

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Cladribin-Tabletten (MAVENCLAD®)*

Merck Serono GmbH

## **Modul 4C**

*Patienten mit sekundär progredienter Multipler  
Sklerose (SPMS) mit aufgesetzten Schüben*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 28.11.2017

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>6</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>7</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	8
4.2 Methodik.....	10
4.2.1 Fragestellung.....	10
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	12
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	14
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	14
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	14
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	15
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	16
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	17
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	19
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	19
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	19
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	20
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	21
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	22
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	23
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	24
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	25
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	25
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	25
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	27
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	30
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	30
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	31
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	31
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	33
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	34
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT.....	34
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	36
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	37
4.3.2 Weitere Unterlagen.....	37
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	37

4.3.2.1.1	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	37
4.3.2.1.2	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	38
4.3.2.1.2.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	38
4.3.2.1.2.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	40
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien .....	40
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	40
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	41
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	41
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	41
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	42
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	43
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	43
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	43
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	43
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....	43
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	44
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen .....	44
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	45
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	45
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	45
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	46
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	46
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	46
4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	46
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	46
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	47
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	48
4.7	Referenzliste.....	49
<b>Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>		<b>50</b>
<b>Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....</b>		<b>56</b>
<b>Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) .....</b>		<b>58</b>
<b>Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....</b>		<b>59</b>
<b>Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>		<b>78</b>
<b>Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>		<b>81</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Einschlusskriterien für die Selektion von RCT für die Nutzenbewertung .....	13
Tabelle 4-2: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	25
Tabelle 4-3: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	27
Tabelle 4-4: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	30
Tabelle 4-5: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	31
Tabelle 4-6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	32
Tabelle 4-7: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	33
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	33
Tabelle 4-9: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	33
Tabelle 4-10: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	34
Tabelle 4-11: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	35
Tabelle 4-12: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	35
Tabelle 4-13: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	36
Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	38
Tabelle 4-15: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	38
Tabelle 4-16: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	39
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	39
Tabelle 4-18: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	39
Tabelle 4-19: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	41
Tabelle 4-20: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	42
Tabelle 4-21: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	42
Tabelle 4-22: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen .....	44

Tabelle 4-23: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens..... 46

Tabelle 4-24 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie < Studienbezeichnung> .... 78

Tabelle 4-25 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>..... 82

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel. ....	28
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	29

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
Abs.	Absatz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
bzw.	Beziehungsweise
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
d. h.	Das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
eCRF	Electronic Case Report Form
etc.	Et cetera
EG	Europäische Gemeinschaft
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	Gegebenenfalls
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
ITT	Intention to treat
MTC	Mixed Treatment Comparison
RCT	Randomized Controlled Trial
RMS	Relapsing Multiple Sclerosis [schubförmige Multiple Sklerose]
RRMS	Relapsing-remitting Multiple Sclerosis [schubförmig-remittierende Multiple Sklerose]
s. c.	Subkutan
SGB	Sozialgesetzbuch
SPMS	Sekundär progrediente Multiple Sklerose
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization
z. B.	Zum Beispiel

#### 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).

Gegenstand des im vorliegenden Modul 4C adressierten Anwendungsgebiets C sind Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose mit aufgesetzten Schüben. Ziel des vorliegenden Modul 4C ist die Bestimmung des medizinischen Nutzens sowie des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Cladribin-Tabletten. Als Nutzendimensionen wurden Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie Sicherheit berücksichtigt.

Nicht-vorbehandelte Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose fallen unter das Anwendungsgebiet A, vorbehandelte Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose unter Anwendungsgebiet B.

### **Datenquellen**

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

**Ein-/Ausschlusskriterien für Studien**

Die für die Identifizierung von im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung relevanten Studien verwendeten Ein- und Ausschlusskriterien werden in Abschnitt 4.2.2 in Tabelle 4-1 zusammengefasst und begründet.

Für die Fragestellung der Nutzenbewertung sind ausschließlich Studien einzubeziehen, die die im Anwendungsgebiet definierte Patientenpopulation einschließen. Diese Patientenpopulation umfasst Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose mit aufgesetzten Schüben.

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

Da keine relevante Studie mit Cladribin-Tabletten in der Monotherapie gemäß Zulassung in dem Anwendungsgebiet identifiziert wurde, entfällt die Beschreibung der Aussagekraft der Nachweise sowie der Synthese von Ergebnissen.

**Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

Da keine relevante Studie mit Cladribin-Tabletten in der Monotherapie gemäß Zulassung in dem Anwendungsgebiet identifiziert wurde, entfällt die Beschreibung der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen.

**Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

Da keine relevante Studie mit Cladribin-Tabletten in der Monotherapie gemäß Zulassung in dem Anwendungsgebiet identifiziert wurde, wird kein medizinischer Zusatznutzen beansprucht.

## 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 (RMS), definiert durch klinische oder bildgebende Befunde, zugelassen. Dabei handelt es sich um einen bekannten Wirkstoff mit neuem Unterlagenschutz, dessen Wirkung bei hochaktiver schubförmiger Multipler Sklerose über vier Jahre anhalten kann, obwohl die Tabletten nur in der ersten und fünften Behandlungswoche der ersten zwei Behandlungsjahre eingenommen werden. Die schubförmige Multiple Sklerose umfasst sowohl die schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (RRMS) als auch die sekundär progrediente Multiple Sklerose (SPMS) mit aufgesetzten Schüben (2).

### Fragestellung

Der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen für Cladribin-Tabletten zur Behandlung von Patienten mit SPMS mit aufgesetzten Schüben 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. In diesem Gespräch hat der G-BA zwischen drei Subpopulationen unterschieden (3):

- 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 4C behandelt die Subpopulation der Patienten mit SPMS mit aufgesetzten Schüben (Population 3).

Die Module 4A und 4B adressieren die Subpopulation der nicht-vorbehandelten RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung (Population 1) bzw. die Subpopulation der vorbehandelten RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung (Population 2).

## **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 4C behandelte Population 3, Patienten mit SPMS mit aufgesetzten Schüben, empfahl der G-BA im Rahmen des Beratungsgesprächs am 01.06.2017 Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b als zweckmäßige Vergleichstherapie (3).

## **Zielgrößen**

Die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens erfolgt unter Bezug auf die patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie Sicherheit.

## Studientypen

Es wurde keine randomisierte Studie mit Cladribin-Tabletten und der vom G-BA empfohlenen zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

### 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 C handelt es sich um Patienten mit einer sekundär progredienten Multiplen Sklerose mit aufgesetzten Schüben. Dies begründet sich, wie im Abschnitt 4.2.1 beschrieben, auf der Zulassung von Cladribin-Tabletten (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 C wurden durch den G-BA im Rahmen des Beratungsgesprächs am 01.06.2017 Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b als zweckmäßige Vergleichstherapie empfohlen (3).

