safety of an induction therapy with Campath-1H in combination with Tacrolimus for prevention of acute and chronic rejection in patients after primary orthotopic heart transplantation. 2006-005275-18 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 28.09.2017.	A1
66	PharmNet.Bund. A long-term follow-up study for Multiple Sclerosis patients who have completed the alemtuzumab Extension Study (CAMMS03409). 2013-003884-71 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 28.09.2017.	A5
67	PharmNet.Bund. An Extension Protocol For Multiple Sclerosis Patients Who Participated in Genzyme-Sponsored Studies of Alemtuzumab. 2009-010788-18 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 28.09.2017.	A5
68	PharmNet.Bund. A Phase 3 Randomized, Rater- and Dose-Blinded Study Comparing Two Annual Cycles of Intravenous Low- and High-Dose Alemtuzumab to Three-Times Weekly Subcutaneous Interferon Beta-1a (Rebif [®]) in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Who Have Relapsed On Therapy. 2007-001162-32 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 28.09.2017.	A3
69	PharmNet.Bund. A Phase 3 Randomized, Rater-Blinded Study Comparing Two Annual Cycles of Intravenous Alemtuzumab to Three-Times Weekly Subcutaneous Interferon Beta-1a (Rebif [®]) in treatment Naïve Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. 2007-001161-14 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 28.09.2017.	A1
70	PharmNet.Bund. A Prospective, Open-label, Interventional Phase IIIb Clinical Trial to Investigate the Effectiveness of an Additional Course of Alemtuzumab in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis Patients After 2 Courses of Alemtuzumab. 2016-000464-42 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 28.09.2017.	A5
71	PharmNet.Bund. ACT-1 (younger patients)A randomized phase III study to evaluate the efficacy of chemoimmunotherapy with the monoclonal antibody Campath-1H (Alemtuzumab) given in combination with 2-weekly CHOP versus 2-weekly CHOP alone and consolidated by autologous stem cell transplant, in young patients with previously untreated systemic peripheral T-cell lymphomas. 2006-006130-17 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 28.09.2017.	A1
72	PharmNet.Bund. 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 lymphocytic leukemia which is associated with 17p deletion or is refractory to fludarabine. - CLL20 Protocol of the German CLL Study Group (GCLLSG). 2007-003099-20 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 28.09.2017.	A1

73	PharmNet.Bund. AN OPEN-LABEL; RANDOMIZED; PROSPECTIVE STUDY TO INVESTIGATE THE SAFETY AND EFFICACY OF CAMPATH-1H AS AN INDUCTION AGENT IN COMBIANTION IWTH TACROLIMUS MONOTHERAPY COMPARED TO SHORT-COURSE ATG-INDUCTION IN COMBINATION WITH TACROLIMUS; MYCOPHENOLATE MOFETIL AND SHORT-TERM STEROIDS APPLICATION IN DE NOVO SPK TRANSPLANTED DIABETIC PATIENTS. 2006-000845-21 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 28.09.2017.	A1
74	PharmNet.Bund. Everolimus and mycophenolate as GvHD-prophylaxis in the allogeneous blood stem cell transplantation(Everolimus und Mycophenolsäure alsGvHD-Prophylaxe in der allogenen Blutstammzelltransplantation). 2007-001892-12 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 28.09.2017.	A2
75	PharmNet.Bund. A randomised Phase III trial to evaluate the efficacy of chemoimmunotherapy with the monoclonal antibody Campath-1H (Alemtuzumab) given in combination with 2-weekly CHOP (Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine and Prednisone) versus 2-weekly CHOP alone in elderly patients with previously untreated systemic T- cell Lymphoma Short Title: A-CHOP-14 (elderly). 2007-000821-23 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 28.09.2017.	A1
76	PharmNet.Bund. Phase II Trial of Combined Immunochemotherapy withFludarabine, Mitoxantrone, Cyclophosphamide andAlemtuzumab (FMC-Alemtuzumab) in Patients withPreviously Treated or Untreated T-Prolymphocytic Leukemia. 2008-001421-34 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 28.09.2017.	A1

Suche nach RCT für indirekte Vergleiche: Fingolimod vs. Placebo

Tabelle 4-108: Liste der ausgeschlossenen Studienregistereinträge zu placebo-kontrollierten Studien mit Fingolimod für den indirekten Vergleich

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
01	clinicaltrials.gov. Safety and Efficacy of Fingolimod in Pediatric Patients With Multiple Sclerosis. NCT01892722 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01892722 . Aufgerufen am: 27.09.2017.	A1
02	clinicaltrials.gov. Safety and Tolerability of Fingolimod in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis. NCT01497262 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01497262 . Aufgerufen am: 27.09.2017.	A3
03	clinicaltrials.gov. An Extension Study of the Efficacy and Safety of Fingolimod (FTY720) in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis. NCT00670449 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00670449 . Aufgerufen am: 27.09.2017.	A3
04	clinicaltrials.gov. Evaluating of the Effect of Fingolimod With Fish Oil on Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Patients. NCT02939079 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02939079 . Aufgerufen am: 27.09.2017.	A4
05	clinicaltrials.gov. Long-term Efficacy and Safety of Fingolimod (FTY720) in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis. NCT00662649 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00662649 . Aufgerufen am: 27.09.2017.	A3

06	clinicaltrials.gov. Efficacy and Safety of FTY720 in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis. NCT00333138 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00333138 . Aufgerufen am: 27.09.2017.	A2
07	clinicaltrials.gov. Effect of Treatment With Fingolimod on the Immune Response Following Seasonal Flu Vaccination and Tetanus Booster Injection in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis (MS). NCT01199861 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01199861 . Aufgerufen am: 27.09.2017.	A6
08	clinicaltrials.gov. Efficacy and Safety of Fingolimod (FTY720) in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis. NCT00355134 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00355134 . Aufgerufen am: 27.09.2017.	A7
09	clinicaltrials.gov. Efficacy and Safety of Fingolimod in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis With Optional Extension Phase. NCT00340834 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00340834 . Aufgerufen am: 27.09.2017.	A3
10	clinicaltrials.gov. Tolerability and Safety and Health Outcomes in Relapsing Multiple Sclerosis (MS) Patients. NCT01127750 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01127750 . Aufgerufen am: 27.09.2017.	A3
11	clinicaltrials.gov. Effects of Fingolimod on Heart Rhythm and Heart Rate Variability in Patients With Multiple Sclerosis. NCT03216915 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03216915 . Aufgerufen am: 27.09.2017.	A5
12	clinicaltrials.gov. Efficacy and Safety of Fingolimod in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis. NCT00289978 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00289978 . Aufgerufen am: 27.09.2017.	A7
13	clinicaltrials.gov. Efficacy and Safety of FTY720 in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis (MS). NCT00537082 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00537082 . Aufgerufen am: 27.09.2017.	A6
14	clinicaltrials.gov. A Study of Immune Phenotype Biomarkers in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis (RMS) After Treatment With 0.5mg Fingolimod. NCT03257358 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03257358 . Aufgerufen am: 27.09.2017.	A3
15	clinicaltrials.gov. Monitoring Natural Killer Cells in Multiple Sclerosis Patients Treated With Fingolimod. NCT01790269 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01790269 . Aufgerufen am: 27.09.2017.	A5
16	clinicaltrials.gov. A Pilot Study Assessing the Impact of Gilenya Therapy on Bone Density Change in Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. NCT01811290 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01811290 . Aufgerufen am: 27.09.2017.	A5
17	clinicaltrials.gov. Patients With Relapse Remitting Multiple Sclerosis (RRMS): Candidates for MS Therapy Change. NCT01317004 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01317004 . Aufgerufen am: 27.09.2017.	A3
18	clinicaltrials.gov. Biologic Basis for Multiple Sclerosis Disease Progression in RRMS Patients Treated With Gilenya. NCT02137707 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02137707 . Aufgerufen am: 27.09.2017.	A5
19	clinicaltrials.gov. Biomarker Study After Initiation of Treatment With Fingolimod (FTY720) in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis. NCT01310166 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01310166 . Aufgerufen am: 27.09.2017.	A5
20	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. NCT01216072 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01216072 . Aufgerufen am: 27.09.2017.	A3

21	clinicaltrials.gov. Long-term Safety and Tolerability of 0.5 mg Fingolimod in Patients With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. NCT01201356 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01201356 . Aufgerufen am: 27.09.2017.	A5
22	clinicaltrials.gov. Long-term Effect of Fingolimod on Circulating Immunocompetent Mononuclear Cells in Patients With Multiple Sclerosis. NCT01755871 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01755871 . Aufgerufen am: 27.09.2017.	A5
23	clinicaltrials.gov. Impact of Natalizumab Versus Fingolimod in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Participants. NCT02342704 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02342704 . Aufgerufen am: 27.09.2017.	A3
24	clinicaltrials.gov. Disease Control and Safety in Patients With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Switching From Natalizumab to Fingolimod. NCT01499667 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01499667 . Aufgerufen am: 27.09.2017.	A3
25	clinicaltrials.gov. Effect of Fingolimod on the Cardiac Autonomic Regulation in Patients With Multiple Sclerosis. NCT01704183 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01704183 . Aufgerufen am: 27.09.2017.	A3
26	clinicaltrials.gov. Observational Study to Characterize Real-world Clinical Outcomes With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (RRMS). NCT02776072 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02776072 . Aufgerufen am: 27.09.2017.	A5
27	clinicaltrials.gov. Evaluation of Patient Retention of Fingolimod vs. Currently Approved Disease Modifying Therapy in Patients With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis.. NCT01623596 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01623596 . Aufgerufen am: 27.09.2017.	A3
28	clinicaltrials.gov. Safety Study in Patients With Multiple Sclerosis Treated Fingolimod or Other Approved Disease-modifying Therapies. NCT01442194 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01442194 . Aufgerufen am: 27.09.2017.	A3
29	clinicaltrials.gov. Effect of Physical ACTivity in Fingolimod Treated patiEnts (PACE) With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis. NCT01490840 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01490840 . Aufgerufen am: 27.09.2017.	A5
30	clinicaltrials.gov. Effects of Gilenya (Fingolimod) on Thalamus Pathology and Cognitive Impairment in Patients With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. NCT02021162 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02021162 . Aufgerufen am: 27.09.2017.	A5
31	clinicaltrials.gov. Hematopoietic Stem Cell Therapy for Inflammatory Multiple Sclerosis Failing Alternate Approved Therapy. NCT03133403 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03133403 . Aufgerufen am: 27.09.2017.	A3
32	clinicaltrials.gov. Gilenya's Impact on Cognitive Function and Thalamic Volumes. NCT03243721 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03243721 . Aufgerufen am: 27.09.2017.	A5
33	clinicaltrials.gov. This Was an Open-label, Single-arm Extension Study (CFTY720D2306E1) to a Double-blind, Randomized Multicenter, Placebo-controlled, Parallel-group Core Study (CFTY720D2306) in PPMS.. NCT00731692 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00731692 . Aufgerufen am: 27.09.2017.	A1
34	clinicaltrials.gov. Long Term Study of Fingolimod in MS Patients From the FTY Clinical Program. NCT01281657 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01281657 . Aufgerufen am: 27.09.2017.	A5
35	clinicaltrials.gov. Pregnancy Registry Trial. NCT01285479 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01285479 . Aufgerufen am: 27.09.2017.	A5

36	clinicaltrials.gov. Long-term Follow-up of Fingolimod Phase II Study Patients. NCT02307838 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02307838 . Aufgerufen am: 27.09.2017.	A3
37	clinicaltrials.gov. Difference in Efficacy of Natalizumab Versus Fingolimod for the Treatment of Multiple Sclerosis. NCT01981161 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01981161 . Aufgerufen am: 27.09.2017.	A3
38	clinicaltrials.gov. ENGYNE Exploring Gilenya in Patients With Neutralizing Antibodies Against Interferon. NCT01621269 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01621269 . Aufgerufen am: 27.09.2017.	A5
39	clinicaltrials.gov. Study to validate telemetric ECG Systems for first Dose Administration of Fingolimod (START). NCT01585298 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01585298 . Aufgerufen am: 27.09.2017.	A6
40	clinicaltrials.gov. Methylprednisolone During the Switch Between Natalizumab and Fingolimod. NCT02769689 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02769689 . Aufgerufen am: 27.09.2017.	A2
41	clinicaltrials.gov. Safety and Efficacy of Fingolimod in MS Patients in China. NCT01941004 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01941004 . Aufgerufen am: 27.09.2017.	A3
42	clinicaltrials.gov. Analysis of a Biomarker Signature in Patients With Multiple Sclerosis (MS) Treated With Gilenya (FTY720). NCT02408380 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02408380 . Aufgerufen am: 27.09.2017.	A4
43	clinicaltrials.gov. Fingolimod Versus Interferon Beta 1b in Cognitive Symptoms. NCT01333501 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01333501 . Aufgerufen am: 27.09.2017.	A3
44	clinicaltrials.gov. Efficacy of Fingolimod in de Novo Patients Versus Fingolimod in Patients Previously Treated With a First Line Disease Modifying Therapy. NCT01498887 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01498887 . Aufgerufen am: 27.09.2017.	A3
45	clinicaltrials.gov. Evaluation of Patient Reported Outcomes in RRMS Patients Candidates for MS Therapy Change and Transitioned to Fingolimod 0.5 mg (EPOC). NCT01534182 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01534182 . Aufgerufen am: 27.09.2017.	A3
46	clinicaltrials.gov. Follow up Study of Patients on Fingolimod Who Were Enrolled in the Original Biobank Study (CFTY720DDE01). NCT02720107 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02720107 . Aufgerufen am: 27.09.2017.	A5
47	clinicaltrials.gov. Fingolimod -Response According to Coping - Evaluation. NCT01420055 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01420055 . Aufgerufen am: 27.09.2017.	A6
48	clinicaltrials.gov. Computerized Exercise Training for Cognitive Remediation in Adults With Multiple Sclerosis Treated With Gilenya. NCT02141022 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02141022 . Aufgerufen am: 27.09.2017.	A4
49	clinicaltrials.gov. Comparison of Brain Atrophy Rates, Cognition, and Patient-Reported Outcomes in MS Patients Using Long-term Fingolimod and Glatiramer Acetate. NCT02307877 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02307877 . Aufgerufen am: 27.09.2017.	A3
50	clinicaltrials.gov. Fingolimod Effect on Cytokine and Chemokine Levels. NCT02373098 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02373098 . Aufgerufen am: 27.09.2017.	A3

51	clinicaltrials.gov. Long-term, Open-label, Multicenter Study Assessing Long-term Cardiovascular Risks in Patients Treated With Fingolimod. NCT02232061 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02232061 . Aufgerufen am: 27.09.2017.	A3
52	clinicaltrials.gov. Disease Control in RRMS Transferring Treatment From Natalizumab to Fingolimod. NCT02277964 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02277964 . Aufgerufen am: 27.09.2017.	A5
53	clinicaltrials.gov. MS Study Evaluating Safety and Efficacy of Two Doses of Fingolimod Versus Copaxone. NCT01633112 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01633112 . Aufgerufen am: 27.09.2017.	A3
54	clinicaltrials.gov. Effect of an Individualized Patient Support Program on Treatment Satisfaction in Fingolimod-treated Patients With RRMS. NCT01709812 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01709812 . Aufgerufen am: 27.09.2017.	A4
55	clinicaltrials.gov. Exploratory Study to Assess Clinical Response to Gilenya® (Fingolimod) in Hispanics With RRMS. NCT01592097 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01592097 . Aufgerufen am: 27.09.2017.	A5
56	clinicaltrials.gov. Assessing Induction of Type II (M2) Monocytes/Macrophages in Patients Receiving Gilenya.. NCT02225977 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02225977 . Aufgerufen am: 27.09.2017.	A3
57	clinicaltrials.gov. Fingolimod Real World Experience: the French Grand-Est Cohort. NCT02799199 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02799199 . Aufgerufen am: 27.09.2017.	A5
58	clinicaltrials.gov. Combination of Antidepressants and Fingolimod Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Patients With Depression. NCT01436643 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01436643 . Aufgerufen am: 27.09.2017.	A2
59	clinicaltrials.gov. Study to Assess Immune Function and MRI Disease Activity in RRMS Patients When Switching From Natalizumab to Gilenya. NCT02325440 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02325440 . Aufgerufen am: 27.09.2017.	A3
60	clinicaltrials.gov. PROFILE - Evaluation of QoL and PRO Outcomes in Patients Taking Fingolimod. NCT02335892 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02335892 . Aufgerufen am: 27.09.2017.	A5
61	clinicaltrials.gov. Modification of Visual Outcomes After Optic Neuritis in CIS or MS by Gilenya (MOVING Study). NCT01647880 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01647880 . Aufgerufen am: 27.09.2017.	A3
62	clinicaltrials.gov. A 3-year Multi-center Study to Describe Changes of OCT Parameters Under Treatment With Gilenya®. NCT01705236 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01705236 . Aufgerufen am: 27.09.2017.	A3
63	clinicaltrials.gov. A 12 -Month, Open-label, Multi-center Study to Explore the Health Outcomes of FTY720. NCT01578330 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01578330 . Aufgerufen am: 27.09.2017.	A3
64	clinicaltrials.gov. A Phase 1 Study to Explore the Cardiac Pharmacodynamics of MT-1303. NCT02193217 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02193217 . Aufgerufen am: 27.09.2017.	A1
65	clinicaltrials.gov. Evaluation of the Autonomic Nervous System During First-dosing With 0.5mg of Fingolimod (Gilenya) in Patients With Relapsing-remitting MS. NCT02048072 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02048072 . Aufgerufen am: 27.09.2017.	A3

66	clinicaltrials.gov. Stem Cell Therapy for Patients With Multiple Sclerosis Failing Alternate Approved Therapy- A Randomized Study. NCT00273364 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00273364 . Aufgerufen am: 27.09.2017.	A2
67	clinicaltrials.gov. Natalizumab as an Efficacy Switch in Participants With Relapsing Multiple Sclerosis After Failure on Other Therapies. NCT02241785 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02241785 . Aufgerufen am: 27.09.2017.	A3
68	clinicaltrials.gov. Sphingosine-1 Phosphate -Receptor Targeting and Microglial Activation. NCT02139696 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02139696 . Aufgerufen am: 27.09.2017.	A5
69	clinicaltrials.gov. COMparison Between All immunoTherapies for Multiple Sclerosis.. NCT03193866 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03193866 . Aufgerufen am: 27.09.2017.	A2
70	clinicaltrials.gov. Effect of Fingolimod on Neurodegeneration. NCT02575365 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02575365 . Aufgerufen am: 27.09.2017.	A3
71	clinicaltrials.gov. A Study of the Effect of FTY720 on Pulmonary Function in Patients With Moderate Asthma. NCT00785083 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00785083 . Aufgerufen am: 27.09.2017.	A1
72	ICTRP WHO. Comparative assessment of the absorption of a generic formulation of fingolimod capsule against the innovator fingolimod capsule conducted under fed conditions in healthy male and female volunteers. ACTRN12614000599673 [Internet]. Adresse: http://www.anzctr.org.au/ACTRN12614000599673.aspx . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A1
73	ICTRP WHO. Comparative assessment of the absorption of a generic formulation of fingolimod capsule against the innovator fingolimod capsule conducted under fasting conditions in healthy male and female volunteers. ACTRN12614000600640 [Internet]. Adresse: http://www.anzctr.org.au/ACTRN12614000600640.aspx . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A1
74	ICTRP WHO. Bioequivalence study of Fingolimod 0.5 mg capsules. CTRI/2012/05/002703 [Internet]. Adresse: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=4716 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A1
75	ICTRP WHO. A 24-month, double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled, parallel-group study comparing efficacy and safety of FTY720 1.25 mg and 0.5 mg administered orally once daily versus placebo in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis - D2301. EUCTR2005-000365-19-SE [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000365-19 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A1
76	ICTRP WHO. A 12-month double-blind, randomized, multicenter, active controlled, parallel-group study comparing the efficacy and safety of 0.5 mg and 1.25 mg fingolimod (FTY720) administered orally once daily versus interferon β -1a (Avonex®) administered i.m. once weekly in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis with optional Extension Phase - D2302 & E1. EUCTR2006-000704-17-GB [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000704-17 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A3
77	ICTRP WHO. efficacy and safety of 0.5 mg fingolimod in patients with primary progressive multiple sclerosis. EUCTR2007-002627-32-CZ [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002627-32 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A1

78	ICTRP WHO. An extension of the 24-month, double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled, parallel-group study comparing efficacy and safety of FTY720 1.25 mg and 0.5 mg administered orally once daily versus placebo in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis.. EUCTR2007-004122-24-SE [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004122-24 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5
79	ICTRP WHO. A 24-month double-blind, randomized, multicenter, placebocontrolled, parallel-group study comparing the efficacy and safety of 0.5 mg and 1.25 mg fingolimod (FTY720) administered orally once daily versus placebo in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. - N/A. EUCTR2008-002096-27-PL [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002096-27 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A1
80	ICTRP WHO. A 3-month blinded, randomized, multicenter, placebocontrolled study to evaluate the effect of treatment with fingolimod on the immune response following seasonal influenza vaccination and tetanus toxoid booster injection in patients with relapsing forms of multiple sclerosis.. EUCTR2010-019028-30-FI [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019028-30 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A2
81	ICTRP WHO. A 4-month, open-label, multi-center study to explore tolerability and safety and health outcomes of FTY720 in patients with relapsing forms of multiple sclerosis.. EUCTR2010-019029-32-DE [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019029-32 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5
82	ICTRP WHO. Long-term safety and tolerability study of 0.5 mg fingolimod once daily in patients with relapsing forms of multiple sclerosis. EUCTR2010-020515-37-FI [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020515-37 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5
83	ICTRP WHO. A 18-month, open-label, rater-blinded, randomized, multi-center, active-controlled, parallel-group pilot study to assess efficacy and safety of fingolimod (Gilenya) in comparison to interferon beta-1b in treating the cognitive symptoms associated to relapsing-remitting multiple sclerosis and to assess possible relationship of these effects to regional brain atrophy. - ND. EUCTR2010-023023-19-IT [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023023-19 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A3
84	ICTRP WHO. A 6-month, Randomized, Active Comparator, Open-label, Multi-Center Study to Evaluate Patient OutComes, Safety and Tolerability of Fingolimod (FTY720) 0.5 mg/day in Patients with Relapsing Remitting Multiple Sclerosis who are candidates for MS therapy change from Previous Disease Modifying Therapy - GOLDEN. EUCTR2010-024017-31-IT [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024017-31 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A3
85	ICTRP WHO. “An open-label, multi-center, expanded access study with fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis for whom no suitable therapy exists” - ND. EUCTR2011-000770-60-IT [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000770-60 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5
86	ICTRP WHO. A 3 year study to determine if optical coherence tomography can be used to measure disease progression in patients with multiple sclerosis. EUCTR2011-001437-16-DE [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001437-16 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A4