## Endpunkte

In Übereinstimmung mit § 2 Abs. 3 der 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 (4, 5). Zudem sollte die Studiendauer mindestens 12 Monate betragen haben, um für einen möglichen indirekten Vergleich in Frage zu kommen.

Tabelle 4-1: Einschlusskriterien für die Selektion von RCT für die Nutzenbewertung

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<b>Patientenpopulation</b>	Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose mit aufgesetzten Schüben	Patientenpopulation nicht dem deutschen Zulassungsstatus entsprechend
<b>Intervention<sup>a</sup></b>	Cladribin-Tabletten in zulassungskonformer Anwendung	Intervention abweichend
<b>Vergleichstherapie<sup>a</sup></b>	Beta-Interferone jeweils in zulassungskonformer Anwendung	Vergleichstherapie abweichend
<b>Endpunkte</b>	Mortalität Morbidität Lebensqualität Sicherheit	Keine Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Sicherheit verwendet werden können
<b>Studientyp</b>	Randomisierte kontrollierte klinische Studien	Studien, die nicht randomisiert, nicht kontrolliert oder nicht klinisch sind
<b>Studiendauer</b>	12 Monate und länger (Behandlungsdauer von mindestens 48 Wochen)	Kürzer als 12 Monate

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<b>Publikationstyp</b>	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen in Anlehnung an die CONSORT-Kriterien (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder -Paper, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit)
a: Werden keine direkten Vergleichsstudien mit diesen Einschlusskriterien gefunden, so wird nach Studien für einen indirekten Vergleich mit der Intervention ODER der Vergleichstherapie im Vergleich zu einem geeigneten Brückenkomparator gesucht, für die die weiteren Ein- und Ausschlusskriterien gleichermaßen gelten.		

### 4.2.3 Informationsbeschaffung

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

#### 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

#### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Zur Identifizierung von relevanten Primärpublikationen wurde eine systematische bibliographische Literaturrecherche durchgeführt (Suchzeitpunkt: 04.10.2017). Diese erfolgte für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung. Für die Recherche wurde auf der Suchoberfläche OVID jeweils einzeln in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und in der Datenbank Cochrane Clinical Trials nach relevanten Treffern gesucht. Die Suchstrategie war für die jeweilige Datenbank jeweils in Blöcken getrennt nach Indikation, Intervention und Studientypen aufgebaut. Es wurde auf englisch- und deutschsprachige Literatur beschränkt. Für die Einschränkung der Suche hinsichtlich des Studientyps auf randomisierte kontrollierte Studien wurde der validierte und in der VerFO empfohlene Wong-Filter verwendet (6). In der Datenbank MEDLINE wurde zusätzlich Cochrane-Filter für Randomized Controlled Trial (RCT)-Studien mit einer OR-Verknüpfung verwendet (7). Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert. Die Ergebnisse der bibliografischen Literaturrecherche werden in Abschnitt 4.3.1.1.2 dargestellt.

#### **4.2.3.3 Suche in Studienregistern**

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

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

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

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

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

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

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

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

#### **4.2.3.4 Selektion relevanter Studien**

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

#### **Bibliographische Literaturrecherche:**

Die in der bibliographischen Literaturrecherche identifizierten Publikationen, wurden unabhängig von zwei Personen unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien aus Tabelle 4-1 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 4-1) von zwei Personen unabhängig voneinander selektiert. Relevante Studien mussten dem Anwendungsgebiet SPMS 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.*

Da keine relevante Studie mit Cladribin-Tabletten in der Monotherapie gemäß Zulassung in dem Anwendungsgebiet identifiziert wurde, entfällt die Beschreibung der Aussagekraft der Nachweise.

## 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)<sup>1</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>2</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>3</sup> 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.*

Da keine relevante Studie mit Cladribin-Tabletten in der Monotherapie gemäß Zulassung in dem Anwendungsgebiet identifiziert wurde, entfällt die Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.

### 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.

---

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

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> 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.

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

Da keine relevante Studie mit Cladribin-Tabletten in der Monotherapie gemäß Zulassung in dem Anwendungsgebiet identifiziert wurde, entfällt die Beschreibung der Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.

#### **4.2.5.3 Meta-Analysen**

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

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

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

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

<sup>5</sup> 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.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes  $I^2$  und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität<sup>6</sup> 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.*

Da keine relevante Studie mit Cladribin-Tabletten in der Monotherapie gemäß Zulassung in dem Anwendungsgebiet identifiziert wurde, wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

#### **4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen**

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

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

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

Da keine relevante Studie mit Cladribin-Tabletten in der Monotherapie gemäß Zulassung in dem Anwendungsgebiet identifiziert wurde, wurde keine Sensitivitätsanalyse durchgeführt.

---

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

#### 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.*

Da keine relevante Studie mit Cladribin-Tabletten in der Monotherapie gemäß Zulassung in dem Anwendungsgebiet identifiziert wurde, wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich<sup>7</sup>. 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“<sup>8</sup>, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“<sup>9</sup> oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“<sup>10</sup>, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>11</sup>.

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

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen<sup>12</sup>.

*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.*

---

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

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

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

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

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

<sup>12</sup> 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.

- *Genauere 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.*

Ein indirekter Vergleich von Cladribin-Tabletten gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie konnte nicht durchgeführt werden, da keine Studien mit Cladribin-Tabletten in der Monotherapie gemäß Zulassung im Indikationsgebiet der SPMS mit aufgesetzten Schüben identifiziert wurde.

#### **4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen**

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

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

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

### 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

Tabelle 4-2: 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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
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	18Monate	a) Cladribin s. c. 2,1 mg/kg b) Placebo
IXR 101-09-186	nein	ja	abgeschlossen	52 ± 2 Tage	a) Cladribin-Tabletten 1 <sup>a</sup> 3 mg b) Cladribin-Tabletten 2 <sup>b</sup> 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 Zyklohexin-Formulierung b: Cladribin-Tabletten 2 mucoadhäsive Formulierung i. v.: Intravenös; kg: Kilogramm; mg: Milligramm; s. c.: Subkutan					

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-2 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 4-2 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-3: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studienbezeichnung</b>	<b>Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie</b>
ORACLE MS	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.

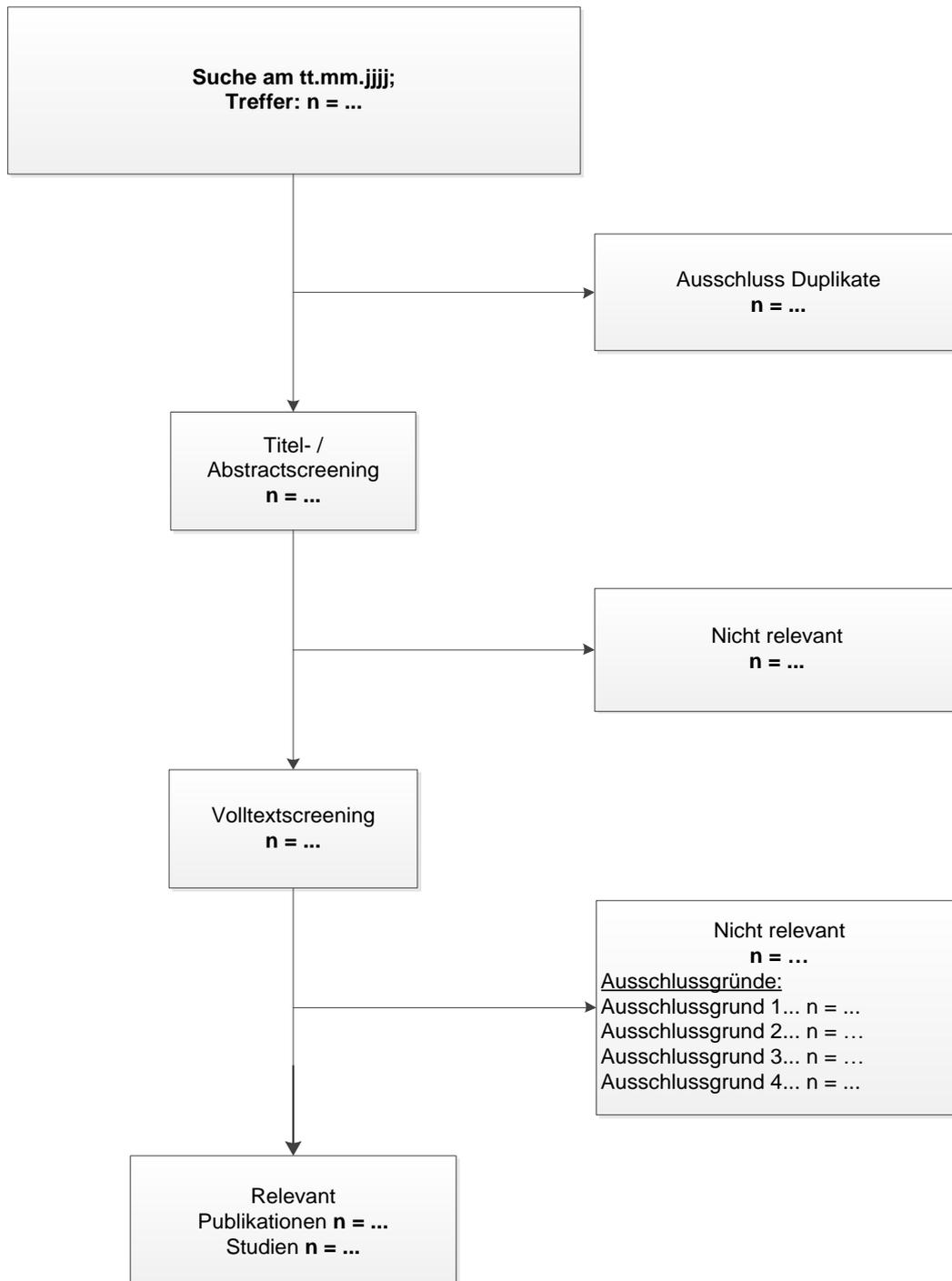


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

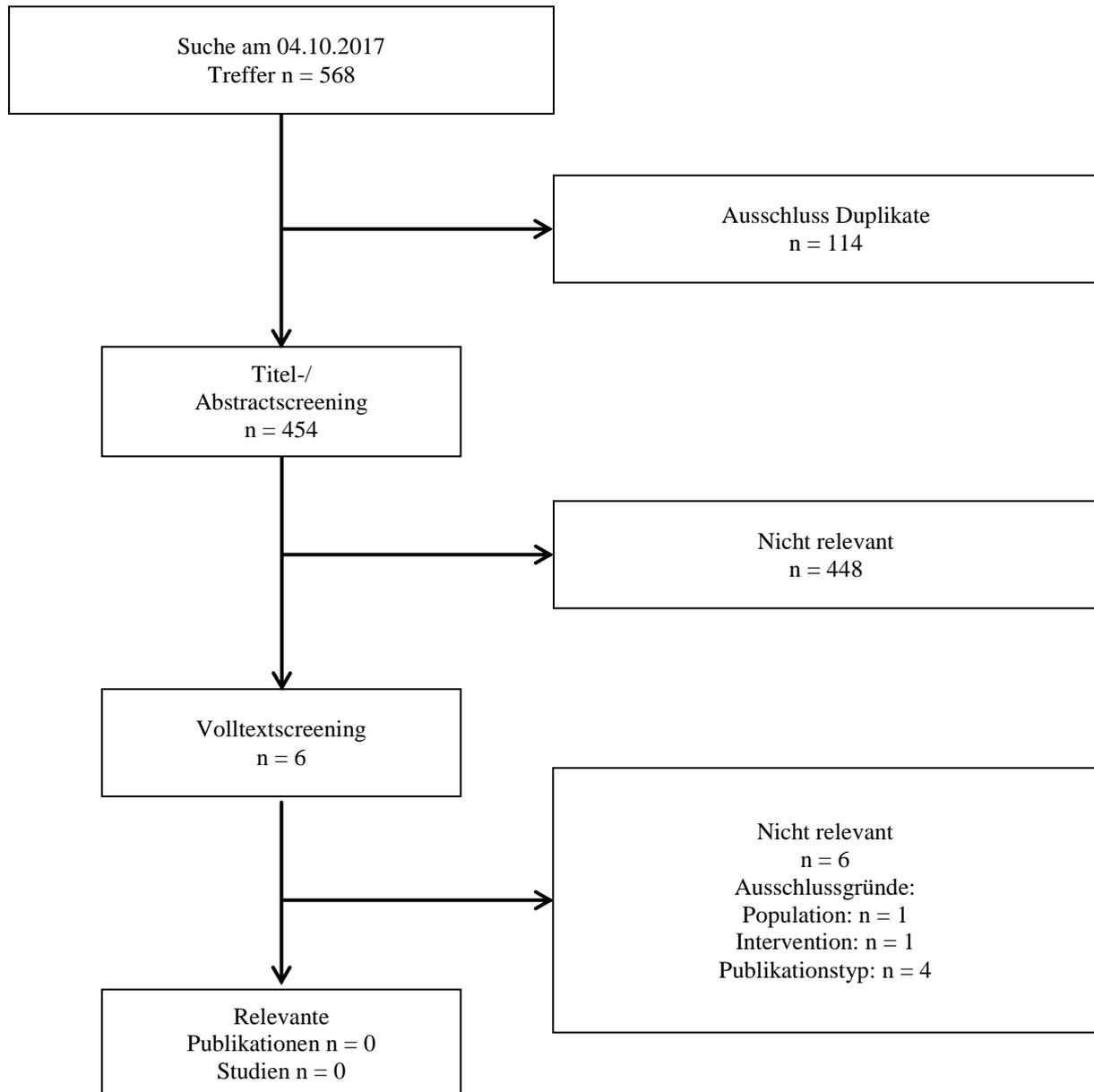


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche fand am 04.10.2017 statt und erzielte insgesamt 568 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate (n = 114) wurden Titel und Abstract der verbleibenden 454 Publikationen unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 gesichtet.

Es wurde keine Studie mit zulassungskonformer Anwendung von Cladribin-Tabletten bei Patienten mit SPMS mit aufgesetzten Schüben 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 4-2) 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 4-4: 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 <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
Es wurde keine relevante Studie identifiziert.				
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-4 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 4-5: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>placebokontrolliert</b>						
Es wurde keine relevante Studie identifiziert.						
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
Es wurde keine relevante Studie identifiziert.						
<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>						

#### 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 4-6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studie</b>	<b>Studiendesign</b>	<b>Population</b>	<b>Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)</b>	<b>Studiendauer</b>	<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<b>Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte</b>
	<RCT, doppel-blind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		
Es wurde keine relevante Studie identifiziert.						

Tabelle 4-7: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
Es wurde keine relevante Studie identifiziert.			

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

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w / m (%)	ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, weitere Basisdaten projektabhängig
Es wurde keine relevante Studie identifiziert.				

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.

Es wurde keine relevante Studie identifiziert.

#### 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 4-9: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppenzugeilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Es wurde keine relevante Studie identifiziert.							

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Es wurde keine relevante Studie identifiziert.

#### 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 4-10: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Es wurde keine relevante Studie identifiziert.					

##### 4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – 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.

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

Tabelle 4-11: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Es wurde keine relevante Studie identifiziert.	

*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 4-12: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> 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
Es wurde keine relevante Studie identifiziert.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Es wurde keine relevante Studie identifiziert.

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

Tabelle 4-13: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
Es wurde keine relevante Studie identifiziert.	

Es wurde keine relevante Studie identifiziert.

*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.*

Es wurde keine relevante Studie identifiziert.

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.*

Es wurde keine relevante Studie identifiziert.

#### 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.*

Da keine relevante Studie mit Cladribin-Tabletten in der Monotherapie gemäß Zulassung in dem Anwendungsgebiet identifiziert wurde, entfällt die Beschreibung der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen.

#### 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 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.2 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 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.2.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-15: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-16: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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

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

Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT für indirekte Vergleiche

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

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-18: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

#### **4.3.2.1.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT**

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

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien**

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

##### **4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien**

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

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*

- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2 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 4-19: 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 4-20: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

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 4-21: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