87	ICTRP WHO. A study to evaluate disease control and safety in patients with RRMS switching from natalizumab to fingolimod. EUCTR2011-001442-15-DE [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001442-15 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A3
88	ICTRP WHO. A study to evaluate the safety and tolerability of the combination of an antidepressive therapy with oral fingolimod in the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis patients with mild to moderate depression. EUCTR2011-001692-39-DE [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001692-39 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A2
89	ICTRP WHO. A 6-month, multicenter, randomized, controlled parallel group study to evaluate the effect of physical training on fatigue in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with fingolimod (Gilenya®), followed by a 6 month optional extension phase. EUCTR2011-002969-38-DE [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002969-38 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A2
90	ICTRP WHO. Modification of the visual outcome after optic neuritis in CIS or MS by Gilenya®. EUCTR2011-004787-30-DE [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004787-30 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A3
91	ICTRP WHO. Study to provide access to fingolimod to Multiple Sclerosis patients who completed fingolimod phase IIIb studies and who benefited from treatment with fingolimod or do not have suitable alternative treatment options, but do not have access to the reimbursed drug. EUCTR2012-005507-40-IT [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005507-40 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5
92	ICTRP WHO. A study to assess immune function and typical disease characteristics in patients with multiple sclerosis, when switching from the medication Natalizumab to the medication Gilenya.. EUCTR2013-004616-21-DE [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004616-21 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5
93	ICTRP WHO. Does targeting of S1P receptors reduce microglial activation in multiple sclerosis?. EUCTR2013-004626-28-FI [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004626-28 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5
94	ICTRP WHO. N/A. EUCTR2014-000296-12-FI [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000296-12 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A3
95	ICTRP WHO. Randomized, open labeled, multicenter study evaluating safety Fingolide® in patients with Relapsing- Remitting Multiple Sclerosis. IRCT201112267419N4 [Internet]. Adresse: http://www.irct.ir/searchresult.php?id=7419&number=4 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A2
96	ICTRP WHO. Efficacy and Safety of Fingolimod in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis. NCT00289978 [Internet]. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00289978 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A7
97	ICTRP WHO. Efficacy and Safety of FTY720 in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis. NCT00333138 [Internet]. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00333138 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A2
98	ICTRP WHO. Efficacy and Safety of Fingolimod in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis With Optional Extension Phase. NCT00340834 [Internet]. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00340834 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A3

99	ICTRP WHO. Efficacy and Safety of Fingolimod (FTY720) in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis. NCT00355134 [Internet]. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00355134 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A7
100	ICTRP WHO. Efficacy and Safety of FTY720 in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis (MS). NCT00537082 [Internet]. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00537082 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A6
101	ICTRP WHO. An Extension Study of the Efficacy and Safety of Fingolimod (FTY720) in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis. NCT00670449 [Internet]. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00670449 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A3
102	ICTRP WHO. 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. NCT01216072 [Internet]. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01216072 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A3
103	ICTRP WHO. Long Term Study of Fingolimod in MS Patients From the FTY Clinical Program. NCT01281657 [Internet]. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01281657 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5
104	ICTRP WHO. Pregnancy Registry Trial. NCT01285479 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01285479 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5
105	ICTRP WHO. Biomarker Study After Initiation of Treatment With Fingolimod (FTY720) in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis. NCT01310166 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01310166 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5
106	ICTRP WHO. Fingolimod -Response According to Coping - Evaluation. NCT01420055 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01420055 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5
107	ICTRP WHO. Safety Study in Patients With Multiple Sclerosis Treated Fingolimod or Other Approved Disease-modifying Therapies. NCT01442194 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01442194 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5
108	ICTRP WHO. Safety and Tolerability of Fingolimod in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis. NCT01497262 [Internet]. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01497262 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5
109	ICTRP WHO. Efficacy of Fingolimod in de Novo Patients Versus Fingolimod in Patients Previously Treated With a First Line Disease Modifying Therapy. NCT01498887 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01498887 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A3
110	ICTRP WHO. Evaluation of Patient Reported Outcomes in RRMS Patients Candidates for MS Therapy Change and Transitioned to Fingolimod 0.5 mg (EPOC). NCT01534182 [Internet]. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01534182 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A3
111	ICTRP WHO. A 12 -Month, Open-label, Multi-center Study to Explore the Health Outcomes of FTY720. NCT01578330 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01578330 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5
112	ICTRP WHO. Study to validate telemetric ECG Systems for first Dose Administration of Fingolimod (START). NCT01585298 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01585298 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5
113	ICTRP WHO. Exploratory Study to Assess Clinical Response to Gilenya® (Fingolimod) in Hispanics With RRMS. NCT01592097 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01592097 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5

114	ICTRP WHO. ENGYNE Exploring Gilenya in Patients With Neutralizing Antibodies Against Interferon. NCT01621269 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01621269 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5
115	ICTRP WHO. Evaluation of Patient Retention of Fingolimod vs. Currently Approved Disease Modifying Therapy in Patients With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis.. NCT01623596 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01623596 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A3
116	ICTRP WHO. MS Study Evaluating Safety and Efficacy of Two Doses of Fingolimod Versus Copaxone. NCT01633112 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01633112 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A3
117	ICTRP WHO. MODification of VIsual Outcomes After Optic Neuritis in CIS or MS by Gilenya (MOVING Study). NCT01647880 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01647880 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A3
118	ICTRP WHO. Effect of Fingolimod on the Cardiac Autonomic Regulation in Patients With Multiple Sclerosis. NCT01704183 [Internet]. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01704183 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5
119	ICTRP WHO. A 3-year Multi-center Study to Describe Changes of OCT Parameters Under Treatment With Gilenya®. NCT01705236 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01705236 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A2
120	ICTRP WHO. Effect of an Individualized Patient Support Program on Treatment Satisfaction in Fingolimod-treated Patients With RRMS. NCT01709812 [Internet]. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01709812 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A2
121	ICTRP WHO. Long-term Effect of Fingolimod on Circulating Immunocompetent Mononuclear Cells in Patients With Multiple Sclerosis. NCT01755871 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01755871 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5
122	ICTRP WHO. Monitoring Natural Killer Cells in Multiple Sclerosis Patients Treated With Fingolimod. NCT01790269 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01790269 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5
123	ICTRP WHO. A Pilot Study Assessing the Impact of Gilenya Therapy on Bone Density Change in Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. NCT01811290 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01811290 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5
124	ICTRP WHO. Safety and Efficacy of Fingolimod in MS Patients in China. NCT01941004 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01941004 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A3
125	ICTRP WHO. Difference in Efficacy of Natalizumab Versus Fingolimod for the Treatment of Multiple Sclerosis. NCT01981161 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01981161 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5
126	ICTRP WHO. Effects of Gilenya (Fingolimod) on Thalamus Pathology and Cognitive Impairment in Patients With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. NCT02021162 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02021162 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5
127	ICTRP WHO. Evaluation of the Autonomic Nervous System During First-dosing With 0.5mg of Fingolimod (Gilenya) in Patients With Relapsing-remitting MS. NCT02048072 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02048072 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5
128	ICTRP WHO. Biologic Basis for Multiple Sclerosis Disease Progression in RRMS Patients Treated With Gilenya. NCT02137707 [Internet]. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT02137707 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5

129	ICTRP WHO. Computerized Exercise Training for Cognitive Remediation in Adults With Multiple Sclerosis Treated With Gilenya. NCT02141022 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02141022 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A2
130	ICTRP WHO. Safety and efficacy of fingolimod in pediatric patients with multiple sclerosis. EUCTR2011-005677-23-IT [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005677-23 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A1
131	ICTRP WHO. Monitoring natural killer cells in multiple sclerosis patients treated with fingolimod. EUCTR2012-000411-91-DE [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000411-91 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5
132	ICTRP WHO. A study to explore heart function during first dose administration of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. EUCTR2012-000653-32-DE [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000653-32 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A6
133	ICTRP WHO. A study to evaluate how safe and effective 0.5 mg FTY720 is in delaying disability progression if taken once daily, in patients with PPMS. EUCTR2012-000835-18-SE [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000835-18 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A3
134	ICTRP WHO. A 6 months, multicenter study to evaluate the effect of an individualized patient support program on treatment satisfaction in Fingolimod (FTY720)-treated patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. EUCTR2012-002637-11-DE [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002637-11 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A4
135	ICTRP WHO. A Phase 1 Study to Explore the Cardiac Pharmacodynamics of MT-1303. NCT02193217 [Internet]. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT02193217 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A1
136	ICTRP WHO. Effects of fingolimod on advanced brain measures and clinical measures in multiple sclerosis. NTR4657 [Internet]. Adresse: http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=4657 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5
137	ICTRP WHO. Assessing Induction of Type II (M2) Monocytes/Macrophages in Patients Receiving Gilenya.. NCT02225977 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02225977 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5
138	ICTRP WHO. Long-term, Open-label, Multicenter Study Assessing Long-term Cardiovascular Risks in Patients Treated With Fingolimod. NCT02232061 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02232061 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5
139	ICTRP WHO. Disease Control in RRMS Transferring Treatment From Natalizumab to Fingolimod. NCT02277964 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02277964 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5
140	ICTRP WHO. Impact of Natalizumab versus Fingolimod on Central Nervous System (CNS) Tissue Damage and Recovery in Active Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Subjects. EUCTR2013-004622-29-IT [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004622-29 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A3
141	ICTRP WHO. Long-term Follow-up of Fingolimod Phase II Study Patients. NCT02307838 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02307838 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A3

142	ICTRP WHO. Comparison of Brain Atrophy Rates, Cognition, and Patient-Reported Outcomes in MS Patients Using Long-term Fingolimod and Glatiramer Acetate. NCT02307877 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02307877 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5
143	ICTRP WHO. Effects of fingolimod on advanced brain measures and clinical measures in multiple sclerosis. EUCTR2014-001012-19-NL [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001012-19 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A4
144	ICTRP WHO. The evaluation of the efficacy and safety of oral fingolimod in relapsing remitting multiple sclerosis. IRCT201406018323N10 [Internet]. Adresse: http://www.irct.ir/searchresult.php?id=8323&number=10 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5
145	ICTRP WHO. Natalizumab (BG00002) as an Efficacy Switch in Subjects with Relapsing Multiple Sclerosis (MS) after Failure on Other Therapies. EUCTR2013-005586-39-DE [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005586-39 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5
146	ICTRP WHO. PROFILE - Evaluation of QoL and PRO Outcomes in Patients Taking Fingolimod. NCT02335892 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02335892 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5
147	ICTRP WHO. Fingolimod Effect on Cytokine and Chemokine Levels. NCT02373098 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02373098 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5
148	ICTRP WHO. Long-term follow-up at 10-years of patients enrolled in the fingolimod Phase II program in relapsing multiple sclerosis. EUCTR2013-002660-17-IT [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002660-17 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A3
149	ICTRP WHO. Analysis of a Biomarker Signature in Patients With Multiple Sclerosis (MS) Treated With Gilenya (FTY720). NCT02408380 [Internet]. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT02408380 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5
150	ICTRP WHO. Comparative bioequivalence study of a generic formulation of fingolimod capsule against the innovator fingolimod capsule in fasting healthy subjects. ACTRN12615001055594 [Internet]. Adresse: http://www.anzctr.org.au/ACTRN12615001055594.aspx . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A1
151	ICTRP WHO. Effect of Fingolimod on Neurodegeneration. NCT02575365 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02575365 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5
152	ICTRP WHO. Use on Human Beings of Mix of Known Drugs for New Destination - MS Treatment. NCT02632591 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02632591 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A6
153	ICTRP WHO. The evaluation of the Effect of Fingolimod on Fatigue and depression in patients with M.S. IRCT201407018323N11 [Internet]. Adresse: http://www.irct.ir/searchresult.php?id=8323&number=11 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5
154	ICTRP WHO. Follow up Study of Patients on Fingolimod Who Were Enrolled in the Original Biobank Study (CFTY720DDE01). NCT02720107 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02720107 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5
155	ICTRP WHO. A 4-MONTH, OPEN-LABEL, MULTICENTER STUDY TO EXPLORE THE SAFETY AND TOLERABILITY OF FINGOLIMOD 0.5 MG IN PATIENTS WITH RELAPSING-REMITTING MULTIPLE SCLEROSIS.. PER-002-12 [Internet]. Adresse: http://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=002-12 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5

156	ICTRP WHO. A SINGLE ARM, OPEN-LABEL, MULTICENTER STUDY EVALUATING THE LONG-TERM, SAFETY, TOLERABILITY AND EFFICACY OF 0.5 MG FINGOLIMOD (FTY720) ADMINISTERED ORALLY ONCE DAILY IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS.. PER-086-12 [Internet]. Adresse: http://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=086-12 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5
157	ICTRP WHO. Methylprednisolone During the Switch Between Natalizumab and Fingolimod. NCT02769689 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02769689 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A4
158	ICTRP WHO. Observational Study to Characterize Real-world Clinical Outcomes With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (RRMS). NCT02776072 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02776072 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5
159	ICTRP WHO. Fingolimod Real World Experience: the French Grand-Est Cohort. NCT02799199 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02799199 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5
160	ICTRP WHO. Evaluating of the Effect of Fingolimod With Fish Oil on Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Patients. NCT02939079 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02939079 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A2
161	ICTRP WHO. Evaluating the efficacy and side effects fingolimod in 3 -year follow-up of patients with recurrent forms of multiple sclerosis. IRCT201705108323N15 [Internet]. Adresse: http://www.irct.ir/searchresult.php?id=8323&number=15 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5
162	ICTRP WHO. Effects of Fingolimod on Heart Rhythm and Heart Rate Variability in Patients With Multiple Sclerosis. NCT03216915 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03216915 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5
163	ICTRP WHO. Gilenya's Impact on Cognitive Function and Thalamic Volumes. NCT03243721 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03243721 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5
164	ICTRP WHO. A Study of Immune Phenotype Biomarkers in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis (RMS) After Treatment With 0.5mg Fingolimod. NCT03257358 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03257358 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A3
165	EU Clinical Trials Register. A 6 months, randomized, multicenter, parallel-group, open-label study to evaluate the effect of an individualized patient support program on treatment satisfaction in Fingolimod (FTY720)-treated pa.... 2012-002637-11 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002637-11 . Aufgerufen am: 28.09.2017.	A4
166	EU Clinical Trials Register. An open-label, single arm study to provide access to fingolimod to MS patients who completed fingolimod phase IIIb studies and who benefited from treatment with fingolimod or do not have suitable a.... 2012-005507-40 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005507-40 . Aufgerufen am: 28.09.2017.	A4
167	EU Clinical Trials Register. . 2014-000296-12 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000296-12 . Aufgerufen am: 28.09.2017.	A3
168	EU Clinical Trials Register. A 32-week, patient- and rater-blinded, randomized, multicenter, parallel-group study to evaluate disease control and safety in patients with relapsing remitting multiple sclerosis transferred from.... 2011-001442-15 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001442-15 . Aufgerufen am: 28.09.2017.	A3

169	EU Clinical Trials Register. Effect of fingolimod on cardiac autonomic regulation in MS-patients. 2012-002694-66 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002694-66 . Aufgerufen am: 28.09.2017.	A5
170	EU Clinical Trials Register. Does targeting of S1P receptors reduce microglial activation in multiple sclerosis?. 2013-004626-28 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004626-28 . Aufgerufen am: 28.09.2017.	A5
171	EU Clinical Trials Register. A 6-month, multicenter, randomized, controlled parallel group study to evaluate the effect of physical training on fatigue in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with fingo.... 2011-002969-38 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002969-38 . Aufgerufen am: 28.09.2017.	A2
172	EU Clinical Trials Register. A 32-week, monocentric, exploratory, single arm study to assess immune function and MRI disease activity in patients with relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS) transferred from previous tre.... 2013-004616-21 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004616-21 . Aufgerufen am: 28.09.2017.	A5
173	EU Clinical Trials Register. A 1-week, open-label, multi-center study to explore conduction abnormalities during first dose administration of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (START). 2012-000653-32 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000653-32 . Aufgerufen am: 28.09.2017.	A5
174	EU Clinical Trials Register. Open-label, single-arm extension study to the double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled, parallel-group study comparing the efficacy and safety of 0.5 mg FTY720 administered orally 2012-000835-18 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000835-18 . Aufgerufen am: 28.09.2017.	A5
175	EU Clinical Trials Register. Effects of fingolimod on functional brain adaptation and clinical measures in multiple sclerosis. 2014-001012-19 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001012-19 . Aufgerufen am: 28.09.2017.	A5
176	EU Clinical Trials Register. Modification of the visual outcome after optic neuritis in CIS or MS by Gilenya®. 2011-004787-30 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004787-30 . Aufgerufen am: 28.09.2017.	A3
177	EU Clinical Trials Register. Multicenter, open-label, 12 weeks, phase IV prospective randomized study aimed at evaluating whether subcutaneous IFN beta 1a (Rebif®) administered in the morning may affect the severity of Flu-like syndrome.... 2013-004450-21 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004450-21 . Aufgerufen am: 28.09.2017.	A2
178	EU Clinical Trials Register. A single arm, open-label, multicenter study evaluating the long-term, safety and tolerability of 0.5 mg fingolimod (FTY720) administered orally once daily in patients with relapsing forms of multiple sclerosis.... 2010-020515-37 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020515-37 . Aufgerufen am: 28.09.2017.	A5
179	EU Clinical Trials Register. Long-term follow-up at 10-years of patients enrolled in the fingolimod Phase II program in relapsing multiple sclerosis. 2013-002660-17 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002660-17 . Aufgerufen am: 28.09.2017.	A3

180	EU Clinical Trials Register. Regulation of the stress-axis by vitamin D3 in subjects with multiple sclerosis; a double-blinded, randomized, placebo-controlled study. 2014-000728-97 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000728-97 . Aufgerufen am: 28.09.2017.	A2
181	EU Clinical Trials Register. A 21-week, multicenter, open label study to evaluate the safety and tolerability profile of the combination of a SSRI or SNRI antidepressive therapy with oral fingolimod in the treatment of RRMS pa.... 2011-001692-39 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001692-39 . Aufgerufen am: 28.09.2017.	A2
182	EU Clinical Trials Register. Monitoring natural killer cells in multiple sclerosis patients treated with fingolimod: a monocentric, prospective, one year, baseline-to-treatment, open-label, single group pilot trial. 2012-000411-91 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000411-91 . Aufgerufen am: 28.09.2017.	A5
183	EU Clinical Trials Register. A 4-month, open-label, multi-center study to explore tolerability and safety and health outcomes of FTY720 in patients with relapsing forms of multiple sclerosis.. 2010-019029-32 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019029-32 . Aufgerufen am: 28.09.2017.	A5
184	EU Clinical Trials Register. A 24-month double-blind, randomized, multicenter, placebocontrolled, parallel-group study comparing the efficacy and safety of 0.5 mg and 1.25 mg fingolimod (FTY720) administered orally once daily 2008-002096-27 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002096-27 . Aufgerufen am: 28.09.2017.	A1
185	EU Clinical Trials Register. A 18-month, open-label, rater-blinded, randomized, multicenter, active-controlled, parallel-group pilot study to assess efficacy and safety of fingolimod (Gilenya) in comparison to interferon beta.... 2010-023023-19 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023023-19 . Aufgerufen am: 28.09.2017.	A3
186	EU Clinical Trials Register. A double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled, parallel-group study comparing the efficacy and safety of 0.5mg fingolimod administered orally once daily versus placebo in patients wit.... 2007-002627-32 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002627-32 . Aufgerufen am: 28.09.2017.	A1
187	EU Clinical Trials Register. An extension of the 24-month, double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled, parallel-group study comparing efficacy and safety of FTY720 1.25 mg and 0.5 mg administered orally once dai.... 2007-004122-24 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004122-24 . Aufgerufen am: 28.09.2017.	A5
188	EU Clinical Trials Register. A multi-centre, open-label, non-randomised, parallel group clinical trial to assess the efficacy of fingolimod in na ⁺ ve patients versus fingolimod in patients previously treated with interferons or.... 2011-003484-30 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003484-30 . Aufgerufen am: 28.09.2017.	A5
189	EU Clinical Trials Register. A Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Assess the Impact of Natalizumab versus Fingolimod on Central Nervous System Tissue Damage and Recovery in Active Relapsing-Remitting Multiple Scleros.... 2013-004622-29 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004622-29 . Aufgerufen am: 28.09.2017.	A3

190	EU Clinical Trials Register. A 6-month, Randomized, Active Comparator, Open-label, Multi-Center Study to Evaluate Patient Outcomes, Safety and Tolerability of Fingolimod (FTY720) 0.5 mg/day in Patients with Relapsing Remitting.... 2010-024017-31 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024017-31 . Aufgerufen am: 28.09.2017.	A3
191	EU Clinical Trials Register. A 24-month, double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled, parallel-group study comparing efficacy and safety of FTY720 1.25 mg and 0.5 mg administered orally once daily versus placebo 2005-000365-19 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000365-19 . Aufgerufen am: 28.09.2017.	A1
192	EU Clinical Trials Register. A 3-year, multi-center study to evaluate optical coherence tomography as an outcome measure in patients with multiple sclerosis. 2011-001437-16 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001437-16 . Aufgerufen am: 28.09.2017.	A4
193	EU Clinical Trials Register. A two-year, double-blind, randomized, multicenter, active controlled study to evaluate the safety and efficacy of fingolimod administered orally once daily versus interferon β -1a i.m. once weekly 2011-005677-23 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005677-23 . Aufgerufen am: 28.09.2017.	A3
194	EU Clinical Trials Register. Hematopoietic Stem Cell Therapy for Patients with Inflammatory Multiple Sclerosis Failing Alternate Approved Therapy: A Randomized Study. 2012-004165-41 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004165-41 . Aufgerufen am: 28.09.2017.	A2
195	EU Clinical Trials Register. A Multicenter, Open-Label Study Evaluating the Effectiveness of Oral Tecfidera [®] , [®] (Dimethyl Fumarate) on MS Disease Activity and Patient-Reported Outcomes in Subjects with Relapsing-Remitting Multipl.... 2013-001656-35 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001656-35 . Aufgerufen am: 28.09.2017.	A2
196	EU Clinical Trials Register. A 12-month double-blind, randomized, multicenter, active controlled, parallel-group study comparing the efficacy and safety of 0.5 mg and 1.25 mg fingolimod (FTY720) administered orally once daily 2006-000704-17 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000704-17 . Aufgerufen am: 28.09.2017.	A3
197	EU Clinical Trials Register. A 3-month blinded, randomized, multicenter, placebocontrolled study to evaluate the effect of treatment with fingolimod on the immune response following seasonal influenza vaccination and tetanus t.... 2010-019028-30 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019028-30 . Aufgerufen am: 28.09.2017.	A2
198	EU Clinical Trials Register. A Phase 4 Multicenter, Open-Label, Single Arm Study to Evaluate Switching from BRACET/Gilenya [®] to Natalizumab in Subjects with Relapsing Forms of Multiple Sclerosis (MS). 2013-005586-39 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005586-39 . Aufgerufen am: 28.09.2017.	A5
199	EU Clinical Trials Register. Randomised, double-blind, cross-over phase II study with intravenous autologous mesenchymal stem cells vs. placebo for multiple sclerosis patients in Austria (MESEMS Austria). 2015-000137-78 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000137-78 . Aufgerufen am: 28.09.2017.	A2

200	EU Clinical Trials Register. 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 2011-002178-22 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002178-22 . Aufgerufen am: 28.09.2017.	A2
201	EU Clinical Trials Register. An open-label, multi-center, expanded access study with fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis for whom no suitable therapy exists 2011-000770-60 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000770-60 . Aufgerufen am: 28.09.2017.	A5
202	EU Clinical Trials Register. 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.... 2009-011888-37 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011888-37 . Aufgerufen am: 28.09.2017.	A2
203	PharmNet.Bund. A Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Assess the Impact of Natalizumab versus Fingolimod on Central Nervous System Tissue Damage and Recovery in Active Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Subjects. 2013-004622-29 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 28.09.2017.	A3
204	PharmNet.Bund. A Phase 4 Multicenter, Open-Label, Single Arm Study to Evaluate Switching from BRACET/Gilenya® to Natalizumabin Subjects with Relapsing Forms of Multiple Sclerosis (MS). 2013-005586-39 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 28.09.2017.	A5
205	PharmNet.Bund. Monitoring natural killer cells in multiple sclerosis patients treated with fingolimod: a monocentric, prospective, one year, baseline-to-treatment, open-label, single group pilot trial. 2012-000411-91 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 28.09.2017.	A5
206	PharmNet.Bund. Modification of the visual outcome after optic neuritis in CIS or MS by Gilenya®. 2011-004787-30 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 28.09.2017.	A3
207	PharmNet.Bund. Cell type-specific analysis of the mRNA and miRNA expression in blood samples of multiple sclerosis patients before and during immune-modulatory treatment. 2012-001002-15 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 28.09.2017.	A2
208	PharmNet.Bund. A 18-month, open-label, rater-blinded, randomized, multicenter, active-controlled, parallel-group pilot study to assess efficacy and safety of fingolimod in comparison to interferon beta 1b in treating the cognitive symptoms associated to relapsing-remitting multiple sclerosis and to assess possible relationship of these effects to regional brain atrophy. 2010-023023-19 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 28.09.2017.	A3
209	PharmNet.Bund. A 6 months, randomized, multicenter, parallel-group, open-label study to evaluate the effect of an individualized patient support program on treatment satisfaction in Fingolimod (FTY720)-treated patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. 2012-002637-11 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 28.09.2017.	A4

210	PharmNet.Bund. A 1-week, open-label, multi-center study to explore conduction abnormalities during first dose administration of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (START). 2012-000653-32 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 28.09.2017.	A5
211	PharmNet.Bund. A 6-month, multicenter, randomized, controlled parallel group study to evaluate the effect of physical training on fatigue in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with fingolimod (Gilenya®), followed by a 6 month optional extension phase. 2011-002969-38 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 28.09.2017.	A4
212	PharmNet.Bund. A 21-week, multicenter, open label study to evaluate the safety and tolerability profile of the combination of a SSRI or SNRI antidepressive therapy with oral fingolimod in the treatment of RRMS patients with mild to moderate depression. 2011-001692-39 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 28.09.2017.	A2
213	PharmNet.Bund. A two-year, double-blind, randomized, multicenter, active-controlled Core Phase study to evaluate the safety and efficacy of fingolimod administered orally once daily versus interferon beta-1a i.m. once weekly in pediatric patients with multiple sclerosis with five-year fingolimod Extension Phase. 2011-005677-23 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 28.09.2017.	A3
214	PharmNet.Bund. A multicenter, randomized, active-controlled study to assess the safety, tolerability, and efficacy of FTY720 in patients with acute, noninfectious intermediate, posterior and pan uveitis. 2011-004160-30 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 28.09.2017.	A1
215	PharmNet.Bund. A 48-week, double-blind, randomized, multi-center, parallelgroup study comparing structural changes in the retina and evolution of visual function after immediate versus delayed treatment with fingolimod in patients with acute demyelinating optic neuritis. 2012-002968-27 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 28.09.2017.	A3
216	PharmNet.Bund. Open-label, single-arm extension study to the double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled, parallel-group study comparing the efficacy and safety of 0.5 mg FTY720 administered orally once daily versus placebo in patients with primary progressive multiple sclerosis. 2012-000835-18 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 28.09.2017.	A3
217	PharmNet.Bund. A double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of 0.5 mg fingolimod administered orally once daily versus placebo in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP). 2011-005280-24 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 28.09.2017.	A1
218	PharmNet.Bund. A 32-week, patient- and rater-blinded, randomized, multi-center, parallel-group study to evaluate disease control and safety in patients with relapsing remitting multiple sclerosis transferred from previous treatment with natalizumab to fingolimod (FTY720). 2011-001442-15 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 28.09.2017.	A3

219	PharmNet.Bund. A single arm, open-label, multicenter study evaluating the long-term safety and tolerability of 0.5 mg fingolimod (FTY720) administered orally once daily in patients with relapsing forms of multiple sclerosis. 2010-020515-37 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 28.09.2017.	A5
220	PharmNet.Bund. A 4-month, open-label, multi-center study to explore tolerability and safety and health outcomes of FTY720 in patients with relapsing forms of multiple sclerosis. 2010-019029-32 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 28.09.2017.	A5
221	PharmNet.Bund. A double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled, parallel-group study comparing the efficacy and safety of 0.5 mg fingolimod administered orally once daily versus placebo in patients with primary progressive multiple sclerosis. 2007-002627-32 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 28.09.2017.	A1
222	PharmNet.Bund. A 12-month double-blind, randomized, multicenter, active controlled, parallel-group study comparing the efficacy and safety of 0.5 mg and 1.25 mg fingolimod (FTY720) administered orally once daily versus interferon beta-1a (Avonex®) administered i.m. once weekly in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis with optional Extension Phase. 2006-000704-17 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 28.09.2017.	A3
223	PharmNet.Bund. A 24-month, double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled, parallel-group study comparing efficacy and safety of FTY720 1.25 mg and 0.5 mg administered orally once daily versus placebo in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. 2005-000365-19 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 28.09.2017.	A1
224	PharmNet.Bund. A two-year extension to a one-year, multicenter, open-label, randomized study to evaluate the safety and efficacy of FTY720 combined with tacrolimus and steroids versus MMF (Cellcept) combined with tacrolimus and steroids, in de novo adult renal transplant recipients. 2005-000350-69 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 28.09.2017.	A2
225	PharmNet.Bund. A two-year extension to a one-year, multicenter, partially blinded, double-dummy, randomized study to evaluate the efficacy and safety of FTY720 combined with reduced-dose or full-dose Neoral and corticosteroids versus mycophenolate mofetil (MMF, CellCept) combined with full-dose Neoral and corticosteroids, in de novo adult renal transplant recipients. 2004-004958-63 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 28.09.2017.	A2
226	PharmNet.Bund. An extension of the 24-month, double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled, parallel-group study comparing efficacy and safety of FTY720 1.25 mg and 0.5 mg administered orally once daily versus placebo in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. 2007-004122-24 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 28.09.2017.	A5

227	PharmNet.Bund. A 32-week, monocentric, exploratory, single arm study to assess immune function and MRI disease activity in patients with relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS) transferred from previous treatment with Natalizumab to Gilenya® (Fingolimod). 2013-004616-21 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 28.09.2017.	A5
-----	--	----

Suche nach RCT für indirekte Vergleiche: Natalizumab vs. Placebo

Tabelle 4-109: Liste der ausgeschlossenen Studienregistereinträge zu placebo-kontrollierten Studien mit Natalizumab für den indirekten Vergleich

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
01	clinicaltrials.gov. The Effects of Tysabri Treatment on Vaccination Response and Lymphocyte Subsets in Subjects With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. NCT00536120 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00536120 . Aufgerufen am: 27.09.217.	A3
02	clinicaltrials.gov. The Effect of Natalizumab (Tysabri) on Sexual Dysfunction in Multiple Sclerosis. NCT01455220 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01455220 . Aufgerufen am: 27.09.217.	A5
03	clinicaltrials.gov. Biomarkers and Response to Natalizumab for Multiple Sclerosis Treatment. NCT00942214 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00942214 . Aufgerufen am: 27.09.217.	A5
04	clinicaltrials.gov. Safety and Efficacy of Natalizumab in the Treatment of Multiple Sclerosis. NCT00027300 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00027300 . Aufgerufen am: 27.09.217.	A7
05	clinicaltrials.gov. Safety and Efficacy of Natalizumab in Combination With Avonex in the Treatment of Multiple Sclerosis. NCT00030966 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00030966 . Aufgerufen am: 27.09.217.	A2
06	clinicaltrials.gov. Impact Study of 2 Therapeutic Strategy for Aggressive Relapsing Multiple Sclerosis. NCT01065727 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01065727 . Aufgerufen am: 27.09.217.	A5
07	clinicaltrials.gov. A Multicenter Study to Assess the Effect of Plasma Exchange in Accelerating the Clearance of Natalizumab in Subjects With Multiple Sclerosis (MS). NCT00424788 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00424788 . Aufgerufen am: 27.09.217.	A5
08	clinicaltrials.gov. Natalizumab in Preventing Post-partum Relapses in Multiple Sclerosis. NCT03046251 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03046251 . Aufgerufen am: 27.09.217.	A5
09	clinicaltrials.gov. Tysabri Effects on Cognition and Neurodegeneration in Multiple Sclerosis. NCT01071512 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01071512 . Aufgerufen am: 27.09.217.	A5
10	clinicaltrials.gov. Cognitive Evolution in Tysabri Treated Multiple Sclerosis Patients. NCT01658384 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01658384 . Aufgerufen am: 27.09.217.	A5

11	clinicaltrials.gov. A Prospective, Open-label, Non-randomized, Clinical Trial to Determine if Natalizumab (Tysabri®) Improves Ambulatory Measures in Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Patients. NCT00871780 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00871780 . Aufgerufen am: 27.09.217.	A5
12	clinicaltrials.gov. Natalizumab Treatment of Progressive Multiple Sclerosis. NCT01077466 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01077466 . Aufgerufen am: 27.09.217.	A5
13	clinicaltrials.gov. Effect of Tysabri in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Follow-up Magnetization Transfer Imaging (MTI) Study. NCT00937677 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00937677 . Aufgerufen am: 27.09.217.	A5
14	clinicaltrials.gov. Safety Study of Natalizumab to Treat Multiple Sclerosis (MS). NCT00559702 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00559702 . Aufgerufen am: 27.09.217.	A3
15	clinicaltrials.gov. Natalizumab as an Efficacy Switch in Participants With Relapsing Multiple Sclerosis After Failure on Other Therapies. NCT02241785 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02241785 . Aufgerufen am: 27.09.217.	A5
16	clinicaltrials.gov. Cognitive Evolution in Tysabri Treated Multiple Sclerosis Patients - A Three Year Extension. NCT02383550 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02383550 . Aufgerufen am: 27.09.217.	A5
17	clinicaltrials.gov. Extension Study to Evaluate Safety and Efficacy of Natalizumab in Japanese Participants With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. NCT01416155 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01416155 . Aufgerufen am: 27.09.217.	A3
18	clinicaltrials.gov. Observational Study of Tysabri in Early Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis in Anti-JC Virus Antibody Negative Participants. NCT01485003 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01485003 . Aufgerufen am: 27.09.217.	A5
19	clinicaltrials.gov. Impact of Natalizumab Versus Fingolimod in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Participants. NCT02342704 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02342704 . Aufgerufen am: 27.09.217.	A3
20	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. NCT00771043 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00771043 . Aufgerufen am: 27.09.217.	A3
21	clinicaltrials.gov. Exploratory Study of the Safety, Tolerability and Efficacy of Multiple Regimens of Natalizumab in Adult Participants With Relapsing Multiple Sclerosis (MS). NCT01405820 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01405820 . Aufgerufen am: 27.09.217.	A3
22	clinicaltrials.gov. Evaluation of Early Changes Visible to the Diffusion MRI in Response to Two Years of Treatment With Tysabri in Patients With Multiple Sclerosis. NCT02904876 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02904876 . Aufgerufen am: 27.09.217.	A2
23	clinicaltrials.gov. A Clinical Study of the Efficacy of Natalizumab on Reducing Disability Progression in Participants With Secondary Progressive Multiple Sclerosis. NCT01416181 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01416181 . Aufgerufen am: 27.09.217.	A1
24	clinicaltrials.gov. Study Evaluating Rebif, Copaxone, and Tysabri for Active Multiple Sclerosis. NCT01058005 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01058005 . Aufgerufen am: 27.09.217.	A3

25	clinicaltrials.gov. Sequential Natalizumab - Alemtuzumab Therapy in Patients With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. NCT03135249 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03135249 . Aufgerufen am: 27.09.217.	A2
26	clinicaltrials.gov. NAPS-MS: NATalizumab Effects on Parameters of Sleep in Patients With Multiple Sclerosis Experiencing Fatigue or Sleepiness. NCT01591551 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01591551 . Aufgerufen am: 27.09.217.	A5
27	clinicaltrials.gov. Natalizumab High Titer Immunogenicity and Safety. NCT00516893 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00516893 . Aufgerufen am: 27.09.217.	A5
28	clinicaltrials.gov. Natalizumab in Combination With Glatiramer Acetate (GA) in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. NCT00097760 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00097760 . Aufgerufen am: 27.09.217.	A2
29	clinicaltrials.gov. Natalizumab De-escalation to Interferon-beta-1b in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis. NCT01701856 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01701856 . Aufgerufen am: 27.09.217.	A2
30	clinicaltrials.gov. Neurocognitive Changes in Patients With Remitting Relapsing Multiple Sclerosis Treated With Natalizumab. NCT01250678 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01250678 . Aufgerufen am: 27.09.217.	A5
31	clinicaltrials.gov. Canadian Multicenter Observational Study of Tysabri in Early Relapsing Remitting Multiple Sclerosis Participants. NCT01706107 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01706107 . Aufgerufen am: 27.09.217.	A5
32	clinicaltrials.gov. Natalizumab Re-Initiation of Dosing. NCT00306592 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00306592 . Aufgerufen am: 27.09.217.	A5
33	clinicaltrials.gov. Natalizumab (Tysabri) Re-Initiation of Dosing. NCT00297232 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00297232 . Aufgerufen am: 27.09.217.	A5
34	clinicaltrials.gov. Does Long-Term Natalizumab (NTZ) Therapy Normalize Brain Atrophy Rates and Quality of Life (QOL) in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS)? NCT02588053 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02588053 . Aufgerufen am: 27.09.217.	A5
35	clinicaltrials.gov. Natalizumab (BG00002, Tysabri) Study in Japanese Participants With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS). NCT01440101 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01440101 . Aufgerufen am: 27.09.217.	A6
36	clinicaltrials.gov. Safety and Efficacy in Pediatric MS Patients Prescribed Tysabri. NCT02137109 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02137109 . Aufgerufen am: 27.09.217.	A5
37	clinicaltrials.gov. JC-Virus (JCV) Antibody Program. NCT01070823 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01070823 . Aufgerufen am: 27.09.217.	A5
38	clinicaltrials.gov. Open-Label Natalizumab Safety Extension Study. NCT00276172 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00276172 . Aufgerufen am: 27.09.217.	A5
39	clinicaltrials.gov. Disease Control and Safety in Patients With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Switching From Natalizumab to Fingolimod. NCT01499667 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01499667 . Aufgerufen am: 27.09.217.	A2
40	clinicaltrials.gov. Difference in Efficacy of Natalizumab Versus Fingolimod for the Treatment of Multiple Sclerosis. NCT01981161 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01981161 . Aufgerufen am: 27.09.217.	A5

41	clinicaltrials.gov. Validation of a Laboratory Test Measuring Natalizumab (Tysabri®) Serum Levels in MS. NCT02965170 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02965170 . Aufgerufen am: 27.09.217.	A5
42	clinicaltrials.gov. A Longitudinal Study of Brain Atrophy in MS Patients Over 5 Years. NCT01847287 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01847287 . Aufgerufen am: 27.09.217.	A5
43	clinicaltrials.gov. Methylprednisolone During the Switch Between Natalizumab and Fingolimod. NCT02769689 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02769689 . Aufgerufen am: 27.09.217.	A4
44	clinicaltrials.gov. Safety and Effectiveness of Switching Relapsing MS Patients Treated With Natalizumab at Risk for PML to Teriflunomide. NCT01970410 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01970410 . Aufgerufen am: 27.09.217.	A2
45	clinicaltrials.gov. JC Virus Antibody Study of Participants With Relapsing Forms of MS Receiving Treatment With Natalizumab. NCT01070836 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01070836 . Aufgerufen am: 27.09.217.	A5
46	clinicaltrials.gov. Natalizumab Subcutaneous Immunogenicity and Safety Study. NCT02142192 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02142192 . Aufgerufen am: 27.09.217.	A5
47	clinicaltrials.gov. A Proof of Concept Study to Evaluate the Effectiveness of Tysabri in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Patient Bladder Function. NCT00818038 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00818038 . Aufgerufen am: 27.09.217.	A5
48	clinicaltrials.gov. Hematopoietic Stem Cell Therapy for Inflammatory Multiple Sclerosis Failing Alternate Approved Therapy. NCT03133403 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03133403 . Aufgerufen am: 27.09.217.	A2
49	clinicaltrials.gov. Safety and Efficacy of Natalizumab (BG00002, Tysabri®) in Russian Participants With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS). NCT02142205 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02142205 . Aufgerufen am: 27.09.217.	A5
50	clinicaltrials.gov. Natalizumab De-escalation With Interferon Beta-1b. NCT01144052 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01144052 . Aufgerufen am: 27.09.217.	A2
51	clinicaltrials.gov. PK and PD Study of Natalizumab in Pediatric Subjects With RRMS. NCT01884935 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01884935 . Aufgerufen am: 27.09.217.	A5
52	clinicaltrials.gov. Real-world Outcomes on Tecfidera (BG00012, Dimethyl Fumarate) Post-Tysabri (BG00002, Natalizumab). NCT02159573 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02159573 . Aufgerufen am: 27.09.217.	A5
53	clinicaltrials.gov. A Pharmacokinetic (PK) Study of Natalizumab (Tysabri) at Steady State. NCT00744679 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00744679 . Aufgerufen am: 27.09.217.	A5
54	clinicaltrials.gov. Efficacy and Safety of Daclizumab in Participants With RRMS Switching From Natalizumab. NCT02881567 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02881567 . Aufgerufen am: 27.09.217.	A2
55	clinicaltrials.gov. Disease Control in RRMS Transferring Treatment From Natalizumab to Fingolimod. NCT02277964 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02277964 . Aufgerufen am: 27.09.217.	A5

56	clinicaltrials.gov. JC Virus Reactivation in Multiple Sclerosis. NCT02004444 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02004444 . Aufgerufen am: 27.09.217.	A5
57	clinicaltrials.gov. Observational Study to Assess the Correlation of EDSS With Quality of Life in MS Participants Treated With Natalizumab. NCT02386566 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02386566 . Aufgerufen am: 27.09.217.	A5
58	clinicaltrials.gov. Natalizumab Temporary Discontinuation Study. NCT02775110 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02775110 . Aufgerufen am: 27.09.217.	A2
59	clinicaltrials.gov. Longitudinal Pharmacokinetic, Pharmacodynamic, Immunological, and Biochemical. NCT01330498 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01330498 . Aufgerufen am: 27.09.217.	A5
60	clinicaltrials.gov. TYGRIS - ROW: TYSABRI Global Observational Program in Safety - Rest of World. NCT00483847 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00483847 . Aufgerufen am: 27.09.217.	A5
61	clinicaltrials.gov. A Study of MSDx Complex 1 as a Marker for Therapy Response in Multiple Sclerosis. NCT01541618 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01541618 . Aufgerufen am: 27.09.217.	A5
62	clinicaltrials.gov. Differential Immune Effects of Natalizumab. NCT00859482 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00859482 . Aufgerufen am: 27.09.217.	A5
63	clinicaltrials.gov. TYSABRI Global Observational Program in Safety. NCT00477113 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00477113 . Aufgerufen am: 27.09.217.	A5
64	clinicaltrials.gov. Ireland Natalizumab (TYSABRI) Observational Program. NCT01943526 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01943526 . Aufgerufen am: 27.09.217.	A5
65	clinicaltrials.gov. Magnetic Resonance Imaging (MRI) Follow-up of Macrophagic Infiltration in MS Patients Treated With Tysabri. NCT00752778 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00752778 . Aufgerufen am: 27.09.217.	A2
66	clinicaltrials.gov. Study to Assess Immune Function and MRI Disease Activity in RRMS Patients When Switching From Natalizumab to Gilenya. NCT02325440 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02325440 . Aufgerufen am: 27.09.217.	A5
67	clinicaltrials.gov. Pharmacokinetic, Immunological and Biochemical Sample Collection and Analysis of a Tysabri Patient Cohort. NCT01070719 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01070719 . Aufgerufen am: 27.09.217.	A5
68	clinicaltrials.gov. Evaluation of Natalizumab for the Relief of MS Associated Fatigue. NCT00464074 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00464074 . Aufgerufen am: 27.09.217.	A5
69	clinicaltrials.gov. Effects of Tysabri (BG00002) Over 12 Months on MS Related Fatigue in Participants With RRMS. NCT00884481 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00884481 . Aufgerufen am: 27.09.217.	A5
70	clinicaltrials.gov. Tysabri Observational Program. NCT00493298 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00493298 . Aufgerufen am: 27.09.217.	A5
71	clinicaltrials.gov. Pilot Study to Assess Disease Stability in a Natalizumab to Dimethyl Fumarate Crossover Design. NCT01945359 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01945359 . Aufgerufen am: 27.09.217.	A5