#### 4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

### 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

#### 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie***

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

##### 4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-22: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt; - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

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

#### **4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen**

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

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen**

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

*Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.*

Nicht zutreffend.

#### **4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens**

##### **4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise**

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

Da keine relevante Studie mit Cladribin-Tabletten in der Monotherapie gemäß Zulassung in dem Anwendungsgebiet identifiziert wurde, entfällt die Beschreibung der Aussagekraft der Nachweise.

##### **4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß**

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

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

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

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

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

Da keine relevante Studie mit Cladribin-Tabletten in der Monotherapie gemäß Zulassung in dem Anwendungsgebiet identifiziert wurde, wird kein Zusatznutzen beansprucht.

#### 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 4-23: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose mit aufgesetzten Schüben	Es wird kein Zusatznutzen beansprucht.

#### 4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

##### 4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

##### 4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

#### 4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>13</sup>, Molenberghs 2010<sup>14</sup>). 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 2006<sup>15</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>16</sup>) 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

---

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

<sup>14</sup> 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.

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

<sup>16</sup> 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).*

Nicht zutreffend.

#### 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. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2017-B-053 Cladribin. 2017.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.

**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):

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010	
<b>Zeitsegment</b>	1980 to 2010 week 50	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>17</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
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

<sup>17</sup> 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**

<b>Datenbankname</b>	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	04.10.2017	
<b>Zeitsegment</b>	1991 bis Datum der Suche	
<b>Suchfilter</b>	-	
#	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

#	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	<b>58</b>

<b>Datenbankname</b>	Ovid MEDLINE
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid
<b>Datum der Suche</b>	04.10.2017
<b>Zeitsegment</b>	1946 bis Datum der Suche
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2011 (7) Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006 (6)

#	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	<b>85</b>

<b>Datenbankname</b>	EMBASE
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid
<b>Datum der Suche</b>	04.10.2017
<b>Zeitsegment</b>	1974 bis Datum der Suche
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006 (6)

#	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	<b>311</b>

**Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

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:

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

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

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	04.10.2017
<b>Suchstrategie<sup>a</sup></b>	MOVECTRO OR CLADRIBINE OR 2-CDA OR (2 AND CDA) OR LEUSTATIN OR LITAK OR 2-CHLORODEOXYADENOSINE OR MAVENCLAD [Search Term]
<b>Treffer</b>	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.	

<b>Studienregister</b>	EU Clinical Trials Register
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu">https://www.clinicaltrialsregister.eu</a>
<b>Datum der Suche</b>	04.10.2017
<b>Suchstrategie<sup>a</sup></b>	MOVECTRO OR CLADRIBINE OR 2-CDA OR (2 AND CDA) OR LEUSTATIN OR LITAK OR 2-CHLORODEOXYADENOSINE OR MAVENCLAD [Search Term]
<b>Treffer</b>	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.	

<b>Studienregister</b>	<b>ICTRP Search Portal (WHO)<sup>a</sup></b>
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	04.10.2017
<b>Suchstrategie<sup>b</sup></b>	MOVECTRO OR CLADRIBINE OR 2-CDA OR LEUSTATIN OR LITAK OR 2-CHLORODEOXYADENOSINE OR MAVENCLAD [Search Term]
<b>Treffer</b>	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>	

<b>Studienregister</b>	<b>Klinische Prüfungen PharmNet.Bund</b>
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>
<b>Datum der Suche</b>	04.10.2017
<b>Suchstrategie<sup>a</sup></b>	<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>
<b>Treffer</b>	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**

Nicht zutreffend.