72	clinicaltrials.gov. Clinical Disease Activity With Long Term Natalizumab Treatment. NCT02677077 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02677077 . Aufgerufen am: 27.09.217.	A5
73	clinicaltrials.gov. Analysis of Lymphocyte Cell Surface Adhesion Marker Expression in Natalizumab Population With Active Control. NCT01626248 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01626248 . Aufgerufen am: 27.09.217.	A5
74	clinicaltrials.gov. Treatment Interruption of Natalizumab. NCT01071083 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01071083 . Aufgerufen am: 27.09.217.	A7
75	clinicaltrials.gov. Alternative Treatment Paradigm for Natalizumab Trial. NCT01710228 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01710228 . Aufgerufen am: 27.09.217.	A2
76	clinicaltrials.gov. Evaluating the Efficacy and Safety of Transitioning Patients From Natalizumab to Ocrelizumab.. NCT03157830 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03157830 . Aufgerufen am: 27.09.217.	A5
77	clinicaltrials.gov. Longitudinal Analysis And Sample Collection To Evaluate PML Risk Host Markers for PML Risk Host Markers for PML Risk. NCT02440126 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02440126 . Aufgerufen am: 27.09.217.	A5
78	clinicaltrials.gov. Stem Cell Therapy for Patients With Multiple Sclerosis Failing Alternate Approved Therapy- A Randomized Study. NCT00273364 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00273364 . Aufgerufen am: 27.09.217.	A2
79	clinicaltrials.gov. Pregnancy Exposure Registry for Tysabri®. NCT00472992 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00472992 . Aufgerufen am: 27.09.217.	A5
80	clinicaltrials.gov. COMparison Between All immunoTherapies for Multiple Sclerosis.. NCT03193866 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03193866 . Aufgerufen am: 27.09.217.	A5
81	clinicaltrials.gov. Preliminary Study for Selective Detection of the CD8+ Myelin Specific T Cell in the Blood of Multiple Sclerosis Patients. NCT02142764 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02142764 . Aufgerufen am: 27.09.217.	A5
82	clinicaltrials.gov. A Cross-Sectional Study of MSDx Complex 1 as a Marker for Active Disease in Multiple Sclerosis. NCT01539395 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01539395 . Aufgerufen am: 27.09.217.	A5
83	clinicaltrials.gov. A Pragmatic Trial of Dietary Programs in People With Multiple Sclerosis (MS). NCT02846558 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02846558 . Aufgerufen am: 27.09.217.	A2
84	ICTRP WHO. 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.. EUCTR2004-000047-18-SE [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000047-18 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5
85	ICTRP WHO. 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 relapsing multiple sclerosis previously treated with Interferon beta-1a (22 or 44 mcg SC three times a week).. EUCTR2004-004130-14-AT [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004130-14 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A3

86	ICTRP WHO. TYSABRI Long Term Re-Dosing Study. EUCTR2005-004061-41-GB [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004061-41 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5
87	ICTRP WHO. Suivi IRM de l'infiltration macrophagique chez des patients présentant une SEP traitée par Tysabri. EUCTR2007-006205-25-FR [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006205-25 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A3
88	ICTRP WHO. The role of white and grey matter and meningeal inflammation in multiple sclerosis (MS) and clinically isolated syndromes (CIS) as quantified using [(11)C](R)-PK11195 positron emission tomography (PET) scanning. EUCTR2007-007394-22-GB [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007394-22 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5
89	ICTRP WHO. Détermination de biomarqueurs associés à la réponse au Natalizumab dans la Sclérose en plaques. EUCTR2008-005906-38-FR [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005906-38 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A3
90	ICTRP WHO. A multi-centre and prospective trial to evaluate the effects on multiple sclerosis related fatigue during treatment with Tysabri® in patients with relapsing remitting multiple sclerosis over the course of 12 months. EUCTR2008-008065-35-SE [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008065-35 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A4
91	ICTRP WHO. A prospective, open label, non-randomised, clinical trial to determine if natalizumab (Tysabri) improves ambulatory measures in relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS) patients. - TIMER. EUCTR2009-009503-19-BE [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009503-19 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5
92	ICTRP WHO. Etude d'impact à 3 ans sur l'état de santé, la qualité de vie et les coûts, de deux stratégies thérapeutiques (Natalizumab en perfusions mensuelles pendant 3 ans versus Mitoxantrone en induction pendant 6 mois puis immunomodulateur au long cours) dans les formes rémittentes "agressives" de sclérose en plaques - QALY-SEP. EUCTR2009-015587-34-FR [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015587-34 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A3
93	ICTRP WHO. Natalizumabbehandlung af progressiv multipel sklerose - NAPMS. EUCTR2009-016703-35-DK [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016703-35 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5
94	ICTRP WHO. Randomized Treatment Interruption of Natalizumab - RESTORE. EUCTR2009-017490-38-DE [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017490-38 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A1
95	ICTRP WHO. A Clinical Study of the Efficacy of Natalizumab on Reducing Disability Progression in Subjects With SPMS. EUCTR2010-021978-11-SE [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021978-11 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A1
96	ICTRP WHO. Blood stem cell transplantation for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis, in whom standard treatment has failed.. EUCTR2010-023560-40-SE [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023560-40 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A2

97	ICTRP WHO. A 3 year study to determine if optical coherence tomography can be used to measure disease progression in patients with multiple sclerosis. EUCTR2011-001437-16-DE [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001437-16 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A4
98	ICTRP WHO. A study to evaluate disease control and safety in patients with RRMS switching from natalizumab to fingolimod. EUCTR2011-001442-15-DE [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001442-15 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A2
99	ICTRP WHO. A Phase 1, Multicenter, Open-Label, Single-Arm, Multiple Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Natalizumab in Pediatric Subjects with Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. EUCTR2012-005082-13-IT [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005082-13 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5
100	ICTRP WHO. A study to assess immune function and typical disease characteristics in patients with multiple sclerosis, when switching from the medication Natalizumab to the medication Gilenya.. EUCTR2013-004616-21-DE [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004616-21 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5
101	ICTRP WHO. Does targeting of S1P receptors reduce microglial activation in multiple sclerosis?. EUCTR2013-004626-28-FI [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004626-28 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A3
102	ICTRP WHO. Safety and Efficacy of Natalizumab in the Treatment of Multiple Sclerosis. NCT00027300 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00027300 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A7
103	ICTRP WHO. Safety and Efficacy of Natalizumab in Combination With Avonex in the Treatment of Multiple Sclerosis. NCT00030966 [Internet]. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00030966 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A2
104	ICTRP WHO. Natalizumab in Combination With Glatiramer Acetate (GA) in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. NCT00097760 [Internet]. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00097760 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A2
105	ICTRP WHO. Open-Label Natalizumab Safety Extension Study. NCT00276172 [Internet]. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00276172 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5
106	ICTRP WHO. Natalizumab (Tysabri) Re-Initiation of Dosing.. NCT00297232 [Internet]. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00297232 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5
107	ICTRP WHO. A Multicenter Study to Assess the Effect of Plasma Exchange in Accelerating the Clearance of Natalizumab in Subjects With Multiple Sclerosis (MS). NCT00424788 [Internet]. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00424788 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5
108	ICTRP WHO. Evaluation of Natalizumab for the Relief of MS Associated Fatigue. NCT00464074 [Internet]. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00464074 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5
109	ICTRP WHO. Pregnancy Exposure Registry for Tysabri®. NCT00472992 [Internet]. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00472992 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5
110	ICTRP WHO. TYSABRI Global Observational Program in Safety. NCT00477113 [Internet]. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00477113 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5

111	ICTRP WHO. TYGRIS - ROW: TYSABRI Global Observational Program in Safety - Rest of World. NCT00483847 [Internet]. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00483847 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5
112	ICTRP WHO. Tysabri Observational Program. NCT00493298 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00493298 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5
113	ICTRP WHO. Natalizumab High Titer Immunogenicity and Safety. NCT00516893 [Internet]. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00516893 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5
114	ICTRP WHO. The Effects of Tysabri Treatment on Vaccination Response and Lymphocyte Subsets in Subjects With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. NCT00536120 [Internet]. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00536120 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A2
115	ICTRP WHO. Safety Study of Natalizumab to Treat Multiple Sclerosis (MS). NCT00559702 [Internet]. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00559702 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A3
116	ICTRP WHO. A Pharmacokinetic (PK) Study of Natalizumab (Tysabri) at Steady State. NCT00744679 [Internet]. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00744679 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5
117	ICTRP WHO. Magnetic Resonance Imaging (MRI) Follow-up of Macrophagic Infiltration in MS Patients Treated With Tysabri. NCT00752778 [Internet]. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00752778 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5
118	ICTRP WHO. 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. NCT00771043 [Internet]. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00771043 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A2
119	ICTRP WHO. A Proof of Concept Study to Evaluate the Effectiveness of Tysabri in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Patient Bladder Function. NCT00818038 [Internet]. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00818038 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5
120	ICTRP WHO. Differential Immune Effects of Natalizumab. NCT00859482 [Internet]. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00859482 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5
121	ICTRP WHO. A Prospective, Open-label, Non-randomized, Clinical Trial to Determine if Natalizumab (Tysabri®) Improves Ambulatory Measures in Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Patients. NCT00871780 [Internet]. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00871780 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5
122	ICTRP WHO. Effect of Tysabri in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Follow-up Magnetization Transfer Imaging (MTI) Study. NCT00937677 [Internet]. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00937677 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5
123	ICTRP WHO. Biomarkers and Response to Natalizumab for Multiple Sclerosis Treatment. NCT00942214 [Internet]. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00942214 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5
124	ICTRP WHO. Study Evaluating Rebif, Copaxone, and Tysabri for Active Multiple Sclerosis. NCT01058005 [Internet]. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01058005 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A3
125	ICTRP WHO. Impact Study of 2 Therapeutic Strategy for Aggressive Remitting Multiple Sclerosis. NCT01065727 [Internet]. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01065727 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5

126	ICTRP WHO. Pharmacokinetic, Immunological and Biochemical Sample Collection and Analysis of a Tysabri Patient Cohort. NCT01070719 [Internet]. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01070719 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5
127	ICTRP WHO. JC-Virus (JCV) Antibody Program. NCT01070823 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01070823 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5
128	ICTRP WHO. JC Virus Antibody Study of Participants With Relapsing Forms of MS Receiving Treatment With Natalizumab. NCT01070836 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01070836 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5
129	ICTRP WHO. Treatment Interruption of Natalizumab. NCT01071083 [Internet]. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01071083 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A7
130	ICTRP WHO. Tysabri Effects on Cognition and Neurodegeneration in Multiple Sclerosis. NCT01071512 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01071512 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5
131	ICTRP WHO. Natalizumab Treatment of Progressive Multiple Sclerosis. NCT01077466 [Internet]. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01077466 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5
132	ICTRP WHO. Natalizumab De-escalation With Interferon Beta-1b. NCT01144052 [Internet]. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01144052 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A2
133	ICTRP WHO. Neurocognitive Changes in Patients With Remitting Relapsing Multiple Sclerosis Treated With Natalizumab. NCT01250678 [Internet]. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01250678 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5
134	ICTRP WHO. Longitudinal Pharmacokinetic, Pharmacodynamic, Immunological, and Biochemical. NCT01330498 [Internet]. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01330498 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5
135	ICTRP WHO. Extension Study to Evaluate Safety and Efficacy of Natalizumab in Japanese Participants With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. NCT01416155 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01416155 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5
136	ICTRP WHO. Natalizumab (BG00002, Tysabri) Study in Japanese Participants With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS). NCT01440101 [Internet]. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01440101 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A6
137	ICTRP WHO. The Effect of Natalizumab (Tysabri) on Sexual Dysfunction in Multiple Sclerosis. NCT01455220 [Internet]. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01455220 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5
138	ICTRP WHO. Observational Study of Tysabri in Early Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis in Anti-JC Virus Antibody Negative Participants. NCT01485003 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01485003 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5
139	ICTRP WHO. NAPS-MS: NATalizumab Effects on Parameters of Sleep in Patients With Multiple Sclerosis Experiencing Fatigue or Sleepiness. NCT01591551 [Internet]. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01591551 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5
140	ICTRP WHO. Analysis of Lymphocyte Cell Surface Adhesion Marker Expression in Natalizumab Population With Active Control. NCT01626248 [Internet]. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01626248 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5
141	ICTRP WHO. Cognitive Evolution in Tysabri Treated Multiple Sclerosis Patients. NCT01658384 [Internet]. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01658384 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5

142	ICTRP WHO. Natalizumab De-escalation to Interferon-beta-1b in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis. NCT01701856 [Internet]. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01701856 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A2
143	ICTRP WHO. Canadian Multicenter Observational Study of Tysabri in Early Relapsing Remitting Multiple Sclerosis Participants. NCT01706107 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01706107 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5
144	ICTRP WHO. Alternative Treatment Paradigm for Natalizumab Trial. NCT01710228 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01710228 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A2
145	ICTRP WHO. A Longitudinal Study of Brain Atrophy in MS Patients Over 5 Years. NCT01847287 [Internet]. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01847287 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5
146	ICTRP WHO. Safety and Effectiveness of Switching Relapsing MS Patients Treated With Natalizumab at Risk for PML to Teriflunomide. NCT01970410 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01970410 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A2
147	ICTRP WHO. Difference in Efficacy of Natalizumab Versus Fingolimod for the Treatment of Multiple Sclerosis. NCT01981161 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01981161 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5
148	ICTRP WHO. Safety and Efficacy in Pediatric MS Patients Prescribed Tysabri. NCT02137109 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02137109 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5
149	ICTRP WHO. Real-world Outcomes on Tecfidera (BG00012, Dimethyl Fumarate) Post-Tysabri (BG00002, Natalizumab). NCT02159573 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02159573 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5
150	ICTRP WHO. Natalizumab Re-Initiation of Dosing. NCT00306592 [Internet]. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00306592 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5
151	ICTRP WHO. Pilot Study to Assess Disease Stability in a Natalizumab to Dimethyl Fumarate Crossover Design. NCT01945359 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01945359 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5
152	ICTRP WHO. A Study to Evaluate the Effect of Different Doses of TYSABRI on Safety and Efficacy in Relapsing Multiple Sclerosis. EUCTR2010-024000-10-BE [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024000-10 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A1
153	ICTRP WHO. Ireland Natalizumab (TYSABRI) Observational Program. NCT01943526 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01943526 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5
154	ICTRP WHO. Natalizumab de-escalation to interferon-beta-1b in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: A multicenter study. EUCTR2012-004040-30-AT [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004040-30 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A2
155	ICTRP WHO. Disease Control in RRMS Transferring Treatment From Natalizumab to Fingolimod. NCT02277964 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02277964 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5
156	ICTRP WHO. Impact of Natalizumab versus Fingolimod on Central Nervous System (CNS) Tissue Damage and Recovery in Active Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Subjects. EUCTR2013-004622-29-IT [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004622-29 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A3

157	ICTRP WHO. German Tysabri-Data-Register. DRKS00007127 [Internet]. Adresse: http://www.drks.de/DRKS00007127 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5
158	ICTRP WHO. Natalizumab (BG00002) as an Efficacy Switch in Subjects with Relapsing Multiple Sclerosis (MS) after Failure on Other Therapies. EUCTR2013-005586-39-DE [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005586-39 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5
159	ICTRP WHO. Natalizumab Subcutaneous Immunogenicity and Safety Study. NCT02142192 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02142192 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5
160	ICTRP WHO. Safety and Efficacy of Natalizumab (BG00002, Tysabri®) in Russian Participants With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS). NCT02142205 [Internet]. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT02142205 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5
161	ICTRP WHO. A safety study for patients with Relapsing Forms of Multiple Sclerosis who participated STRATA.. EUCTR2014-003669-97-BE [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003669-97 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5
162	ICTRP WHO. Cognitive Evolution in Tysabri Treated Multiple Sclerosis Patients - A Three Year Extension. NCT02383550 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02383550 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5
163	ICTRP WHO. Observational Study to Assess the Correlation of EDSS With Quality of Life in MS Participants Treated With Natalizumab. NCT02386566 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02386566 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5
164	ICTRP WHO. ASSESSMENT OF EARLY CHANGES OBSERVABLE IN DIFFUSION MRI IN RESPONSE TO TYSABRI TREATMENT TO TWO YEARS IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS. EUCTR2014-003209-14-FR [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003209-14 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5
165	ICTRP WHO. Does Long-Term Natalizumab (NTZ) Therapy Normalize Brain Atrophy Rates and Quality of Life (QOL) in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS)?. NCT02588053 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02588053 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5
166	ICTRP WHO. Clinical Disease Activity With Long Term Natalizumab Treatment. NCT02677077 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02677077 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5
167	ICTRP WHO. What is the safety and effectiveness, acceptability and cost of flexible delivery of natalizumab (Tysabri (Registered Trademark)) by nurses for people with multiple sclerosis?. ACTRN12616000617460 [Internet]. Adresse: http://www.anzctr.org.au/ACTRN12616000617460.aspx . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5
168	ICTRP WHO. Methylprednisolone During the Switch Between Natalizumab and Fingolimod. NCT02769689 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02769689 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A2
169	ICTRP WHO. Natalizumab Temporary Discontinuation Study. NCT02775110 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02775110 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A2
170	ICTRP WHO. Efficacy and Safety of Daclizumab in Participants With RRMS Switching From Natalizumab. NCT02881567 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02881567 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A2

171	ICTRP WHO. Evaluation of Early Changes Visible to the Diffusion MRI in Response to Two Years of Treatment With Tysabri in Patients With Multiple Sclerosis. NCT02904876 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02904876 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A2
172	ICTRP WHO. Reduce the number of natalizumab infusions in patients with multiple sclerosis. EUCTR2016-000345-31-NL [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000345-31 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A2
173	ICTRP WHO. Validation of a Laboratory Test Measuring Natalizumab (Tysabri®) Serum Levels in MS. NCT02965170 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02965170 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5
174	ICTRP WHO. Natalizumab in Preventing Post-partum Relapses in Multiple Sclerosis. NCT03046251 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03046251 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5
175	ICTRP WHO. Sequential Natalizumab - Alemtuzumab Therapy in Patients With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. NCT03135249 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03135249 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A2
176	ICTRP WHO. Evaluating the Efficacy and Safety of Transitioning Patients From Natalizumab to Ocrelizumab.. NCT03157830 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03157830 . Aufgerufen am: 02.10.2017.	A5
177	EU Clinical Trials Register. Natalizumabbehandlung af progressiv multipel sklerose. 2009-016703-35 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016703-35 . Aufgerufen am: 28.09.2017.	A5
178	EU Clinical Trials Register. A Phase 1, Multicenter, Open-Label, Single-Arm, Multiple Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Natalizumab in Pediatric Subjects with Relapsing Remitting Multiple Scler.... 2012-005082-13 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005082-13 . Aufgerufen am: 28.09.2017.	A5
179	EU Clinical Trials Register. A Randomized, Blinded, Parallel-Group, Phase 2 Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of Multiple Regimens of Natalizumab in Adult Subjects With Relapsing Multiple Sclerosis. 2010-024000-10 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024000-10 . Aufgerufen am: 28.09.2017.	A3
180	EU Clinical Trials Register. Does targeting of S1P receptors reduce microglial activation in multiple sclerosis?. 2013-004626-28 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004626-28 . Aufgerufen am: 28.09.2017.	A3
181	EU Clinical Trials Register. A 32-week, patient- and rater-blinded, randomized, multi-center, parallel-group study to evaluate disease control and safety in patients with relapsing remitting multiple sclerosis transferred from.... 2011-001442-15 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001442-15 . Aufgerufen am: 28.09.2017.	A2
182	EU Clinical Trials Register. Towards personalized dosing of natalizumab in multiple sclerosis. 2016-000345-31 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000345-31 . Aufgerufen am: 28.09.2017.	A5
183	EU Clinical Trials Register. 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.... 2005-004061-41 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004061-41 . Aufgerufen am: 28.09.2017.	A5

184	EU Clinical Trials Register. A 32-week, monocentric, exploratory, single arm study to assess immune function and MRI disease activity in patients with relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS) transferred from previous tre.... 2013-004616-21 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004616-21 . Aufgerufen am: 28.09.2017.	A5
185	EU Clinical Trials Register. 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. 2010-023021-38 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023021-38 . Aufgerufen am: 28.09.2017.	A2
186	EU Clinical Trials Register. 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 2008-006226-34 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006226-34 . Aufgerufen am: 28.09.2017.	A2
187	EU Clinical Trials Register. A prospective, open label, non-randomised, clinical trial to determine if natalizumab (Tysabri) improves ambulatory measures in relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS) patients.. 2009-009503-19 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009503-19 . Aufgerufen am: 28.09.2017.	A5
188	EU Clinical Trials Register. A Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Assess the Impact of Natalizumab versus Fingolimod on Central Nervous System Tissue Damage and Recovery in Active Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis.... 2013-004622-29 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004622-29 . Aufgerufen am: 28.09.2017.	A3
189	EU Clinical Trials Register. Multicenter, open-label, 12 weeks, phase IV prospective randomized study aimed at evaluating whether subcutaneous IFN beta 1a (Rebif®) administered in the morning may affect the severity of flu-like syndrome.... 2013-004450-21 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004450-21 . Aufgerufen am: 28.09.2017.	A2
190	EU Clinical Trials Register. A Phase 3b, 12-month, Open-label, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BIIB019, Daclizumab, in Subjects with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Switching from Natalizumab.... 2016-002820-10 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002820-10 . Aufgerufen am: 28.09.2017.	A2
191	EU Clinical Trials Register. Détermination de biomarqueurs associés à la réponse au Natalizumab dans la Sclérose en plaques. 2008-005906-38 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005906-38 . Aufgerufen am: 28.09.2017.	A5
192	EU Clinical Trials Register. A Phase 4 Multicenter, Open-Label, Single Arm Study to Evaluate Switching from BRACET/Gilenya® to Natalizumab in Subjects with Relapsing Forms of Multiple Sclerosis (MS). 2013-005586-39 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005586-39 . Aufgerufen am: 28.09.2017.	A5
193	EU Clinical Trials Register. A Multicenter, Randomized, Rater-Blind, Parallel-Group, Active Controlled Study to Evaluate the Benefits of Switching Therapy (Glatiramer Acetate or Interferon Î² 1a) to Natalizumab in Subjects with.... 2009-015556-15 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015556-15 . Aufgerufen am: 28.09.2017.	A2

194	EU Clinical Trials Register. Haematopoietic Stem Cell Therapy for Patients with Inflammatory Multiple Sclerosis Failing Alternate Approved Therapy: A Randomized Study. 2010-023560-40 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023560-40 . Aufgerufen am: 28.09.2017.	A2
195	EU Clinical Trials Register. Regulation of the stress-axis by vitamin D3 in subjects with multiple sclerosis; a double-blinded, randomized, placebo-controlled study. 2014-000728-97 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000728-97 . Aufgerufen am: 28.09.2017.	A2
196	EU Clinical Trials Register. 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.. 2004-000047-18 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000047-18 . Aufgerufen am: 28.09.2017.	A5
197	EU Clinical Trials Register. The role of white and grey matter and meningeal inflammation in multiple sclerosis (MS) and clinically isolated syndromes (CIS) as quantified using [(11)C](R)-PK11195 positron emission tomography (... 2007-007394-22 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007394-22 . Aufgerufen am: 28.09.2017.	A5
198	EU Clinical Trials Register. A Multicenter, Open-Label Safety Study of Natalizumab administered to Subjects with Relapsing Forms of Multiple Sclerosis who participated in STRATA.. 2014-003669-97 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003669-97 . Aufgerufen am: 28.09.2017.	A5
199	EU Clinical Trials Register. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Efficacy of Natalizumab on Reducing Disability Progression in Subjects With Secondary Progressive Multiple Sclerosis. 2010-021978-11 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021978-11 . Aufgerufen am: 28.09.2017.	A1
200	EU Clinical Trials Register. ASSESSMENT OF EARLY CHANGES OBSERVABLE IN DIFFUSION MRI IN RESPONSE TO TYSABRI TREATMENT TO TWO YEARS IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS. 2014-003209-14 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003209-14 . Aufgerufen am: 28.09.2017.	A5
201	EU Clinical Trials Register. Natalizumab de-escalation to interferon-beta-1b in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: A multicenter study. 2012-004040-30 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004040-30 . Aufgerufen am: 28.09.2017.	A2
202	EU Clinical Trials Register. Randomized Treatment Interruption of Natalizumab. 2009-017490-38 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017490-38 . Aufgerufen am: 28.09.2017.	A2
203	EU Clinical Trials Register. A multi-centre and prospective trial to evaluate the effects on multiple sclerosis related fatigue during treatment with Tysabri® in patients with relapsing remitting multiple sclerosis over the c.... 2008-008065-35 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008065-35 . Aufgerufen am: 28.09.2017.	A5
204	EU Clinical Trials Register. A Multicenter, Open-Label Immunogenicity and Safety Study of subcutaneous Natalizumab 300 mg administered to Subjects with Relapsing Multiple Sclerosis. 2014-000917-30 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000917-30 . Aufgerufen am: 28.09.2017.	A5

205	EU Clinical Trials Register. A 3-year, multi-center study to evaluate optical coherence tomography as an outcome measure in patients with multiple sclerosis. 2011-001437-16 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001437-16 . Aufgerufen am: 28.09.2017.	A4
206	EU Clinical Trials Register. A Multicenter, Open-Label Study Evaluating the Effectiveness of Oral Tecfidera (Dimethyl Fumarate) on MS Disease Activity and Patient-Reported Outcomes in Subjects with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. 2013-001656-35 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001656-35 . Aufgerufen am: 28.09.2017.	A2
207	EU Clinical Trials Register. Hematopoietic Stem Cell Therapy for Patients with Inflammatory Multiple Sclerosis Failing Alternate Approved Therapy: A Randomized Study. 2012-004165-41 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004165-41 . Aufgerufen am: 28.09.2017.	A2
208	EU Clinical Trials Register. ESTABLISH TOLERANCE IN MS WITH PEPTIDE-PULSED, PERIPHERAL BLOOD MONONUCLEAR CELLS - A MRI-CONTROLLED, SINGLE CENTER, BASELINE-TO-TREATMENT CROSS-OVER, PHASE I/IIA TRIAL IN RELAPSING-REMITTING MS PATIENTS. 2008-004408-29 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004408-29 . Aufgerufen am: 28.09.2017.	A3
209	EU Clinical Trials Register. HIGH-DOSE IMMUNOSUPPRESSION WITH THIOTEPA AND CYCLOPHOSPHAMIDE FOLLOWED BY AUTOLOGOUS STEM CELL TRANSPLANTATION IN MULTIPLE SCLEROSIS. 2007-000586-38 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000586-38 . Aufgerufen am: 28.09.2017.	A2
210	EU Clinical Trials Register. Randomised, double-blind, cross-over phase II study with intravenous autologous mesenchymal stem cells vs. placebo for multiple sclerosis patients in Austria (MESEMS Austria). 2015-000137-78 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000137-78 . Aufgerufen am: 28.09.2017.	A2
211	EU Clinical Trials Register. 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 relapsing-remitting multiple sclerosis. 2004-004130-14 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004130-14 . Aufgerufen am: 28.09.2017.	A3
212	EU Clinical Trials Register. 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 Multiple Sclerosis. 2011-002178-22 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002178-22 . Aufgerufen am: 28.09.2017.	A2
213	EU Clinical Trials Register. An open-label, multi-center, expanded access study with fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis for whom no suitable therapy exists. 2011-000770-60 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000770-60 . Aufgerufen am: 28.09.2017.	A5
214	EU Clinical Trials Register. A Phase I/II Study of Pixantrone in Patients with an Aggressive Relapsing Remitting (RR) or Secondary Progressive (SP) Multiple Sclerosis (PIXAMS). 2007-003086-40 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003086-40 . Aufgerufen am: 28.09.2017.	A2

215	EU Clinical Trials Register. High-Dose Corticosteroids for Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in Patients Who Develop Progressive Multifocal Leukoencephalopathy on Natalizumab. 2010-020369-26 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020369-26 . Aufgerufen am: 28.09.2017.	A3
216	PharmNet.Bund. Randomized Treatment Interruption of Natalizumab. 2009-017490-38 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 28.09.2017.	A3
217	PharmNet.Bund. A Randomized, Blinded, Parallel-Group, Phase 2 Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of Multiple Regimens of Natalizumab in Adult Subjects With Relapsing Multiple Sclerosis. 2010-024000-10 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 28.09.2017.	A3
218	PharmNet.Bund. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Efficacy of Natalizumab on Reducing Disability Progression in Subjects With Secondary Progressive Multiple Sclerosis, with Optional Open-Label Extension. 2010-021978-11 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 28.09.2017.	A3
219	PharmNet.Bund. A Multicenter, Randomized, Rater-Blind, Parallel-Group, Active Controlled Study to Evaluate the Benefits of Switching Therapy (Glatiramer Acetate or Interferon beta 1a) to Natalizumab in Subjects with Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. 2009-015556-15 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 28.09.2017.	A2
220	PharmNet.Bund. An Open-label, Multicenter, Extension Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Natalizumab Following Re-Initiation of Dosing in Multiple Sclerosis Subjects Who Have Completed Study C-1801 or C-1802 and a Dosing Suspension Safety Evaluation. 2005-004061-41 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 28.09.2017.	A5
221	PharmNet.Bund. A Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized, Parallel-Group, Dose-Ranging Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Intravenous Natalizumab (BG00002) in Acute Ischemic Stroke. 2015-004783-11 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 28.09.2017.	A5
222	PharmNet.Bund. A Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Assess the Impact of Natalizumab versus Fingolimod on Central Nervous System Tissue Damage and Recovery in Active Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Subjects. 2013-004622-29 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 28.09.2017.	A3
223	PharmNet.Bund. A Phase 4 Multicenter, Open-Label, Single Arm Study to Evaluate Switching from BRACET/Gilenya® to Natalizumab in Subjects with Relapsing Forms of Multiple Sclerosis (MS). 2013-005586-39 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 28.09.2017.	A5
224	PharmNet.Bund. A Multicenter, Open-Label Immunogenicity and Safety Study of subcutaneous Natalizumab 300 mg administered to Subjects with Relapsing Multiple Sclerosis. 2014-000917-30 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 28.09.2017.	A5

225	PharmNet.Bund. A Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized, Parallel-Group Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Intravenous Natalizumab (BG00002) on Reducing Infarct Volume in Acute Ischemic Stroke. 2013-001514-15 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 28.09.2017.	A1
226	PharmNet.Bund. A 32-week, monocentric, exploratory, single arm study to assess immune function and MRI disease activity in patients with relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS) transferred from previous treatment with Natalizumab to Gilenya® (Fingolimod). 2013-004616-21 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 28.09.2017.	A5

Tabelle 4-110: Definition der Ausschlusskriterien für die Suche in Studienregistern

Kürzel	Beschreibung
A1	Patientenpopulation nicht erfüllt
A2	Intervention nicht erfüllt
A3	Vergleichstherapie nicht erfüllt
A4	Endpunkte nicht erfüllt
A5	Studientypen nicht erfüllt
A6	Studiendauer nicht erfüllt
A7	Publikationstyp trifft nicht zu
A8	Sprache nicht erfüllt
A9	Fehlerhafter Treffer

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 4-111 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 4-111 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-111 (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	Einschlusskriterien <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 Ausschlusskriterien <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 körperlengewichtsabhängig 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"> 1.) neue Gd+T1-Läsionen oder 2.) neue oder sich vergrößernde T2-Läsionen) oder 3.) 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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		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.
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	Zur Einschätzung der Robustheit der Studienergebnisse wurden die im Folgenden aufgeführten Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>a. Baseline Charakteristika 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 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 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 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 Durchführung einer Poisson-Regressionsanalyse, um für Überdispersion zu adjustieren.</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>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</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		A: n = 433 (3,5 mg/kg Cladribin-Tabletten) B: n = 456 (5,25 mg/kg Cladribin-Tabletten) C: n = 437 (Placebo)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	A: Cladribin-Tabletten 5,25 mg/kg <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 B: Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg <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 C. Placebo <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	Studienaufnahme: 20.04.2005 – 19.12.2006 Studienende: 12.11.2008 Nachbeobachtung: Mögliche Aufnahme der Studienteilnehmer in die Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Beendigung der Studie nach Prüfplan.
a: Nach CONSORT 2010. b: klinisch bestätigter Schub ist definiert als Anstieg um 2 Grad in ≥ 1 Kurzzeit 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)		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

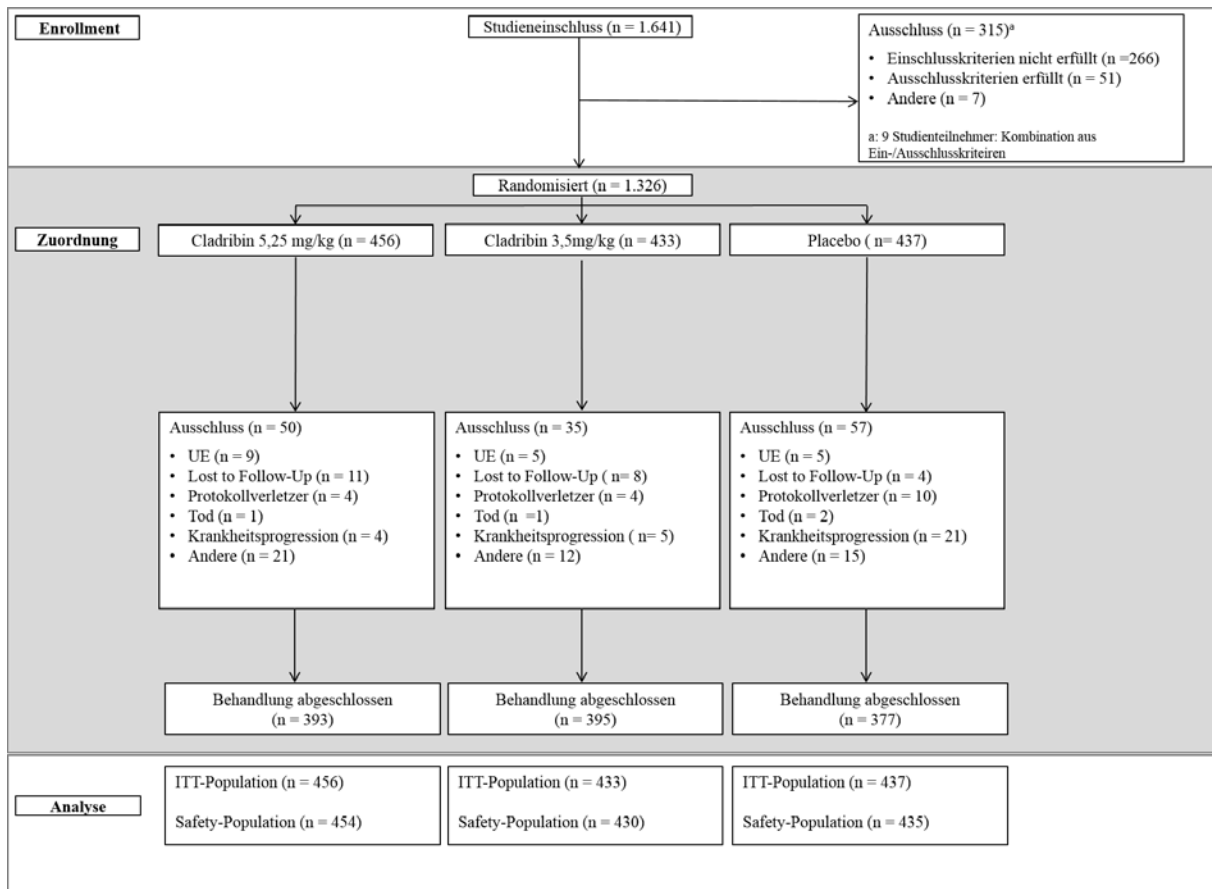


Tabelle 4-112 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genauere 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>
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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Änderung der Kriterien bezüglich Laborparameter für die Weiterführung der Behandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 ○ 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;

		<p>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</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 • 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) • Schwere Psychische Erkrankung, die nach Ermessen des Prüfarztes für den Studienteilnehmer ein unzulässiges Sicherheitsrisiko darstellt oder die Compliance mit dem Studienprotokoll beeinträchtigt
--	--	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • 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 Plasmapharese 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	<p>Gavin Giovannoni, MBBCh, PhD University College London, Institute of Neurology, Queen Square, London, England</p> <p>133 Studienzentren in 30 Ländern: Australien, Belgien, Brasilien, Bulgarien, Dänemark, Deutschland, Estland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Großbritannien, , Italien, Kanada, Kroatien, Lettland, Libanon, Litauen, Marokko, Österreich, Polen, Portugal, Russland, Saudi Arabien, Schweiz, Serbien und Montenegro, Tschechische Republik, Tunesien, Türkei, Ukraine, USA</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
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 körperlengewichtsabhängig 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 • Mittlere Änderung des QT-Intervalls zur Baseline bei Teilnehmern der Pharmakokinetik Sekundäre Zielkriterien <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)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • 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
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Amendment 3</p> <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	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
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)	<p>Zuteilung auf insgesamt fünf Gruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Teilnehmer der Placebo-Gruppe in CLARITY wurden in 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 <p>Ein Teil nicht re-randomisierter CLARITY-Studienteilnehmer (n = 61) wurden innerhalb der Verlängerungsphase zur Erhebung der Sicherheit beobachtet.</p>
9	<p>Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)</p> <p>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war</p>	<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>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<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 ○ 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.

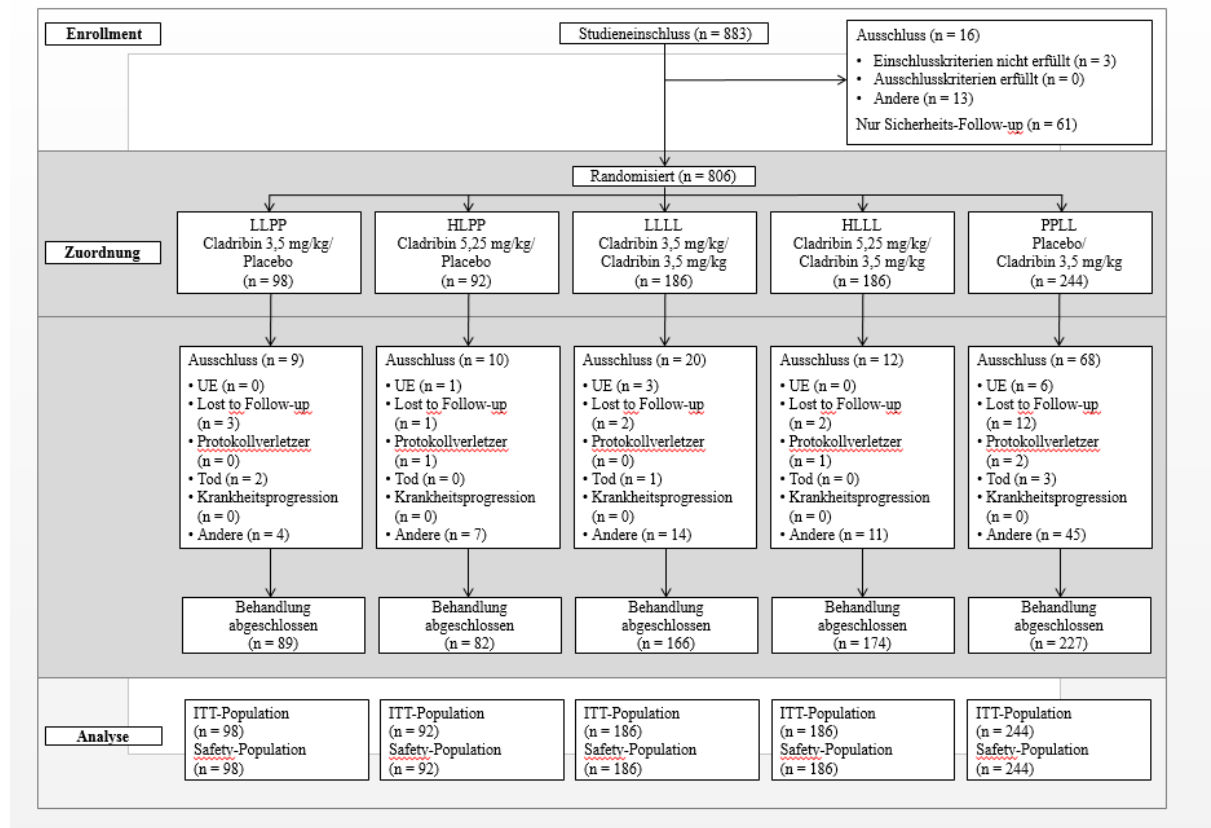


Tabelle 4-113 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie FREEDOMS

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Diese Studie war als 2-Jahresstudie entwickelt, um die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit zweier Dosierungen von Fingolimod (1,25 mg und 0,5 mg) im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit RRMS zu bewerten.</p> <p>Sie ist Teil des klinischen Programms, das durchgeführt wird, um die Zulassung zu erhalten und Fingolimod der weltweiten klinischen Anwendung zur Verfügung zu stellen.</p> <p>Das primäre Ziel der Studie war, Überlegenheit von Fingolimod gegenüber Placebo in Hinblick auf die jährliche Schubrate zu zeigen (24 Monate). Somit war die Nullhypothese, dass kein Unterschied zwischen den beiden Interventionen bestand, zu widerlegen.</p> <p>Das wichtigste sekundäre Ziel war, die Überlegenheit von Fingolimod gegenüber Placebo hinsichtlich der Behinderungsprogression (nach 3 Monaten bestätigt) zu zeigen (24 Monate).</p> <p>Weitere sekundäre Ziele waren (24 Monate):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sicherheit und Verträglichkeit von Fingolimod gegenüber Placebo bei Patienten mit RRMS • Effekt von Fingolimod auf MRT-Parameter der entzündlichen Krankheitsaktivität, Krankheitsausmaß und Hirnatrophie im Vergleich zu Placebo • Effekt von Fingolimod auf schubbezogene Parameter im Vergleich zu Placebo (Zeit bis zum ersten Schub, Anteil schubfreier Patienten) • Effekt von Fingolimod auf die Behinderungsprogression im Vergleich zu Placebo (Zeit bis zur nach 6 Monaten bestätigten Behinderungsprogression, Anteil Patienten mit bestätigter Behinderungsprogression, Änderung des MSFC z-Scores) • Effekt von Fingolimod auf den multidimensionalen Gesundheitszustand (EQ-5D) im Vergleich zu Placebo • Pharmakokinetik von Fingolimod • PK/PD-Bezug von Fingolimod für die Hauptwirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte

		<p>Explorative Ziele</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pharmakogenetische Analysen zur Identifizierung genetischer Faktoren, die mit MS in Verbindung stehen, die das Ansprechen auf Fingolimod beeinflussen, die Einfluss auf Wechselwirkungen haben oder mit einer Anfälligkeit für Nebenwirkungen in Zusammenhang stehen • Proteomisch/metabonomische Analysen • Biomarker-Analysen
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Dies war eine 24-monatige doppelblinde, randomisierte, multizentrische, Placebo-kontrollierte Parallelgruppenstudie. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 zu den Behandlungsarmen Fingolimod 0,5 mg, Fingolimod 1,25 mg und Placebo zugeordnet.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>10 Amendments wurden zum Studienprotokoll erstellt. Für keines der Amendments, die nach Studienbeginn und vor Datenbankschluss effektiv wurden, wurde ein relevanter Einfluss auf die Interpretation der Studie gesehen. Folgende wesentliche Änderungen ergaben sich mit:</p> <p>Amendment 1 u.a. Ausschluss diabetischer Patienten Nationales Amendment 1 in Polen Ausschluss von Polen für Biomarker-Analysen</p> <p>Amendment 2 u.a. Fallzahlerhöhung wegen höherer Abbrecherrate als erwartet</p> <p>Amendment 3 (nur Kanada) Ausschlusskriterium ALT/SGPT</p> <p>Amendment 4 Einführung zusätzlicher MRT-Analysen (Substudie)</p> <p>Amendment 5 u.a. zentrale Auswertung der CT-Scans, zusätzliche Überwachung nach Medikationsunterbrechung wegen erhöhter Leberwerte,</p> <p>Amendment 6 u.a. Selbstuntersuchung der Haut durch die Patienten eingeführt</p> <p>Amendment 7 u.a. Maßnahmen zur Infektionsrisikominimierung eingeführt</p> <p>Amendment 8 u.a. zusätzliche Sicherheitsmaßnahmen im Nachgang zu Amendment 7 (Behördenforderung)</p> <p>Amendment 9 In Abstimmung mit EMA und FDA</p>