#### **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
MEDLINE		
1	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
2	Lublin FD. Therapeutic approaches to secondary progressive multiple sclerosis. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England). 2002;8(1):88-90.	anderer Publikationstyp
3	Janiec K, Wajgt A, Kondera-Anasz Z. Effect of immunosuppressive cladribine treatment on serum leucocytes system in two-year clinical trial in patients with chronic progressive multiple sclerosis. Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research. 2001;7(1):93-98.	andere Intervention
4	Goodin DS. The cladribine trial in secondary progressive MS: response. Neuroepidemiology. 2000;19(1):53-54.	anderer Publikationstyp
5	Beutler E, Sipe J, Romine J, McMillan R, Zyroff J, Koziol J. Treatment of multiple sclerosis and other autoimmune diseases with cladribine. Seminars in hematology. 1996;33(1 Suppl 1):45-52.	andere Population
6	Grieb P, Ryba M, Stelmasiak Z, Nowicki J, Solski J, Jakubowska B. Cladribine treatment of multiple sclerosis. Lancet (London, England). 1994;344(8921):538.	anderer Publikationstyp

#### Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

#### Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

#### Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

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>ClinicalTrials.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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01841762">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01841762</a>	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™). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02907177">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02907177</a>	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03232073">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03232073</a>	Intervention
4	Actelion. 2017 Okt 3. ClinicalTrials.gov: Oral Ponesimod Versus Teriflunomide In Relapsing Multiple Sclerosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02425644">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02425644</a>	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02665065">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02665065</a>	Population
6	Alliance for Clinical Trials in Oncology National Cancer Institute (NCI). 2016 Dez 7. ClinicalTrials.gov: Cladribine in Patients With Mantle Cell Lymphoma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002879">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002879</a>	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00053027">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00053027</a>	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00787969">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00787969</a>	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00656812">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00656812</a>	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01473797">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01473797</a>	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02103478">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02103478</a>	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003174">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003174</a>	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00521183">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00521183</a>	Population
14	Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust. 2011 Jul 29. ClinicalTrials.gov: Alemtuzumab for ANCA Associated Refractory Vasculitis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01405807">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01405807</a>	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02272478">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02272478</a>	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01155583">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01155583</a>	Population
17	CDA Research Group I. 2017 Mai 22. ClinicalTrials.gov: 3VM for Treatment of Post Herpetic Neuralgia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03142178">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03142178</a>	Population
18	CDA Research Group I. 2015 Feb 19. ClinicalTrials.gov: GoldenCare™ for the Treatment of Bacterial Vaginosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01762670">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01762670</a>	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00164359">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00164359</a>	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00983970">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00983970</a>	Population
21	Children's Oncology Group National Cancer Institute (NCI). 2014 Jul 25. ClinicalTrials.gov: Chemotherapy in Treating Children With Recurrent Acute Myeloid Leukemia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003178">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003178</a>	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002805">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002805</a>	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01779908">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01779908</a>	Population
24	CHU de Reims. 2016 Aug 30. ClinicalTrials.gov: Rituximab in Hairy Cell Leukemia: a Multicenter Retrospective Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02883946">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02883946</a>	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). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01295593">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01295593</a>	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01447615">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01447615</a>	Population
27	Columbia University National Institute of Mental Health (NIMH). 2012 Nov 27. ClinicalTrials.gov: Economic Empowerment Program Suubi-Maka. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01180114">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01180114</a>	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01163695">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01163695</a>	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02425904">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02425904</a>	Population
30	dr hab.n.med.Agnieszka Wierzbowska Polish Adult Leukemia Group GPCMPALG. 2014 Feb 27. ClinicalTrials.gov: Role of the Therapy Tailored to Risk Factors in Treating Adult Patients (Öñ60) With Acute Myeloid Leukemia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02072811">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02072811</a>	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01086553">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01086553</a>	Population
32	Dr.Falk Pharma GmbH. 2015 Feb 10. ClinicalTrials.gov: Trichuris Suis Ova (TSO) Suspension Versus Placebo in Active Crohn's Disease. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01279577">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01279577</a>	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). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00436826">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00436826</a>	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). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00213135">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00213135</a>	Vergleichstherapie
35	EMD Serono. 2014 Feb 7. ClinicalTrials.gov: CLARITY Extension Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00641537">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00641537</a>	Vergleichstherapie
36	EMD Serono. 2015 Feb 19. ClinicalTrials.gov: Oral Cladribine in Early Multiple Sclerosis (MS). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00725985">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00725985</a>	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01013350">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01013350</a>	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01446900">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01446900</a>	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01416662">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01416662</a>	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02921061">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02921061</a>	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02044796">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02044796</a>	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03012672">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03012672</a>	Population
43	GlaxoSmithKline. 2016 Dez 5. ClinicalTrials.gov: Chlorproguanil-Dapsone-Artesunate Versus COARTEM For Uncomplicated Malaria. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00344006">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00344006</a>	Population
44	GlaxoSmithKline. 2016 Dez 6. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy Dose of Artesunate Used in Combination With LAPDAP Treatment of Uncomplicated Falciparum Malaria. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00519467">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00519467</a>	Population
45	GlaxoSmithKline. 2016 Dez 1. ClinicalTrials.gov: SB705498 Proof of Concept Chamber Challenge in Subjects With Non Allergic Rhinitis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01424514">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01424514</a>	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). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00955916">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00955916</a>	Population
47	Hannover Medical School Hannover Clinical Trial Center GmbH Genzyme aSC. 2012 Feb 20. ClinicalTrials.gov: Dose Escalation of Clofarabine in Combination With Cytarabine and Idarubicin as Induction Therapy in High Risk AML. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01534702">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01534702</a>	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00718549">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00718549</a>	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
49	Hospital Virgen de la Salud. 2016 Aug 29. ClinicalTrials.gov: Cladribine Plus Pegylated Interferon Alfa-2a in Systemic Mastocytosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01602939">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01602939</a>	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02240017">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02240017</a>	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03235973">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03235973</a>	Population
52	Institute of Tropical Medicine BLSoTMEANfMATCMUoCTDRCZUHTAS. 2014 Feb 3. ClinicalTrials.gov: Evaluation of 4 Artemisinin-based Combinations for Treating Uncomplicated Malaria in African Children. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00393679">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00393679</a>	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00199017">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00199017</a>	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00199030">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00199030</a>	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). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00198991">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00198991</a>	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02157181">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02157181</a>	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02733783">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02733783</a>	Population
58	M.D.Anderson Cancer Center. 2012 Aug 2. ClinicalTrials.gov: 2-Chlorodeoxyadenosine and Cytarabine in Patients With Idiopathic Hypereosinophilic Syndrome (HES). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00483067">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00483067</a>	Population
59	M.D.Anderson Cancer Center. 2017 Mrz 22. ClinicalTrials.gov: Allogeneic Transplantation Using Timed Sequential Busulfan, Cladribine, and Fludarabine Conditioning in Patients With Acute Myelogenous Leukemia (AML) and Myelodysplastic Syndrome (MDS). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02250937">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02250937</a>	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). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02115295">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02115295</a>	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01515527">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01515527</a>	Population
62	M.D.Anderson Cancer Center. 2017 Sep 14. ClinicalTrials.gov: Treatment of Macroglobulinemic Lymphoma With 2CdA, Cyclophosphamide and Rituximab. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00667329">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00667329</a>	Population
63	M.D.Anderson Cancer Center Astex Pharmaceuticals. 2017 Okt 3. ClinicalTrials.gov: Study of SGI-110 in Elderly Acute Myeloid Leukemia (AML). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02096055">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02096055</a>	Population
64	M.D.Anderson Cancer Center FDA Office of Orphan Products Development. 2015 Mrz 25. ClinicalTrials.gov: Clofarabine in Chronic Lymphocytic Leukemia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00028418">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00028418</a>	Population
65	M.D.Anderson Cancer Center Genentech I. 2017 Apr 28. ClinicalTrials.gov: 2CDA With Rituximab in Hairy Cell Leukemia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00412594">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00412594</a>	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002833">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002833</a>	Population
67	Maastricht University Medical Center. 2011 Feb 23. ClinicalTrials.gov: Microvascular Dilatation After Endogenous Induced Hyperinsulinemia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00742456">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00742456</a>	Population
68	Maastricht University Medical Center. 2009 Dez 2. ClinicalTrials.gov: Role of Angiotensin II in Insulin-induced Microvascular Activity. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01024543">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01024543</a>	Population
69	Maastricht University Medical Center. 2011 Mrz 17. ClinicalTrials.gov: Role of AT1-receptor Blockers in Insulin-induced Vasodilation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00742066">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00742066</a>	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00577642">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00577642</a>	Population
71	Mayo Clinic. 2014 Aug 12. ClinicalTrials.gov: Use of Tamoxifen in Systemic Mastocytosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01334996">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01334996</a>	Population
72	Medical College of Wisconsin. 2017 Aug 7. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Pharmacogenomics of Salvage CLAG-M Chemotherapy in Patients With Relapse/Refractory and Secondary Acute Myeloid Leukemia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03150004">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03150004</a>	Population
73	MedImmune LLC. 2015 Feb 19. ClinicalTrials.gov: BL22 Immunotoxin in Treating Patients Previously Treated With Cladribine for Hairy Cell Leukemia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00074048">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00074048</a>	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00938366">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00938366</a>	Outcome