		Anpassung der statistischen Methodik zur Auswertung des primären Endpunktes: Kovarianzanalyse ersetzt durch negative Binomialregression
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Generelle Einschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Alter ≥ 18 und ≤ 55 Jahre. 2. Frauen im gebärfähigen Alter müssen vor Eintritt in die doppelblinde Behandlungsphase einen negativen Schwangerschaftstest haben und während der Behandlung sowie 3 Monate nach deren Beendigung zwei effektive Arten der Kontrazeption anwenden (oder der Partner). 3. Schriftliche Zustimmung zur Studienteilnahme liegt vor. 4. MS-Diagnose entsprechend der überarbeiteten McDonald-Kriterien. 5. Schubförmig-remittierender Verlauf mit mindestens einem dokumentierten Schub im letzten oder zwei dokumentierten Schüben in den letzten beiden Jahren vor Randomisierung. 6. EDSS-Wert ≥ 0 und $\leq 5,5$. 7. Patienten, die aus welchen Gründen auch immer den Beginn oder die Fortführung der Behandlung mit erhältlichen krankheitsmodifizierenden Arzneimitteln explizit ablehnen, nachdem sie von ihrem Prüfarzt über die damit verbundenen Vorzüge und mögliche unerwünschte Ereignisse aufgeklärt wurden. 8. Neurologisch stabil ohne Hinweis auf einen Schub oder Behandlung mit Kortikosteroiden innerhalb 30 Tagen vor Randomisierung. <p>Ausschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Andere Manifestation der MS als RRMS. 2. Andere Autoimmunerkrankung als MS in der Vorgeschichte oder bekannter Immundefekt. 3. Malignität aktuell oder in der Vorgeschichte (Ausnahme: Erfolgreich behandeltes Basalzellkarzinom oder Plattenepithelkarzinom der Haut). 4. Bekannte oder neue Diagnose eines Diabetes mellitus (falls Blutzucker nüchtern ≥ 126 mg/dl oder ≥ 7 mmol/L bzw. zufällig ≥ 200 mg/dl oder $\geq 11,1$ mmol/L beim Screening wurde der Patient weitergehend auf Vorliegen eines Diabetes mellitus

		<p>untersucht).</p> <p>5. Diagnose eines Makulaödems während der Prä-Randomisierungsphase (Patienten mit Makulaödem in der Vorgeschichte durften unter der Voraussetzung, dass kein Makulaödem an der ophthalmologischen Screening-Visite vorlag, teilnehmen).</p> <p>6. Aktive systemische bakterielle, virale oder fungale Infektion, Diagnose einer AIDS-, Hepatitis-B- oder -C-Infektion (definiert als positiver HIV-Antikörper-, Hepatitis-B-Oberflächenantigen- oder Hepatitis-C-Antikörpertest).</p> <p>7. Patient erhielt totallymphatische Bestrahlung oder Knochenmarktransplantation.</p> <p>8. Patient wurde mit systemischen Kortikosteroiden oder adrenokortikotropen Hormonen (ACTH) innerhalb von 1 Monat vor Randomisierung, Immunsuppressiva wie Azathioprin oder Methotrexat innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung, Immunglobulinen oder monoklonalen Antikörpern (einschließlich Natalizumab) innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung, IFN-β oder Glatirameracetat innerhalb von 3 Monaten vor Randomisierung oder irgendwann mit Cladribin, Cyclophosphamid oder Mitoxantron behandelt.</p> <p>9. Jeglicher vom primären behandelnden Arzt als medizinisch instabil beurteilter Zustand.</p> <p>10. Irgendeine der folgenden kardiovaskulären Beschwerden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Myokardinfarkt innerhalb von 6 Monaten vor Studieneinschluss oder aktuell instabile ischämische Herzerkrankung - Angina Pectoris infolge von Koronarspasmus in der Vorgeschichte oder Raynaud-Syndrom in der Vorgeschichte - Herzversagen zur Zeit des Screenings (Grad III nach NYHAC) oder sonstige schwere Herzerkrankung (vom Prüfarzt festgestellt) - Herzstillstand, symptomatische Bradykardie, Sick-Sinus-Syndrom oder Sinoartrialer Herzblock in der Vorgeschichte oder positiver Tilt-Test zur Abklärung einer vasovagalen Synkope - Ruhepuls < 55 bpm vor Randomisierung - Aktueller oder früherer AV-Block Grad II oder Grad III oder erhöhtes QTc-Intervall > 440 ms auf dem Screening-EKG - Arrhythmie, die aktuell mit Antiarrhythmika der Klasse III (z. B. Amiodaron, Bretylium, Sotalol, Ibutilid, Azimilid, Dofetilid) behandelt werden muss
--	--	---

		<ul style="list-style-type: none"> - Unkontrollierte Hypertonie 11. Irgendeine der folgenden pulmonalen Beschwerden: <ul style="list-style-type: none"> - Schwere Atemwegserkrankung oder pulmonale Fibrose - Tuberkulose, außer erfolgreich behandelte Tuberkulose in der Vorgeschichte oder prophylaktische Behandlung nach positiver PPD-Hautreaktion in der Vorgeschichte - Abnorme Röntgenthorax oder hochauflösende Computertomographie (HRCT) (an ausgewählten Zentren), die auf Vorliegen einer aktiven pulmonalen Erkrankung hinweist - Abnorme Lungenfunktionstests: FEV₁, FVC-Werte < 70% der prognostizierten Werte, DLCO-Werte < 60% der prognostizierten Werte - Asthma, das täglich (chronisch) behandelt werden muss 12. Irgendeine der folgenden hepatischen Beschwerden: <ul style="list-style-type: none"> - Bekannter Alkoholmissbrauch, chronische Leber- oder Gallenerkrankung - Gesamtbilirubin oberhalb des Normbereichs, außer im Zusammenhang mit Gilbert-Syndrom - Konjugiertes Bilirubin oberhalb des Normbereichs - Alkalische Phosphatase mehr als 1,5mal so hoch wie die obere Normgrenze - Aspartat-Aminotransferase (AST/SGOT), Alanin-aminotransferase (ALT/SGPT) mehr als zweimal so hoch wie die obere Normgrenze (nur in Kanada: ALT/SGPT mehr als 1,5mal so hoch wie die obere Normgrenze) - Gamma-Glutamyltransferase (GGT) mehr als dreimal so hoch wie die obere Normgrenze 13. Einer der folgenden abnormen Laborwerte: <ul style="list-style-type: none"> - Serumkreatinin > 1,7 mg/dL (150 µmol/L) - Anzahl weißer Blutkörperchen < 3,500/mm³ (< 3,5 x 10⁹/L) - Anzahl Lymphozyten < 800 Zellen/mm³ (< 0,8 x 10⁹/L) 14. Irgendeine der folgenden neurologischen / psychischen Erkrankungen: <ul style="list-style-type: none"> - Alkohol- oder Drogenmissbrauch in der Vorgeschichte oder ein anderer Faktor (z. B. schwerwiegende psychiatrische Beschwerden), die die Fähigkeit des Patienten zur Kooperation und Compliance mit dem Studienablauf beeinträchtigen könnte - Progressive neurologische Erkrankung, außer MS, die die Teilnahme an der Studie
--	--	--

		<p>beeinträchtigen könnte oder der Einnahme von Medikamenten bedarf, die vom Studienprotokoll nicht erlaubt sind</p> <p>15. Patient ist nicht in der Lage MRT-Aufnahmen machen zu lassen, einschließlich Klaustrophobie oder Überempfindlichkeit gegenüber Gadolinium-DTPA.</p> <p>16. Teilnahme an einer anderen klinischen Forschungsstudie mit einer anderen Prüfsubstanz oder Therapie innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung.</p> <p>17. Schwangere oder stillende Frauen; Schwangerschaft war definiert als die Zeit zwischen Konzeption und Ende der Schwangerschaft, bestätigt mit einem positiven hCG-Labortest (> 5 mIU/mL).</p> <p>Behandlung mit Fingolimod in der Vorgeschichte.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde weltweit in 22 Ländern in 125 Zentren durchgeführt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Prüfmedikation: Fingolimod wurde als Kapseln zur oralen einmal täglichen Einnahme in den Dosisstärken 1,25 mg und 0,5 mg verwendet.</p> <p>Referenztherapie: Der Prüfmedikation entsprechende Placebokapseln (ohne aktiven Wirkstoff).</p> <p>Die Kapseln waren ab Visite 2 (Beginn der doppelblinden Studienphase) einmal täglich, wenn möglich zur gleichen Tageszeit, mit oder ohne Mahlzeit, einzunehmen.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Das primäre Zielkriterium war die jährliche Schubrate (annualized relapse rate [ARR]) an Monat 24, was als Anzahl der Schübe pro Jahr definiert war.</p> <p>Das wichtigste sekundäre Zielkriterium war die Zeit bis zu bestätigter (nach 3 Monaten) Behinderungsprogression gemessen mit dem EDSS über 24 Monate. Bestätigte Behinderungsprogression war definiert als 1 Punkt Verschlechterung seit Baseline im EDSS-Wert falls der Baseline-Wert zwischen 0 und 5,0 lag oder eine Verschlechterung um 0,5 Punkte falls der Baseline-Wert 5,5 oder mehr betrug; die Verschlechterung musste nach 3 Monaten in Abwesenheit eines Schubes bestätigt werden.</p> <p>Weitere sekundäre Zielkriterien zur Schubrate waren der Anteil der schubfreien Patienten über 24 Monate, die Zeit bis zum ersten Schub, die Zeit bis zum zweiten Schub, die Häufigkeit der Anwendung von Kortikosteroiden zur Behandlung eines Schubes über 24 Monate, die Häufigkeit von</p>

		<p>Hospitalisierungen aufgrund eines Schubes über 24 Monate.</p> <p>Weitere sekundäre Zielkriterien zur Behinderungsprogression waren die Zeit bis zur nach 6 Monaten bestätigten Behinderungsprogression gemessen mit dem EDSS über 24 Monate, der Anteil der Patienten mit bestätigter Behinderungsprogression über 24 Monate, die Veränderung im EDSS-Wert von Baseline bis Studienende und die Veränderung im MSFC z-Punktwert von Baseline bis Studienende.</p> <p>Weitere sekundäre Zielkriterien wurden anhand MRT-Parameters gemessen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Entzündungsaktivität nach 24 Monaten gemessen als die Anzahl neuer / neu vergrößerter T2-Läsionen, Anteil der Patienten ohne neue / neu vergrößerte T2-Läsionen, Anteil der Patienten ohne Gd-anreichernde T1-Läsionen, Anzahl der Gd-anreichernden T1-Läsionen, Volumen der Gd-anreichernden T1-Läsionen, Anteil der Patienten ohne neue Entzündungsaktivität (weder Gd-anreichernde T1- noch neue / neu vergrößerte T2-Läsionen - Krankheitslast nach 24 Monaten gemessen als die Veränderung und prozentuale Veränderung des Volumens der T2-Läsionen bzw. der hypotensen T1-Läsionen ggü. Baseline • Gehirnvolumen nach 24 Monaten gemessen als prozentuale Veränderung im Gehirnvolumen ggü. Baseline (Atrophie).
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Die Zielkriterien wurden nach Studienbeginn mit Amendment 9, das am 05 Juni 2009 (vor LPLV) in Kraft trat, geändert. Nach Diskussion mit EMA und FDA wurde die Auswertung der Zielkriterien geändert und zusätzlich wurden auch die sekundären Zielkriterien vereinfacht. Als Resultat wurde als wichtigstes sekundäres Zielkriterium nur noch die nach 3 Monaten Behinderungsprogression ausgewertet. Alle übrigen Zielkriterien wurden als sekundäre Zielkriterien analysiert.</p> <p>Das primäre Zielkriterium wurde nach Studienbeginn nicht geändert.</p>
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Fallzahlberechnung erfolgte für das primäre Zielkriterium (jährliche Schubrate) und das wichtigste sekundäre Zielkriterium (Zeit zur nach 3 Monaten bestätigen Behinderungsprogression an Monat 24). Die Berechnungen basieren auf dem Wilcoxon/Mann-Whitney Rangsummentest (hierarchisch um auf Multiplizität zu adjustieren).</p>

		Die Fallzahl wurde mit Amendment 2 erhöht, um eine erhöhte Abbruchrate als angenommen zu kompensieren.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurden keine Zwischenanalysen der Wirksamkeitsendpunkte durchgeführt, noch wurde die Studie vorzeitig abgebrochen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierungsnummern wurden nach der folgenden Prozedur generiert, wodurch sichergestellt ist, dass die Behandlungszuordnung unverzerrt und vor Patienten und ärztlichem Personal verborgen ist: Eine Randomisierungsliste wurde unter der Verantwortlichkeit des Novartis Drug Supply Management unter Verwendung eines validierten Systems hergestellt, das die zufällige Zuteilung der Behandlungsarme zu den Randomisierungsnummern im vorgegebenen Verhältnis automatisiert. Das Randomisierungsschema wurde von der Biometrics Quality Assurance Group überprüft und von ihr nach Bewilligung gesperrt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wurde zentral unter Verwendung eines validierten Systems nach Studienzentrum stratifiziert durchgeführt. Pro Studienzentrum wurden die Patienten in Blöcken randomisiert, mit einer Blockgröße von 6.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Geheimhaltung der Behandlungsfolge bis nach Datenbankschluss war gewährleistet, die Randomisierung erfolgte zentral.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Am Zentrum wurden Patienten, die die Ein-/Auschlusskriterien erfüllen, der niedrigsten, verfügbaren Nummer auf der Randomisierungsliste zugeteilt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Alle in die Studie involvierten Personen (Patienten, Personal am Zentrum, Personal beim Sponsor außer DSM und unabhängige Mitglieder des DSMB) waren zwischen Randomisierung bis Ende der Studie verblindet. Lediglich autorisierte Personen (DSMB, DSM) hatten Zugriff zu den Behandlungscodes.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Fingolimod und Placebo waren identisch verpackt, die Tabletten selbst waren von identischem Aussehen.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären	Analyse des primären Zielkriteriums: Für

	und sekundären Zielkriterien	<p>jeder der beiden Fingolimod-Dosen wurden die folgenden Nullhypothesen getestet: Es gibt keinen Unterschied in der jährlichen Schubrate zwischen Patienten, die mit Fingolimod behandelt wurden, und Placebo-Patienten. Der Hypothesentest beruhte auf den Vergleichen Fingolimod 1,25 mg vs. Placebo und Fingolimod 0,5 mg vs. Placebo unter Verwendung des negativ binomialen Regressionsmodells. Die Kovariaten für das Modell waren Behandlung, Land, Schubrate an Baseline (in den vorigen 2 Jahren) und der Baseline-EDSS-Wert. Einzelne Länder mit kleiner Patientenzahl wurden für die Analyse gepoolt. Für die negativ binomiale Regressionsanalyse war die Responsevariable als Anzahl der Schübe pro Patient definiert und ein quadratischer Varianzschätzer wurde verwendet. Log (Zeit in der Studie in Jahren) wurde als Offsetvariable verwendet um die unterschiedliche Studiendauer der Patienten zu berücksichtigen, was das Testen der Hypothese und die Schätzung der Schubrate ermöglicht. Die jährliche Schubrate und ihr Konfidenzintervall werden von diesem Modell pro Behandlungsgruppe estimiert. Die primäre Analysepopulation war die ITT-Population. Als supportive Analyse wird das primäre Zielkriterium auch in der PP-Population unter Verwendung desselben Modells analysiert.</p> <p>Das primäre und das wichtigste sekundäre Zielkriterium wurden in hierarchischer Reihenfolge getestet:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Fingolimod 1,25 mg vs. Placebo in Hinblick auf Behandlungsunterschiede für die jährliche Schubrate (negativ binomiales Modell) 2. Fingolimod 0,5 mg vs. Placebo in Hinblick auf Behandlungsunterschiede für die jährliche Schubrate (negativ binomiales Modell) 3. Fingolimod 1,25 mg vs. Placebo in Hinblick auf Behandlungsunterschiede für nach 3 Monaten Behinderungsprogression (log-rank-Test) 4. Fingolimod 0,5 mg vs. Placebo in Hinblick auf Behandlungsunterschiede für nach 3 Monaten Behinderungsprogression (log-rank-Test) <p>Jeder Vergleich wurde mit einem Signifikanzniveau von 0,05 getestet. Jedoch wurde ein Vergleich, der weiter unten in der Hierarchie angesiedelt war, nur dann durchgeführt, wenn der jeweils höhere statistisch signifikant war. Multiplizitätsan-</p>
--	------------------------------	--

		<p>passung wurde durchgeführt um die Rate des Typ-1-Fehlers zu kontrollieren. Kategoriale MRT-Parameter wurden mit logistischer Regression analysiert, das Modell war angepasst nach Behandlung, Land und entsprechendem MRT-Baseline-Wert (falls vorhanden). Kontinuierliche MRT-Parameter und ihre Veränderung ggü. Baseline wurden hinsichtlich der Behandlungsarme mit einer ANCOVA (angepasst für Behandlung, Land und entsprechendem MRT-Baseline-Wert). Neue / neu vergrößerte T2-Läsionen wurden zwischen den Behandlungsarmen mit dem negativ binomialen Modell, angepasst für Behandlung und Land, verglichen. Für die Analyse der Zeit bis zum ersten bzw. zweiten Schub wurden die Überlebenskurven mit dem Log-Rank-Test zwischen Fingolimod und Placebo verglichen. Als supportive Analyse wurde das Cox-proportional-hazards-Modell verwendet, um die Zeit bis zum Event zu modellieren, adjustiert für Behandlung, Land, Anzahl der Schübe in der vorangegangenen 2 Jahren und Baseline-EDSS-Wert.</p> <p>Zusätzlich wurden die Kaplan-Meier-Schätzer an 12 und 24 Monaten inklusive der 95%-Konfidenzintervalle präsentiert und die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven pro Behandlungsgruppe gebildet. Time-to-Event-Analysen zu weiteren Variablen der Behinderungsprogression wurden wie das wichtigste sekundäre Zielkriterium ausgewertet. Veränderung im EDSS-Wert und MSFC z-Punktwert ggü. Baseline wurden mittels ANCOVA adjustiert (für Behandlung, Land, entsprechender Baseline-Wert und Alter) um die Werte zwischen den Behandlungsarmen zu vergleichen.</p> <p>Weitere kategoriale und kontinuierliche sekundäre Variablen wurden zusammengefasst und mit dem Fisher-Exact-Test bzw. dem Wilcoxon-Rangsummentest verglichen.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Keine weiteren Analysen waren im Studienprotokoll definiert. Post-hoc wurden jedoch die folgenden Subgruppenanalysen mit dem primären und dem wichtigsten sekundären Zielkriterium durchgeführt: Geschlecht (weiblich, männlich), Alter (\leq Median, $>$ Median in Jahren), Anzahl der Schübe in den letzten zwei Jahren (0, 1, 2-3, 4-5, $>$ 5 Schübe), MS Vorgeschichte (ein Schub, mehrere Schübe), Baseline-EDSS-Wert ($<$ 3,0, \geq 3,0), Dauer der MS seit dem

		ersten Symptom (\leq Median, $>$ Median in Jahren), frühere MS krankheitsmodifizierende Arzneimittel (keine Vorbehandlung, Vorbehandlung) und Anzahl der Gd-anreichernden T1-Läsionen an Baseline (0, 1-2, ≥ 3).
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Fingolimod 1,25 mg a) randomisiert wurden: n= 429 b) davon behandelt: n= 429 c) primäre Analyse: n= 429 (ITT) Fingolimod 0,5 mg a) randomisiert wurden: n= 425 b) davon behandelt: n= 425 c) primäre Analyse: n= 425 (ITT) Placebo a) randomisiert wurden: n=418 b) davon behandelt: n=418 c) primäre Analyse: n=418 (ITT)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Fingolimod 1,25 mg: Folgende Gründe führten zum Medikationsabbruch nach Randomisierung Widerruf der Einwilligungserklärung: n=30 Unerwünschtes Ereignis: n=31 Unbefriedigender therap. Effekt: n=18 Abnormer Laborwert: n=32 Erschien nicht mehr zu den Visiten: n=2 Administrative Probleme: n=3 Protokollverletzung: n=8 Abnormes Testergebnis: n=6 Todesfall: n=1 Fingolimod 0,5 mg: Folgende Gründe führten zum Medikationsabbruch nach Randomisierung Widerruf der Einwilligungserklärung: n=17 Unerwünschtes Ereignis: n=15 Unbefriedigender therap. Effekt: n=8 Abnormer Laborwert: n=20 Erschien nicht mehr zu den Visiten: n=6 Administrative Probleme: n=3 Protokollverletzung: n=8 Abnormes Testergebnis: n=3 Placebo: Folgende Gründe führten zum Medikationsabbruch nach Randomisierung Widerruf der Einwilligungserklärung: n=31 Unerwünschtes Ereignis: n=24 Unbefriedigender therap. Effekt: n=36 Abnormer Laborwert: n=5 Erschien nicht mehr zu den Visiten: n=5 Administrative Probleme: n=4 Protokollverletzung: n=5 Abnormes Testergebnis: n=3

		Todesfall: n=2
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	FPFV: 26. Januar 2006 LPLV: 29. Juli 2009
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endet planmäßig nach der letzten Visite des letzten in der Studie behandelten Patienten. Das Rekrutierungsziel war erreicht.
a: nach CONSORT 2010.		

Die Beschreibung von Studiendesign und -methodik für die Studie FREEDOMS nach CONSORT sowie das Flow-Chart wurden aus Modul 4A des Dossiers zur Nutzenbewertung von Fingolimod (Gilenya®) vom 19.03.2015 entnommen.

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

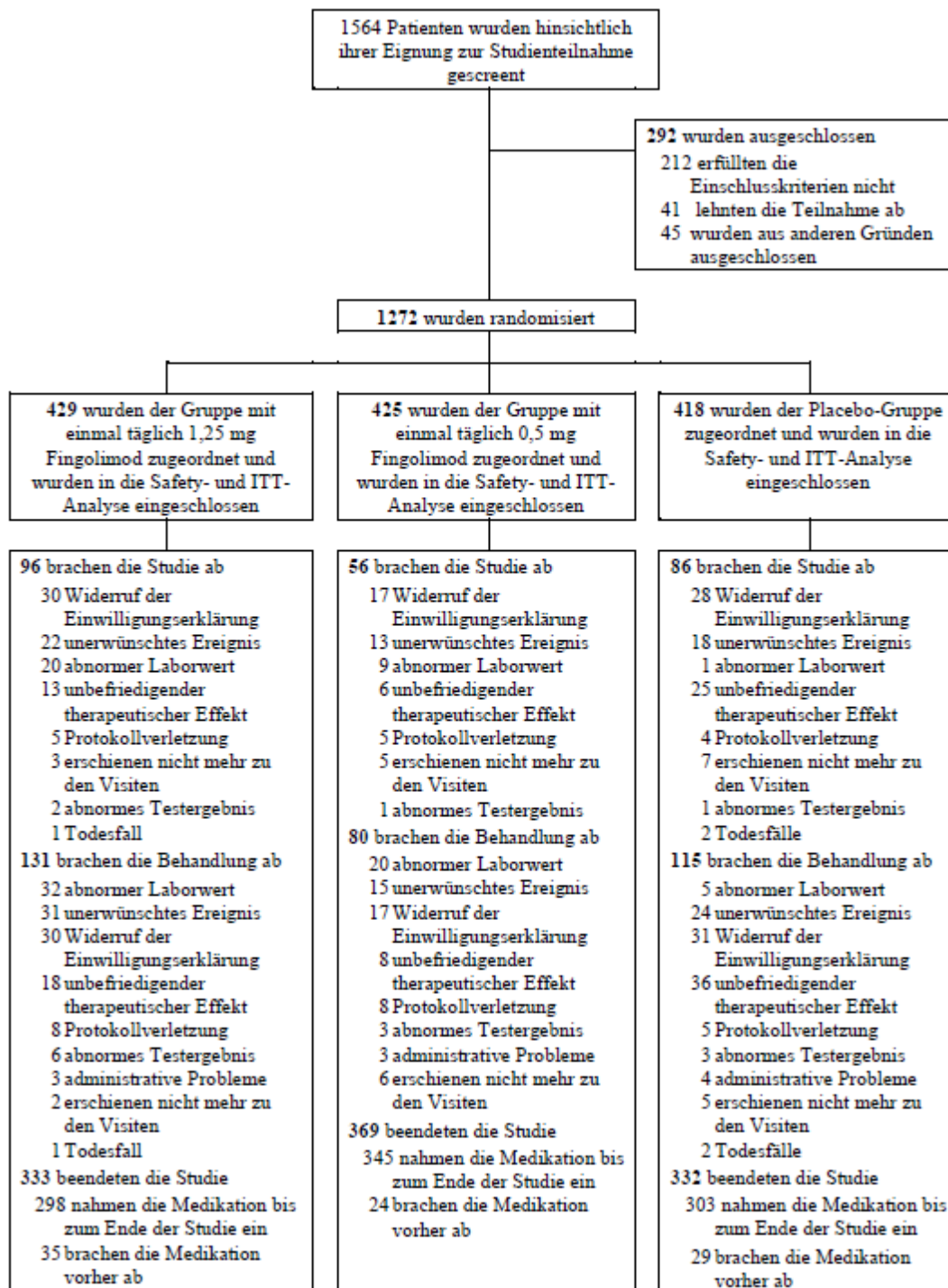


Tabelle 4-114 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie FREEDOMS II

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Diese Studie wurde entwickelt, um die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Fingolimod (CFTY720) im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit RRMS zu bewerten.</p> <p>Die Studie war Teil des klinischen Programms, das durchgeführt wurde, um die Zulassung von Fingolimod als Therapie der RRMS zu erhalten.</p> <p>Das primäre Ziel der Studie war, Fingolimod 1,25 mg und 0,5 mg mit Placebo zu vergleichen und die Überlegenheit von zumindest Fingolimod 1,25 mg gegenüber Placebo in Hinblick auf die jährliche Schubrate für Patienten mit RRMS, die bis zu 24 Monate behandelt wurden, zu zeigen.</p> <p>Primäre Nullhypothese: kein Unterschied bei der jährlichen Schubrate zwischen Patienten, die mit Fingolimod 0,5 mg und Placebo behandelt wurden.</p> <p>Das wichtigste sekundäre Ziel war, die Überlegenheit von Fingolimod 1,25 mg und 0,5 mg gegenüber Placebo in Patienten mit RRMS, die bis zu 24 Monate behandelt wurden, hinsichtlich des Anteils schubfreier Patienten zu zeigen.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	24-monatige doppelblinde, randomisierte, multizentrische Placebo-kontrollierte Parallelgruppenstudie an 1083 Patienten mit RRMS. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 zu den Behandlungsarmen Fingolimod 0,5 mg (oral einmal täglich), Fingolimod 1,25 mg (oral einmal täglich) und Placebo zugeordnet.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>12 Amendments wurden zum Studienprotokoll erstellt. Für keines der Amendments, die nach Studienbeginn und vor Datenbankschluss effektiv wurden, wurde ein relevanter Einfluss auf die Interpretation der Studie gesehen. Folgende wesentliche Änderungen ergaben sich mit:</p> <p>Amendment 1: u.a. Reduktion der minimalen Monitoring-Zeit nach der ersten Dosis Fingolimod, zusätzliche Zwischenanalyse für Holter EKGs für die ersten 300 randomisierten Patienten</p> <p>Amendment 2:</p>

		<p>u.a. Änderungen von Untersuchungen zur Sicherheit (zentrale Auswertung von HRCT, Echokardiographie, OCT), Änderungen von Ein- und Ausschlusskriterien</p> <p>Amendment 3: u.a. Festlegung von Behinderungsprogression als wichtiges sekundäres Zielkriterium einschließlich Neuberechnung der Fallzahl, zusätzliche OCT-Untersuchung an Montag 12</p> <p>Amendment 4: u.a. Einführung einer MRT-Substudie an Zentren mit entsprechender technischer Ausstattung</p> <p>Amendment 5: u.a. Einführung von Maßnahmen zur Infektionsrisikominimierung</p> <p>Amendment 6 (nur USA): u.a. Einführung einer Extensionsphase</p> <p>Amendment 7: u.a. zusätzliche Sicherheitsmaßnahmen im Nachgang zu Amendment 5 (Behördenforderung), Anpassung der Medikationsunterbrechung wegen erniedrigter Lymphozytenzahl</p> <p>Amendment 8 (nur USA): u.a. Einführung der Option zur Durchführung einer Zwischenanalyse zur Sicherheit (Behördenforderung)</p> <p>Amendment 9 (nicht USA): u.a. Einführung der Option zur Durchführung einer Zwischenanalyse zur Sicherheit (Behördenforderung)</p> <p>Amendment 10 (nur USA): u.a. Einführung einer Thorax-Röntgenuntersuchung bei Visite 14 (Monat 24) und HRCT-Scan oder Thorax-Röntgenuntersuchung bei Visite Studienende (Extensionsphase)</p> <p>Amendment 11: u.a. Wegfall des Behandlungsarms Fingolimod 1,25 mg nach Beschluss von DSMB und Novartis (alle Patienten mit Fingolimod 1,25 mg erhielten anschließend Fingolimod 0,5 mg)</p> <p>Amendment 12: u.a. nach Zulassung von Fingolimod fasste das Fingolimod Multiple Sclerosis Program Level Steering Committee den Beschluss, dass alle mit Placebo-behandelten Patienten in der Core-Studie zur Behandlung mit Fingolimod wechseln, Beendigung der Core-Phase</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: 9. Männlich oder weiblich

		<p>Frauen im gebärfähigen Alter müssen vor Eintritt in die doppelblinde Behandlungsphase einen negativen Schwangerschaftstest haben und während der Behandlung sowie 3 Monate nach deren Beendigung eine angemessene Kontrazeption anwenden. Frauen, die sich bei Randomisierung 12 Monate in der Menopause befinden oder operativ sterilisiert wurden (wenn dokumentiert), können ohne die oben aufgeführten Anforderungen eingeschlossen werden.</p> <p>10. Alter ≥ 18 und ≤ 55 Jahre. 11. Schriftliche Zustimmung zur Studienteilnahme liegt vor. 12. MS-Diagnose entsprechend der überarbeiteten McDonald-Kriterien von 2005. 13. Schubförmig-remittierender Verlauf mit mindestens einem dokumentierten Schub im letzten oder zwei dokumentierten Schüben in den letzten beiden Jahren vor Randomisierung. 14. EDSS-Wert ≥ 0 und $\leq 5,5$. 15. Neurologisch stabil ohne Hinweis auf einen Schub oder Behandlung mit Kortikosteroiden innerhalb 30 Tagen vor Randomisierung. 16. Patienten, die aus welchen Gründen auch immer den Beginn oder die Fortführung der Behandlung mit erhältlichen krankheitsmodifizierenden Arzneimitteln explizit ablehnen, nachdem sie von ihrem Prüfarzt über die damit verbundenen Vorzüge und über mögliche unerwünschte Ereignisse aufgeklärt wurden.</p> <p>Ausschlusskriterien: 18. Andere Manifestation der MS als RRMS. 19. Andere Autoimmunerkrankung als MS in der Vorgeschichte oder bekannter Immundefekt. 20. Malignität aktuell oder in der Vorgeschichte (Ausnahme: erfolgreich behandeltes Basalzellkarzinom oder Plattenepithelkarzinom der Haut). 21. Bekannte oder neue Diagnose eines Diabetes mellitus. 22. Diagnose eines Makulaödems während der Prä-Randomisierungsphase. 23. Aktive systemische bakterielle, virale oder fungale Infektion, Diagnose einer AIDS-, Hepatitis-B- oder -C-Infektion. 24. Lymphatische Bestrahlung oder Knochenmarktransplantation. 25. Patient wurde mit systemischen Kortikosteroiden oder adrenokortikotropen Hormonen (ACTH), IFN-β oder</p>
--	--	--

		<p>Glatirameracetat, Immunsuppressiva wie Azathioprin oder Methotrexat, Immunglobulinen und/oder monoklonalen Antikörpern (einschließlich Natalizumab) in bestimmten Zeiträumen oder irgendwann mit Cladribin, Cyclophosphamid oder Mitoxantron behandelt.</p> <p>26. Jeglicher vom primären behandelnden Arzt als medizinisch instabil beurteilter Zustand.</p> <p>27. Irgendeine der folgenden kardiovaskulären Beschwerden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Myokardinfarkt oder aktuell instabile ischämische Herzerkrankung - Angina Pectoris infolge von Koronarspasmus oder Raynaud-Syndrom - Herzversagen zur Zeit des Screenings (Grad III nach NYHAC) oder sonstige vom Prüfarzt festgestellte schwere Herzerkrankung - Herzstillstand - symptomatische Bradykardie - Ruhepuls < 55 Schläge pro Minute vor Randomisierung - Sick-Sinus-Syndrom oder Sinoarterialer Herzblock - früherer oder aktueller AV-Block Grad II oder Grad III oder erhöhtes QTc-Intervall > 440 ms auf dem Screening-EKG - Arrhythmie, die aktuell mit Antiarrhythmika der Klasse III (z. B. Amiodaron, Bretylium, Sotalol, Ibutilid, Azimilid, Dofetilid) behandelt werden muss - positiver Tilt-Test zur Abklärung einer vasovagalen Synkope in der Vergangenheit - Unkontrollierte Hypertonie trotz Behandlung <p>28. Irgendeine der folgenden pulmonalen Beschwerden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Schwere Atemwegserkrankung oder pulmonale Fibrose - Tuberkulose - aktive pulmonale Erkrankung - Abnorme Lungenfunktionstests: FEV₁, FVC-Werte < 70% der prognostizierten Werte, DLCO-Werte < 60% der prognostizierten Werte - Asthma, das täglich (chronisch) behandelt werden muss <p>29. Irgendeine der folgenden hepatischen Beschwerden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bekannter Alkoholmissbrauch, chronische Leber- oder Gallenerkrankung außer Gilbert's Syndrom - Gesamtbilirubin oder konjugiertes Bilirubin oberhalb des Normbereichs - Alkalische Phosphatase mehr als 1,5mal so hoch wie die obere Normgrenze
--	--	---

		<ul style="list-style-type: none"> - Aspartat-Aminotransferase (AST/SGOT), Alanin-aminotransferase (ALT/SGPT) mehr als zweimal so hoch wie die obere Normgrenze - Gamma-Glutamyltransferase (GGT) mehr als dreimal so hoch wie die obere Normgrenze 30. Einer der folgenden abnormen Laborwerte: <ul style="list-style-type: none"> - Serumkreatinin > 1,7 mg/dL (150 µmol/L) - Anzahl weißer Blutkörperchen < 3,500/mm³ (< 3,5 x 10⁹/L) - Anzahl Lymphozyten < 800 Zellen/mm³ (< 0,8 x 10⁹/L) 31. Irgendeine der folgenden neurologischen / psychiatrischen Erkrankungen: <ul style="list-style-type: none"> - Alkohol- oder Drogenmissbrauch - progressive neurologische Erkrankung außer MS 32. Patient ist nicht in der Lage, MRT-Aufnahmen machen zu lassen. 33. Teilnahme an einer anderen klinischen Forschungsstudie mit einer anderen Prüfsubstanz oder Therapie innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung. 34. Behandlung mit Fingolimod in der Vorgeschichte.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde weltweit in 8 Ländern in 117 Zentren durchgeführt: 1 Zentrum in Australien, 1 Zentrum in Österreich, 2 Zentren in Kanada, 3 Zentren in Polen, 3 Zentren in Rumänien, 5 Zentren in der Türkei, 1 Zentrum in Großbritannien und 101 Zentren in den USA.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Prüfmedikation: Fingolimod (CFTY720) als Kapseln zur oralen einmal täglichen Einnahme in den Dosisstärken 1,25 mg und 0,5 mg.</p> <p>Referenztherapie: Der Prüfmedikation entsprechende Placebokapseln (ohne aktiven Wirkstoff).</p> <p>Die Kapseln waren ab Visite 3 (Beginn der doppelblinden Studienphase) einmal täglich, wenn möglich zur gleichen Tageszeit, mit oder ohne Mahlzeit, einzunehmen.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Das primäre Ziel der Studie war, Fingolimod 1,25 mg und 0,5 mg mit Placebo zu vergleichen und die Überlegenheit von zumindest Fingolimod 1,25 mg gegenüber Placebo in Hinblick auf die jährliche Schubrate für Patienten mit RRMS, die bis zu 24 Monate behandelt wurden, zu zeigen. Das wichtigste sekundäre Ziel war, die Überlegenheit von Fingolimod 1,25 mg und 0,5 mg gegenüber Placebo in Patienten mit

		<p>RRMS, die bis zu 24 Monate behandelt wurden, hinsichtlich des Anteils schubfreier Patienten zu zeigen.</p> <p>Weitere sekundäre Ziele waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der Wirksamkeit von Fingolimod 1,25 mg gegenüber Fingolimod 0,5 mg hinsichtlich der jährlichen Schubrate und dem Anteil schubfreier Patienten in Patienten mit RRMS, die bis zu 24 Monate behandelt wurden • Beurteilung von Sicherheit und Verträglichkeit von Fingolimod in Patienten mit RRMS, die bis zu 24 Monate behandelt wurden • Gesundheitszustand gemessen durch den Patientenfragebogen EuroQoL (EQ-5D) in Patienten, die bis zu 24 Monate behandelt wurden • Untersuchung der Pharmakokinetik von Fingolimod in Patienten mit RRMS • Untersuchung von pharmakokinetischen/ pharmakodynamischen Bezügen für die Hauptwirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte in Patienten mit RRMS <p>Überprüfung auf Unterschiede in der Wirksamkeit von Fingolimod 1,25 mg und 0,5 mg gegenüber Placebo in Patienten mit RRMS, die bis zu 24 Monate behandelt wurden, auf Schub-bezogene Parameter, Behinderung, durch MRT gemessene Krankheitsbelastung und Entzündungsaktivität.</p> <p>Weitere Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der relativen Wirksamkeit von Fingolimod 1,25 mg gegenüber Fingolimod 0,5 mg für die anderen, oben aufgeführten sekundären Ziele in Patienten mit RRMS, die bis zu 24 Monate behandelt wurden • Lebensqualität (QoL) und Ausübung von täglichen Aktivitäten gemessen durch den PRIMUS-Fragebogen (<i>Patient Reported Indices in Multiple Sclerosis</i>) in Patienten mit RRMS, die bis zu 24 Monate behandelt wurden • Beurteilung der Auswirkung auf die Fatigue gemessen durch den mFIS-Fragebogen (<i>Modified Fatigue Impact Scale</i>) in Patienten mit RRMS, die bis zu 24 Monate behandelt wurden • Untersuchung von Gehirn-Atrophie in Patienten mit RRMS, die bis zu 24 Monate behandelt wurden
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Mit Amendment 3 wurde die Behinderungsprogression als wichtiges sekundäres Wirksamkeitskriterium festgelegt. Dies führte zu einer

		<p>Neuberechnung der Fallzahl, um eine ausreichende Aussagekraft zur Beurteilung dieses sekundären Endpunkts zu erhalten. Der entsprechende Daten-Analyseplan, die Berechnung der Fallzahl und die Power zur Analyse von wichtigen sekundären Variablen wurden angepasst. Außerdem wurden die Anzahl an Gd-anreichernden T1-Läsionen bei Baseline und das Alter nicht mehr als Kovariaten in der Schub-bezogenen Analyse betrachtet.</p> <p>Mit Amendment 11 wurde Fingolimod 0,5 mg zum primären Zielkriterium und Fingolimod 1,25 mg als exploratives Zielkriterium in der Analyse erklärt.</p>
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Fallzahlberechnung erfolgte für das primäre Zielkriterium (jährliche Schubrate) und das wichtigste sekundäre Zielkriterium (Zeit zur nach 3 Monaten bestätigten Behinderungsprogression) bis Monat 24. Die Berechnungen basierten auf dem Wilcoxon/Mann-Whitney Rangsummentest, um Fingolimod 1,25 mg gegenüber Placebo zu vergleichen (hierarchisch um auf Multiplizität zu adjustieren).</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Es wurden keine Zwischenanalysen der Wirksamkeitsendpunkte durchgeführt, noch wurde die Studie vorzeitig abgebrochen. Spezielle Zwischenanalysen zur Sicherheit wurden von einer unabhängigen CRO im Rahmen der NDA-Einreichung durchgeführt.</p> <p>Regelmäßige im halbjährlichen Turnus durchgeführte Zwischenanalysen für das DSMB (<i>Data Safety Monitoring Board</i>) wurden von einem von Novartis unabhängigen Statistiker und von einem von Novartis unabhängigen Statistik-Programmierer durchgeführt.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	<p>Die Randomisierungsnummern wurden nach der folgenden Prozedur generiert, wodurch sichergestellt ist, dass die Behandlungszuordnung unverzerrt und vor Patienten und ärztlichem Personal verborgen ist:</p> <p>Eine Randomisierungsliste wurde unter der Verantwortlichkeit des Novartis Drug Supply Management unter Verwendung eines validierten Systems hergestellt, das die zufällige Zuteilung der Behandlungsarme zu den Randomisierungsnummern im vorgegebenen Verhältnis automatisiert. Die Randomisierung wurde nach Studienzentrum stratifiziert. Das Randomisierungsschema</p>

		wurde von der Biometrics Quality Assurance Group überprüft und genehmigt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wurde zentral unter Verwendung eines validierten Systems nach Studienzentrum stratifiziert durchgeführt.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Bei Visite 2 wurde allen Patienten, die alle Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten, die niedrigste Nummer auf der Randomisierungsliste zugeordnet. Diese Nummer ordnete sie einem der Behandlungsarme (Fingolimod 0,5 mg, Fingolimod 1,25 oder Placebo) zu. Der Prüfarzt oder ein entsprechend autorisiertes Studienpersonal erfasste die Randomisierungsnummer auf der entsprechenden CRF-Seite. Die Geheimhaltung der Behandlungszuordnung war während der gesamten doppelblinden Behandlungsphase bis zum Datenbankschluss und der Datenanalyse der doppelblinden Behandlungsphase gewährleistet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Zuteilung der Patienten erfolgte durch das Zentrumspersonal über die Randomisierungsliste. Durch die entsprechende Nummer wurde der Patient den einzelnen Gruppen zugeteilt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Alle in die Studie involvierten Personen (Patienten, Prüfarzte, Studienpersonal, unabhängige untersuchende Ärzte, Ärzte, die die erste Dosierung verabreichten, Personal beim Sponsor außer DSM (<i>Drug Supply Management</i>), von Novartis unabhängiger Statistiker und Programmierer für das DSMB) waren zwischen Randomisierung des ersten Patienten bis zum Datenbankschluss verblindet. Lediglich autorisierte Personen (DSM, Mitglieder des DSMB) hatten Zugriff zu den Behandlungscodes.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Fingolimod und Placebo waren identisch verpackt, die Tabletten selbst waren von identischem Aussehen.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die primäre Wirksamkeitsvariable war die jährliche Schubrate (ARR). Nur bestätigte Schübe wurden für die primäre Analyse verwendet. Die primäre Nullhypothese war, dass kein Unterschied bei der Gesamt-ARR zwischen Patienten, die mit Fingolimod 0,5 mg und Placebo behandelt wurden, bestand. Der Hypothesentest beruhte auf einem negativ binomialen Regressionsmodell für das <i>Full Analysis Set</i> (FAS) (adjustiert für