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
75	Milton S.Hershey Medical Center. 2017 Aug 7. ClinicalTrials.gov: Bortezomib (VELCADE), Cladribine and Rituximab (VCR) in Mantle Cell Lymphoma (PSHCI 10-011). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01439750">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01439750</a>	Population
76	Nanfeng Hospital of Southern Medical University. 2016 Feb 8. ClinicalTrials.gov: Hematopoietic Stem Cell Microtransplantation for in AML. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02676856">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02676856</a>	Population
77	National Cancer Institute (NCI). 2015 Apr 29. ClinicalTrials.gov: Chemotherapy Followed by Radiation Therapy in Treating Patients With Malignant Glioma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00019071">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00019071</a>	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). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00978250">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00978250</a>	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00001567">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00001567</a>	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00923013">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00923013</a>	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02788201">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02788201</a>	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03233724">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03233724</a>	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004762">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004762</a>	Population
84	New York Medical College. 2015 Feb 19. ClinicalTrials.gov: Trial of Cladribine, Cytarabine, Mitoxantrone, Filgrastim (CLAG-M) in Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01513603">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01513603</a>	Population
85	Nobel Biocare. 2016 Sep 26. ClinicalTrials.gov: Nobel Procera Crown Shaded Zirconia and NobelProcera™ Full Contour Crown IPS e.Max CAD. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02188212">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02188212</a>	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02205762">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02205762</a>	Population
87	Northwestern University National Cancer Institute (NCI). 2012 Jun 4. ClinicalTrials.gov: Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004904">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004904</a>	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00691652">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00691652</a>	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00764517">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00764517</a>	Population
90	Pfizer. 2015 Mrz 30. ClinicalTrials.gov: Study Evaluating Temsirolimus (CCI-779) In Mantle Cell Lymphoma (MCL). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00117598">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00117598</a>	Population
91	PharmaMar. 2014 Okt 28. ClinicalTrials.gov: Clinical Study of Plitidepsin (Aplidin $\text{T}$ ) in Combination With Cytarabine in Patients With Relapsed/Refractory Leukemia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00780143">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00780143</a>	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 $\geq$ 60 Years Old. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03257241">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03257241</a>	Population
93	Principia Biopharma IPBAPL. 2017 Mrz 3. ClinicalTrials.gov: A Study of PRN1008 in Adult Patients With Pemphigus Vulgaris. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02704429">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02704429</a>	Population
94	Roswell Park Cancer Institute Abbott. 2014 Dez 9. ClinicalTrials.gov: Paricalcitol and Gemcitabine in Treating Patients With Advanced Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00217477">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00217477</a>	Population
95	Scripps Health. 2015 Feb 19. ClinicalTrials.gov: Nonmyeloablative Allogeneic Transplant. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01272817">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01272817</a>	Population
96	Scripps Health. 2013 Dez 6. ClinicalTrials.gov: Unrelated Donor Stem Cell Transplantation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01364363">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01364363</a>	Population
97	Shanghai Jiao Tong University School of Medicine. 2016 Sep 22. ClinicalTrials.gov: CLAM Chemotherapy With PBSC Support for Relapsed Patients After Allogeneic Stem Cell Transplantation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02910752">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02910752</a>	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03151876">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03151876</a>	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01795794">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01795794</a>	Population
100	St.Boniface General Hospital Research Centre Agriculture and Agri-Food Canada. 2017 Apr 26. ClinicalTrials.gov: Effects of Barley on Glucose Control. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02367989">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02367989</a>	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02552823">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02552823</a>	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00136084">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00136084</a>	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02379078">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02379078</a>	Population
104	Stewart Harris Juvenile Diabetes Research Foundation Lawson Health Research Institute. 2017 Mrz 13. ClinicalTrials.gov: Healthy Moms, Healthy Babies. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01578460">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01578460</a>	Population
105	Sun Yat-sen University. 2017 Jun 12. ClinicalTrials.gov: Cladribine in Combination With CAG in Patients With Refractory/Relapsed Acute Myeloid Leukemia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03181815">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03181815</a>	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00072007">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00072007</a>	Population
107	Swiss Group for Clinical Cancer Research. 2012 Mai 15. ClinicalTrials.gov: Daily or Weekly Cladribine in Treating Patients With Hairy Cell Leukemia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003746">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003746</a>	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003757">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003757</a>	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). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02323022">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02323022</a>	Population
110	University Health Network T. 2008 Jun 5. ClinicalTrials.gov: Mechanism of Fatty Acid-Induced Impairment of Glucose-Stimulated Insulin Secretion. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00188773">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00188773</a>	Population
111	University Hospital B. 2010 Feb 2. ClinicalTrials.gov: Cladribine, Cytarabine and Idarubicin in Patients With Relapsed Acute Myelocytic Leukemia (AML). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00126321">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00126321</a>	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00111345">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00111345</a>	Population
113	University of Aarhus Aarhus University Hospital. 2016 Mai 20. ClinicalTrials.gov: Stopping and Preventing Epileptic Seizures Using a Partial Rebreathing Mask. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01657084">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01657084</a>	Population
114	University of Aarhus BalancAir. 2016 Mai 19. ClinicalTrials.gov: Normalizing CO2 in Chronic Hyperventilation by a Novel Breathing Mask: A Pilot Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01575665">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01575665</a>	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00980395">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00980395</a>	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00594555">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00594555</a>	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02999230">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02999230</a>	Population
118	University of Giessen. 2016 Okt 26. ClinicalTrials.gov: Therapy Optimisation for the Treatment of Hairy Cell Leukemia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02131753">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02131753</a>	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00350298">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00350298</a>	Population
120	University of Nebraska. 2017 Mai 4. ClinicalTrials.gov: Electrophysiological Biomarkers of Chemotherapy-related Cognitive Impairment and Recovery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02767388">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02767388</a>	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02844569">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02844569</a>	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00258271">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00258271</a>	Population
123	University of Siena. 2014 Jul 8. ClinicalTrials.gov: Clinical Study on Zirconia Bridges. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01835834">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01835834</a>	Population
124	University of Toronto Canadian Diabetes Association Canadian Institutes of Health Research (CIHR). 2011 Jun 21. ClinicalTrials.gov: Fibre and Appetite Regulation Trial (FART). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00247455">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00247455</a>	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 Important Food Sources of Sugars and Incident Cardiometabolic Diseases. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02702375">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02702375</a>	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00708721">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00708721</a>	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02756572">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02756572</a>	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02728050">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02728050</a>	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02551718">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02551718</a>	Population
130	VA Connecticut Healthcare System Brain & Behavior Research Foundation. 2015 Aug 4. ClinicalTrials.gov: Perceptual Deficits in Schizophrenia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02337439">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02337439</a>	Population
131	VA Eastern Colorado Health Care System. 2015 Jul 2. ClinicalTrials.gov: Intervention to Increase Screening for Glucocorticoid Induced Diabetes. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01743963">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01743963</a>	Population
132	VA Office of Research and Development. 2016 Mrz 31. ClinicalTrials.gov: A Pilot Study of Lithium in Progressive Multiple Sclerosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01259388">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01259388</a>	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00954109">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00954109</a>	Population
134	VA Office of Research and Development. 2015 Jun 26. ClinicalTrials.gov: Aripiprazole for Methamphetamine Dependence: Double Blind Placebo Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00728312">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00728312</a>	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00946322">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00946322</a>	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00732199">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00732199</a>	Population
137	VA Office of Research and Development. 2014 Nov 10. ClinicalTrials.gov: Exposure Therapy for Chronic PTSD: Efficacy and Mechanisms. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00475241">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00475241</a>	Population
138	VA Office of Research and Development. 2017 Jun 14. ClinicalTrials.gov: Exposure Therapy For Veterans With PTSD And Panic Attacks. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01033136">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01033136</a>	Population
139	VA Office of Research and Development. 2017 Feb 23. ClinicalTrials.gov: Exposure Therapy for Veterans With PTSD and Panic Attacks (Phase 1). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01551199">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01551199</a>	Population
140	VA Office of Research and Development. 2017 Sep 28. ClinicalTrials.gov: Forging New Paths to Prevent Diabetes (FINDIT). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02747108">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02747108</a>	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00706901">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00706901</a>	Population
142	VA Office of Research and Development. 2017 Jul 14. ClinicalTrials.gov: Improving Weight Management at the VA. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02626819">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02626819</a>	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00897715">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00897715</a>	Population
144	VA Office of Research and Development. 2014 Aug 20. ClinicalTrials.gov: Insulin Resistance in Non-alcoholic Fatty Liver Disease. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00252499">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00252499</a>	Population
145	VA Office of Research and Development. 2017 Aug 17. ClinicalTrials.gov: Insulin Resistance in Non-alcoholic Fatty Liver Disease. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01289639">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01289639</a>	Population
146	VA Office of Research and Development. 2017 Aug 31. ClinicalTrials.gov: Motivational Negative Symptoms in Schizophrenia: Intervention and Biomarkers. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02386605">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02386605</a>	Population
147	VA Office of Research and Development. 2016 Jun 27. ClinicalTrials.gov: N-acetylcysteine Plus Naltrexone for the Treatment of Alcohol Dependence. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01214083">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01214083</a>	Population
148	VA Office of Research and Development. 2017 Sep 14. ClinicalTrials.gov: Neurobiological and Psychological Benefits of Exercise in Chronic Pain and PTSD. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03283163">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03283163</a>	Population
149	VA Office of Research and Development. 2015 Okt 6. ClinicalTrials.gov: Prolonged Exposure for Post Traumatic Stress Disorder (PTSD) With/Without Yohimbine. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01031979">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01031979</a>	Population
150	VA Office of Research and Development. 2016 Okt 20. ClinicalTrials.gov: Reducing Risk of Recurrence. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01122394">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01122394</a>	Population
151	VA Office of Research and Development. 2015 Aug 25. ClinicalTrials.gov: Treatment of Aggression, Anger and Emotional Dysregulation in Borderline Personality Disorder. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00467038">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00467038</a>	Population
152	VA Office of Research and Development. 2015 Aug 19. ClinicalTrials.gov: Treatment of Older Veterans With Chronic Posttraumatic Stress Disorder. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00539279">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00539279</a>	Population
153	VA Office of Research and Development. 2017 Sep 11. ClinicalTrials.gov: Veteran Stress and Learning Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00674570">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00674570</a>	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00554112">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00554112</a>	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00701051">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00701051</a>	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03151083">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03151083</a>	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01161550">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01161550</a>	Population
158	Washington University School of Medicine. 2017 Mai 29. ClinicalTrials.gov: Study of CLAG + Selinexor in Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02416908">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02416908</a>	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02234726">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02234726</a>	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... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022646-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022646-24</a>	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. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002557-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002557-23</a>	Population
162	AZIENDA OSPEDALIERA SENESE. 2004 Sep 26. ClinicalTrialsRegister.eu: FIVE- VERSUS SEVEN-DAY SUBCUTANEOUS ADMINISTRATION OF CLADRIBINE IN HAIRY CELL LEUKEMIA. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005998-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005998-29</a>	Population
163	BIOGEN IDEC LTD. 2006 Jun 1. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-label, Multicenter, Extension Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Natalizumab Following Re-Initiation of Dosing in Multiple Sclerosis Subjects Who Have Completed Study C-1801 o... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004061-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004061-41</a>	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. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001102-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001102-14</a>	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... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004200-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004200-19</a>	Population
166	Cardiff University. 2013 Nov 25. ClinicalTrialsRegister.eu: A Trial for Older Patients with Acute Myeloid Leukaemia and High Risk Myelodysplastic Syndrome. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002730-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002730-21</a>	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005022-71">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005022-71</a>	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... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003592-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003592-19</a>	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... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003305-90">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003305-90</a>	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... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015968-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015968-34</a>	Population
171	FRED HUTCHINSON CANCER RESEARCH CENTER. 2011 Aug 16. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized Phase III Study to Determine the Most Promising Postgrafting Immunosuppression for Prevention of Acute GVHD after Unrelated Donor Hematopoietic Cell Transplantation using Nonmyeloablat... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000088-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000088-28</a>	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... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017449-72">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017449-72</a>	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... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006292-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006292-20</a>	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. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001236-65">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001236-65</a>	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002301-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002301-38</a>	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. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004517-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004517-34</a>	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). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000797-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000797-35</a>	Population
178	Klinikum der Universität München AdLR. 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. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004063-77">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004063-77</a>	Population
179	Medizinische Universität Wien. 2016 Aug 2. ClinicalTrialsRegister.eu: Neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and cisplatin (GC) versus dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin (MVAC) in muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000658-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000658-37</a>	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. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003706-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003706-33</a>	Population
181	Merck Sharp & Dohme Corp. soM&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-... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004994-94">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004994-94</a>	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). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023066-52">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023066-52</a>	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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 <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006226-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006226-34</a>	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 trea... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004710-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004710-41</a>	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. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002066-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002066-24</a>	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... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003099-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003099-20</a>	Population
187	UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PERUGIA. 2012 Mai 11. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase II, multi-center, open label study of the clinical activity and safety of the BRAF-V600 inhibitor vemurafenib (PLX-4032) in previously treated patients with hairy cell leukemia (HCL) carry... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005487-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005487-13</a>	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's) (ABROGATE). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005535-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005535-24</a>	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. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2014083118981N1">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2014083118981N1</a>	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. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00295659">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00295659</a>	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. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02197182">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02197182</a>	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02332148">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02332148</a>	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. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/03/002536">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/03/002536</a>	Population
194	Children's Hospital Medical Center C. 2016 Nov 28. WHO ICTRP: The Congenital Dyserythropoietic Anemia Registry (CDAR). <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02964494">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02964494</a>	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. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-001213-34-CZ">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-001213-34-CZ</a>	Population
196	GlaxoSmithKline. 2016 Dez 12. WHO ICTRP: Chlorproguanil-Dapsone-Artesunate (CDA) Versus Chlorproguanil-Dapsone (LAPDAP) For Uncomplicated Malaria. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00371735">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00371735</a>	Population
197	Hematological Malignancy Clinical Study Group. 2016 Jul 21. WHO ICTRP: Open labeled, single arm, multi centered, phase II trial to evaluate the efficacy and safety of combination therapy of rituximab and cladribine for previously untreated patients with advanced staged extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma) and nodal marginal zone B-cell lymphoma. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004205">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004205</a>	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. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000001341">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000001341</a>	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. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IPR-17012144">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IPR-17012144</a>	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). <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IPR-14005363">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IPR-14005363</a>	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. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-ONC-14004721">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-ONC-14004721</a>	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00461578">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00461578</a>	Population
203	McMaster University. 2017 Feb 13. WHO ICTRP: Step-reduction in Older Men and Women. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03039556">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03039556</a>	Population
204	Michael DeBakey Veterans Affairs Medical Center. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Mechanisms of Improvement With Beta-Blocker Treatment in Heart Failure. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01261065">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01261065</a>	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. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12610000667011">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12610000667011</a>	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&#39;s Lymphoma. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000001570">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000001570</a>	Population
207	Rui Jin hospital affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine SIOH. 2017 Apr 18. WHO ICTRP: Cladribine, homoharringtonine and cytarabine (CHA) regimen in the treatment of refractory/relapsed acute myeloid leukemia. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OPC-14005712">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OPC-14005712</a>	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). <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00436826">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00436826</a>	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. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OIC-15007583">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OIC-15007583</a>	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. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OPC-16010166">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OPC-16010166</a>	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. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OIC-17012526">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OIC-17012526</a>	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
212	Uganda Malaria Surveillance Project (Uganda). 2015 Jan 13. WHO ICTRP: Evaluation of the best approach to retreatment recurrent malaria in Ugandan children. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN99046537">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN99046537</a>	Population
213	University of Siena. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Clinical Study of Porcelain-fused and IPS e.Max CAD Crowns. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01835821">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01835821</a>	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. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02716870">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02716870</a>	Population
<i>Pharm Net Bund*</i>		
-	-	-
<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 Clinical Trials Registry Platform WHO: Last refreshed on</i>  <i>PharmNet.Bund: Bescheiddatum Bundesbehörde</i></p>		

**Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

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 4-24 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 4-24 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-24 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie &lt; Studienbezeichnung &gt;

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	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	
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	
<b>9</b>	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	
<b>10</b>	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?	
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	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?	
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	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	

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	
a: nach CONSORT 2010.		

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

Nicht zutreffend.

**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 4-25 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

**Studie:**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel

**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:

---



---

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:

---

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**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:

---

---

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: endpunkübergreifend; 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:

---

---