		<p>die Behandlungsgruppe, der Region, der Schubanzahl in den letzten 2 Jahren und der EDSS-Score bei Baseline).</p> <p>Zwei Arten von unterstützenden Analysen wurden für den primären Endpunkt durchgeführt: 1) das negativ binomiale Regressionsmodell für das Per-Protokoll-Set (PPS) und 2) das Rank ANCOVA auf dem Patienten-Level ARR für das FAS. Beide Modelle verwenden dieselben Kovariaten wie die primäre Wirksamkeitsanalyse.</p> <p>Die erste wichtige sekundäre Wirksamkeitsvariable war die prozentuale Änderung des Gehirnvolumens von Baseline bis Monat 24. Die Analyse erfolgte mittels des Rank ANCOVA mit den Kovariaten Behandlung, Region, normalisierten Gehirnvolumen bei Baseline für das FAS. Eine Analyse für das PPS mittels desselben Rank ANCOVA wurde als unterstützende Analyse durchgeführt.</p> <p>Die zweite wichtige sekundäre Wirksamkeitsvariable war die Zeit bis zur nach 3 Monaten bestätigten Behinderungsprogression bis zu einer EDSS-Beobachtung von 24 Monaten.</p> <p>Überlebensdaten wurden mittels der Kaplan-Meier Methode geschätzt und die Vergleiche zwischen den Behandlungsgruppen erfolgten mittels des Log-rank Tests. Die Anteile von behinderungsfreien Patienten an 12 und 24 Monaten geschätzt durch die Kaplan-Meier-Methode wurde berichtet. Eine Cox-Regression mit den Kovariaten Behandlung, Region, EDSS-Score bei Baseline und Alter wurde als unterstützende Analyse durchgeführt.</p> <p>Um die Gesamtrate des Typ-1-Fehlers der Studie zu kontrollieren, wurde bei den Hypothesentests von Fingolimod 0,5 mg gegenüber Placebo auf das primäre Zielkriterium und die beiden wichtigen sekundären Zielkriterien eine Multiplizitätsanpassung durchgeführt. Die Anpassung erfolgte durch eine hierarchische Testmethode gemäß der folgenden Reihenfolge:</p> <ol style="list-style-type: none"> 5. Fingolimod 0,5 mg vs. Placebo hinsichtlich Gesamt-ARR 6. Fingolimod 0,5 mg vs. Placebo hinsichtlich Gehirnvolumen 7. Fingolimod 0,5 mg vs. Placebo hinsichtlich nach 3 Monaten Behinderungsprogression <p>Alle Hypothesentests wurden mit einem Signifikanzniveau von 0,05 durchgeführt.</p>
--	--	---

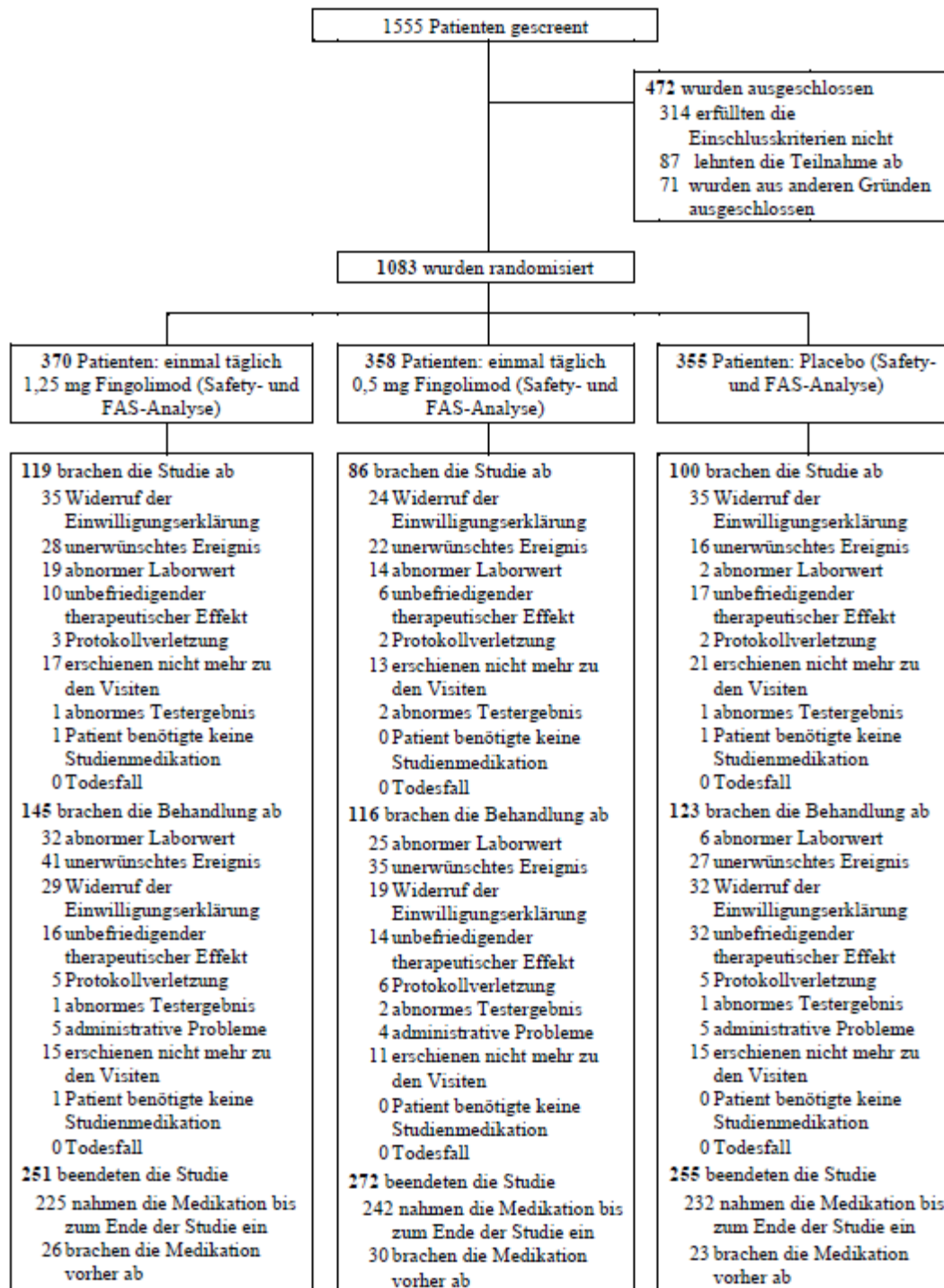
		<p>Jedoch wurde ein Test, der in der Hierarchie weiter unten angesiedelt war, nur dann durchgeführt, wenn der jeweils höhere statistisch signifikant war.</p> <p>Die jährliche Schubrate für alle Schübe (bestätigt und nicht bestätigt) wurde ähnlich wie die primäre Wirksamkeitsvariable analysiert. Für die Zeit bis zum ersten Schub und die Zeit bis zum zweiten Schub wurden ein Log-rank-Test und eine Cox-Regression mit denselben Kovariaten wie bei der primären Analyse verwendet. Die Anteile von Schub-freien Patienten wurden mittels einer logistischen Regression mit denselben Kovariaten wie in der primären Analyse analysiert. Die Gesamt-ARR, bei der nur bestätigte Schübe mit ausgewählten Charakteristika eingeschlossen wurden, wurde mit dem negativ binomialen Regressionsmodell adjustiert für Behandlung, Schubanzahl in den letzten 2 Jahren und EDSS-Score bei Baseline analysiert.</p> <p>Für andere auf Behinderung bezogene Zielkriterien (Zeit bis nach 6 Monate bestätigte Behinderungsprogression, Zeit bis nach 3 Monate und 6 Monate Behinderungsprogression anhaltend bis zur letzten Beobachtung) wurden ein Log-rank Test und eine Cox Regression mit denselben Kovariaten wie bei der zweiten wichtigen sekundären Analyse verwendet. Die Änderung von Baseline bis Studienende für den EDSS-Score und die Änderung von Baseline bis Studienende für den MSFC z-Punktwert und Subskalen wurden mittels Rank ANCOVA mit den Kovariaten Behandlung, Region, dem entsprechenden Wert bei Baseline und Alter analysiert. Die Zahl an nach 6 Monaten Behinderungsprogression basierend auf MSFC Komponenten wurde zwischen den Behandlungsgruppen mittels des Fisher-Exact-Test verglichen.</p> <p>Für auf MRT bezogene Zielkriterien (Anteil von Patienten ohne neue / neu vergrößerte T2 Läsionen, Anteil von Patienten ohne Gd-anreichernde T1 Läsionen, Anteil von Patienten ohne neue MRT-Aktivität) wurden die Behandlungsvergleiche mittels eines logistischen Regressionsmodells adjustiert für Behandlung, Region und dem entsprechenden Wert bei Baseline (sofern verfügbar) durchgeführt. Die Zahl von neuen / neu vergrößerten T2 Läsionen wurden mittels eine negativ binomialen Modells adjustiert für Behandlung und Region analysiert. Für die anderen MRT-</p>
--	--	--

		<p>Zielkriterien (Zahl und Gesamtvolumn von Gd-anreichernden T1 Läsionen, Änderung und prozentuale Änderung des Gesamtvolumens von T1 hypointensen Läsionen seit Baseline und prozentuale Änderung des Gehirnvolumens seit Baseline) wurden Rank ANCOVA mit den Kovariaten Behandlung, Region und dem entsprechenden Wert bei Baseline (sofern verfügbar) verwendet.</p> <p>Sicherheit: Zusammenfassende Statistiken wurden für Sicherheitsvariablen verwendet und Zusammenfassungen wurden nach Behandlungsgruppe mittels der Sicherheitspopulation präsentiert. Nach der Implementierung von Protokoll Amendment 11 wurden alle Patienten, die zu Fingolimod 1,25 mg randomisiert waren, unter Wahrung der Verblindung auf Fingolimod 0,5 mg umgestellt. In der Analyse wurden alle Patienten gemäß ihrer initialen randomisierten Behandlungsgruppe gruppiert. Vergleiche der Behandlungen zwischen Fingolimod 1,25 mg und Placebo und zwischen Fingolimod 0,5 mg und Placebo werden als explorative Zielkriterien betrachtet.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Keine weiteren Analysen waren im Studienprotokoll definiert. Post-hoc wurden jedoch die folgenden Subgruppenanalysen mit dem primären und wichtigen sekundären Zielkriterien durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Geschlecht: weiblich, männlich - Alter: ≤ 40 Jahre, > 40 Jahre - Baseline-EDSS-Wert: $<3,0$, $\geq 3,0$ - frühere MS krankheitsmodifizierende Arzneimittel: keine Vorbehandlung, Vorbehandlung - Anzahl der Gd-anreichernden T1-Läsionen bei Baseline: 0, 1-2, ≥ 3 - Anzahl der Schübe im letzten Jahr: 0, 1, ≥ 2 Schübe - Anzahl der Schübe in den letzten zwei Jahren: 1, 2-3, >5 Schübe
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,	<p>Fingolimod 1,25 mg a) randomisiert wurden: n= 370 b) davon behandelt: n= 370 c) primäre Analyse: n= 370 (FAS) Fingolimod 0,5 mg</p>

	c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) randomisiert wurden: n= 358 b) davon behandelt: n= 358 c) primäre Analyse: n= 358 (FAS) Placebo a) randomisiert wurden: n=355 b) davon behandelt: n=355 c) primäre Analyse: n=355 (FAS)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Medikationsabbruch nach Randomisierung Fingolimod 1,25 mg: Widerruf der Einwilligungserklärung: n=29 Unerwünschtes Ereignis: n=41 Unbefriedigender therap. Effekt: n=16 Abnormer Laborwert: n=32 Erschien nicht mehr zu den Visiten: n=15 Administrative Probleme: n=5 Protokollverletzung: n=5 Abnormes Testergebnis: n=1 Patient benötigte keine Studienmedikation: n=1 Todesfall: n=0 Fingolimod 0,5 mg: Widerruf der Einwilligungserklärung: n=19 Unerwünschtes Ereignis: n=35 Unbefriedigender therap. Effekt: n=14 Abnormer Laborwert: n=25 Erschien nicht mehr zu den Visiten: n=11 Administrative Probleme: n=4 Protokollverletzung: n=6 Patient benötigte keine Studienmedikation: n=0 Abnormes Testergebnis: n=2 Todesfall: n=0 Placebo: Widerruf der Einwilligungserklärung: n=32 Unerwünschtes Ereignis: n=27 Unbefriedigender therap. Effekt: n=32 Abnormer Laborwert: n=6 Erschien nicht mehr zu den Visiten: n=15 Administrative Probleme: n=5 Protokollverletzung: n=5 Abnormes Testergebnis: n=1 Patient benötigte keine Studienmedikation: n=0 Todesfall: n=0
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	FPFV: 30.06.2006 LPLV: 24.06.2011
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endet planmäßig
a: nach CONSORT 2010.		

Die Beschreibung von Studiendesign und -methodik für die Studie FREEDOMS II nach CONSORT sowie das Flow-Chart wurden aus Modul 4A des Dossiers zur Nutzenbewertung von Fingolimod (Gilenya®) vom 19.03.2015 entnommen.

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 4-115 (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 (92)	A
Studienbericht CLARITY (48)	B
Studienregister clincialtrials.gov: NCT00213135 (55)	C
ICTRP: NCT00213135 (59)	D
clinicaltrialsregister.eu: EudraCT2004-005148-28 (58)t	E
Pharmnet.bund EudraCT2004-005148-28 (79)	F
Publikation Giovannoni et al., 2010 (56)	G

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation Giovannoni et al., 2011 (64)	H
Publikation Ali et al., 2012 (57)	I
Publikation Comi et al., 2013 (65)	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 vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS zur Woche 96 lag bei 45,7 % im Cladribin-Tabletten-Arm und bei 42,9 % 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 vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS zur Woche 96 bei 45,7 % im Cladribin-Tabletten-Arm und bei 42,9 % 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 vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS zur Woche 96 lag bei 45,7 % im Cladribin-Tabletten-Arm und bei 42,9 % 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 vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS zur Woche 96 bei 45,7 % im Cladribin-Tabletten-Arm und bei 42,9 % 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 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, 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 4-116 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION

Studie: Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION**Tabelle:** Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll CLARITY EXTENSION (93)	A
Studienbericht CLARITY EXTENSION (67)	B
Studienregister clincialtrials.gov: NCT00641537 (60)	C
ICTRP: EUCTR2007-000381-20-FI (62)	D
clinicaltrialsregister.eu: EudraCT 2007-000381-20 (61)	E
Klinische Prüfungen PharmNet.Bund: EudraCT 2007-000381-20	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 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 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 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 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. 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 EQ-5D-3L VAS wird als niedrig bewertet.

Endpunkt: Lebensqualität mittels EQ-5D-3L**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. 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-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:

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 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. 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 4-117 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie FREEDOMS

Studie: FREEDOMS

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Modul 4A des Dossiers zur Nutzenbewertung von Fingolimod (Gilenya®) vom 19.03.2015 (#M4 Fingolimod)	CFTY720D2301

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie ja → Bewertung

der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der FREEDOMS-Studie handelt es sich um eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie mit adäquat erzeugter Randomisierungssequenz, die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der

Randomisierungssequenz ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der

Gruppen ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten waren verblindet und bekamen entweder einmal täglich 0,5 mg Fingolimod, einmal täglich 1,25 mg Fingolimod oder einmal täglich Placebo.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung

für die Einstufung:

Alle in die Studie involvierten Personen (Prüfarzt, Personal am Zentrum, unabhängiger untersuchender Arzt, mit der Verabreichung der ersten Dosis betrautes Personal, Personal beim Sponsor) mit Ausnahme des Drug Supply Managements (DSM), des unabhängigen Statistikers und des unabhängigen Programmierers des DSMB) waren zwischen Randomisierung und Datenbankschluss verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Da die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wurde, die Gruppenzuteilung verdeckt erfolgte, Patienten und Behandler verblindet waren, von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung aller relevanten Endpunkte auszugehen ist und keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden verzerrenden Punkte vorliegen, wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene insgesamt als niedrig bewertet.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: (Bestätigte) MS-Schübe****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten waren angehalten unverzüglich ihren behandelnden Arzt zu kontaktieren, wenn neurologische Symptome auftraten bzw. sich verschlechterten. Zusätzlich wurde der Patient zu jeder planmäßigen Visite nach aufgetretenen Symptomen befragt. Bei aufgetretenen Symptomen wurde immer der unabhängige beurteilende Arzt, der nicht in die Behandlung des Patienten involviert war, hinzugezogen, welcher die neurologische Prüfung (Bestimmung des EDSS-Wertes) durchführte. Basierend darauf entschied der behandelnde Arzt die Einstufung des Schubs als bestätigt. Alle Schübe wurden im CRF dokumentiert.

Sowohl die Patienten als auch der behandelnde und unabhängige beurteilende Arzt waren bezüglich der Behandlung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Studie wird insgesamt als niedrig bewertet. Da die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorliegen, wird auch das Verzerrungspotenzial des Endpunktes „(bestätigte) MS-Schübe“ als niedrig bewertet.

Endpunkt: Behinderungsprogression**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behinderungsprogression wurde anhand des EDSS-Wertes eingeschätzt und war definiert als ein Anstieg um einen Punkt zur Baseline, wenn der Baseline-Wert ≤ 5 betrug, bzw. als ein Anstieg um einen halben Punkt zur Baseline, wenn der Baseline-Wert $\geq 5,5$ betrug. Die Einschätzung des EDSS wurde vom unabhängigen beurteilenden Arzt, der nicht in die Behandlung des Patienten involviert war, vorgenommen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Studie wird insgesamt als niedrig bewertet. Da die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorliegen, wird auch das Verzerrungspotenzial des Endpunktes „Behinderungsprogression“ als niedrig bewertet.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das Auftreten von unerwünschten Ereignissen wurde bei jeder Visite durch nicht-direktive Befragung der Patienten erfasst. Auf Wunsch des Patienten fand eine Aufnahme von unerwünschten Ereignissen auch zwischen den Visiten (z.B. im Rahmen der Durchführung von Labortests) statt. Die Patienten und Behandler waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Studie wird insgesamt als niedrig bewertet. Da die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorliegen, wird auch das Verzerrungspotenzial des Endpunktes „Unerwünschte Ereignisse“ als niedrig bewertet.

Tabelle 4-118 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie FREEDOMS II

Studie: FREEDOMS II

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Modul 4A des Dossiers zur Nutzenbewertung von Fingolimod (Gilenya®) vom 19.03.2015 (#M4 Fingolimod)	CFTY720D2309

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der FREEDOMS II-Studie handelt es sich um eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie mit adäquat erzeugter Randomisierungssequenz, die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der

Gruppen **ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar nein

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten waren verblindet und bekamen entweder einmal täglich 0,5 mg Fingolimod, einmal täglich 1,25 mg Fingolimod oder einmal täglich Placebo. In Folge von Amendment 11 fand ein Therapiewechsel bei Patienten des Behandlungsarms 1,25 mg Fingolimod statt. Diese wurden mit 0,5 mg Fingolimod weiterbehandelt. Zur Gewährleistung der Verblindung wurden alle Patienten aufgefordert, neue Medikation im Zentrum abzuholen.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle in die Studie involvierten Personen (Prüfarzt, Personal am Zentrum, unabhängiger untersuchender Arzt, mit der Verabreichung der ersten Dosis betrautes Personal, Personal beim Sponsor) mit Ausnahme des Drug Supply Managements (DSM), des unabhängigen Statistikers und des unabhängigen Programmierers des DSMB) waren zwischen Randomisierung und Datenbankschluss verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In Folge von Amendment 12 weisen einige Patienten der Placebogruppe eine Behandlungsdauer auf, die kürzer als 24 Monate ist. Diese Patienten wurden in die Extensionsstudie aufgenommen und dort auf die Behandlung mit 0,5 mg Fingolimod umgestellt. Es wird angenommen, dass dies zwischen 50 und 100 Patienten betrifft, daher kann davon ausgegangen werden, dass dies keinen bzw. nur geringen Einfluss auf die Ergebnisse hat.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Da die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wurde, die Gruppenzuteilung verdeckt erfolgte, Patienten und Behandler verblindet waren und von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung aller relevanten Endpunkte auszugehen ist, wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene insgesamt als niedrig bewertet. Es wird angenommen, dass die Auswirkungen von Amendment 12 keinen bzw. nur geringen Einfluss auf die Ergebnisse haben.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: (Bestätigte) MS-Schübe

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten waren angehalten unverzüglich ihren behandelnden Arzt zu kontaktieren, wenn neurologische Symptome auftraten bzw. sich verschlechterten. Dieser zog den unabhängigen beurteilenden Arzt, der nicht in die Behandlung des Patienten involviert war, heran, welche die neurologische Prüfung (Bestimmung des EDSS-Wertes) durchführte. Basierend darauf entschied der behandelnde Arzt die Einstufung des Schubs als bestätigt. Alle Schübe wurden im CRF dokumentiert. Sowohl die Patienten als auch der behandelnde und unabhängig beurteilende Arzt waren bezüglich der Behandlung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Studie wird insgesamt als niedrig bewertet. Da die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorliegen, wird auch das Verzerrungspotenzial des Endpunktes „(bestätigte) MS-Schübe“ als niedrig bewertet.

Endpunkt: Behinderungsprogression

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behinderungsprogression wurde anhand des EDSS-Wertes eingeschätzt und war definiert als ein Anstieg um einen Punkt zur Baseline, wenn der Baseline-Wert ≤ 5 betrug, bzw. als ein Anstieg um einen halben Punkt zur Baseline, wenn der Baseline-Wert $\geq 5,5$ betrug. Die Einschätzung des EDSS wurde vom unabhängigen beurteilenden Arzt, der nicht in die Behandlung des Patienten involviert war, vorgenommen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Studie wird insgesamt als niedrig bewertet. Da die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorliegen, wird auch das Verzerrungspotenzial des Endpunktes „Behinderungsprogression“ als niedrig bewertet.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das Auftreten von unerwünschten Ereignissen wurde bei jeder Visite durch nicht-direktive Befragung der Patienten erfasst. Auf Wunsch des Patienten fand eine Aufnahme von unerwünschten Ereignissen auch zwischen den Visiten (z.B. im Rahmen der Durchführung von Labortests) statt. Die Patienten und Behandler waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Studie wird insgesamt als niedrig bewertet. Da die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorliegen, wird auch das Verzerrungspotenzial des Endpunktes „Unerwünschte Ereignisse“ als niedrig bewertet.

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:
