

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Secukinumab (Cosentyx®)

Novartis Pharma GmbH

Modul 4 D
aktive nr-axSpA

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	4
Abbildungsverzeichnis.....	6
Abkürzungsverzeichnis.....	7
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	11
4.2 Methodik.....	13
4.2.1 Fragestellung	13
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	14
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	15
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	15
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	16
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	17
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	18
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	19
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	19
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	21
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	21
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	21
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	22
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	23
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	24
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	25
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	27
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	27
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	27
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	27
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	29
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	31
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	31
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	32
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	33
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	33
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	35
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	36
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT	36
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	40
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	43

4.3.2 Weitere Unterlagen.....	43
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	43
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	43
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	52
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	52
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	52
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	55
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT	55
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien	55
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	55
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	56
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	56
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	57
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	58
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	58
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen.....	58
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	58
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen	59
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	59
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	59
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	60
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	60
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	60
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	60
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	61
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	61
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	62
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	62
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	62
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	62
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten	63
4.6 Referenzliste.....	64
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	66
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	73
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	77
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	79
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	131

Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 135

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Secukinumab.	14
Tabelle 4-2: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	28
Tabelle 4-3: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	29
Tabelle 4-4: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	31
Tabelle 4-5: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	32
Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	33
Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	34
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	35
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	35
Tabelle 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	36
Tabelle 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	36
Tabelle 4-12: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	39
Tabelle 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	39
Tabelle 4-14: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	40
Tabelle 4 -15 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	42
Tabelle 4-16: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>	42
Tabelle 4-17: Studiencharakteristika der PREVENT- und ACHILLES-Studie	45
Tabelle 4-18: Übersichtsarbeiten / HTA-Berichte / indirekte Vergleiche aus der bibliografischen Literaturrecherche	47
Tabelle 4-19: Potentiell relevante Studien für einen indirekten Vergleich aus der bibliografischen Literaturrecherche – RCT.....	47
Tabelle 4-20: Potentiell relevante Studien für einen indirekten Vergleich aus der Suche in Studienregistern – RCT	48
Tabelle 4-21: Prüfung der Ähnlichkeitsannahme / Datenqualität.....	49

Tabelle 4-22: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	52
Tabelle 4-23: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	53
Tabelle 4-24: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	53
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	53
Tabelle 4-26: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	54
Tabelle 4-27: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	56
Tabelle 4-28: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	56
Tabelle 4-29: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	57
Tabelle 4-30: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	57
Tabelle 4-31: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	59
Tabelle 4-32: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	59
Tabelle 4-33: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	62
Tabelle 4-34 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung> ...	132
Tabelle 4-35 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>	136

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche am 12.06.2020 – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Secukinumab.	30
Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	40
Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche am 12.06.2020 – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien für einen möglichen indirekten Vergleich.	46

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AS	Ankylosierende Spondylitis
ASAS	Assessment of SpondyloArthritis international Society
ASDAS	Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
ASDAS-CRP	Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score C-reactive protein
ASDAS-ESR	Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score Erythrocyte Sedimentation Rate
ASQoL	Ankylosing Spondylitis Quality of Life Scale
axSpA	radiografische axiale Spondyloarthritis
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
BASFI	Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index
BASMI	Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index
bzw.	beziehungsweise
CINAHL	Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CRP	C-reactive Protein
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
d. h.	das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EMBASE	Excerpta Medica Database
EQ-5D	European Quality of Life 5 Dimensions
et al.	et alii
etc.	et cetera
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FACIT-Fatigue	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	gegebenenfalls

HTA	Health Technology Assessment
i. d. R.	in der Regel
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to Treat
k. A.	keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
MASES	Maastrich Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MMRM	Mixed Model Repeated Measures
MRT	Magnetresonanztomografie
MTC	Mixed Treatment Comparison
n	Größe der Grundgesamtheit
nr-axSpA	nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis
NSARs	nicht-steroidale Antirheumatika
PCS	Physical Component Score
PGA	Patient Global disease Assessment
PT	Preferred Terms
Q2W	alle zwei Wochen
Q4W	alle vier Wochen
RCT	Randomized Controlled Trial
Ref.	Referenz
SD	Standard Deviation
SE	Standard Error
SF-36	Short Form (36) Health Survey
SGB	Sozialgesetzbuch
SJC/TJC	Swollen Joint Count / Tender Joint Count
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
SPARCC	Spondyloarthritis Research Consortium of Canada
STE	Surrogate Threshold Effects

STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TNF	Tumornekrosefaktor
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
u. a.	unter anderem
UE	unerwünschtes Ereignis
vs.	versus
WHO	World Health Organization
WPAI-GH	Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: General Health
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.

Innerhalb des Dossiers werden zur Bezeichnung der untersuchten Therapie die Begriffe Cosentyx® und Secukinumab synonym verwendet.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Mit dem vorliegenden Dossier sollen der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen von Secukinumab (Cosentyx®) bei erwachsenen Patienten mit aktiver nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis (nr-axSpA) mit objektiven Anzeichen der Entzündung, angezeigt durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Nachweis durch Magnetresonanztomografie (MRT), die nur unzureichend auf nicht-steroidale Antirheumatika (NSARs) angesprochen haben, bewertet werden (1).

Als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) ein Tumornekrosefaktor (TNF)- α -Inhibitor (Etanercept oder Adalimumab oder Golimumab oder Certolizumab Pegol) benannt (2).

Datenquellen

Die bibliografische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE, sowie in dem Cochrane Central Register of Controlled Trials über die Suchoberfläche OVID durchgeführt. Ergänzend wurde eine Suche in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register sowie im ICTRP-Suchportal der WHO, dem Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (EMA) und dem Arzneimittel-Informationssystem AMIS durchgeführt. Zusätzlich wurde die Website des G-BA durchsucht. Als weitere Datenquellen wurden interne Informationssysteme und Datenbanken herangezogen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

In die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens wurden Studien nach den folgenden Kriterien ein- bzw. ausgeschlossen:

Die Studienpopulation sollte erwachsene Patienten mit aktiver nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis (nr-axSpA) mit objektiven Anzeichen der Entzündung, angezeigt durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Nachweis durch Magnetresonanztomografie (MRT), die nur unzureichend auf nicht-steroidale Antirheumatika (NSARs) angesprochen haben, einschließen. Weiter gefasste Populationen wurden nicht für die Bewertung herangezogen.

In den Studien sollte eine Patientengruppe mit Secukinumab und eine mit der zVT (Etanercept oder Certolizumab Pegol oder Golimumab oder Adalimumab) behandelt worden sein. Für einen möglichen indirekten Vergleich konnten auch Studien dieser Wirkstoffe gegenüber einem Brückenkompator (z. B. Placebo) berücksichtigt werden.

In die Bewertung wurden Studien, die mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt wie Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Sicherheit und Verträglichkeit untersuchten, eingeschlossen.

Es wurden ausschließlich Studien mit einer Studiendauer von mindestens 24 Wochen für die frühe Nutzenbewertung herangezogen.

Um die bestverfügbare Evidenz abzubilden, sollten nur RCT (Evidenzstufe 1b) oder Meta-Analysen aus RCT (Evidenzstufe 1a) eingeschlossen werden. Andere Studientypen wurden nicht berücksichtigt.

Die Berichterstattung sollte ausreichend Informationen zur Beurteilung der Methodik und der Ergebnisse liefern.

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

Da keine Studien mit Secukinumab und einer der benannten zVT identifiziert wurden, entfällt die Beschreibung der Aussagekraft der Nachweise (siehe Abschnitt 4.2.5.6).

Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Es konnten keine Studien mit ausreichenden Dateninformationen identifiziert werden, die für einen indirekten Vergleich geeignet waren (siehe Abschnitt 4.2.5.6).

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Da keine Studien mit Secukinumab und einer der benannten zVT identifiziert wurden und auch kein indirekter Vergleich durchgeführt werden konnte, entfällt die Beschreibung der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (siehe Abschnitt 4.3).

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Da keine Studien mit Secukinumab und einer der benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien identifiziert wurden und auch kein indirekter Vergleich durchgeführt werden konnte, 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).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

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.

Mit dem vorliegenden Dossier sollen der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen von Secukinumab (Cosentyx®) bei erwachsenen Patienten mit aktiver nr-axSpA mit objektiven Anzeichen der Entzündung, angezeigt durch erhöhtes CRP und/oder Nachweis durch MRT, die nur unzureichend auf NSARs angesprochen haben, bewertet werden (1).

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine Behandlung mit Etanercept oder Certolizumab Pegol oder Golimumab oder Adalimumab benannt (2).

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis von Endpunkten zu Mortalität, Morbidität, Sicherheit und Verträglichkeit sowie Lebensqualität auf Grundlage der Evidenz randomisierter kontrollierter klinischer Studien zwischen Secukinumab und der zVT.

Es wurden keine Studien mit Secukinumab und einer der benannten zVT identifiziert (siehe Abschnitt 4.2.5.6). Ein indirekter Vergleich konnte aufgrund mangelnder Dateninformationen aus potentiell geeigneten Studien nicht durchgeführt werden.

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/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt 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. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens wurden Studien nach den folgenden Kriterien ein- bzw. ausgeschlossen:

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Secukinumab.

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Studienpopulation	Erwachsene mit aktiver nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis mit objektiven Anzeichen der Entzündung, angezeigt durch erhöhtes C-reaktives Protein und/oder Nachweis durch Magnetresonanztomografie, die nur unzureichend auf nicht-steroidale Antirheumatika angesprochen haben	• Ausschließlich Erwachsene ohne aktiver nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis • Ausschließlich Erwachsene mit aktiver nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis ohne objektive Anzeichen der Entzündung, angezeigt durch erhöhtes C-reaktives Protein und/oder Nachweis durch Magnetresonanztomografie • Ausschließlich Erwachsene mit aktiver nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis mit objektiven Anzeichen der Entzündung, angezeigt durch erhöhtes C-reaktives Protein und/oder Nachweis durch Magnetresonanztomografie, die ausreichend auf nicht-steroidale Antirheumatika angesprochen haben • Ausschließlich Erwachsene mit röntgenologischer axSpA (AS) • Ausschließlich Kinder und Jugendliche

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Intervention	Secukinumab	Keine Intervention mit Secukinumab
Vergleichstherapie	Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab	Kein Vergleich gegen eine der genannten zweckmäßigen Vergleichstherapien
Indirekter Vergleich	Intervention oder Vergleichstherapie gegen einen Brückenkomparator (z. B. Placebo)	Kein Brückenkomparator
Endpunkte	Patientenrelevante Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität, Sicherheit und Verträglichkeit	Keine der genannten Endpunkte
Studiendauer	Mindestens 24 Wochen	Weniger als 24 Wochen
Studientyp	RCT, Meta-Analysen von RCT	Keine RCT (Tierstudien; PK-Studien; PD-Studien; Bioäquivalenz-Studien; nicht-interventionelle Studien)
Publikationstyp	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/ Ergebnissen (eine der Folgenden: systematische Reviews und Meta-Analysen in den letzten 5 Jahren, Vollpublikationen, Ergebnisse aus einem Studienbericht oder Studienregister)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung der Methodik/Ergebnisse (alle anderen als unter den Einschlusskriterien genannten)

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 (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) 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.

Die bibliografische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“), EMBASE, sowie in dem Cochrane Central Register of Controlled Trials über die Suchoberfläche OVID durchgeführt (Suchzeitpunkt: 12. Juni 2020). Die Suche diente der Identifizierung von Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel sowie von Studien für einen möglichen indirekten Vergleich, die zur Nutzenbewertung herangezogen werden können.

Die Publikationssprache wurde nicht eingeschränkt. Weiterhin wurde keine zeitliche Einschränkung vorgenommen. Die zeitlichen Angaben von MEDLINE, EMBASE und Cochrane beziehen sich auf den maximal verfügbaren Zeitraum (MEDLINE ab 1946 und (inklusive „in-process & other non-indexed citations“), EMBASE ab 1974, Cochrane ab 1991). Die Suchstrategie der bibliografischen Literaturrecherche ist im Anhang 4-A beschrieben.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 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 sowie Studienergebnisdatenbanken 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/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 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/Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu, ICTRP, das Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency und das Arzneimittel-Informationssystem nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien durchsucht. Zusätzliche Suchen in weiteren themenspezifischen Studienregistern wurden nicht durchgeführt. Die Suche wurde in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt.

Die Suchstrategien entsprechen den Vorgaben und sind in Anhang 4-B dokumentiert.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA 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 auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Da keine Studien mit Secukinumab und einer der benannten zVT identifiziert wurden, entfällt die Suche auf der Internetseite des G-BA.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die über die bibliografische Literaturrecherche und Suche in Studienregistern identifizierten Studien wurden anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, ihres Abstracts von zwei Reviewern unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz für den Einschluss in die vorliegende Bewertung anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Kriterien beurteilt. Publikationen und Registereinträge, die beide Reviewer als potenziell relevant erachteten, wurden anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft und bei Relevanz in das Dossier zur Nutzenbewertung eingeschlossen. Publikationen und Registereinträge, die nur ein Reviewer als potenziell relevant einstufte, wurden von beiden Reviewern nochmals gesichtet und anschließend nach Diskussion und Volltextprüfung – ggf. unter Einbeziehung eines dritten unabhängigen Bewerter – bei Relevanz in die Bewertung eingeschlossen. Publikationen und Registereinträge, die beide Reviewer als nicht relevant erachteten, wurden nicht in die Bewertung eingeschlossen.

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 Studien mit Secukinumab und einer der benannten zVT identifiziert wurden, 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)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ 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 Studien mit Secukinumab und einer der benannten zVT identifiziert wurden, 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.

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

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

³ 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.

⁴ 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.

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.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Da keine Studien mit Secukinumab und einer der benannten zVT identifiziert wurden, 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 nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen 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

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2015: 25-27.

kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7,5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), 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 Studien mit Secukinumab und einer der benannten zVT identifiziert wurden, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, so dass die Beschreibung dieser entfällt.

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.

⁶ 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.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

Da keine Studien mit Secukinumab und einer der benannten zVT identifiziert wurden, wurde keine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, so dass die Beschreibung dieser entfällt.

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 (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

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 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. 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 Studien mit Secukinumab und einer der benannten zVT identifiziert wurden, wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt, so dass die Beschreibung dieser entfällt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz 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 ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWiG_GMDs_IBS_DR.pdf.

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

¹² Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten 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.*

In einer systematischen Literaturrecherche für einen indirekten Vergleich wurde die Studie PREVENT mit einem Vergleich von Secukinumab gegen Placebo über 52 Wochen bzw. 24 Wochen (Interimsanalyse) als geeignet eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.2.1). Andere potentiell relevante Studien waren nicht ausreichend ähnlich und für die Studien RAPID-axSpA und C-AXSPAND lagen die Daten nicht in geeigneter Form vor. Daher konnte kein adjustierter indirekter Vergleich mit der PREVENT-Studie durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.3.2.1).

¹³ 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.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

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)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

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, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten 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
CAIN457F3301 (NCT02771210) ACHILLES	nein	ja	laufend	24 W	Secukinumab 150 mg / 300 mg, s.c. Placebo
CAIN457H2315 (NCT02696031) PREVENT	ja	ja	laufend	52 W	Secukinumab 150 mg, s.c., mit loading Dosis (W 1, 2, 3) Secukinumab 150 mg, s.c., ohne loading Dosis Placebo
CAIN457H3301 (NCT03136861) SKIPPAIN	nein	ja	abgeschlossen	24 W	Secukinumab 150 mg / 300 mg, s.c.
CAIN457HDE01 (NCT03906136) AScalate	nein	ja	laufend	36 W	Secukinumab 150 mg / 300 mg, s.c. (Adalimumab 40 mg, s.c. für Non-Responder) Standardtherapie nach Maßgabe des Arztes
W: Woche(n)					

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 Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers (Tabelle 4-2) ist der 14. Juli 2020.

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
CAIN457F3301 ACHILLES	andere Vergleichstherapie (Placebo)
CAIN457H2315 PREVENT	andere Vergleichstherapie (Placebo)
CAIN457H3301 SKIPPAIN	andere Vergleichstherapie (Placebo), zu kurze doppelblinde Phase (8 Wochen Placebo)
CAIN457HDE01 AScalate	laufende Studie ohne Ergebnisse

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.

In der bibliografischen Literaturrecherche zur Identifizierung von Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel am 12. Juni 2020 wurden insgesamt 88 Treffer identifiziert, davon 8 in der Datenbank MEDLINE, 31 in EMBASE und 49 im COCHRANE Central Register of Controlled Trials. Nach Bereinigung der Treffer um Duplikate verblieben für die Erstselektion

66 Treffer. In Übereinstimmung beider Reviewer wurden nach der Durchsicht von Titel und Abstract 62 Literaturstellen ausgeschlossen. Bei den verbleibenden 4 Literaturstellen handelte es sich um systematische Reviews, in denen keine adäquaten Studien identifiziert wurden. Folglich wurde von beiden Reviewern keine der Literaturstellen für die Beantwortung der Fragestellung als relevant erachtet.

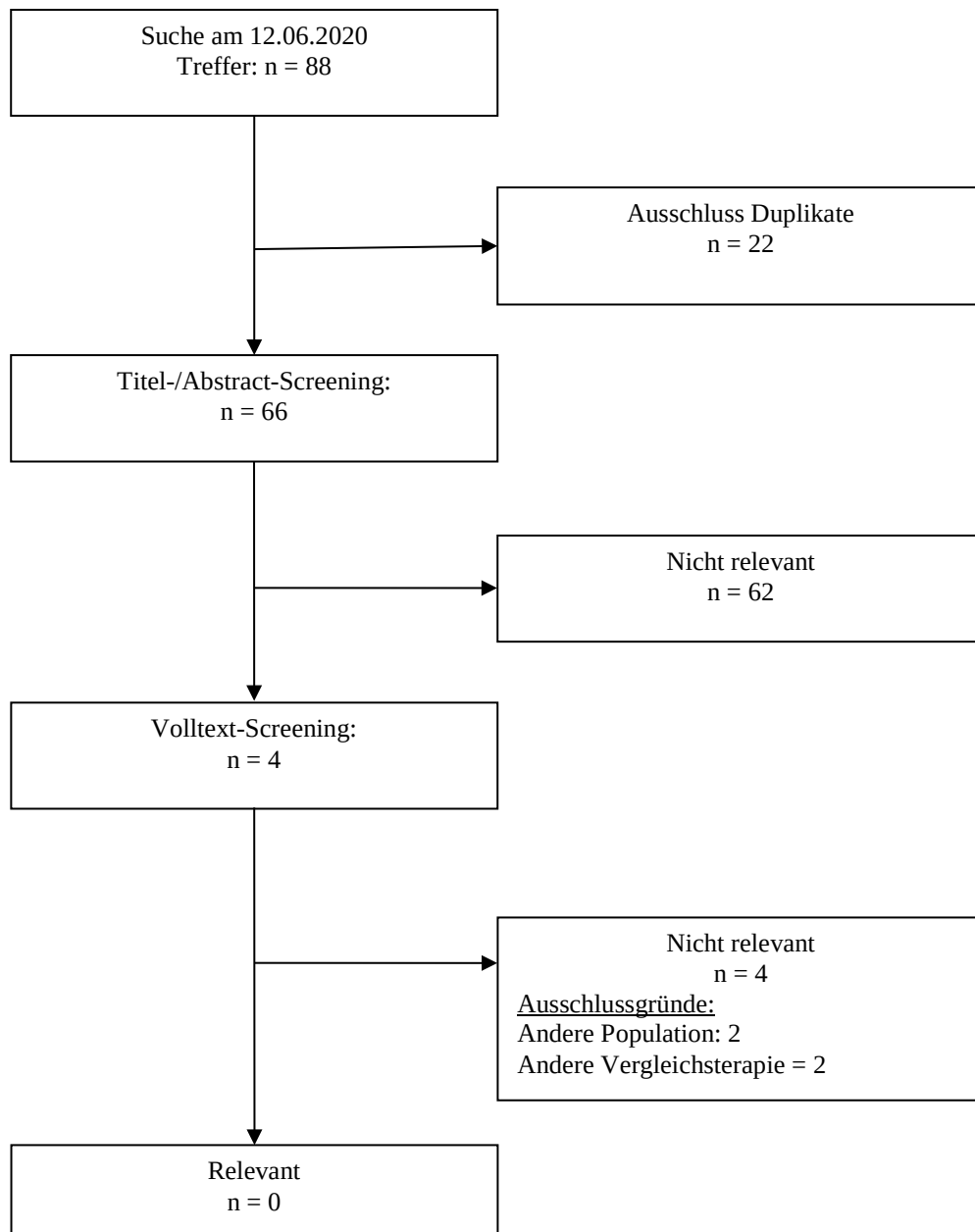


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche am 12.06.2020 – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Secukinumab.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank 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.

Es wurde keine relevante Studie identifiziert.

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 ^a)	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: 12.06.2020

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). 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 bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[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 4-5: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Es wurde keine relevante Studie identifiziert.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 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: 29.06.2020

4.3.1.1.5 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, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) 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 aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 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 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
Es wurde keine relevante Studie identifiziert.						
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 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.						

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. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Es wurde keine relevante Studie identifiziert.

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

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

Tabelle 4-8: 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 4-9: 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, Therapieabbrecher, Studienabbrecher, weitere Basisdaten projektabhängig
Es wurde keine relevante Studie identifiziert.				

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. 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 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppeneuteilung	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 4-11: 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 inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufs-

beobachtungen pro Messzeitpunkt)

- 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.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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 4-12: 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 4-13: 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 4-14: 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.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend, da keine Meta-Analyse durchgeführt wurde (siehe Abschnitt 4.2.5.3).

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 Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

¹⁶ unbesetzt

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4 -15 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Studie						
Nicht zutreffend.						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-16 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-16: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Studie						
Nicht zutreffend.						
k.A.: keine Angabe.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

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.

Nicht zutreffend, da keine Studien mit Secukinumab und einer der benannten zVT identifiziert wurden (siehe Abschnitt 4.3.1.1).

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

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).

Es wurde keine relevante Studie identifiziert.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Im Nachfolgenden ist der Ablauf der Suche nach relevanten Dokumenten für Secukinumab und die als zVT benannten Wirkstoffe Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept und Golimumab, dargestellt:

A) Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für einen indirekten Vergleich wurde sowohl die Studie PREVENT mit einem Vergleich von Secukinumab gegen Placebo über 52 Wochen bzw. 24 Wochen (Interimsanalyse) als geeignet eingestuft, als auch die Studie ACHILLES mit einem Vergleich von Secukinumab gegen Placebo über 24 Wochen. Die Studie AScalate (EudraCT 2018-003882-32) war laufend und

bei der Studie SKIPPAIN (EudraCT 2017-000401-21) betrug die doppelblinde Phase nur 8 Wochen.

Tabelle 4-17: Studiencharakteristika der PREVENT- und ACHILLES-Studie

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studien-dauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
CAIN457H2315 - PREVENT	RCT, doppel-blind, parallel	Erwachsene mit aktiver nicht-röntgenologischer Spondyloarthritis	Secukinumab 150 mg mit loading Dosis an Woche 1, 2, 3 (n=185) Secukinumab 150 mg ohne loading Dosis (n=185) Placebo (n=185)	Baseline-Phase: 10 Wochen Behandlungs-Phase: 52 Wochen doppelblinder Vergleich	Belgien, Bulgarien, Deutschland, Frankreich, Niederlande, Norwegen, Österreich, Portugal, Schweden, Spanien, Tschechische Republik, Ungarn, Vereinigtes Königreich 29-Apr-2016 – ongoing	Primärer Endpunkt: ASAS 40 Response Patientenrelevante sekundäre und explorative Endpunkte: ASAS, ASAS 20 ASAS 40 (alle Patienten), ASAS 40 (TNF-naïve Patienten), ASAS 5/6, ASAS teilweise Remission, ASDAS, ASDAS-CRP, ASDAS-ESR, ASQoL, BASDAI, BASDAI 50, BASFI, BASMI, MASES, SJC / TJC, EQ-5D, FACIT-Fatigue, PGA, SF-36 PCS, WPAI-GH Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse (UE); schwerwiegende UE, UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen
CAIN457F3301 - ACHILLES	RCT, doppel-blind, parallel	Erwachsene Patienten mit aktiver PsA oder axSpA, die eine aktive Enthesitis, einschließlich einer betroffenen Achillessehne aufweisen, die auf eine Standardtherapie nicht angesprochen haben	Secukinumab 150 mg mit loading Dosis an Woche 1, 2, 3 (n=100) Placebo (n=100)	Baseline-Phase: 10 Wochen Behandlungs-Phase: 24 Wochen doppelblinder Vergleich Behandlungs-Phase: 24 Wochen open-label Secukinumab	Bulgarien, Deutschland, Griechenland, Italien, Slowakei, Spanien, Tschechische Republik, Vereinigtes Königreich 30-Aug-2016 – 11-Dec-2019	Primärer Endpunkt: LEI Patientenrelevante sekundäre und explorative Endpunkte: ASDAS, ASDAS-CRP, ASDAS-ESR, BASDAI, SJC / TJC, SF-36 PCS, Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse (UE); schwerwiegende UE, UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen

B) Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

In der bibliografischen Literaturrecherche zur Identifizierung von Studien für einen indirekten Vergleich am 12. Juni 2020 wurden insgesamt 785 Treffer identifiziert, davon 69 in der Datenbank MEDLINE, 322 in EMBASE und 394 im COCHRANE Central Register of Controlled Trials (siehe Anhang 4-A zum Ablauf der Literaturrecherche). Nach Bereinigung der Treffer um Duplikate verblieben für die Erstselektion 510 Treffer. Hierunter fanden sich systematische Übersichtsarbeiten / HTA-Berichte / indirekte Vergleiche, in denen sich keine zusätzlichen, relevanten Studien identifizieren ließen. Bei 473 Dokumenten waren bereits die minimalen Einschlusskriterien nicht erfüllt, sodass 37 mögliche Dokumente zum Thema verblieben. Die Volltextsichtung zeigte, dass 12 Publikationen nicht relevant sind. Es verblieben somit 25 relevante Publikation. Hierbei handelte es sich um 18 Publikationen zu 5 Studien und 7 systematische Reviews. Die gesichteten Übersichtsarbeiten (Tabelle 4-18) und potentiell relevanten Publikationen / Studien (Tabelle 4-19) sind nachfolgend dargestellt.

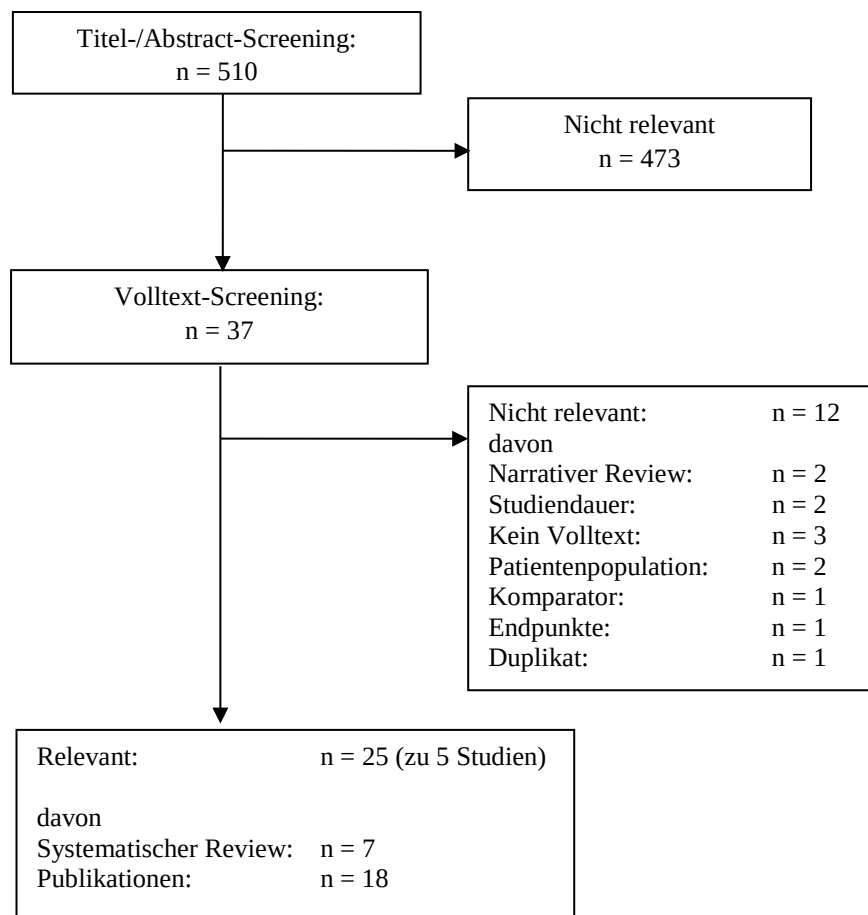


Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche am 12.06.2020 – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien für einen möglichen indirekten Vergleich.

Tabelle 4-18: Übersichtsarbeiten / HTA-Berichte / indirekte Vergleiche aus der bibliografischen Literaturrecherche

Nr.	Übersichtsarbeiten / HTA-Berichte / indirekte Vergleiche
1	Karmacharya P, Duarte-Garcia A, Dubreuil M, Murad MH, Shahukhal R, Shrestha P, et al. The Effect of Therapy on Radiographic Progression in Axial Spondyloarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Arthritis & rheumatology</i> (Hoboken, N. 2020;:.
2	KJ Li, R Jois, JJ Lichauco, Estrella P Santos, LJ Llamado, AV Thorat, et al. A Review on the Effect of Tumor Necrosis Factor Inhibitors on Structural Progression in Early Axial Spondyloarthritis Using Magnetic Resonance Imaging. [Review] <i>Rheumatology & Therapy</i> . 2019;6:139.
3	S Wang, Q He, Z Shuai. Risk of serious infections in biological treatment of patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. <i>Clin Rheumatol</i> . 2018;37:439.
4	Sepriano A, Regel A, Van DerHeijdeD, Braun J, Baraliakos X, Landewe R, et al. Efficacy and safety of biological and targeted-synthetic DMARDs: A systematic literature review informing the 2016 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis. <i>RMD Open</i> . 2017;3:.
5	M Corbett, M Soares, G Jhuti, S Rice, E Spackman, E Sideris, et al. Tumour necrosis factor-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a systematic review and economic evaluation. [Review] <i>Health Technol Assess</i> . 2016;20:1.
6	J Callhoff, J Sieper, A Weis, A Zink, J Listing. Efficacy of TNFalpha blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. [Review] <i>Ann Rheum Dis</i> . 2015;74:1241.
7	Baraliakos, X, Gensler, LS, D'Angelo, S, et al. Biologic therapy and spinal radiographic progression in patients with axial spondyloarthritis: A structured literature review. [Review] <i>Ther Adv Musculoskelet Dis</i> . 2020;12:1759720X20906040.

Tabelle 4-19: Potentiell relevante Studien für einen indirekten Vergleich aus der bibliografischen Literaturrecherche – RCT

Studie	Vergleich	Publikationen
RAPID-axSpA	Certolizumab Pegol vs. Placebo	van der Heijde (2018a); van der Heijde (2018b); van der Heijde (2017); Braun (2017); Rudwaleit (2016); Sieper (2015a); Sieper (2015b); Landewé (2014); Osterhaus (2014)
ABILITY-3	Adalimumab vs. Placebo	Landewé (2018); Elewaut (2020)
ESTHER	Etanercept vs. Sulfasalazin	Rodriguez (2019); Song (2014); Song (2012); Song (2011a); Song (2011b)
C-AXSPAND	Certolizumab Pegol vs. Placebo	Deodhar (2019)
C-OPTIMISE	Certolizumab Pegol vs. Placebo	Landewé (2020)

C) Potentiell relevante Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Die Suche in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR) sowie im ICTRP-Suchportal der WHO ergab nach Abzug aller Duplikate insgesamt 18 Treffer mit potentiell relevanten Studien (siehe Tabelle 4-20). Die beiden Studien des pharmazeutischen Unternehmers sowie alle 5 publizierten Studien fanden sich auch in den Registereinträgen.

Tabelle 4-20: Potentiell relevante Studien für einen indirekten Vergleich aus der Suche in Studienregistern – RCT

Studie	Vergleich	Register
PREVENT	Secukinumab vs. Placebo	EU-CTR ICTRP
ACHILLES	Secukinumab vs. Placebo	clinicaltrials.gov EU-CTR
GO-BACK	Golimumab vs. Placebo	ICTRP
NCT01718951	Golimumab vs. Pamidronat	clinicaltrials.gov
ABILITY-3	Adalimumab vs. Placebo	EU-CTR ICTRP
C-OPTIMISE	Certolizumab Pegol vs. Placebo	EU-CTR ICTRP
RAPID-axSpA	Certolizumab Pegol vs. Placebo	EU-CTR ICTRP
C-AXSPAND	Certolizumab Pegol vs. Placebo	EU-CTR
ESTHER	Etanercept vs. Sulfasalazin	EU-CTR ICTRP
NCT02364479	Etanercept vs. Placebo	ICTRP
NCT02960035	Etanercept vs. Placebo	clinicaltrials.gov
REDES-TNF/2012	Reduzierte Dosis anti-TNF vs. stabile Dosis anti-TNF (Adalimumab, Etanercept, Golimumab, Infliximab)	EU-CTR

Überprüfung der Ähnlichkeitsannahme

Nach Abschluss der Recherche wurde überprüft, welche der als potentiell relevanten eingestuften Studien ausreichend ähnlich sind, um im Rahmen eines adjustierten indirekten Vergleichs gegenüber Secukinumab mit dem Brückenkompator Placebo ausgewertet zu werden. In der nachfolgenden Tabelle 4-21 sind die Gründe aufgeführt, warum eine Studie die

Ähnlichkeitsannahme verletzt hat bzw. die vorhandenen Daten nicht geeignet waren und somit nicht für einen geplanten adjustierten indirekten Vergleich eingeschlossen werden konnten. Ausgeschlossen wurden z. B. Studien, bei denen die Patienten mit dem Vergleichspräparat vorbehandelt wurden und eine Absetzung bzw. Weiterbehandlung untersucht wurde. Ein entsprechendes Vorgehen war in den relevanten Secukinumab-Studien (PREVENT und ACHILLES) nicht vorgesehen und es liegt aktuell keine Secukinumab-Studie vor, die für einen solchen Vergleich geeignet wäre. Weitere Gründe waren, dass keine geeigneten Daten für den indirekten Vergleich vorlagen und damit z. B. keine Auswertung der unerwünschten Ereignisse möglich war oder es keinen gemeinsamen Brückenkomparator gibt.

Tabelle 4-21: Prüfung der Ähnlichkeitsannahme / Datenqualität

Vergleich Studien	Begründung für den Ausschluss aus dem indirekten Vergleich
Adalimumab vs. Placebo	
ABILITY-3	Absetzung vs. Fortsetzung der Therapie mit Adalimumab*. Keine analoge Vorbehandlung in der PREVENT-Studie.
Certolizumab Pegol vs. Placebo	
C-OPTIMISE	Absetzung vs. Fortsetzung der Therapie mit Certolizumab Pegol*. Keine analoge Vorbehandlung in der PREVENT-Studie.
RAPID-axSpA	Publizierte Daten für einen indirekten Vergleich nicht geeignet (siehe begleitenden Text).
C-AXSPAND	Publizierte Daten für einen indirekten Vergleich nicht geeignet (siehe begleitenden Text).
Etanercept vs. Sulfasalazin	
ESTHER	Kein gemeinsamer Brückenkomparator.
Etanercept vs. Placebo	
NCT02364479	Absetzung vs. Fortsetzung der Therapie mit Etanercept*. Keine analoge Vorbehandlung in der PREVENT-Studie.
NCT02960035	Absetzung vs. Fortsetzung der Therapie mit Etanercept*. Keine analoge Vorbehandlung in der PREVENT-Studie.
Golimumab vs. Placebo	
GO-BACK	Absetzung vs. Fortsetzung der Therapie mit Golimumab*. Keine analoge Vorbehandlung in der PREVENT-Studie.
Golimumab vs. Pamidronat	
NCT01718951	Kein gemeinsamer Brückenkomparator.
Reduzierte Dosis anti-TNF vs. Stabile Dosis anti-TNF (Adalimumab, Etanercept, Golimumab, Infliximab)	
REDES-TNF/2012	Kein gemeinsamer Brückenkomparator.
*In den Studien erhalten die Patienten über einen definierten Zeitraum das Prüfpräparat unverblindet. Abhängig vom Erreichen bestimmter Zielparmeter werden im Anschluss daran die Patienten mit dem Prüfpräparat bzw. Placebo randomisiert, doppelblind behandelt. Dieses Studiendesign erlaubt es zu untersuchen, wie die Patienten auf das Absetzen der aktiven Behandlung bzw. einer Fortsetzung der Therapie reagieren. Dieses Studiendesign erlaubt keinen Vergleich der Wirksamkeit mit Placebo als Brückenkomparator im Rahmen eines adjustierten indirekten Vergleichs, da es keine Secukinumab-	

Studie mit vergleichbarem Design gibt. Nach Absetzen der Therapie mit dem unverblindet verabreichten Prüfpräparat bleibt eine Restwirksamkeit bestehen, somit ist der Placebo-Arm systematisch von Placebo-Armen von Studien verschieden, in denen nicht zuvor das Prüfpräparat gegeben wurde.

In der RAPID-axSpA-Studie wurden Patienten mit aktiver axSpA 1:1:1 zu Placebo, Certolizumab Pegol 200 mg alle 2 Wochen (Q2W) oder Certolizumab Pegol 400 mg alle 4 Wochen (Q4W) randomisiert. Insgesamt wurden 325 Patienten randomisiert, davon 178 Patienten mit AS und 147 Patienten mit nr-axSpA (3).

Primärer Endpunkt war die ASAS20 (Assessment of SpondyloArthritis international Society 20) Antwort zu Woche 12. Sekundäre Ergebnisse waren die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert im Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) und Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI). Die Doppelblindphase der Studie endet zu Woche 24 mit der Möglichkeit einer aktiven Weiterbehandlung der Patienten mit einer verblindeten Dosierung von Certolizumab Pegol. Ab Woche 48 wurde die Medikation unverblindet gegeben.

Aus der Publikation von Landewe et al. (2014) liegen ausschließlich Daten zu 24 Wochen und keine separate Auswertung zu den unerwünschten Ereignissen für Patienten mit AS bzw. nr-axSpA vor (3).

Auch aus dem Studienregister (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01087762>) konnten keine entsprechenden UE-Auswertungen entnommen werden. Weiterhin wechseln bereits zu Woche 16 fast 62 % der Patienten aus dem Placebo-Arm in eine der beiden Certolizumab Pegol-Arme, womit für eine weitergehende Analyse der Daten zumindest von einem hohen Verzerrungspotential auszugehen ist. Die Publikation von Sieper et al. (2015a) berichtet ergänzend PRO-Daten (u. a. Rückenschmerzen und Erschöpfung) zu Woche 24 (4). Die Datenpräsentation ist nicht ausreichend für weitere Berechnungen im Rahmen eines indirekten Vergleichs, da zwar die Änderungen gegenüber den Werten zu Studienbeginn dargestellt sind, aber keine Standardabweichungen (SD), Standardfehler (SE) oder Konfidenzintervalle (KI). Die Publikationen von Sieper et al. (2015b) und van der Heijde et al. (2018a) zeigen Daten zu Woche 96, d. h. nach Beendigung der Doppelblindphase, die generell nicht relevant sind aufgrund der fehlenden Placebo-Kontrollgruppe (5, 6). Braun et al. (2017) stellt Magnetresonanztomografie-Daten aus einer Substudie der RAPID-axSpA bis zu Woche 96 dar, deren Patientenrelevanz unklar ist (7). Rudwaleit et al. (2016) berichtet isoliert über das unerwünschte Ereignis Uveitis in der Gesamtpopulation der Studie im Vergleich von Certolizumab Pegol (beide Dosierungen gepoolt) vs. Placebo – auch diese Daten können nicht für einen indirekten Vergleich verwendet werden (8). 4-Jahresdaten der Studie werden von van der Heijde et al. (2017; 2018b) ausgewertet, die wie bereits die 96 Wochen Publikationen aufgrund der fehlenden Placebo-Kontrolle nicht für weitere Berechnungen geeignet sind (6, 9).

Zusammenfassend liegen aus der RAPID-axSpA-Studie potentiell verwertbare Daten zu Woche 24 aus der Doppelblindphase der Studie vor. Ein indirekter Vergleich zu Woche 52 mit der PREVENT-Studie ist aufgrund der kürzeren Doppelblindphase nicht möglich. Da keine Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen zu Woche 24 für nr-axSpA Patienten aus der

RAPID-axSpA-Studie vorliegen, kann kein indirekter Vergleich zur Berechnung des Schadenspotentials von Secukinumab vs. Certolizumab Pegol durchgeführt werden. Hinsichtlich der Morbidität fehlen in den Publikationen Angaben zu den patientenrelevanten Einzelkomponenten der kombinierten Endpunkte (u. a. ASAS, BASMI) und/oder es fehlen numerische Angaben z.B. zu den SD, SE und KI der patientenrelevanten Endpunkte wie Rückenschmerz und Erschöpfung. Somit ist basierend auf den zurzeit publizierten Daten der RAPID-axSpA die Durchführung eines indirekten Vergleichs zur Nutzenbewertung von Secukinumab im Vergleich zu Certolizumab Pegol nicht möglich.

Die Studie C-AXSPAND (Deodhar et al. 2019) schließt 317 Patienten mit nr-axSpA ein, die 1:1 zu Placebo oder Certolizumab Pegol 200 mg alle 2 Wochen (Q2W) randomisiert wurden (10). Der primäre Endpunkt der Studie ist ein kombiniertes Ergebnis, das erreicht wurde, wenn alle folgenden drei Kriterien erfüllt waren: der Patient a) blieb in der Studie bis Woche 52, b) blieb auf Doppelblind-Studienbehandlung und c) erreichte einen ASDAS-MI in Woche 52. ASDAS-MI ist definiert als eine Abnahme gegenüber dem ASDAS-Wert von $\geq 2,0$ Punkten oder das Erreichen des niedrigsten möglichen ASDAS-Wertes (0,6). Sekundäre Endpunkte umfassten: Erreichen der ASAS40-Antwort in den Wochen 12 und 52; Änderung gegenüber dem Basiswert des BASDAI in den Wochen 12 und 52; Änderung gegenüber dem Ausgangswert des Bath Ankylosierende Spondylitis Functional Index (BASFI) in den Wochen 12 und 52; Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC) Score für sakroiliale Gelenke 22 in Woche 12; Ankylosing Spondylitis Lebensqualität (ASQoL) in Woche 52; nächtliche Rückenschmerzen in Woche 52; und Anzahl der Patienten, die in Woche 52 neue oder rezidivierende vordere Uveitis-Flares hatten. Die Doppelblindphase der Studie endet zu Woche 52 mit der Möglichkeit einer unverblindeten Certolizumab Pegol Weiterbehandlung der Patienten über zwei Jahre (10).

In der Studie war der Wechsel auf Certolizumab Pegol zu jeder Zeit erlaubt, sollte aber, wenn möglich erst nach Woche 12 erfolgen. Tatsächlich wechselte keiner der Patienten vor Woche 12. Zu Woche 52 hatten 60,8 % der Patienten im Placebo-Arm und nur 12,6 % der Patienten im Certolizumab Pegol-Arm die unverblindete Behandlung mit Certolizumab Pegol aufgenommen, wobei die Mehrheit der Patienten zwischen Woche 12 und 24 die verblindete Behandlung abbrachen. Wie bereits für die RAPID-axSpA berichtet, ist somit für eine weitergehende Analyse der Daten zumindest von einem hohen Verzerrungspotential auszugehen. Für die Auswertung der unerwünschten Ereignisse liegen ausschließlich die Gesamtraten der UE und der SUE sowie einige ausgewählte UE von besonderem Interesse vor. Ein indirekter Vergleich zur Berechnung des Schadenspotentials von Secukinumab vs. Certolizumab Pegol ist entsprechend der aktuellen Anforderungen des G-BA nicht möglich. Für die Bewertung der Morbidität fehlen in der Publikation von Deodhar et al. Angaben zu den patientenrelevanten Einzelkomponenten der kombinierten Endpunkte (u.a. ASDAS, BASFI), sodass eine Auswertung im Rahmen eines indirekten Vergleichs nicht durchführbar ist. Zusammenfassend liefert die Studie C-AXSPAND zwar Daten zu Woche 52 bei Patienten mit nr-axSpA, aufgrund der fehlenden Angaben zu unerwünschten Ereignissen und den Einzelkomponenten patientenrelevanter Endpunkte, ist ein indirekter Vergleich aber nicht adäquat durchführbar.

Da keine der potentiell relevanten Studien ausreichend ähnlich waren bzw. die Daten der Studien RAPID-axSpA und C-AXSPAND nicht in geeigneter Form vorlagen, konnte kein adjustierter indirekter Vergleich mit der PREVENT-Studie durchgeführt werden. Zusätzlich ist zu beachten, dass auch bei Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs keine Konsistenzprüfung der Ergebnisse möglich wäre, da ausschließlich Daten gegenüber dem gemeinsamen Brückenkomparator Placebo vorliegen. Entsprechend wäre die Aussagekraft der Daten zusätzlich stark limitiert.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend, da kein indirekter Vergleich durchgeführt werden konnte (siehe Abschnitt 4.2.5.6).

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-22: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.2.1.3.1 <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 drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

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

Tabelle 4-23: 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>
Nicht zutreffend.					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend, da kein indirekter Vergleich durchgeführt werden konnte (siehe Abschnitt 4.2.5.6).

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

Tabelle 4-24: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
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 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend, da kein indirekter Vergleich durchgeführt werden konnte (siehe Abschnitt 4.2.5.6).

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 4-26: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
Nicht zutreffend.	

Nicht zutreffend, da kein indirekter Vergleich durchgeführt werden konnte (siehe Abschnitt 4.2.5.6).

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. 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 inkonsistente Ergebnisse.*

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

Nicht zutreffend, da kein indirekter Vergleich durchgeführt werden konnte (siehe Abschnitt 4.2.5.6).

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

4.3.2.1.3.2 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, da kein indirekter Vergleich durchgeführt werden konnte (siehe Abschnitt 4.2.5.6).

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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, da kein indirekter Vergleich durchgeführt werden konnte (siehe Abschnitt 4.2.5.6).

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/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-27: 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		
Nicht zutreffend.						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-28: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

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 4-29: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
	Nicht zutreffend.

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 4-30: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend.				

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.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende 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.

4.3.2.3 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 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- 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

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

Tabelle 4-31: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

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 4-32: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. 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.

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.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Secukinumab für Erwachsene mit aktiver nr-axSpA mit objektiven Anzeichen der Entzündung, angezeigt durch erhöhtes CRP und/oder Nachweis durch MRT, die nur unzureichend auf NSARs angesprochen haben, wurden keine Studien mit Secukinumab und einer der benannten zVT identifiziert, daher 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.

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Secukinumab für Erwachsene mit aktiver nr-axSpA mit objektiven Anzeichen der Entzündung, angezeigt durch erhöhtes CRP und/oder Nachweis durch MRT, die nur unzureichend auf NSARs angesprochen haben, wurden keine Studien mit Secukinumab und einer der benannten zVT identifiziert, daher wird kein Zusatznutzen beansprucht (siehe Abschnitt 4.3.1.1 und 4.3.2.1).

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 4-33: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Nicht zutreffend.	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 nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte 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 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende 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 2006¹⁹) 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 2006²⁰) 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

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ 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.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ 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 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. Novartis Europharm Limited. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) Cosentyx® 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand: 08/2020). 2020.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2019-B-044. 2019.
3. Landewe R, Braun J, Deodhar A, Dougados M, Maksymowych WP, Mease PJ, et al. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled Phase 3 study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):39-47.
4. Sieper J, Kivitz A, van Tubergen A, Deodhar A, Coteur G, Woltering F, et al. Impact of Certolizumab Pegol on Patient-Reported Outcomes in Patients With Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2015;67(10):1475-80.
5. Sieper J, Landewe R, Rudwaleit M, van der Heijde D, Dougados M, Mease PJ, et al. Effect of certolizumab pegol over ninety-six weeks in patients with axial spondyloarthritis: results from a phase III randomized trial. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(3):668-77.
6. van der Heijde D, Dougados M, Landewe R, Sieper J, Maksymowych WP, Rudwaleit M, et al. Sustained efficacy, safety and patient-reported outcomes of certolizumab pegol in axial spondyloarthritis: 4-year outcomes from RAPID-axSpA. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56(9):1498-509.
7. Braun J, Baraliakos X, Hermann KG, Landewe R, Machado PM, Maksymowych WP, et al. Effect of certolizumab pegol over 96 weeks of treatment on inflammation of the spine and sacroiliac joints, as measured by MRI, and the association between clinical and MRI outcomes in patients with axial spondyloarthritis. *RMD Open.* 2017;3(1):e000430.
8. Rudwaleit M, Rosenbaum JT, Landewe R, Marzo-Ortega H, Sieper J, van der Heijde D, et al. Observed Incidence of Uveitis Following Certolizumab Pegol Treatment in Patients With Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016;68(6):838-44.
9. van der Heijde D, Baraliakos X, Hermann KA, Landewe RBM, Machado PM, Maksymowych WP, et al. Limited radiographic progression and sustained reductions in MRI inflammation in patients with axial spondyloarthritis: 4-year imaging outcomes from the RAPID-axSpA phase III randomised trial. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(5):699-705.

10. Deodhar A, Gensler LS, Kay J, Maksymowych WP, Haroon N, Landewé R, et al. A Fifty-Two-Week, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Certolizumab Pegol in Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. 2019.
11. Wong S-L. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. 2006.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

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

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ 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 ArzneimittelSuche in MEDLINE®:

Datenbankname	Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE® Daily and Ovid MEDLINE®	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	12. Juni 2020	
Zeitsegment	1946 bis 11. Juni 2020	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006 (11).	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	((nr adj spondyl*) or (early adj axial) or nraxspa or nr-axspa or (nr adj axial)).mp.	310
2	((non-radio* or nonradio* or "not-radio*") and (axial or axspa or ax-spa or spondyl*)).mp.	432
3	exp spondylarthritis/ or exp spondyloarthritis/	25980
4	(spondylit* or spondyloarthr* or spondylarthr* or axspa or ax-spa).mp.	28556
5	3 or 4	36233
6	5 and ((without adj radio*) or "not-radio*" or nonradio* or non-radio* or xray\$1 or x-ray\$1 or nr-axspa or nraxspa or (recent-onset or early-onset)).mp.	2646
7	1 or 2 or 6	2793
8	randomized controlled trial.pt.	507377
9	placebo*.mp.	229547
10	randomized.mp.	843409
11	or/8-10	917610
12	7 and 11	110
13	(secukinumab or ain-457 or ain457 or cosentyx*).mp.	1076
14	12 and 13	8
15	remove duplicates from 14	8

Suche in Embase:

Datenbankname	EMBASE®	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	12. Juni 2020	
Zeitsegment	1974 bis 11. Juni 2020	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006 (11).	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	((nr adj spondyl*) or (early adj axial) or nraxspa or nr-axspa or (nr adj axial)).mp.	1013
2	((non-radio* or nonradio* or "not-radio*") and (axial or axspa or ax-spa or	1214

	spondyl*).mp.	
3	exp spondylarthritis/ or exp spondyloarthritis/	7536
4	exp axial spondyloarthritis/	7536
5	(spondylit* or spondyloarthr* or spondylarthr* or axspa or ax-spa).mp.	49880
6	3 or 4 or 5	49880
7	6 and ((without adj radio*) or "not-radio*" or nonradio* or non-radio* or xray\$1 or x-ray\$1 or nr-axspa or nraxspa or (recent-onset or early-onset)).mp.	4462
8	1 or 2 or 7	4721
9	random*.tw.	1543081
10	placebo*.mp.	454976
11	double-blind*.tw.	210168
12	or/9-11	1797731
13	8 and 12	516
14	exp secukinumab/	3449
15	(secukinumab or ain-457 or ain457 or cosentyx*).mp.	3614
16	(875356-43-7 or 875356-44-8).rn.	3040
17	or/14-16	3615
18	13 and 17	33
19	remove duplicates from 18	31

Suche in COCHRANE Central Register of Controlled Trials:

Datenbankname	COCHRANE Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	12. Juni 2020	
Zeitsegment	1991 bis Mai 2020	
Suchfilter	Keiner	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	((nr adj spondyl*) or (early adj axial) or nraxspa or nr-axspa or (nr adj axial)).mp.	233
2	((non-radio* or nonradio* or "not-radio*") and (axial or axspa or ax-spa or spondyl*).mp.	1707
3	exp spondylarthritis/ or exp spondyloarthritis/	1277
4	exp axial spondyloarthritis/	0
5	(spondylit* or spondyloarthr* or spondylarthr* or axspa or ax-spa).mp.	2810
6	3 or 4 or 5	3229
7	6 and ((without adj radio*) or "not-radio*" or nonradio* or non-radio* or xray\$1 or x-ray\$1 or nr-axspa or nraxspa or (recent-onset or early-onset)).mp.	774
8	1 or 2 or 7	1818

9	(secukinumab or ain-457 or ain457 or cosentyx*).mp.	856
10	8 and 9	53
11	remove duplicates from 10	49

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Suche in MEDLINE®:

Datenbankname	MEDLINE®	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	12. Juni 2020	
Zeitsegment	1946 bis 11. Juni 2020	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006 (11).	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	((nr adj spondyl*) or (early adj axial) or nraxspa or nr-axspa or (nr adj axial)).mp.	310
2	((non-radio* or nonradio* or "not-radio*") and (axial or axspa or ax-spa or spondyl*)).mp.	432
3	exp spondylarthritis/ or exp spondyloarthritis/	25980
4	(spondylit* or spondyloarthr* or spondylarthr* or axspa or ax-spa).mp.	28556
5	3 or 4	36233
6	5 and ((without adj radio*) or "not-radio*" or nonradio* or non-radio* or xray\$1 or x-ray\$1 or nr-axspa or nraxspa or (recent-onset or early-onset)).mp.	2646
7	1 or 2 or 6	2793
8	randomized controlled trial.pt.	507377
9	placebo*.mp.	229547
10	randomized.mp.	843409
11	or/8-10	917610
12	7 and 11	110
13	exp etanercept/	5821
14	(etanercept or benepali or embrel or enbrel or erelzi or 'etanercept szzs' or 'etanercept-szzs' or lifmior or 'tnr 001' or tnr001).mp.	8606
15	exp adalimumab/	5309
16	(adalimumab or 'abp 501' or abp501 or 'adalimumab atto' or 'adalimumab-atto' or amgevita or amjevita or humira or imraldi or 'monoclonal antibody d2e7' or solymbic or trudexa).mp.	8458
17	exp certolizumab/	594
18	(certolizumab* or 'cdp 870' or cdp870 or 'cimzia' or 'pha 738144' or pha738144).mp.	1292
19	exp golimumab/	0

20	(golimumab or 'cnto 148' or cnto148 or simponi or 'simponi aria').mp.	1231
21	(secukinumab or ain-457 or ain457 or cosentyx*).mp.	1076
22	or/13-21	15676
23	12 and 22	69
24	remove duplicates from 23	69

Suche in Embase:

Datenbankname	EMBASE®	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	12. Juni 2020	
Zeitsegment	1974 bis 12. Juni 2020	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006 (11).	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	((nr adj spondyl*) or (early adj axial) or nraxspa or nr-axspa or (nr adj axial)).mp.	1013
2	((non-radio* or nonradio* or "not-radio*") and (axial or axspa or ax-spa or spondyl*)).mp.	1214
3	exp spondylarthritis/ or exp spondyloarthritis/	7536
4	exp axial spondyloarthritis/	7536
5	(spondylit* or spondyloarthr* or spondylarthr* or axspa or ax-spa).mp.	49880
6	3 or 4 or 5	49880
7	6 and ((without adj radio*) or "not-radio*" or nonradio* or non-radio* or xray\$1 or x-ray\$1 or nr-axspa or nraxspa or (recent-onset or early-onset)).mp.	4462
8	1 or 2 or 7	4721
9	random*.tw.	1543081
10	placebo*.mp.	454976
11	double-blind*.tw.	210168
12	or/9-11	1797731
13	8 and 12	516
14	exp etanercept/	31134
15	(185243-69-0 or 200013-86-1 or 2055118-96-0).rn.	26585
16	(etanercept or benepali or embrel or enbrel or erelzi or 'etanercept szzs' or 'etanercept-szszs' or lifmior or 'tnr 001' or tnr001).mp.	32069
17	exp adalimumab/	33114
18	(331731-18-1 or 1446410-95-2).rn.	26886
19	(adalimumab or 'abp 501' or abp501 or 'adalimumab atto' or 'adalimumab-atto' or amgevita or amjevita or humira or imraldi or 'monoclonal antibody d2e7' or solymbic or trudexa).mp.	33871
20	exp certolizumab/	6468

21	428863-50-7.rn.	5699
22	(certolizumab* or 'cdp 870' or cdp870 or 'cimzia' or 'pha 738144' or pha738144).mp.	7143
23	exp golimumab/	6758
24	476181-74-5.rn.	5505
25	(golimumab or 'cnto 148' or cnto148 or simponi or 'simponi aria').mp.	6928
26	exp secukinumab/	3449
27	(875356-43-7 or 875356-44-8).rn.	3040
28	(secukinumab or ain-457 or ain457 or cosentyx*).mp.	3614
29	or/14-28	54682
30	13 and 29	335
31	remove duplicates from 30	322

Suche in COCHRANE Central Register of Controlled Trials:

Datenbankname	COCHRANE Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	12. Juni 2020	
Zeitsegment	1991 bis Mai 2020	
Suchfilter	Keiner	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	((nr adj spondyl*) or (early adj axial) or nraxspa or nr-axspa or (nr adj axial)).mp.	233
2	((non-radio* or nonradio* or "not-radio*") and (axial or axspa or ax-spa or spondyl*)).mp.	1707
3	exp spondylarthritis/ or exp spondyloarthritis/	1277
4	exp axial spondyloarthritis/	0
5	(spondylit* or spondyloarthr* or spondylarthr* or axspa or ax-spa).mp.	2810
6	3 or 4 or 5	3229
7	6 and ((without adj radio*) or "not-radio*" or nonradio* or non-radio* or xray\$1 or x-ray\$1 or nr-axspa or nraxspa or (recent-onset or early-onset)).mp.	774
8	1 or 2 or 7	1818
9	(etanercept or benepali or embrel or enbrel or erelzi or 'etanercept szzs' or 'etanercept-szzs' or lifmior or 'tnr 001' or tnr001).mp.	2361
10	(adalimumab or 'abp 501' or abp501 or 'adalimumab atto' or 'adalimumab-atto' or amgevita or amjevita or humira or imraldi or 'monoclonal antibody d2e7' or solymbic or trudexa).mp.	3230
11	(certolizumab* or 'cdp 870' or cdp870 or 'cimzia' or 'pha 738144' or pha738144).mp.	676
12	(golimumab or 'cnto 148' or cnto148 or simponi or 'simponi aria').mp.	719
13	(secukinumab or ain-457 or ain457 or cosentyx*).mp.	856
14	or/9-13	6698

15	8 and 14	409
16	remove duplicates from 15	394

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/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 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 jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

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

Suche in Clinical Trials.gov:

Studienregister	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	12. Juni 2020
Eingabeoberfläche	Expert search
Suchstrategie	(axial-spondyloarthropathy OR axial-spondyloarthropathies OR axial-spondyloarthritis OR axial-spondylarthritis OR early-axial OR nr-axspa OR nr-axspa OR active-axial OR early-axspa OR axial-Spondylitis) AND (secukinumab OR cosentyx OR ain457 OR ain 457 OR ain-457)
Treffer	10

Suche in EU Clinical Trials Register:

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	12. Juni 2020
Eingabeoberfläche	Suchzeile
Suchstrategie	early-axspa OR early-axial OR nr-axspa OR nonradiographic OR non-

	radiographic OR axial-Spondyloarthritis OR axial-Spondylarthritis OR active-axial
Treffer	53

Suche in International Clinical Trials Registry Platform:

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	17. Juni 2020 ^a
Eingabeoberfläche	Advanced Search
Suchstrategie	Search Terms= nr-axspa OR non-radiographic OR nonradiographic OR non-radiologic OR early-axial OR early-axspa OR early-ankylosing OR active-axial
Treffer	197 (für 82 Studien) ^a

a: Suche in ICTRP unter Vorbehalt der technischen Probleme im Zusammenhang mit der COVID-19- Pandemie: Auf der Homepage wird auf die Nicht-Verfügbarkeit des Registers hingewiesen (<https://www.who.int/ictrp/search/en/>):

International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)

The ICTRP Search Portal

Important information related to the COVID-19 outbreak!

Due to heavy traffic generated by the COVID-19 outbreak, the ICTRP Search Portal is not responding from outside WHO temporarily. A new search platform is needed to be able to cope with the high load. Please subscribe to the ICTRP listserv if you wish to be notified when the search portal is working again. Information on how to subscribe can be found on the same page below.



Die Recherche auf der Homepage wurde wiederholt versucht, jedoch war am 17. Juni 2020 nur ein Download der 82 Hauptstudien möglich. Diese, sowie das Ergebnis einer Zwischensuche vom 11.02.2020, flossen in die Auswertung ein.

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte VergleicheSuche in Clinical Trials.gov:

Studienregister	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	12. Juni 2020
Eingabeoberfläche	Expert search
Suchstrategie	(axial-spondyloarthritis OR axial-spondyloarthropathies OR axial-spondyloarthritis OR axial-spondylarthritis OR early-axial OR nraxspa OR nr-axspa OR active-axial OR early-axspa OR axial-Spondylitis)
Treffer	138

Suche in EU Clinical Trials Register:

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	12. Juni 2020
Eingabeoberfläche	Suchzeile
Suchstrategie	early-axspa OR early-axial OR nr-axspa OR nonradiographic OR non-radiographic OR axial-Spondyloarthritis OR axial-Spondylarthritis OR active-axial
Treffer	53

Suche in International Clinical Trials Registry Platform:

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	17. Juni 2020 ^a
Eingabeoberfläche	Advanced Search
Suchstrategie	Search Terms= nr-axspa OR non-radiographic OR nonradiographic OR non-radiologic OR early-axial OR early-axspa OR early-ankylosing OR active-axial
Treffer	197 (für 82 Studien)
a: Suche in ICTRP unter Vorbehalt der technischen Probleme im Zusammenhang mit der COVID-19- Pandemie: Auf der Homepage wird auf die Nicht-Verfügbarkeit des Registers hingewiesen (https://www.who.int/ictrp/search/en/):	

International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)

The ICTRP Search Portal

Important information related to the COVID-19 outbreak!

Due to heavy traffic generated by the COVID-19 outbreak, the ICTRP Search Portal is not responding from outside WHO temporarily. A new search platform is needed to be able to cope with the high load. Please subscribe to the ICTRP listserv if you wish to be notified when the search portal is working again. Information on how to subscribe can be found on the same page below.



Die Recherche auf der Homepage wurde wiederholt versucht, jedoch war am 17. Juni 2020 nur ein Download der 82 Hauptstudien möglich. Diese, sowie das Ergebnis einer Zwischensuche vom 11.02.2020, flossen in die Auswertung ein.

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.	Volltext	Ausschlussgrund
1	Karmacharya P, Duarte-Garcia A, Dubreuil M, Murad MH, Shahukhal R, Shrestha P, et al. The Effect of Therapy on Radiographic Progression in Axial Spondyloarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Arthritis & rheumatology (Hoboken, N. 2020;:.	Andere Population
2	S Wang, Q He, Z Shuai. Risk of serious infections in biological treatment of patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. Clin Rheumatol. 2018;37:439.	Andere Vergleichstherapie
3	Sepriano A, Regel A, Van DerHeijdeD, Braun J, Baraliakos X, Landewe R, et al. Efficacy and safety of biological and targeted-synthetic DMARDs: A systematic literature review informing the 2016 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis. RMD Open. 2017;3:.	Andere Population
4	Baraliakos, X, Gensler, LS, D'Angelo, S, et al. Biologic therapy and spinal radiographic progression in patients with axial spondyloarthritis: A structured literature review. [Review] Ther Adv Musculoskelet Dis. 2020;12:1759720X20906040.	Andere Vergleichstherapie

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nr.	Volltext	Ausschlussgrund
1	Brown MA, Bird PA, Robinson PC, Mease PJ, Van DenBoschF, Surian C, et al. Evaluation of the effect of baseline MRI sacroiliitis and c reactive protein status on etanercept treatment response in non-radiographic axial spondyloarthritis: A post hoc analysis of the EMBARK study. Ann Rheum Dis. 2018;77:1090.	Studiendauer zu kurz
2	R Landewe, T Nurminen, O Davies, D Baeten. A single determination of C-reactive protein does not suffice to declare a patient with a diagnosis of axial spondyloarthritis 'CRP-negative'. Arthritis Res Ther. 2018;20:209.	Keine patientenrelevanten Endpunkte
3	Der Heijde D Van, X Baraliakos, K-G Hermann, R Landewe, P Machado, W Maksymowych, et al. Four year imaging outcomes in patients with axial spondyloarthritis treated with certolizumab pegol, including patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis Arthritis & rheumatology. 2016;68:1368.	Keine Volltextpublikation
4	J Callhoff, J Sieper, A Weiss, A Zink, J Listing. Efficacy of TNF[alpha] blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis Ann Rheum Dis. 2014;2014:.	Duplikat

Nr.	Volltext	Ausschlussgrund
5	IH Song, A Weis, KG Hermann, H Haibel, CE Althoff, D Poddubnyy, et al. Similar response rates in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis after 1 year of treatment with etanercept: results from the ESTHER trial. Ann Rheum Dis. 2013;72:823.	Andere Vergleichstherapie
6	Haibel H, Heldmann F, Braun J, Listing J, Kupper H, Sieper J. Long-term efficacy of adalimumab after drug withdrawal and retreatment in patients with active non-radiographically evident axial spondyloarthritis who experience a flare. Arthritis Rheum. 2013;65:2211.	Studiendauer zu kurz
7	Song I-H, Haibel H, Poddubnyy D, Braun J, Sieper J. Withdrawal of biologic therapy in axial spondyloarthritis: The experience in early disease. Clin Exp Rheumatol. 2013;31:S37.	Narrativer Review
8	D Poddubnyy, M Rudwaleit. Adalimumab for the treatment of ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis - a five-year update. [Review] Expert Opin Biol Ther. 2013;13:1599.	Narrativer Review
9	Song I-H, Hermann KG, Haibel H. Erratum: Effects of etanercept versus sulfasalazine in early axial spondyloarthritis on active inflammatory lesions as detected by whole-body MRI (ESTHER): A 48-week randomised controlled trial (Annals of the Rheumatic Diseases (2011) 70, (590-596) DOI:10.1136/ard.2010.139667). Ann Rheum Dis. 2011;70:1350.	Keine Volltextpublikation
10	Huizinga T, Nigrovic P, Ruderman E, Schulze-Koops H. Effects of etanercept versus sulfasalazine in early axial spondyloarthritis on active inflammatory lesions as detected by whole-body MRI (ESTHER): A 48- week randomised controlled trial - Commentary. International Journal of Advances in Rheumatology. 2011;9:98.	Keine Volltextpublikation
11	RD Inman, DO Clegg, JC Davis, JB Whitmore, A Solinger. Etanercept in adult patients with early onset ankylosing spondylitis. J Rheumatol. 2006;33:1634.	Andere Population
12	Brandt J, Sieper J, Braun J. Treatment of ankylosing spondylitis and undifferentiated spondyloarthritis with TNFalpha-antagonists. [German] Die therapie der ankylosierenden spondylitis und der undifferenzierten spondyloarthritis mit TNFalpha-antagonisten. Z Rheumatol. 2003;62:218.	Andere Population

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/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge 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.	Studie	Ausschlussgrund
1	AScalate: Treat-to-target in Axial Spondyloarthritis. 2019. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03906136	Andere Vergleichstherapie
2	Study of Efficacy and Safety of Secukinumab in Psoriatic Arthritis and Axial Spondyloarthritis Patients With Active Enthesitis Including One Achilles Tendon Site. 2016. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02771210	Andere Vergleichstherapie
3	Study to Demonstrate the Efficacy, Safety and Tolerability of an Intravenous Regimen of Secukinumab Compared to Placebo in Subjects With Active axSpA. 2019. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04156620	Andere Vergleichstherapie
4	Treat-to-target With Secukinumab in Axial Spondyloarthritis. 2018. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03639740	Keine RCT
5	SKIPPAIN - Speed of Onset of SecuKinumab-Induced Relief From Pain in Patients With Axial Spondyloarthritis. 2017. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03136861	Andere Vergleichstherapie
6	Study of Efficacy and Safety of Secukinumab in Patients With Non-radiographic Axial Spondyloarthritis. 2016. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02696031	Andere Vergleichstherapie
7	Rotation or Change of Biotherapy After TNF Blocker Treatment Failure for Axial Spondyloarthritis. 2018. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03445845	Laufende Studie ohne Ergebnisse
8	Study of Efficacy and Safety of Secukinumab in Patients With Ankylosing Spondylitis. 2016. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02896127	Andere Population
9	Study of the Efficacy and Safety of Secukinumab in Participants With Active Psoriatic Arthritis With Axial Skeleton Involvement. 2016. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02721966	Andere Population
10	Predicting Hospitalized Infection in Patients With Chronic Inflammatory Arthritis Treated With Biological Drugs. 2018. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03496831	Keine RCT
11	Study to demonstrate the efficacy, safety and tolerability of an intravenous (i.v.) regimen of secukinumab compared to placebo in subjects with active	Andere Vergleichstherapie

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	axSpA. 2019. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001177-90-GR	
12	Study to Demonstrate the Efficacy, Safety and Tolerability of an Intravenous Regimen of Secukinumab Compared to Placebo in Subjects With Active axSpA. 2019. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04156620	Andere Interventionstherapie
13	Study in patients with active axial spondyloarthritis to assess efficacy of a treat-to-target treatment strategy with secukinumab compared to a standard-of-care treatment.. 2019. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003882-32-FR	Andere Vergleichstherapie
14	A study evaluating the effect of filgotinib on sperm parameters in adult males with active rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis or non-radiographic axial spondyloarthritis.. 2019. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003933-14-ES	Andere Interventionstherapie
15	Study of Jitongning Tablet to Treat Spondyloarthritis. 2019. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03932019	Andere Interventionstherapie
16	Study to Evaluate the Effect of Filgotinib on Semen Parameters in Adult Males With Active Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis, Ankylosing Spondylitis, or Non-radiographic Axial Spondyloarthritis. 2019. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03926195	Andere Interventionstherapie
17	A study evaluating the effect of filgotinib on sperm parameters in adult males with active rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis or non-radiographic axial spondyloarthritis.. 2019. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003933-14-BG	Duplikat
18	AScalate: Treat-to-target in Axial Spondyloarthritis. 2019. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03906136	Andere Vergleichstherapie
19	A study to evaluate the efficacy and safety of bimekizumab in subjects with active nonradiographic axial spondyloarthritis. 2019. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003064-13-HU	Andere Interventionstherapie
20	A study to evaluate the efficacy and safety of bimekizumab in subjects with active nonradiographic axial spondyloarthritis. 2019. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003064-13-BG	Duplikat
21	A study to evaluate the efficacy and safety of bimekizumab in subjects with active nonradiographic axial spondyloarthritis. 2019. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003064-13-FR	Duplikat
22	A study to evaluate the efficacy and safety of bimekizumab in subjects with active nonradiographic axial spondyloarthritis. 2019. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003064-13-DE	Duplikat

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
23	A study to evaluate the efficacy and safety of bimekizumab in subjects with active nonradiographic axial spondyloarthritis. 2019. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003064-13-CZ	Duplikat
24	A study evaluating the effect of filgotinib on sperm parameters in adult males with active rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis or non-radiographic axial spondyloarthritis.. 2019. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003933-14-EE	Duplikat
25	A study to evaluate the efficacy and safety of bimekizumab in subjects with active nonradiographic axial spondyloarthritis. 2019. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003064-13-FR	Duplikat
26	A study to evaluate the efficacy and safety of bimekizumab in subjects with active nonradiographic axial spondyloarthritis. 2019. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003064-13-NL	Duplikat
27	A study to evaluate the efficacy and safety of bimekizumab in subjects with active nonradiographic axial spondyloarthritis. 2019. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003064-13-CZ	Duplikat
28	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Bimekizumab in Subjects With Active Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. 2019. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03928704	Andere Interventionstherapie
29	A study evaluating the effect of filgotinib on sperm parameters in adult males with active rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis or non-radiographic axial spondyloarthritis.. 2019. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003933-14-LV	Duplikat
30	A study to evaluate the efficacy and safety of bimekizumab in subjects with active nonradiographic axial spondyloarthritis. 2019. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003064-13-DE	Duplikat
31	A study to evaluate the efficacy and safety of bimekizumab in subjects with active nonradiographic axial spondyloarthritis. 2019. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003064-13-GB	Duplikat
32	Study in patients with active axial spondyloarthritis to assess efficacy of a treat-to-target treatment strategy with secukinumab compared to a standard-of-care treatment.. 2019. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003882-32-DE	Duplikat
33	A long-term extension study to investigate the safety and effectiveness of Tildrakizumab in patients with Psoriatic Arthritis and Ankylosing Spondylitis or Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis who have previously completed other studies with Tildrakizumab. 2018. Abrufbar unter:	Duplikat

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001060-35-ES	
34	Efficacy and Safety of Namilumab for Moderate-to-severe Axial Spondyloarthritis. 2018. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03622658	Andere Interventionstherapie
35	A phase 2a proof of concept, randomised, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the safety/tolerability and efficacy of 4 subcutaneous injections of namilumab (150 mg) given over 10 weeks in subjects with moderate-to-severely active axial spondyloarthritis including those previously exposed to anti-TNF therapy (NAMASTE study). 2018. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000176-15-GB	Andere Interventionstherapie
36	A long-term extension study to investigate the safety and effectiveness of Tildrakizumab in patients with Psoriatic Arthritis and Ankylosing Spondylitis or Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis who have previously completed other studies with Tildrakizumab. 2018. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001060-35-HU	Duplikat
37	A Long Term Study to Demonstrate the Safety and Efficacy of Tildrakizumab in Subjects With Psoriatic Arthritis and Ankylosing Spondylitis or Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis.. 2018. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03552276	Andere Interventionstherapie
38	The very early response predict prognosis in active axial spondyloarthritis patients treated with tumor necrosis factor(TNF)-a blocker. 2017. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OPB-17013924	Andere Interventionstherapie
39	Influence of Therapeutic Education in Patients With Joint Inflammation Treated With a Biological Treatment. 2017. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03360864	Andere Interventionstherapie
40	Dose reduction and withdrawal of biological therapy in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis: Protocol for a 18 months multi-centre trial. 2017. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001970-41-DK	Andere Interventionstherapie
41	Efficacy of Golimumab in Early Axial Spondyloarthritis in Relation to Gut Inflammation. 2017. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03270501	Andere Interventionstherapie
42	Golimumab (MK-8259 / SCH900259) Treatment Withdrawal in Participants With Non-radiographic Axial Spondyloarthritis (MK-8259-038). 2017. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03253796	Andere Interventionstherapie
43	Impact of AbbVie Care Patient Support Program on Clinical, Health Economic and Patient Reported Outcomes, in Crohn's Disease, Ulcerative Colitis, Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis, Psoriasis and Axial Spondyloarthritis, in the Portuguese National Health Service. 2017. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03223012	Keine RCT

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
44	Efficacy of golimumab in early axial spondyloarthritis (axSpA) in relation to gut inflammation, an early remission induction study (GO GUT).. 2017. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001728-23-BE	Duplikat
45	Evaluate the Efficacy and Safety of Golimumab in Subjects With Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis. 2017. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004020-65-DE	Duplikat
46	Evaluate the Efficacy and Safety of Golimumab in Subjects With Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis. 2017. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004020-65-ES	Duplikat
47	Evaluate the Efficacy and Safety of Golimumab in Subjects With Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis. 2017. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004020-65-NL	Duplikat
48	Evaluate the Efficacy and Safety of Golimumab in Subjects With Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis. 2017. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004020-65-PL	Duplikat
49	Evaluate the Efficacy and Safety of Golimumab in Subjects With Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis. 2017. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004020-65-CZ	Duplikat
50	A Phase 2a Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tildrakizumab in Patients with Active Ankylosing Spondylitis or Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis. 2017. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003936-19-ES	Duplikat
51	A Phase 2a Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tildrakizumab in Patients with Active Ankylosing Spondylitis or Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis. 2017. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003936-19-HU	Duplikat
52	Efficacy and Safety Study of SUNPG1622. 2016. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02980705	Andere Interventionstherapie
53	A Study Treating Participants With Early Axial Spondyloarthritis (axSpA) Taking an Intense Treatment Approach Versus Routine Treatment. 2016. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02897115	Andere Interventionstherapie
54	Treating patients with early axial spondyloarthritis to target – a 1 year randomized controlled study taking an intense treatment approach versus routine treatment (STRIKE). 2016. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005398-18-DE	Duplikat

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
55	A 52-Week Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ixekizumab (LY2439821) in bDMARD Naive Patients with Nonradiographic Axial Spondyloarthritis (I1F-MC-RHBX). 2016. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163346	Andere Interventionstherapie
56	Study of Efficacy and Safety of Secukinumab in Patients With Non-radiographic Axial Spondyloarthritis. 2016. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163285	Andere Vergleichstherapie
57	A Study of Ixekizumab (LY2439821) in Participants With Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. 2016. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02757352	Andere Interventionstherapie
58	A 52 Week Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ixekizumab (LY2439821) in bDMARD Naive Patients with Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. 2016. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003938-27-PL	Andere Interventionstherapie
59	An Efficacy and Safety Study of Ustekinumab in Participants With Active Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. 2016. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-2pk58p	Andere Interventionstherapie
60	An Efficacy and Safety Study of Ustekinumab in Participants With Active Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. 2015. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02407223	Andere Interventionstherapie
61	Treating patients with early axial spondyloarthritis to target – a 1 year randomized controlled study taking an intense treatment approach versus routine treatment (STRIKE). 2016. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005398-18-DE	Duplikat
62	Add-on Therapy for Axial Spondyloarthritis. 2016. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02744014	Andere Interventionstherapie
63	A 52 Week Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ixekizumab (LY2439821) in bDMARD Naive Patients with Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. 2016. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003938-27-FI	Andere Interventionstherapie
64	A 52 Week Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ixekizumab (LY2439821) in bDMARD Naive Patients with Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. 2016. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003938-27-AT	Duplikat
65	A 52 Week Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ixekizumab (LY2439821) in bDMARD Naive Patients with Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. 2016. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003938-27-DE	Duplikat
66	A 52 Week Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ixekizumab (LY2439821) in bDMARD	Duplikat

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	Naive Patients with Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. 2016. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003938-27-NL	
67	A 52 Week Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ixekizumab (LY2439821) in bDMARD Naive Patients with Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. 2016. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003938-27-CZ	Duplikat
68	Study of Efficacy and Safety of Secukinumab in Patients With Non-radiographic Axial Spondyloarthritis. 2015. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02696031	Andere Vergleichstherapie
69	Study of efficacy and safety of secukinumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis. 2016. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001106-33-FR	Duplikat
70	Study of efficacy and safety of secukinumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis. 2016. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001106-33-ES	Duplikat
71	Study of efficacy and safety of secukinumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis. 2016. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001106-33-AT	Duplikat 8
72	Study of efficacy and safety of secukinumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis. 2016. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001106-33-HU	Duplikat
73	Study of efficacy and safety of secukinumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis. 2016. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001106-33-BE	Duplikat
74	Study of efficacy and safety of secukinumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis. 2016. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001106-33-GB	Duplikat
75	Study of efficacy and safety of secukinumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis. 2016. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001106-33-DE	Duplikat
76	Study of efficacy and safety of secukinumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis. 2016. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001106-33-NL	Duplikat
77	Study of efficacy and safety of secukinumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis. 2016. Abrufbar unter:	Duplikat

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001106-33-CZ	
78	Study of efficacy and safety of secukinumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis. 2016. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001106-33-BG	Duplikat
79	Study of efficacy and safety of secukinumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis. 2016. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001106-33-PT	Duplikat
80	Study of efficacy and safety of secukinumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis. 2016. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001106-33-SE	Duplikat
81	Study of efficacy and safety of secukinumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis. 2016. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001106-33-NO	Duplikat
82	Multicenter study evaluating certolizumab pegol compared to placebo in subjects with axSpA without x-ray evidence of AS. 2015. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001894-41-CZ	Duplikat
83	Multicenter study evaluating certolizumab pegol compared to placebo in subjects with axSpA without X-ray evidence of AS. 2015. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001894-41-HU	Duplikat
84	Multicenter Study Evaluating Certolizumab Pegol Compared to Placebo in Subjects With axSpA Without X-ray Evidence of AS. 2015. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02552212	Andere Interventionstherapie
85	Multicenter study evaluating certolizumab pegol compared to placebo in subjects with axSpA without x-ray evidence of AS. 2015. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001894-41-BG	Duplikat
86	Etanercept Withdrawal And Retreatment Study In Subjects With Nr-ax SpA. 2015. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02509026	Andere Interventionstherapie
87	A Multicenter Open-Label Study of Etanercept Withdrawal and Retreatment in Subjects with Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis who Achieved Adequate 24 Week Response. 2015. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000541-24-NL	Andere Interventionstherapie
88	A Multicenter Open-Label Study of Etanercept Withdrawal and Retreatment in Subjects with Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis who Achieved Adequate 24 Week Response. 2015. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000541-24-DE	Duplikat

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
89	A Multicenter Open-Label Study of Etanercept Withdrawal and Retreatment in Subjects with Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis who Achieved Adequate 24 Week Response. 2015. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000541-24-FI	Duplikat
90	A Multicenter Open-Label Study of Etanercept Withdrawal and Retreatment in Subjects with Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis who Achieved Adequate 24 Week Response. 2015. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000541-24-ES	Duplikat
91	A Multicenter Open-Label Study of Etanercept Withdrawal and Retreatment in Subjects with Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis who Achieved Adequate 24 Week Response. 2015. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000541-24-HU	Duplikat
92	A Multicenter Open-Label Study of Etanercept Withdrawal and Retreatment in Subjects with Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis who Achieved Adequate 24 Week Response. 2015. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000541-24-CZ	Duplikat
93	A Multicenter Open-Label Study of Etanercept Withdrawal and Retreatment in Subjects with Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis who Achieved Adequate 24 Week Response. 2015. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000541-24-SE	Duplikat
94	A Multicenter Open-Label Study of Etanercept Withdrawal and Retreatment in Subjects with Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis who Achieved Adequate 24 Week Response. 2015. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000541-24-BE	Duplikat
95	A Multicenter Open-Label Study of Etanercept Withdrawal and Retreatment in Subjects with Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis who Achieved Adequate 24 Week Response. 2015. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000541-24-PL	Duplikat
96	Study to Evaluate Maintenance of Sustained Remission of axSpA With CZP Compared to Placebo. 2015. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02505542	Andere Interventionstherapie
97	A randomized, double-blind, multi-center, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of methotrexate in Chinese patients with active non-radiographic axial spondyloarthritis(SpA)/ankylosing spondylitis.. 2015. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IPR-15006753	Andere Interventionstherapie
98	Assessment of Whole Body Cryotherapy in Treatment of Active Axial Spondylarthritis. 2015. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02473315	Andere Interventionstherapie

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
99	TWO-PART MULTICENTER STUDY TO EVALUATE MAINTENANCE OF REMISSION OF AXSPA WITH CERTOLIZUMAB PEGOL COMPARED TO PLACEBO. 2015. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000339-34-HU	Andere Interventionstherapie
100	TWO-PART MULTICENTER STUDY TO EVALUATE MAINTENANCE OF REMISSION OF AXSPA WITH CERTOLIZUMAB PEGOL COMPARED TO PLACEBO. 2015. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000339-34-RO	Duplikat
101	TWO-PART MULTICENTER STUDY TO EVALUATE MAINTENANCE OF REMISSION OF AXSPA WITH CERTOLIZUMAB PEGOL COMPARED TO PLACEBO. 2015. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000339-34-NL	Duplikat
102	TWO-PART MULTICENTER STUDY TO EVALUATE MAINTENANCE OF REMISSION OF AXSPA WITH CERTOLIZUMAB PEGOL COMPARED TO PLACEBO. 2015. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000339-34-GB	Duplikat
103	TWO-PART MULTICENTER STUDY TO EVALUATE MAINTENANCE OF REMISSION OF AXSPA WITH CERTOLIZUMAB PEGOL COMPARED TO PLACEBO. 2015. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000339-34-PL	Duplikat
104	TWO-PART MULTICENTER STUDY TO EVALUATE MAINTENANCE OF REMISSION OF AXSPA WITH CERTOLIZUMAB PEGOL COMPARED TO PLACEBO. 2015. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000339-34-FR	Duplikat
105	TWO-PART MULTICENTER STUDY TO EVALUATE MAINTENANCE OF REMISSION OF AXSPA WITH CERTOLIZUMAB PEGOL COMPARED TO PLACEBO. 2015. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000339-34-ES	Duplikat
106	TWO-PART MULTICENTER STUDY TO EVALUATE MAINTENANCE OF REMISSION OF AXSPA WITH CERTOLIZUMAB PEGOL COMPARED TO PLACEBO. 2015. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000339-34-BE	Duplikat
107	TWO-PART MULTICENTER STUDY TO EVALUATE MAINTENANCE OF REMISSION OF AXSPA WITH CERTOLIZUMAB PEGOL COMPARED TO PLACEBO. 2015. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000339-34-BG	Duplikat
108	TWO-PART MULTICENTER STUDY TO EVALUATE MAINTENANCE OF REMISSION OF AXSPA WITH CERTOLIZUMAB PEGOL	Duplikat

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	COMPARED TO PLACEBO. 2015. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000339-34-CZ	
109	TWO-PART MULTICENTER STUDY TO EVALUATE MAINTENANCE OF REMISSION OF AXSPA WITH CERTOLIZUMAB PEGOL COMPARED TO PLACEBO. 2015. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000339-34-DE	Duplikat
110	An Efficacy and Safety Study of Ustekinumab in Participants With Active Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. 2015. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02407223	Andere Interventionstherapie
111	An Efficacy and Safety Study of Ustekinumab in Participants With Active Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. 2015. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000289-67-HU	8
112	An Efficacy and Safety Study of Ustekinumab in Participants With Active Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. 2015. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000289-67-BE	Duplikat
113	An Efficacy and Safety Study of Ustekinumab in Participants With Active Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. 2015. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000289-67-DE	Duplikat
114	An Efficacy and Safety Study of Ustekinumab in Participants With Active Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. 2015. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000289-67-CZ	Duplikat
115	Treatment of Axial Spondyloarthritis by Recombinant Human Tumor Necrosis Factor- α Receptor ? IgG Fc Fusion Protein. 2015. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02364479	Andere Interventionstherapie
116	To Investigate Genetic Factors Associated With the Response to Anti-TNF Therapy in Patients With Early AS. 2014. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02311842	Keine RCT
117	The clinical intervention study of Tai chi on early Ankylosing Spondylitis. 2014. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TQR-14004860	Andere Interventionstherapie
118	A Multicenter, Postmarketing Study Evaluating the Concentration of Cimzia® in Mature Breast Milk of Lactating Mothers. 2014. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02154425	Andere Interventionstherapie
119	A Multicenter, Postmarketing Study Evaluating the Transfer of Cimzia From the Mother to the Infant Via the Placenta. 2013. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02019602	Andere Interventionstherapie
120	A multicentre study to measure the transfer of Cimzia from women to infants via the placenta. 2014. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003812-30-NL	Duplikat

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
121	Continuing Versus Withdrawing Adalimumab in Maintaining Remission in Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis. 2013. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01808118	Andere Interventionstherapie
122	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Study Comparing the Efficacy and Safety of Continuing Versus Withdrawing Adalimumab Therapy in Maintaining Remission in Subjects with Non Radiographic Axial Spondyloarthritis. 2013. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000646-35-ES	Duplikat
123	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Study Comparing the Efficacy and Safety of Continuing Versus Withdrawing Adalimumab Therapy in Maintaining Remission in Subjects with Non Radiographic Axial Spondyloarthritis. 2013. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000646-35-DK	Duplikat
124	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Study Comparing the Efficacy and Safety of Continuing Versus Withdrawing Adalimumab Therapy in Maintaining Remission in Subjects with Non Radiographic Axial Spondyloarthritis. 2013. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000646-35-PL	Duplikat
125	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Study Comparing the Efficacy and Safety of Continuing Versus Withdrawing Adalimumab Therapy in Maintaining Remission in Subjects with Non Radiographic Axial Spondyloarthritis. 2013. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000646-35-FI	Duplikat
126	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Study Comparing the Efficacy and Safety of Continuing Versus Withdrawing Adalimumab Therapy in Maintaining Remission in Subjects with Non Radiographic Axial Spondyloarthritis. 2013. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000646-35-BE	Duplikat
127	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Study Comparing the Efficacy and Safety of Continuing Versus Withdrawing Adalimumab Therapy in Maintaining Remission in Subjects with Non Radiographic Axial Spondyloarthritis. 2013. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000646-35-CZ	Duplikat
128	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Study Comparing the Efficacy and Safety of Continuing Versus Withdrawing Adalimumab Therapy in Maintaining Remission in Subjects with Non Radiographic Axial Spondyloarthritis. 2013. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000646-35-IE	Duplikat
129	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Study Comparing the Efficacy and Safety of Continuing Versus Withdrawing Adalimumab Therapy in Maintaining Remission in Subjects with Non Radiographic Axial	Duplikat

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	Spondyloarthritis. 2013. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000646-35-SE	
130	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Study Comparing the Efficacy and Safety of Continuing Versus Withdrawing Adalimumab Therapy in Maintaining Remission in Subjects with Non Radiographic Axial Spondyloarthritis. 2013. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000646-35-GB	Duplikat
131	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Study Comparing the Efficacy and Safety of Continuing Versus Withdrawing Adalimumab Therapy in Maintaining Remission in Subjects with Non Radiographic Axial Spondyloarthritis. 2013. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000646-35-SK	Duplikat
132	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Study Comparing the Efficacy and Safety of Continuing Versus Withdrawing Adalimumab Therapy in Maintaining Remission in Subjects with Non Radiographic Axial Spondyloarthritis. 2013. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000646-35-NL	Duplikat
133	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Study Comparing the Efficacy and Safety of Continuing Versus Withdrawing Adalimumab Therapy in Maintaining Remission in Subjects with Non Radiographic Axial Spondyloarthritis. 2013. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000646-35-DE	Duplikat
134	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Study Comparing the Efficacy and Safety of Continuing Versus Withdrawing Adalimumab Therapy in Maintaining Remission in Subjects with Non Radiographic Axial Spondyloarthritis. 2013. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000646-35-NO	Duplikat
135	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Study Comparing the Efficacy and Safety of Continuing Versus Withdrawing Adalimumab Therapy in Maintaining Remission in Subjects with Non Radiographic Axial Spondyloarthritis. 2013. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000646-35-IT	Duplikat
136	Alendronate for the prevention of osteoporosis in ankylosing spondylitis. 2013. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201212206975N3	Andere Population
137	Study Comparing Etanercept (ETN) Against a Placebo for Etanercept on a Background Nonsteroidal Anti Inflammatory Drug (NSAIDs) in the Treatment of Early Spondyloarthritis (SpA) Patients Who do Not Have X-ray Structural Changes. 2012. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/11/003121	Andere Interventionstherapie

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
138	Scintigraphic Detection of the Biodistribution of Tumor Necrosis Factor With a Radiolabeled Anti-TNF α in Patients With Active Rheumatoid Arthritis and Active Axial and Peripheral Spondyloarthritis. 2012. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01590966	Andere Interventionstherapie
139	Scintigraphic detection of tumor necrosis factor with radioactive labeled TNF α -blocker in patients with active rheumatoid arthritis and active axial and peripheric spondyloarthropathy.. 2012. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-017998-37-BE	Duplikat
140	Scintigraphic detection of tumor necrosis factor with radioactive labeled TNF α -blocker in patients with active rheumatoid arthritis and active axial and peripheric spondyloarthropathy.. 2012. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-017998-37-BE	Duplikat
141	GO-AHEAD. 2011. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000311-34-DE	Andere Interventionstherapie
142	GO-AHEAD. 2011. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000311-34-GB	Duplikat
143	GO-AHEAD. 2011. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000311-34-FI	Duplikat
144	GO-AHEAD. 2011. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000311-34-ES	Duplikat
145	GO-AHEAD. 2011. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000311-34-GR	Duplikat
146	GO-AHEAD. 2011. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000311-34-IT	Duplikat
147	Effect of Golimumab in Participants With Active Axial Spondyloarthritis (P07642, MK-8259-006). 2011. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01453725	Andere Interventionstherapie
148	German Spondyloarthritis Inception Cohort. 2011. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01277419	Keine RCT
149	Proof-of-concept double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial with nilotinib in spondyloarthritis - NA. 2010. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023185-42-NL	Andere Interventionstherapie
150	Estudio de 12 semanas de duración, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, aleatorizado de etanercept con un AINE de base en el tratamiento de sujetos adultos con espondiloartritis axial sin signos radiográficos con una extensión abierta de 92 semanas. A MULTICENTRE, 12 WEEK DOUBLE BLIND PLACEBO CONTROLLED RANDOMIZED STUDY OF	Andere Interventionstherapie

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	ETANERCEPT ON A BACKGROUND NSAID IN THE TREATMENT OF ADULT SUBJECTS WITH NON RADIOGRAPHIC AXIAL SPONDYLOARTHRITIS WITH A 92 WEEK OPEN LABEL EXTENSION. 2010. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020077-16-ES	
151	A MULTICENTRE, 12 WEEK DOUBLE BLIND PLACEBO CONTROLLED RANDOMIZED STUDY OF ETANERCEPT ON A BACKGROUND NSAID IN THE TREATMENT OF ADULT SUBJECTS WITH NON RADIOGRAPHIC AXIAL SPONDYLOARTHRITIS WITH A 92 WEEK OPEN LABEL EXTENSION. 2011. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020077-16-DK	Duplikat
152	Investigation of Early Structural Changes in Patients with Anklosing Spondyloarthritis. 2011. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020077-16-FI	Duplikat
153	Investigation of Early Structural Changes in Patients with Anklosing Spondyloarthritis. 2010. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020077-16-DE	Duplikat
154	Investigation of Early Structural Changes in Patients with Anklosing Spondyloarthritis. 2010. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020077-16-HU	Duplikat
155	Investigation of Early Structural Changes in Patients with Anklosing Spondyloarthritis. 2011. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020077-16-NL	Duplikat
156	Investigation of Early Structural Changes in Patients with Anklosing Spondyloarthritis. 2011. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020077-16-BE	Duplikat
157	Investigation of Early Structural Changes in Patients with Anklosing Spondyloarthritis. 2012. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020077-16-CZ	Duplikat
158	Study Comparing Etanercept (ETN) Against a Placebo for Etanercept on a Background Nonsteroidal Anti Inflammatory Drug (NSAIDs) in the Treatment of Early Spondyloarthritis (SpA) Patients Who do Not Have X-ray Structural Changes. 2010. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01258738	Andere Interventionstherapie
159	Investigation of Early Structural Changes in Patients with Anklosing Spondyloarthritis. 2011. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020077-16-GB	Duplikat

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
160	PHASE 3, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY TO EVALUATE EFFICACY AND SAFETY OF CERTOLIZUMAB PEGOL IN SUBJECTS WITH ACTIVE AXIAL SPONDYLOARTHRITIS (AXIAL SPA). 2010. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-011719-19-FR	Andere Interventionstherapie
161	PHASE 3, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY TO EVALUATE EFFICACY AND SAFETY OF CERTOLIZUMAB PEGOL IN SUBJECTS WITH ACTIVE AXIAL SPONDYLOARTHRITIS (AXIAL SPA). 2010. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-011719-19-CZ	Duplikat
162	NA. 2010. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-011719-19-BE	Duplikat
163	N/A. 2010. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-011719-19-HU	Duplikat
164	N/A. 2010. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-011719-19-DE	Duplikat
165	PHASE 3, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY TO EVALUATE EFFICACY AND SAFETY OF CERTOLIZUMAB PEGOL IN SUBJECTS WITH ACTIVE AXIAL SPONDYLOARTHRITIS (AXIAL SPA) - ND. 2010. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-011719-19-IT	Duplikat
166	PHASE 3, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY TO EVALUATE EFFICACY AND SAFETY OF CERTOLIZUMAB PEGOL IN SUBJECTS WITH ACTIVE AXIAL SPONDYLOARTHRITIS (AXIAL SPA). 2010. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-011719-19-NL	Duplikat
167	Certolizumab Pegol in Subjects With Active Axial Spondyloarthritis. 2010. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01087762	Andere Interventionstherapie
168	PHASE 3, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY TO EVALUATE EFFICACY AND SAFETY OF CERTOLIZUMAB PEGOL IN SUBJECTS WITH ACTIVE AXIAL SPONDYLOARTHRITIS (AXIAL SPA). 2010. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-011719-19-GB	Duplikat
169	A 24 Week Open Label Study of the Utility of Adalimumab in Active Axial Forms of Psoriatic Arthritis. 2009. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00963313	Andere Population

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
170	Efficacy and Safety of Kunxian Capsule in Treatment Patients With Early Ankylosing Spondylitis. 2009. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00953979	Andere Interventionstherapie
171	Efficacy and Safety Study of Infliximab (Remicade) to Treat Early Ankylosing Spondylitis. 2009. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00936143	Andere Interventionstherapie
172	A Multicenter Study of the Efficacy and Safety of the Human Anti-TNF Monoclonal Antibody Adalimumab in Subjects with Axial Spondyloarthritis. 2009. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-010643-14-FR	Andere Interventionstherapie
173	A Multicenter Study of the Efficacy and Safety of the Human Anti-TNF Monoclonal Antibody Adalimumab in Subjects with Axial Spondyloarthritis. 2009. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-010643-14-GB	Duplikat
174	A Multicenter Study of the Efficacy and Safety of the Human Anti-TNF Monoclonal Antibody Adalimumab in Subjects with Axial Spondyloarthritis. 2009. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-010643-14-NL	Duplikat
175	A Multicenter Study of the Efficacy and Safety of the Human Anti-TNF Monoclonal Antibody Adalimumab in Subjects with Axial Spondyloarthritis. 2009. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-010643-14-DE	Duplikat
176	A Multicenter Study of the Efficacy and Safety of the Human Anti-TNF Monoclonal Antibody Adalimumab in Subjects with Axial Spondyloarthritis. 2009. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-010643-14-CZ	Duplikat
177	A Multicenter Study of the Efficacy and Safety of the Human Anti-TNF Monoclonal Antibody Adalimumab in Subjects with Axial Spondyloarthritis. Estudio Multicéntrico de la Eficacia y la Seguridad del anticuerpo monoclonal Humano Anti ?TNF Adalimumab en sujetos con Espondiloartritis Axial.. 2009. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-010643-14-ES	Duplikat
178	A Multicenter Study of the Efficacy and Safety of the Human Anti-TNF Monoclonal Antibody Adalimumab in Subjects with Axial Spondyloarthritis. 2009. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-010643-14-BE	Duplikat
179	Study of Adalimumab in Patients With Axial Spondyloarthritis. 2009. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00939003	Andere Interventionstherapie

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
180	Clinical Study of Tripterygium Capsule to Treat Early Ankylosing Spondylitis. 2009. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00889694	Andere Interventionstherapie
181	Infliximab for Treatment of Axial Spondyloarthritis (P05336 AM1). 2009. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00844805	Andere Interventionstherapie
182	. 2009. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000982-51-DK	Andere Interventionstherapie
183	. 2009. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000982-51-AT	Duplikat
184	. 2009. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000982-51-DE	Duplikat
185	. 2009. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000982-51-HU	Duplikat
186	Infliximab as First Line Therapy in Patients with Early Active Axial Spondyloarthritis Trial - INFAST. 2009. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000982-51-BE	Duplikat
187	Infliximab as First Line Therapy in Patients with Early Active Axial Spondyloarthritis Trial - INFAST. 2009. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000982-51-FR	Duplikat
188	Enbrel-Sulfasalazin-Early-Axial Spondyloarthritis (AS). 2009. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00844142	Andere Interventionstherapie
189	Diagnostic accuracy of recently proposed criteria for inflammatory back pain (IBP) in suspected ankylosing spondylitis (AS) and early axial spondyloarthritis (axial SpA). 2008. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN66488490	Keine RCT
190	Assessment of SpondyloArthritis Society (ASAS) Classification and Diagnostic Criteria for Early Axial Spondyloarthritis (SpA). 2006. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00328068	Keine RCT
191	A 48-week study of etanercept (enbrel ®) vs. sulfasalazine followed by an open-label extension with etanercept up to week 540 in early axial spondyloarthritis (ESTHER). 2006. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-002320-34-DE	Duplikat
192	D2E7-Early AS. 2005. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00235105	Andere Interventionstherapie
193	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Ustekinumab in the Treatment of Subjects With Active Nonradiographic Axial Spondyloa.... 2015. Abrufbar	Andere Interventionstherapie

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000289-67	
194	Multicenter, Open-Label Study To Assess The Effects Of Certolizumab Pegol On The Reduction Of Anterior Uveitis Flares In Axial Spondyloarthritis Subjects With A History Of Anterior Uveitis (C-VIEW). 2017. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000343-14	Andere Interventionstherapie
195	A PHASE 3, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF BIMEKIZUMAB IN SUBJECTS WITH ACTIVE NONRADIOGRAPHIC AXIAL SPONDYLOARTHRITIS. 2019. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003064-13	Andere Interventionstherapie
196	A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, phase III multicenter study of intravenous secukinumab to compare efficacy at 16 weeks with placebo and to assess safety and tolera.... 2020. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001177-90	Andere Interventionstherapie
197	A randomized, open label multicenter trial to investigate the efficacy of a treat-to-target treatment strategy with secukinumab (AIN457) as a first-line biologic compared to a standard-of-care trea.... 2019. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003882-32	Andere Vergleichstherapie
198	SKIPPAIN (Speed of onset of SecuKinumab-Induced relief from Pain in Patients with Axial SpoNdyloarthritis) A 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to evaluate the.... 2017. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000401-21	Andere Vergleichstherapie
199	A Multiple-Dose, Long-Term Extension Study to Demonstrate the Safety and Efficacy of Tildrakizumab in Subjects with Psoriatic Arthritis and Ankylosing Spondylitis or Non-Radiographic Axial Spondylo.... 2018. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001060-35	Andere Interventionstherapie
200	A Phase-IV, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Golimumab (MK-8259 [SCH 900259]) After Treatment Withdrawal, Compared With Cont.... 2017. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004020-65	Andere Interventionstherapie
201	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2a Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tildrakizumab in Subjects with Active Ankylosing Spondylitis or Non-Radiographic Axial Spondyloa.... 2017. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003936-19	Andere Interventionstherapie
202	Efficacy of golimumab in early axial spondyloarthritis (axSpA) in relation to gut inflammation, an early remission induction study (GO GUT).. 2017. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001728-23	Andere Interventionstherapie

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
203	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study With an Open Label Extension to Evaluate the Safety and Efficacy of Brodalumab in Subjects With Axial Spondyloarthritis. 2015. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003701-15	Andere Interventionstherapie
204	A Phase 3 Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Program to Evaluate Efficacy and Safety of Upadacitinib in Adult Subjects with Axial Spondyloarthritis. 2020. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003229-12	Andere Interventionstherapie
205	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Study Comparing the Efficacy and Safety of Continuing Versus Withdrawing Adalimumab Therapy in Maintaining Remission in Subjects with Non Radiographic Axial.... 2013. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000646-35	Andere Interventionstherapie
206	Treating patients with early axial spondyloarthritis to target – a 1 year randomized controlled study taking an intense treatment approach versus routine treatment (STRIKE). 2016. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005398-18	Andere Interventionstherapie
207	A 52 Week Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ixekizumab (LY2439821) in bDMARD Naive Patients with Nonradiographic Axial Spondyloa.... 2016. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003938-27	Andere Interventionstherapie
208	Randomized controlled 12 months trial with etanercept (enbrel ®) vs. sulfasalazine followed by an open-label extension with etanercept up to week 540 in early axial spondyloarthritis with focus on 2005. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002320-34	Andere Interventionstherapie
209	PHASE 3, MULTICENTER, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED, DOUBLE-BLIND STUDY TO EVALUATE EFFICACY AND SAFETY OF CERTOLIZUMAB PEGOL IN SUBJECTS WITH ACTIVE AXIAL SPONDYLOARTHRITIS (AXSPA) WITHOUT X-RAY 2015. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001894-41	Andere Interventionstherapie
210	A phase 2a proof of concept, randomised, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the safety/tolerability and efficacy of 4 subcutaneous injections of namilumab (150 mg) given over 10 wee.... 2018. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000176-15	Andere Interventionstherapie
211	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 2 Study to Evaluate the Effect of Filgotinib on Semen Parameters in Adult Males with active Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis, Ankylosin.... 2019. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003933-14	Andere Interventionstherapie

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
212	A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study of secukinumab 150 mg in patients with active non-radiographic axial spondyloarthritis to evaluate the safety, tolerability and effi.... 2016. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001106-33	Andere Vergleichstherapie
213	Dose reduction and discontinuation of biological therapy in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis: Protocol for a 18 months randomised, open label, par.... 2017. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001970-41	Andere Interventionstherapie
214	Infliximab as First Line Therapy in Patients with Early Active Axial Spondyloarthritis Trial. 2009. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000982-51	Andere Interventionstherapie
215	A Multicenter Study of the Efficacy and Safety of the Human Anti-TNF Monoclonal Antibody Adalimumab in Subjects with Axial Spondyloarthritis. 2009. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010643-14	Andere Interventionstherapie
216	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Ustekinumab in the Treatment of Anti-TNF α Refractory Subjects With Active Radiogra.... 2015. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000288-16	Andere Population
217	A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study of the Effect of Golimumab Administered Subcutaneously in Subjects with Active Axial Spondyloarthritis (Phase 3b, Protocol No. P0.... 2011. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000311-34	Andere Interventionstherapie
218	MULTICENTER, OPEN-LABEL (PART A) FOLLOWED BY A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PARALLEL-GROUP, PLACEBO-CONTROLLED STUDY (PART B) TO EVALUATE MAINTENANCE OF REMISSION IN SUBJECTS WITH ACTIVE AXIAL SPONDYL.... 2015. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000339-34	Andere Interventionstherapie
219	PHASE 3, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY TO EVALUATE EFFICACY AND SAFETY OF CERTOLIZUMAB PEGOL IN SUBJECTS WITH ACTIVE AXIAL SPONDYLOARTHRITIS (AXIAL SPA). 2010. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011719-19	Andere Interventionstherapie
220	Treatment of Axial Spondyloarthritis with reduced doses of NSAIDs: Application of pharmacotherapeutic conditioning in clinical practice.. 2013. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000098-65	Andere Interventionstherapie
221	A Multicenter Open-Label Study of Etanercept Withdrawal and Retreatment in Subjects with Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis who Achieved Adequate 24 Week Response. 2016. Abrufbar unter:	Andere Interventionstherapie

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000541-24	
222	Estudio de 12 semanas de duración, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, aleatorizado de etanercept con un AINE de base en el tratamiento de sujetos adultos con espondiloartritis axia.... 2010. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020077-16	Andere Interventionstherapie
223	The efficacy of adalimumab and conventional antirheumatic drugs in alleviating axial and aortic inflammation detected in PET/CT in patients with axial spondyloarthritis. 2015. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000752-20	Andere Interventionstherapie
224	A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study of subcutaneous secukinumab to demonstrate efficacy in the treatment of enthesitis at the Achilles tendon up to 1 year in adult pati.... 2016. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000972-91	Andere Vergleichstherapie
225	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Ustekinumab in the Treatment of Anti-TNF alpha Naive Subjects With Active Radiograph.... 2015. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003679-48	Andere Population
226	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled 16 Week Study Followed by Long Term Evaluation of Efficacy and Safety of Ixekizumab (LY2439821) in TNFi-Experienced Patients with Radiogr.... 2016. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003937-84	Andere Population
227	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active and Placebo-Controlled 16 Week Study Followed by Long Term Evaluation of Efficacy and Safety of Ixekizumab (LY2439821) in bDMARD-Naive Patients with 2016. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003932-11	Andere Population
228	Evaluation of clinical value of a standardized protocol for dose reduction in patients with axial Spondyloarthritis and persistent clinical remission with anti-TNF therapy: Open-label, controlled, 2012. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005871-18	Andere Interventionstherapie
229	Randomised controlled trial of dose reduction and withdrawal strategies of TNF inhibitors in Psoriatic Arthritis and Axial Spondyloarthritis. "Dose REDuction Strategy Study of TNF inhibitors in Ps.... 2018. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003432-72	Andere Interventionstherapie
230	Protocol I1F-MC-RHBY A Multicenter, Long-Term Extension Study of 104 Weeks, Including a Double-Blind, Placebo-Controlled 40-Week Randomized Withdrawal-Retreatment Period, to Evaluate the Maintenanc.... 2017. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002634-69	Andere Interventionstherapie

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
231	TREAT-to-TARGET (T2T) with secukinumab in axial spondyloarthritis. Identification of MRI and biochemical biomarkers for disease activity, treatment response and structural damage progression (the T.... 2018. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004037-93	Keine RCT
232	INDIGO: Comparing pharmacokinetic parameters of golimumab 50 mg and golimumab 100 mg with a prolonged dose interval in patients with a rheumatic disease, a within-subject controlled study'. 2020. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004101-27	Andere Interventionstherapie
233	A Multicenter, Open-Label Extension Study to Evaluate the Long Term Safety and Efficacy of Bimekizumab in Subjects with Ankylosing Spondylitis. 2017. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001002-15	Andere Population
234	Rotation or Change of Biotherapy After TNF blocker treatment failure for axial Spondyloarthritis: The ROC-SpA study. 2018. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004700-22	Duplikat
235	A MULTICENTER, PHASE 2B, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP, DOSE-RANGING STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF BIMEKIZUMAB IN SUBJECTS WITH ACTIVE ANKYLOSING SPOND.... 2016. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001102-42	Andere Population
236	An Open-labelled, Single-arm, Multicentre Clinical Study to Evaluate the Usability and Safety of the Pre-filled Pen and Pre-filled Syringe of SB5 in Subjects with Rheumatoid Arthritis. 2015. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004887-39	Andere Population
237	Exploration of TNF-alpha Blockade with golimumab in the Induction of Clinical Remission in Patients with Early peripheral SpondyloArthritis (SpA) according to ASAS-criteria ('CRESPA').. 2011. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003678-97	Andere Population
238	Scintigraphic detection of tumor necrosis factor with radioactive labeled TNFα-blocker in patients with active rheumatoid arthritis and active axial and peripheric spondyloarthropathy.. 2012. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017998-37	Keine RCT
239	A PHASE 3, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF BIMEKIZUMAB IN SUBJECTS WITH ACTIVE ANKYLOSING SPONDYLITIS. 2019. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003065-95	Andere Population
240	A MULTICENTER POSTMARKETING STUDY TO EVALUATE THE PLACENTAL TRANSFER OF CERTOLIZUMAB PEGOL IN PREGNANT	Andere Interventionstherapie

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	WOMEN RECEIVING TREATMENT WITH CIMZIA® (CERTOLIZUMAB PEGOL). 2014. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003812-30	
241	Proof-of-concept double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial with nilotinib in spondyloarthritis. 2011. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023185-42	Andere Interventionstherapie
242	A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PARALLEL-GROUP STUDY TO EVALUATE THE SAFETY AND EFFICACY OF SWITCHING FROM INNOVATOR INFLIXIMAB TO BIOSIMILAR INFLIXIMAB COMPARED WITH CONTINUED TREATMENT WITH INNOVAT.... 2014. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002056-40	Andere Interventionstherapie
243	A PHASE 2, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, MULTICENTER, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP STUDY TO INVESTIGATE THE SAFETY, EFFICACY, PHARMACOKINETICS AND PHARMACODYNAMICS OF 12 WEEKS OF TREATMENT WITH 2009. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007510-30	Andere Population
244	A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of apremilast (CC-10004) in the treatment of active ankylosing spondyl.... 2012. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001555-37	Andere Population
245	A Multicenter, Open-Label Extension Study to Assess the Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of Bimekizumab in the Treatment of Study Participants With Active Axial Spondyloarthritis, Ankylo.... 2020. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004163-47	Andere Interventionstherapie
246	A Multicenter, Open-Label Extension Study to Assess the Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of Bimekizumab in the Treatment of Study Participants With Active Axial Spondyloarthritis, Ankylo.... 2020. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004163-47	Andere Interventionstherapie
247	Evaluation of upadacitinib in adult subjects with axial spondyloarthritis. 2019. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003229-12	Andere Interventionstherapie
248	A study to evaluate the long-term safety, tolerability and efficacy of bimekizumab in subjects with active axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis. 2020. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004163-47	Andere Interventionstherapie
249	A study on the effect of exercise therapy on the cervical spine after cervical laminoplasty on the reduction of axial pain. 2020. Abrufbar unter: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000046445	Andere Population

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
250	A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Upadacitinib in Adult Participants With Axial Spondyloarthritis. 2019. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04169373	Andere Interventionstherapie
251	Study to demonstrate the efficacy, safety and tolerability of an intravenous (i.v.) regimen of secukinumab compared to placebo in subjects with active axSpA. 2020. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001177-90	Andere Interventionstherapie
252	A study to evaluate the long-term safety, tolerability and efficacy of bimekizumab in subjects with active axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis. 2020. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004163-47	Andere Interventionstherapie

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
1	Safety and Efficacy of Tofacitinib in the Treatment of NSAID Refractory Axial Spondyloarthritis: A Clinical Trial. 2018. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03738956	Andere Interventionstherapie
2	A Study to Assess the Effectiveness of Certolizumab Pegol in Patients With Axial Spondyloarthritis in Daily Life. 2015. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02354105	Keine RCT
3	A Study of KHK4827 in Subjects With Axial Spondyloarthritis (axSpA). 2016. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02985983	Andere Interventionstherapie
4	Frequency of Axial Spondyloarthropathy Among Patients Suffering From Fibromyalgia. 2010. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01167413	Andere Population
5	A Study to Assess the Effects of Certolizumab Pegol on the Reduction of Anterior Uveitis (AU) Flares in Axial Spondyloarthritis Subjects With a Documented History of AU. 2017. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03020992	Keine RCT
6	Study of Efficacy and Safety of Brodalumab Compared With Placebo in Subjects With Axial Spondyloarthritis. 2015. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02429882	Andere Interventionstherapie
7	Serum Creatinine Change / Renal Adverse Effect With Use of Non-steroidal Painkillers in Axial Spondyloarthritis Patients. 2018. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03582332	Andere Interventionstherapie
8	A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Upadacitinib in Adult Participants With Axial Spondyloarthritis. 2019. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04169373	Andere Interventionstherapie
9	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ustekinumab in the Treatment of Anti-TNF α Naïve Participants With Active Radiographic Axial Spondyloarthritis. 2015. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02437162	Andere Population

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
10	French Validation of Axial Spondyloarthritis Questionnaires (Val-SpA). 2019. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04212806	Keine RCT
11	Individualizing Anti-Inflammatory Medications for Adults With Axial Spondyloarthritis: A Series of N-of 1 Trials. 2019. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04115098	Andere Interventionstherapie
12	A Post-Marketing-Observational Study (PMOS) to Determine the Effectiveness of Combined Adalimumab Treatment and Active Supervised Training in Patients With Axial Spondyloarthritis (axSpA). 2017. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03258814	Keine RCT
13	Treat to Target Trial in Axial Spondylo Arthritis : The TICOSPA (Tight Control in Spondyloarthritis). 2017. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03043846	Keine RCT
14	Rotation or Change of Biotherapy After TNF Blocker Treatment Failure for Axial Spondyloarthritis. 2018. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03445845	Studiendauer zu kurz
15	A Long Term Extension Study of Ixekizumab (LY2439821) in Participants With Axial Spondyloarthritis. 2017. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03129100	Andere Interventionstherapie
16	Clinical Trial of TCM Collaborative Care Model in Axial Spondyloarthritis. 2018. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03420404	Andere Interventionstherapie
17	Video Coaching of Physical Activity in Axial Spondyloarthritis. 2019. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03965650	Andere Interventionstherapie
18	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ustekinumab in the Treatment of Anti-TNF(Alpha) Refractory Participants With Active Radiographic Axial Spondyloarthritis. 2015. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02438787	Andere Population
19	Novel MRI AND Biomarkers in Golimumab-treated Patients With Axial Spondyloarthritis. 2013. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02011386	Keine RCT
20	Non-Steroidal Anti-inflammatory Drugs in Axial Spondyloarthritis. 2018. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03473665	Andere Interventionstherapie
21	A Clinimetric Test of Spinal Sensors in Measuring Spinal Mobility in Axial Spondyloarthritis. 2017. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03159767	Keine RCT
22	Effects of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug (NSAID) on Inflammatory Lesion of Axial Spondyloarthritis. 2017. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03190603	Andere Interventionstherapie
23	The IMPACT of a Referral Model for Axial Spondyloarthritis in Young Patients With Chronic Low Back Pain. 2013. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01944163	Andere Interventionstherapie
24	Safety, Tolerability and PK of SHR1314 in axSpA. 2018. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03704428	Andere Interventionstherapie

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
25	Adalimumab in Alleviating Inflammation in Patients With Axial Spondyloarthritis. 2015. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02634541	Keine RCT
26	Treatment of Axial Spondyloarthritis With Reduced Doses of NSAIDs. 2014. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02089529	Andere Interventionstherapie
27	PREDICT-SpA - French Epidemiological Study of the Evaluation of the Impact of Fibromyalgia in the TNF Alpha Treatment Effect in Axial Spondyloarthritis in Both Anti-TNF naïve and - Experienced Patients. 2017. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03039088	Keine RCT
28	Fatigue and Skeletal Muscle Impact in Severe Axial Spondylarthritis. 2019. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03940911	Keine RCT
29	MRE as a Screening Tool for axSpA in IBD. 2019. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03817983	Keine RCT
30	A Study To Evaluate The Efficacy Of Enbrel (REGISTERED) Etanercept Over A Period Of 12 Months In The Routine Treatment Of Patients With Rheumatoid Arthritis, Axial Spondyloarthritis, Psoriatic Arthritis, Or Plaque Psoriasis.. 2015. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02486302	Keine RCT
31	A Study to Evaluate the NSAIDS Sparing Effect of Etanercept in Subjects With Axial Spondyloarthritis. 2011. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01298531	Laufende Studie ohne Ergebnisse
32	CLassification of Axial SpondyloarthritiS Inception Cohort. 2019. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03993847	Keine RCT
33	Treat-to-target With Secukinumab in Axial Spondyloarthritis. 2018. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03639740	Keine RCT
34	Methotrexate in the Treatment of Axial Spondyloarthritis. 2006. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00298012	Andere Interventionstherapie
35	SKIPPAIN - Speed of Onset of SecuKinumab-Induced Relief From Pain in Patients With Axial SponDyloarthritis. 2017. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03136861	Laufende Studie ohne Ergebnisse
36	A Study of Ixekizumab (LY2439821) in TNF Inhibitor Experienced Participants With Radiographic Axial Spondyloarthritis. 2016. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02696798	Andere Population
37	Immunogenicity and Safety of Vaccinations in Immunocompromised Persons. 2013. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01947465	Keine RCT
38	A Study of Ixekizumab (LY2439821) in bDMARD-Naive Participants With Radiographic Axial Spondyloarthritis. 2016. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02696785	Andere Population
39	Patient Reported Outcomes Reported Via PC / Tablet Home Versus Touch Screen at Hospital Among Patients With Arthritis. 2016. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02818478	Keine RCT
40	Adalimumab in Axial Spondyloarthritis (ASIM) - MRI and Biomarkers in Patients With Spondyloarthritis. 2009. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01029847	Laufende Studie ohne Ergebnisse

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
41	MRI of Sacroiliac Joints: Evaluation of Accuracy of Dixon Sequences in the Diagnosis of Axial Spondyloarthritis. 2017. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03345355	Keine RCT
42	WEB-Based Physiotherapy for People With Axial Spondyloarthritis. 2016. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02666313	Keine RCT
43	Referral Recommendations for Axial Spondyloarthritis. 2006. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00383617	Keine RCT
44	Ultrasonography Assessment of Peripheral Entheses in Axial Spondyloarthritis and in Healthy Subjects, Athletes or Not. 2014. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02038426	Keine RCT
45	Is the Human Microbiome Altered in Patients With Axial Spondyloarthritis?. 2016. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02962479	Keine RCT
46	COMorbidities and EDucation in SPondyloArthritis Study. 2015. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02374749	Andere Interventionstherapie
47	Observational Study to Evaluate the Real-Life Effectiveness of Benepali Following Transition From Enbrel. 2017. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03100734	Keine RCT
48	Effects of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Recurrence of Spondyloarthritis Patients After Remission. 2018. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03425812	Andere Interventionstherapie
49	The Effect of Exercise on Disease Activity and Cardiovascular Risk for Patients With Axial SpondyloArthritis. 2015. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02356874	Andere Interventionstherapie
50	Novel Quantitative MRI for Axial Spondyloarthritis. 2018. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03778515	Andere Population
51	Evaluation of the Expression and Functions of the KIR3DL2 Receptor and the Anti-inflammatory Activity of IPH4102 in Blood Samples. 2017. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03322618	Keine RCT
52	Diagnostic Criteria in the Diagnosis of Spinal Spondyloarthropathies in Patients With Chronic Low Back Pain (Study P05320)(COMPLETED). 2008. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00726765	Keine RCT
53	Rheumatism and Dietetic: RHUMADIET Study (Food Practices and Beliefs). 2018. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03770884	Keine RCT
54	Analysis of DNA Methylation in Spondyloarthritis. 2017. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03092583	Keine RCT
55	PROM Collected Via a Smartphone App Versus a Touch Screen Solution Among Patients With Inflammatory Arthritis. 2018. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03486613	Andere Population
56	Chronic Inflammatory Disease, Lifestyle and Treatment Response. 2017. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03173144	Keine RCT
57	Ultrasound Guided Epidural Block in Radiographic Axial SPA. 2019. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04143165	Andere Population
58	Ankylosing Spondylitis and Spondyloarthritis Evaluation Tool Study. 2011. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01302730	Keine RCT

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
59	A Study of Novel Immune Modulating Biomarkers in Patients With Spondyloarthritis With Axial Involvement. 2013. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01969188	Andere Population
60	Safety and Efficacy of Tofacitinib vs Methotrexate in the Treatment of Psoriatic Arthritis. 2018. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03736161	Andere Population
61	Incidence of MRI Sacro-Iliac Joint Anomalies in Young Women. 2016. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02956824	Keine RCT
62	Does Immunogenicity Have an Influence on the Efficacy of Anti-TNF Therapy in Patients With AS: An Inception Cohort Study. 2016. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02687620	Andere Population
63	Chronic Inflammatory Disease, Lifestyle and Risk of Disease. 2018. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03456206	Keine RCT
64	A Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Different Doses of Bimekizumab in Subjects With Active Ankylosing Spondylitis. 2016. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02963506	Andere Population
65	Biologic Treatment Registry Across Canada. 2008. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00741793	Keine RCT
66	Study of Efficacy and Safety of Secukinumab in Patients With Ankylosing Spondylitis. 2016. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02896127	Andere Population
67	Study of the Efficacy and Safety of Secukinumab in Participants With Active Psoriatic Arthritis With Axial Skeleton Involvement. 2016. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02721966	Andere Population
68	Biomarkers in Early-stage Spondyloarthritis. 2019. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04095169	Keine RCT
69	Study to Evaluate the Testicular Safety of Filgotinib in Adult Males With Moderately to Severely Active Inflammatory Bowel Disease. 2017. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03201445	Andere Population
70	Identification of New Biomarkers to Promote Personalized Treatment of Patients With Inflammatory Rheumatic Diseases. 2017. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03214263	Keine RCT
71	Predicting Hospitalized Infection in Patients With Chronic Inflammatory Arthritis Treated With Biological Drugs. 2018. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03496831	Keine RCT
72	Papillomavirus Load in Rheumatic Inflammatory Diseases. 2018. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03713736	Keine RCT
73	Description of Spondylarthritis and Validation of ASAS Criteria in West Indian Patients Seen in Consultation of Rheumatology.. 2018. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03564743	Keine RCT
74	Magnetic Resonance Imaging in High Risk Patients for the Development of Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis (DISH). 2017. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03237455	Andere Population

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
75	Lessening the Impact of Fatigue in Inflammatory Rheumatic Diseases. 2017. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03248518	Andere Interventionstherapie
76	A Study in Pregnant Women With Chronic Inflammatory Diseases Treated With Cimzia (Certolizumab Pegol). 2019. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04163016	Keine RCT
77	Function, Locomotion, Measurement and Inflammation. 2018. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03761212	Andere Population
78	UCB Cimzia Pregnancy Follow-up Study. 2016. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02775656	Keine RCT
79	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Bimekizumab in Subjects With Active Ankylosing Spondylitis. 2019. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03928743	Andere Population
80	Real-world Effectiveness of Ustekinumab in Participants Suffering From Crohn's Disease With Extra-intestinal Manifestations or Immune-mediated Inflammatory Diseases. 2018. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03606499	Andere Population
81	Exploration of TNF-alpha Blockade With Golimumab in the Induction of Clinical Remission in Patients With Early Peripheral Spondyloarthritis (SpA) According to ASAS-criteria. 2011. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01426815	Andere Population
82	A Real-world Study of Imraldi® Use. 2019. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04089514	Keine RCT
83	Multi-country Post-Marketing Observational Study on Maintenance of Effectiveness of Adalimumab (Humira®) in Patients With Ankylosing Spondylitis and Psoriatic Arthritis. 2011. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01474876	Andere Population
84	Strategies to Improve Appropriate Referral to Rheumatologists. 2018. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03454438	Andere Interventionstherapie
85	French Cohort of Undifferentiated Spondyloarthritis. 2012. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01648907	Andere Population
86	Effectiveness of Interdisciplinary Care Compared to Usual Care in Patients With Immune-Mediated Inflammatory Diseases. 2019. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04200690	Andere Interventionstherapie
87	Genetic Susceptibility to Ankylosing Spondylitis (AS) by Functional Genomics Approach. 2015. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02525042	Andere Population
88	A Study to Evaluate the Long Term Safety and Efficacy of Bimekizumab in Subjects With Ankylosing Spondylitis. 2017. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03355573	Andere Population
89	Benepali® PEN Patient Satisfaction Survey. 2017. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03327454	Keine RCT
90	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Ustekinumab in the Treatment of Subjects With Active Nonradiographic Axial Spondyloa.... 2015. Abrufbar	Andere Interventionstherapie

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000289-67	
91	Multicenter, Open-Label Study To Assess The Effects Of Certolizumab Pegol On The Reduction Of Anterior Uveitis Flares In Axial Spondyloarthritis Subjects With A History Of Anterior Uveitis (C-VIEW). 2017. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000343-14	Keine RCT
92	A PHASE 3, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF BIMEKIZUMAB IN SUBJECTS WITH ACTIVE NONRADIOGRAPHIC AXIAL SPONDYLOARTHRITIS. 2019. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003064-13	Andere Interventionstherapie
93	A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, phase III multicenter study of intravenous secukinumab to compare efficacy at 16 weeks with placebo and to assess safety and tolera.... 2020. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001177-90	Andere Interventionstherapie
94	A randomized, open label multicenter trial to investigate the efficacy of a treat-to-target treatment strategy with secukinumab (AIN457) as a first-line biologic compared to a standard-of-care trea.... 2019. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003882-32	Laufende Studie ohne Ergebnisse
95	SKIPPAIN (Speed of onset of SecuKinumab-Induced relief from Pain in Patients with Axial SpoNdyloarthritis) A 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to evaluate the.... 2017. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000401-21	Laufende Studie ohne Ergebnisse
96	A Multiple-Dose, Long-Term Extension Study to Demonstrate the Safety and Efficacy of Tildrakizumab in Subjects with Psoriatic Arthritis and Ankylosing Spondylitis or Non-Radiographic Axial Spondylo.... 2018. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001060-35	Andere Interventionstherapie
97	A Phase-IV, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Golimumab (MK-8259 [SCH 900259]) After Treatment Withdrawal, Compared With Cont.... 2017. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004020-65	Duplikat
98	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2a Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tildrakizumab in Subjects with Active Ankylosing Spondylitis or Non-Radiographic Axial Spondyloa.... 2017. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003936-19	Andere Interventionstherapie
99	Efficacy of golimumab in early axial spondyloarthritis (axSpA) in relation to gut inflammation, an early remission induction study (GO GUT).. 2017. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001728-23	Keine RCT

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
100	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study With an Open Label Extension to Evaluate the Safety and Efficacy of Brodalumab in Subjects With Axial Spondyloarthritis. 2015. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003701-15	Andere Interventionstherapie
101	A Phase 3 Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Program to Evaluate Efficacy and Safety of Upadacitinib in Adult Subjects with Axial Spondyloarthritis. 2020. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003229-12	Andere Interventionstherapie
102	Treating patients with early axial spondyloarthritis to target – a 1 year randomized controlled study taking an intense treatment approach versus routine treatment (STRIKE). 2016. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005398-18	Andere Interventionstherapie
103	A 52 Week Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ixekizumab (LY2439821) in bDMARD Naive Patients with Nonradiographic Axial Spondylo.... 2016. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003938-27	Andere Interventionstherapie
104	A phase 2a proof of concept, randomised, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the safety/tolerability and efficacy of 4 subcutaneous injections of namilumab (150 mg) given over 10 wee.... 2018. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000176-15	Andere Interventionstherapie
105	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 2 Study to Evaluate the Effect of Filgotinib on Semen Parameters in Adult Males with active Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis, Ankylosin.... 2019. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003933-14	Andere Interventionstherapie
106	Dose reduction and discontinuation of biological therapy in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis: Protocol for a 18 months randomised, open label, par.... 2017. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001970-41	Andere Interventionstherapie
107	Infliximab as First Line Therapy in Patients with Early Active Axial Spondyloarthritis Trial. 2009. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000982-51	Andere Interventionstherapie
108	A Multicenter Study of the Efficacy and Safety of the Human Anti-TNF Monoclonal Antibody Adalimumab in Subjects with Axial Spondyloarthritis. 2009. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010643-14	Laufende Studie ohne Ergebnisse
109	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Ustekinumab in the Treatment of Anti-TNFα Refractory Subjects With Active Radiogra.... 2015. Abrufbar unter:	Andere Population

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000288-16	
110	A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study of the Effect of Golimumab Administered Subcutaneously in Subjects with Active Axial Spondyloarthritis (Phase 3b, Protocol No. P0.... 2011. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000311-34	Andere Population
111	Treatment of Axial Spondyloarthritis with reduced doses of NSAIDs: Application of pharmacotherapeutic conditioning in clinical practice.. 2013. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000098-65	Andere Interventionstherapie
112	A Multicenter Open-Label Study of Etanercept Withdrawal and Retreatment in Subjects with Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis who Achieved Adequate 24 Week Response. 2016. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000541-24	Keine RCT
113	Estudio de 12 semanas de duración, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, aleatorizado de etanercept con un AINE de base en el tratamiento de sujetos adultos con espondiloartritis axia.... 2010. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020077-16	Laufende Studie ohne Ergebnisse
114	The efficacy of adalimumab and conventional antirheumatic drugs in alleviating axial and aortic inflammation detected in PET/CT in patients with axial spondyloarthritis. 2015. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000752-20	Keine RCT
115	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Ustekinumab in the Treatment of Anti-TNF alpha Naive Subjects With Active Radiograph.... 2015. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003679-48	Andere Population
116	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled 16 Week Study Followed by Long Term Evaluation of Efficacy and Safety of Ixekizumab (LY2439821) in TNFi-Experienced Patients with Radiogr.... 2016. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003937-84	Andere Population
117	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active and Placebo-Controlled 16 Week Study Followed by Long Term Evaluation of Efficacy and Safety of Ixekizumab (LY2439821) in bDMARD-Naive Patients with 2016. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003932-11	Andere Population
118	Randomised controlled trial of dose reduction and withdrawal strategies of TNF inhibitors in Psoriatic Arthritis and Axial Spondyloarthritis. "Dose REduction Strategy Study of TNF inhibitors in Ps.... 2018. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003432-72	Studiendauer zu kurz

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
119	Protocol IIF-MC-RHBY A Multicenter, Long-Term Extension Study of 104 Weeks, Including a Double-Blind, Placebo-Controlled 40-Week Randomized Withdrawal-Retreatment Period, to Evaluate the Maintenance.... 2017. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002634-69	Andere Population
120	Treat-to-target (T2T) with secukinumab in axial spondyloarthritis. Identification of MRI and biochemical biomarkers for disease activity, treatment response and structural damage progression (the T.... 2018. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004037-93	Keine RCT
121	INDIGO: Comparing pharmacokinetic parameters of golimumab 50 mg and golimumab 100 mg with a prolonged dose interval in patients with a rheumatic disease, a within-subject controlled study'. 2020. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004101-27	Keine RCT
122	A Multicenter, Open-Label Extension Study to Evaluate the Long Term Safety and Efficacy of Bimekizumab in Subjects with Ankylosing Spondylitis. 2017. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001002-15	Andere Population
123	Rotation or Change of Biotherapy After TNF blocker treatment failure for axial Spondyloarthritis: The ROC-SpA study. 2018. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004700-22	Studiendauer zu kurz
124	A MULTICENTER, PHASE 2B, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP, DOSE-RANGING STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF BIMEKIZUMAB IN SUBJECTS WITH ACTIVE ANKYLOSING SPOND.... 2016. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001102-42	Andere Population
125	An Open-labelled, Single-arm, Multicentre Clinical Study to Evaluate the Usability and Safety of the Pre-filled Pen and Pre-filled Syringe of SB5 in Subjects with Rheumatoid Arthritis. 2015. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004887-39	Andere Population
126	Exploration of TNF-alpha Blockade with golimumab in the Induction of Clinical Remission in Patients with Early peripheral SpondyloArthritis (SpA) according to ASAS-criteria ('CRESPA').. 2011. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003678-97	Andere Population
127	Scintigraphic detection of tumor necrosis factor with radioactive labeled TNF α -blocker in patients with active rheumatoid arthritis and active axial and peripheral spondyloarthropathy.. 2012. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017998-37	Keine RCT
128	A PHASE 3, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF BIMEKIZUMAB IN SUBJECTS WITH ACTIVE	Andere Population

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	ANKYLOSING SPONDYLITIS. 2019. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003065-95	
129	A MULTICENTER POSTMARKETING STUDY TO EVALUATE THE PLACENTAL TRANSFER OF CERTOLIZUMAB PEGOL IN PREGNANT WOMEN RECEIVING TREATMENT WITH CIMZIA® (CERTOLIZUMAB PEGOL). 2014. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003812-30	Andere Population
130	Proof-of-concept double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial with nilotinib in spondyloarthritis. 2011. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023185-42	Andere Interventionstherapie
131	A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PARALLEL-GROUP STUDY TO EVALUATE THE SAFETY AND EFFICACY OF SWITCHING FROM INNOVATOR INFLIXIMAB TO BIOSIMILAR INFLIXIMAB COMPARED WITH CONTINUED TREATMENT WITH INNOVAT.... 2014. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002056-40	Andere Interventionstherapie
132	A PHASE 2, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, MULTICENTER, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP STUDY TO INVESTIGATE THE SAFETY, EFFICACY, PHARMACOKINETICS AND PHARMACODYNAMICS OF 12 WEEKS OF TREATMENT WITH 2009. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007510-30	Andere Population
133	A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of apremilast (CC-10004) in the treatment of active ankylosing spondyl.... 2012. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001555-37	Andere Population
134	Study to demonstrate the efficacy, safety and tolerability of an intravenous (i.v.) regimen of secukinumab compared to placebo in subjects with active axSpA. 2019. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001177-90-GR	Andere Interventionstherapie
135	Study to Demonstrate the Efficacy, Safety and Tolerability of an Intravenous Regimen of Secukinumab Compared to Placebo in Subjects With Active axSpA. 2019. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04156620	Andere Interventionstherapie
136	Study in patients with active axial spondyloarthritis to assess efficacy of a treat-to-target treatment strategy with secukinumab compared to a standard-of-care treatment.. 2019. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003882-32-FR	Laufende Studie ohne Ergebnisse
137	A study evaluating the effect of filgotinib on sperm parameters in adult males with active rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis or non-radiographic axial spondyloarthritis.. 2019. Abrufbar unter:	Andere Interventionstherapie

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003933-14-ES	
138	Study of Jitongning Tablet to Treat Spondyloarthritis. 2019. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03932019	Andere Interventionstherapie
139	Study to Evaluate the Effect of Filgotinib on Semen Parameters in Adult Males With Active Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis, Ankylosing Spondylitis, or Non-radiographic Axial Spondyloarthritis. 2019. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03926195	Andere Interventionstherapie
140	A study evaluating the effect of filgotinib on sperm parameters in adult males with active rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis or non-radiographic axial spondyloarthritis.. 2019. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003933-14-BG	Duplikat
141	AScalate: Treat-to-target in Axial Spondyloarthritis. 2019. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03906136	Studiendauer zu kurz
142	A study to evaluate the efficacy and safety of bimekizumab in subjects with active nonradiographic axial spondyloarthritis. 2019. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003064-13-HU	Andere Interventionstherapie
143	A study to evaluate the efficacy and safety of bimekizumab in subjects with active nonradiographic axial spondyloarthritis. 2019. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003064-13-BG	Duplikat
144	A study evaluating the effect of filgotinib on sperm parameters in adult males with active rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis or non-radiographic axial spondyloarthritis.. 2019. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003933-14-EE	Duplikat
145	A study to evaluate the efficacy and safety of bimekizumab in subjects with active nonradiographic axial spondyloarthritis. 2019. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003064-13-FR	Duplikat 8
146	A study to evaluate the efficacy and safety of bimekizumab in subjects with active nonradiographic axial spondyloarthritis. 2019. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003064-13-NL	Duplikat
147	A study to evaluate the efficacy and safety of bimekizumab in subjects with active nonradiographic axial spondyloarthritis. 2019. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003064-13-CZ	Duplikat
148	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Bimekizumab in Subjects With Active Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. 2019. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03928704	Andere Interventionstherapie
149	A study evaluating the effect of filgotinib on sperm parameters in adult males with active rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis or non-radiographic axial spondyloarthritis.. 2019. Abrufbar unter:	Duplikat

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003933-14-LV	
150	A study to evaluate the efficacy and safety of bimekizumab in subjects with active nonradiographic axial spondyloarthritis. 2019. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003064-13-DE	Duplikat
151	A study to evaluate the efficacy and safety of bimekizumab in subjects with active nonradiographic axial spondyloarthritis. 2019. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003064-13-GB	Duplikat
152	Study in patients with active axial spondyloarthritis to assess efficacy of a treat-to-target treatment strategy with secukinumab compared to a standard-of-care treatment.. 2019. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003882-32-DE	Duplikat
153	A long-term extension study to investigate the safety and effectiveness of Tildrakizumab in patients with Psoriatic Arthritis and Ankylosing Spondylitis or Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis who have previously completed other studies with Tildrakizumab. 2018. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001060-35-ES	Andere Interventionstherapie
154	Efficacy and Safety of Namilumab for Moderate-to-severe Axial Spondyloarthritis. 2018. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03622658	Andere Interventionstherapie
155	A phase 2a proof of concept, randomised, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the safety/tolerability and efficacy of 4 subcutaneous injections of namilumab (150 mg) given over 10 weeks in subjects with moderate-to-severely active axial spondyloarthritis including those previously exposed to anti-TNF therapy (NAMASTE study). 2018. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000176-15-GB	Andere Interventionstherapie
156	A long-term extension study to investigate the safety and effectiveness of Tildrakizumab in patients with Psoriatic Arthritis and Ankylosing Spondylitis or Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis who have previously completed other studies with Tildrakizumab. 2018. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001060-35-HU	Duplikat
157	A Long Term Study to Demonstrate the Safety and Efficacy of Tildrakizumab in Subjects With Psoriatic Arthritis and Ankylosing Spondylitis or Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis.. 2018. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03552276	Andere Interventionstherapie
158	The very early response predict prognosis in active axial spondyloarthritis patients treated with tumor necrosis factor(TNF)-a blocker. 2017. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OPB-17013924	Keine RCT

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
159	Influence of Therapeutic Education in Patients With Joint Inflammation Treated With a Biological Treatment. 2017. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03360864	Andere Interventionstherapie
160	Dose reduction and withdrawal of biological therapy in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis: Protocol for a 18 months multi-centre trial. 2017. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001970-41-DK	Studiendauer zu kurz
161	Efficacy of Golimumab in Early Axial Spondyloarthritis in Relation to Gut Inflammation. 2017. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03270501	Keine RCT
162	Golimumab (MK-8259 / SCH900259) Treatment Withdrawal in Participants With Non-radiographic Axial Spondyloarthritis (MK-8259-038). 2017. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03253796	Duplikat
163	Impact of AbbVie Care Patient Support Program on Clinical, Health Economic and Patient Reported Outcomes, in Crohn's Disease, Ulcerative Colitis, Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis, Psoriasis and Axial Spondyloarthritis, in the Portuguese National Health Service. 2017. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03223012	Keine RCT
164	Efficacy of golimumab in early axial spondyloarthritis (axSpA) in relation to gut inflammation, an early remission induction study (GO GUT).. 2017. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001728-23-BE	Keine RCT
165	Evaluate the Efficacy and Safety of Golimumab in Subjects With Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis. 2017. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004020-65-ES	Duplikat
166	Evaluate the Efficacy and Safety of Golimumab in Subjects With Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis. 2017. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004020-65-NL	Duplikat
167	Evaluate the Efficacy and Safety of Golimumab in Subjects With Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis. 2017. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004020-65-PL	Duplikat
168	Evaluate the Efficacy and Safety of Golimumab in Subjects With Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis. 2017. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004020-65-CZ	Duplikat
169	A Phase 2a Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tildrakizumab in Patients with Active Ankylosing Spondylitis or Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis. 2017. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003936-19-ES	Andere Interventionstherapie

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
170	A Phase 2a Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tildrakizumab in Patients with Active Ankylosing Spondylitis or Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis. 2017. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003936-19-HU	Duplikat
171	Efficacy and Safety Study of SUNPG1622. 2016. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02980705	Andere Interventionstherapie
172	A Study Treating Participants With Early Axial Spondyloarthritis (axSpA) Taking an Intense Treatment Approach Versus Routine Treatment. 2016. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02897115	Andere Interventionstherapie
173	A 52-Week Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ixekizumab (LY2439821) in bDMARD Naive Patients with Nonradiographic Axial Spondyloarthritis (IIF-MC-RHBX). 2016. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163346	Andere Interventionstherapie
174	Study of Efficacy and Safety of Secukinumab in Patients With Non-radiographic Axial Spondyloarthritis. 2016. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163285	Duplikat
175	A Study of Ixekizumab (LY2439821) in Participants With Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. 2016. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02757352	Andere Interventionstherapie
176	A 52 Week Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ixekizumab (LY2439821) in bDMARD Naive Patients with Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. 2016. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003938-27-PL	Andere Interventionstherapie
177	An Efficacy and Safety Study of Ustekinumab in Participants With Active Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. 2016. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-2pk58p	Andere Interventionstherapie
178	Treating patients with early axial spondyloarthritis to target – a 1 year randomized controlled study taking an intense treatment approach versus routine treatment (STRIKE). 2016. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005398-18-DE	Duplikat
179	Add-on Therapy for Axial Spondyloarthritis. 2016. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02744014	Andere Interventionstherapie
180	A 52 Week Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ixekizumab (LY2439821) in bDMARD Naive Patients with Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. 2016. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003938-27-FI	Duplikat
181	A 52 Week Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ixekizumab (LY2439821) in bDMARD Naive Patients with Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. 2016. Abrufbar	Duplikat

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003938-27-AT	
182	A 52 Week Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ixekizumab (LY2439821) in bDMARD Naive Patients with Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. 2016. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003938-27-DE	Duplikat
183	A 52 Week Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ixekizumab (LY2439821) in bDMARD Naive Patients with Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. 2016. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003938-27-NL	Duplikat
184	A 52 Week Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ixekizumab (LY2439821) in bDMARD Naive Patients with Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. 2016. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003938-27-CZ	Duplikat
185	Study of efficacy and safety of secukinumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis. 2016. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001106-33-FR	Duplikat
186	Study of efficacy and safety of secukinumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis. 2016. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001106-33-ES	Duplikat
187	Study of efficacy and safety of secukinumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis. 2016. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001106-33-AT	Duplikat
188	Study of efficacy and safety of secukinumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis. 2016. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001106-33-HU	Duplikat
189	Study of efficacy and safety of secukinumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis. 2016. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001106-33-BE	Duplikat
190	Study of efficacy and safety of secukinumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis. 2016. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001106-33-GB	Duplikat
191	Study of efficacy and safety of secukinumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis. 2016. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001106-33-DE	Duplikat

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
192	Study of efficacy and safety of secukinumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis. 2016. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001106-33-NL	Duplikat
193	Study of efficacy and safety of secukinumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis. 2016. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001106-33-CZ	Duplikat
194	Study of efficacy and safety of secukinumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis. 2016. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001106-33-BG	Duplikat
195	Study of efficacy and safety of secukinumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis. 2016. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001106-33-PT	Duplikat
196	Study of efficacy and safety of secukinumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis. 2016. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001106-33-SE	Duplikat
197	Study of efficacy and safety of secukinumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis. 2016. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001106-33-NO	Duplikat
198	Multicenter study evaluating certolizumab pegol compared to placebo in subjects with axSpA without x-ray evidence of AS. 2015. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001894-41-CZ	Duplikat
199	Multicenter study evaluating certolizumab pegol compared to placebo in subjects with axSpA without X-ray evidence of AS. 2015. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001894-41-HU	Duplikat
200	Multicenter Study Evaluating Certolizumab Pegol Compared to Placebo in Subjects With axSpA Without X-ray Evidence of AS. 2015. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02552212	Duplikat
201	Multicenter study evaluating certolizumab pegol compared to placebo in subjects with axSpA without x-ray evidence of AS. 2015. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001894-41-BG	Duplikat
202	Etanercept Withdrawal And Retreatment Study In Subjects With Nr-ax SpA. 2015. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02509026	Keine RCT
203	A Multicenter Open-Label Study of Etanercept Withdrawal and Retreatment in Subjects with Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis who Achieved Adequate 24 Week Response. 2015. Abrufbar unter:	Duplikat

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000541-24-NL	
204	A Multicenter Open-Label Study of Etanercept Withdrawal and Retreatment in Subjects with Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis who Achieved Adequate 24 Week Response. 2015. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000541-24-DE	Duplikat
205	A Multicenter Open-Label Study of Etanercept Withdrawal and Retreatment in Subjects with Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis who Achieved Adequate 24 Week Response. 2015. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000541-24-FI	Duplikat
206	A Multicenter Open-Label Study of Etanercept Withdrawal and Retreatment in Subjects with Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis who Achieved Adequate 24 Week Response. 2015. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000541-24-ES	Duplikat
207	A Multicenter Open-Label Study of Etanercept Withdrawal and Retreatment in Subjects with Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis who Achieved Adequate 24 Week Response. 2015. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000541-24-HU	Duplikat
208	A Multicenter Open-Label Study of Etanercept Withdrawal and Retreatment in Subjects with Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis who Achieved Adequate 24 Week Response. 2015. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000541-24-CZ	Duplikat
209	A Multicenter Open-Label Study of Etanercept Withdrawal and Retreatment in Subjects with Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis who Achieved Adequate 24 Week Response. 2015. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000541-24-SE	Duplikat
210	A Multicenter Open-Label Study of Etanercept Withdrawal and Retreatment in Subjects with Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis who Achieved Adequate 24 Week Response. 2015. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000541-24-BE	Duplikat
211	A Multicenter Open-Label Study of Etanercept Withdrawal and Retreatment in Subjects with Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis who Achieved Adequate 24 Week Response. 2015. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000541-24-PL	Duplikat
212	A randomized, double-blind, multi-center, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of methotrexate in Chinese patients with active non-radiographic axial spondyloarthritis(SpA)/ankylosing spondylitis.. 2015. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IPR-15006753	Andere Interventionstherapie

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
213	Assessment of Whole Body Cryotherapy in Treatment of Active Axial Spondylarthritis. 2015. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02473315	Andere Interventionstherapie
214	TWO-PART MULTICENTER STUDY TO EVALUATE MAINTENANCE OF REMISSION OF AXSPA WITH CERTOLIZUMAB PEGOL COMPARED TO PLACEBO. 2015. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000339-34-HU	Duplikat
215	TWO-PART MULTICENTER STUDY TO EVALUATE MAINTENANCE OF REMISSION OF AXSPA WITH CERTOLIZUMAB PEGOL COMPARED TO PLACEBO. 2015. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000339-34-RO	Duplikat 8
216	TWO-PART MULTICENTER STUDY TO EVALUATE MAINTENANCE OF REMISSION OF AXSPA WITH CERTOLIZUMAB PEGOL COMPARED TO PLACEBO. 2015. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000339-34-NL	Duplikat
217	TWO-PART MULTICENTER STUDY TO EVALUATE MAINTENANCE OF REMISSION OF AXSPA WITH CERTOLIZUMAB PEGOL COMPARED TO PLACEBO. 2015. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000339-34-GB	Duplikat
218	TWO-PART MULTICENTER STUDY TO EVALUATE MAINTENANCE OF REMISSION OF AXSPA WITH CERTOLIZUMAB PEGOL COMPARED TO PLACEBO. 2015. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000339-34-PL	Duplikat
219	TWO-PART MULTICENTER STUDY TO EVALUATE MAINTENANCE OF REMISSION OF AXSPA WITH CERTOLIZUMAB PEGOL COMPARED TO PLACEBO. 2015. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000339-34-FR	Duplikat
220	TWO-PART MULTICENTER STUDY TO EVALUATE MAINTENANCE OF REMISSION OF AXSPA WITH CERTOLIZUMAB PEGOL COMPARED TO PLACEBO. 2015. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000339-34-ES	Duplikat
221	TWO-PART MULTICENTER STUDY TO EVALUATE MAINTENANCE OF REMISSION OF AXSPA WITH CERTOLIZUMAB PEGOL COMPARED TO PLACEBO. 2015. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000339-34-BE	Duplikat
222	TWO-PART MULTICENTER STUDY TO EVALUATE MAINTENANCE OF REMISSION OF AXSPA WITH CERTOLIZUMAB PEGOL COMPARED TO PLACEBO. 2015. Abrufbar unter:	Duplikat

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000339-34-BG	
223	TWO-PART MULTICENTER STUDY TO EVALUATE MAINTENANCE OF REMISSION OF AXSPA WITH CERTOLIZUMAB PEGOL COMPARED TO PLACEBO. 2015. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000339-34-CZ	Duplikat
224	TWO-PART MULTICENTER STUDY TO EVALUATE MAINTENANCE OF REMISSION OF AXSPA WITH CERTOLIZUMAB PEGOL COMPARED TO PLACEBO. 2015. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000339-34-DE	Duplikat
225	An Efficacy and Safety Study of Ustekinumab in Participants With Active Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. 2015. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02407223	Andere Interventionstherapie
226	An Efficacy and Safety Study of Ustekinumab in Participants With Active Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. 2015. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000289-67-HU	Duplikat
227	An Efficacy and Safety Study of Ustekinumab in Participants With Active Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. 2015. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000289-67-BE	Duplikat
228	An Efficacy and Safety Study of Ustekinumab in Participants With Active Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. 2015. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000289-67-DE	Duplikat
229	An Efficacy and Safety Study of Ustekinumab in Participants With Active Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. 2015. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000289-67-CZ	Duplikat
230	To Investigate Genetic Factors Associated With the Response to Anti-TNF Therapy in Patients With Early AS. 2014. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02311842	Keine RCT
231	The clinical intervention study of Tai chi on early Ankylosing Spondylitis. 2014. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TQR-14004860	Andere Interventionstherapie
232	A Multicenter, Postmarketing Study Evaluating the Concentration of Cimzia® in Mature Breast Milk of Lactating Mothers. 2014. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02154425	Andere Population
233	A Multicenter, Postmarketing Study Evaluating the Transfer of Cimzia From the Mother to the Infant Via the Placenta. 2013. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02019602	Andere Population
234	A multicentre study to measure the transfer of Cimzia from women to infants via the placenta. 2014. Abrufbar unter:	Duplikat

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003812-30-NL	
235	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Study Comparing the Efficacy and Safety of Continuing Versus Withdrawing Adalimumab Therapy in Maintaining Remission in Subjects with Non Radiographic Axial Spondyloarthritis. 2013. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000646-35-ES	Duplikat
236	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Study Comparing the Efficacy and Safety of Continuing Versus Withdrawing Adalimumab Therapy in Maintaining Remission in Subjects with Non Radiographic Axial Spondyloarthritis. 2013. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000646-35-DK	Duplikat
237	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Study Comparing the Efficacy and Safety of Continuing Versus Withdrawing Adalimumab Therapy in Maintaining Remission in Subjects with Non Radiographic Axial Spondyloarthritis. 2013. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000646-35-PL	Duplikat
238	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Study Comparing the Efficacy and Safety of Continuing Versus Withdrawing Adalimumab Therapy in Maintaining Remission in Subjects with Non Radiographic Axial Spondyloarthritis. 2013. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000646-35-FI	Duplikat
239	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Study Comparing the Efficacy and Safety of Continuing Versus Withdrawing Adalimumab Therapy in Maintaining Remission in Subjects with Non Radiographic Axial Spondyloarthritis. 2013. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000646-35-BE	Duplikat
240	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Study Comparing the Efficacy and Safety of Continuing Versus Withdrawing Adalimumab Therapy in Maintaining Remission in Subjects with Non Radiographic Axial Spondyloarthritis. 2013. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000646-35-CZ	Duplikat
241	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Study Comparing the Efficacy and Safety of Continuing Versus Withdrawing Adalimumab Therapy in Maintaining Remission in Subjects with Non Radiographic Axial Spondyloarthritis. 2013. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000646-35-IE	Duplikat
242	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Study Comparing the Efficacy and Safety of Continuing Versus Withdrawing Adalimumab Therapy in Maintaining Remission in Subjects with Non Radiographic Axial Spondyloarthritis. 2013. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000646-35-SE	Duplikat

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
243	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Study Comparing the Efficacy and Safety of Continuing Versus Withdrawing Adalimumab Therapy in Maintaining Remission in Subjects with Non Radiographic Axial Spondyloarthritis. 2013. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000646-35-GB	Duplikat
244	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Study Comparing the Efficacy and Safety of Continuing Versus Withdrawing Adalimumab Therapy in Maintaining Remission in Subjects with Non Radiographic Axial Spondyloarthritis. 2013. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000646-35-SK	Duplikat
245	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Study Comparing the Efficacy and Safety of Continuing Versus Withdrawing Adalimumab Therapy in Maintaining Remission in Subjects with Non Radiographic Axial Spondyloarthritis. 2013. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000646-35-NL	Duplikat
246	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Study Comparing the Efficacy and Safety of Continuing Versus Withdrawing Adalimumab Therapy in Maintaining Remission in Subjects with Non Radiographic Axial Spondyloarthritis. 2013. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000646-35-DE	Duplikat
247	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Study Comparing the Efficacy and Safety of Continuing Versus Withdrawing Adalimumab Therapy in Maintaining Remission in Subjects with Non Radiographic Axial Spondyloarthritis. 2013. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000646-35-NO	Duplikat
248	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Study Comparing the Efficacy and Safety of Continuing Versus Withdrawing Adalimumab Therapy in Maintaining Remission in Subjects with Non Radiographic Axial Spondyloarthritis. 2013. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000646-35-IT	Duplikat
249	Alendronate for the prevention of osteoporosis in ankylosing spondylitis. 2013. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201212206975N3	Andere Population
250	Study Comparing Etanercept (ETN) Against a Placebo for Etanercept on a Background Nonsteroidal Anti Inflammatory Drug (NSAIDs) in the Treatment of Early Spondyloarthritis (SpA) Patients Who do Not Have X-ray Structural Changes. 2012. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/11/003121	Laufende Studie ohne Ergebnisse
251	Scintigraphic Detection of the Biodistribution of Tumor Necrosis Factor With a Radiolabeled Anti-TNFα in Patients With Active Rheumatoid Arthritis and Active Axial and Peripheral Spondyloarthritis. 2012. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01590966	Keine RCT

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
252	Scintigraphic detection of tumor necrosis factor with radioactive labeled TNFa-blocker in patients with active rheumatoid arthritis and active axial and peripheral spondyloarthropathy.. 2012. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-017998-37-BE	Duplikat
253	GO-AHEAD. 2011. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000311-34-DE	Laufende Studie ohne Ergebnisse
254	GO-AHEAD. 2011. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000311-34-GB	Duplikat
255	GO-AHEAD. 2011. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000311-34-FI	Duplikat
256	GO-AHEAD. 2011. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000311-34-ES	Duplikat
257	GO-AHEAD. 2011. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000311-34-GR	Duplikat
258	GO-AHEAD. 2011. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000311-34-IT	Duplikat
259	Effect of Golimumab in Participants With Active Axial Spondyloarthritis (P07642, MK-8259-006). 2011. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01453725	Laufende Studie ohne Ergebnisse
260	German Spondyloarthritis Inception Cohort. 2011. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01277419	Keine RCT
261	Proof-of-concept double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial with nilotinib in spondyloarthritis - NA. 2010. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023185-42-NL	Andere Interventionstherapie
262	Estudio de 12 semanas de duración, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, aleatorizado de etanercept con un AINE de base en el tratamiento de sujetos adultos con espondiloartritis axial sin signos radiográficos con una extensión abierta de 92 semanas. A MULTICENTRE, 12 WEEK DOUBLE BLIND PLACEBO CONTROLLED RANDOMIZED STUDY OF ETANERCEPT ON A BACKGROUND NSAID IN THE TREATMENT OF ADULT SUBJECTS WITH NON RADIOGRAPHIC AXIAL SPONDYLOARTHRITIS WITH A 92 WEEK OPEN LABEL EXTENSION. 2010. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020077-16-ES	Duplikat
263	A MULTICENTRE, 12 WEEK DOUBLE BLIND PLACEBO CONTROLLED RANDOMIZED STUDY OF ETANERCEPT ON A BACKGROUND NSAID IN THE TREATMENT OF ADULT SUBJECTS WITH NON RADIOGRAPHIC AXIAL SPONDYLOARTHRITIS WITH A 92 WEEK OPEN LABEL EXTENSION. 2011. Abrufbar unter:	Duplikat

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020077-16-DK	
264	Investigation of Early Structural Changes in Patients with Anklosing Spondyloarthritis. 2011. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020077-16-FI	Andere Population
265	Investigation of Early Structural Changes in Patients with Anklosing Spondyloarthritis. 2010. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020077-16-DE	Duplikat
266	Investigation of Early Structural Changes in Patients with Anklosing Spondyloarthritis. 2010. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020077-16-HU	Duplikat
267	Investigation of Early Structural Changes in Patients with Anklosing Spondyloarthritis. 2011. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020077-16-NL	Duplikat
268	Investigation of Early Structural Changes in Patients with Anklosing Spondyloarthritis. 2011. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020077-16-BE	Duplikat
269	Investigation of Early Structural Changes in Patients with Anklosing Spondyloarthritis. 2012. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020077-16-CZ	Duplikat
270	Study Comparing Etanercept (ETN) Against a Placebo for Etanercept on a Background Nonsteroidal Anti Inflammatory Drug (NSAIDs) in the Treatment of Early Spondyloarthritis (SpA) Patients Who do Not Have X-ray Structural Changes. 2010. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01258738	Duplikat
271	Investigation of Early Structural Changes in Patients with Anklosing Spondyloarthritis. 2011. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020077-16-GB	Duplikat
272	PHASE 3, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY TO EVALUATE EFFICACY AND SAFETY OF CERTOLIZUMAB PEGOL IN SUBJECTS WITH ACTIVE AXIAL SPONDYLOARTHRITIS (AXIAL SPA). 2010. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-011719-19-FR	Duplikat
273	PHASE 3, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY TO EVALUATE EFFICACY AND SAFETY OF CERTOLIZUMAB PEGOL IN SUBJECTS WITH ACTIVE AXIAL SPONDYLOARTHRITIS (AXIAL SPA). 2010. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-011719-19-CZ	Duplikat

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
274	NA. 2010. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-011719-19-BE	Duplikat
275	N/A. 2010. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-011719-19-HU	Duplikat
276	N/A. 2010. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-011719-19-DE	Duplikat
277	PHASE 3, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY TO EVALUATE EFFICACY AND SAFETY OF CERTOLIZUMAB PEGOL IN SUBJECTS WITH ACTIVE AXIAL SPONDYLOARTHRITIS (AXIAL SPA) - ND. 2010. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-011719-19-IT	Duplikat
278	PHASE 3, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY TO EVALUATE EFFICACY AND SAFETY OF CERTOLIZUMAB PEGOL IN SUBJECTS WITH ACTIVE AXIAL SPONDYLOARTHRITIS (AXIAL SPA). 2010. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-011719-19-NL	Duplikat
279	PHASE 3, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY TO EVALUATE EFFICACY AND SAFETY OF CERTOLIZUMAB PEGOL IN SUBJECTS WITH ACTIVE AXIAL SPONDYLOARTHRITIS (AXIAL SPA). 2010. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-011719-19-GB	Duplikat
280	A 24 Week Open Label Study of the Utility of Adalimumab in Active Axial Forms of Psoriatic Arthritis. 2009. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00963313	Andere Population
281	Efficacy and Safety of Kunxian Capsule in Treatment Patients With Early Ankylosing Spondylitis. 2009. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00953979	Andere Interventionstherapie
282	Efficacy and Safety Study of Infliximab (Remicade) to Treat Early Ankylosing Spondylitis. 2009. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00936143	Andere Interventionstherapie
283	A Multicenter Study of the Efficacy and Safety of the Human Anti-TNF Monoclonal Antibody Adalimumab in Subjects with Axial Spondyloarthritis. 2009. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-010643-14-FR	Laufende Studie ohne Ergebnisse
284	A Multicenter Study of the Efficacy and Safety of the Human Anti-TNF Monoclonal Antibody Adalimumab in Subjects with Axial Spondyloarthritis. 2009. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-010643-14-GB	Duplikat

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
285	A Multicenter Study of the Efficacy and Safety of the Human Anti-TNF Monoclonal Antibody Adalimumab in Subjects with Axial Spondyloarthritis. 2009. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-010643-14-NL	Duplikat
286	A Multicenter Study of the Efficacy and Safety of the Human Anti-TNF Monoclonal Antibody Adalimumab in Subjects with Axial Spondyloarthritis. 2009. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-010643-14-DE	Duplikat
287	A Multicenter Study of the Efficacy and Safety of the Human Anti-TNF Monoclonal Antibody Adalimumab in Subjects with Axial Spondyloarthritis. 2009. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-010643-14-CZ	Duplikat
288	A Multicenter Study of the Efficacy and Safety of the Human Anti-TNF Monoclonal Antibody Adalimumab in Subjects with Axial Spondyloarthritis. Estudio Multicéntrico de la Eficacia y la Seguridad del anticuerpo monoclonal Humano Anti ?TNF Adalimumab en sujetos con Espondiloartritis Axial.. 2009. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-010643-14-ES	Duplikat
289	A Multicenter Study of the Efficacy and Safety of the Human Anti-TNF Monoclonal Antibody Adalimumab in Subjects with Axial Spondyloarthritis. 2009. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-010643-14-BE	Duplikat
290	Study of Adalimumab in Patients With Axial Spondyloarthritis. 2009. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00939003	Laufende Studie ohne Ergebnisse
291	Clinical Study of Tripterygium Capsule to Treat Early Ankylosing Spondylitis. 2009. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00889694	Andere Interventionstherapie
292	Infliximab for Treatment of Axial Spondyloarthritis (P05336 AM1). 2009. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00844805	Andere Interventionstherapie
293	. 2009. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000982-51-DK	Andere Interventionstherapie
294	. 2009. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000982-51-AT	Duplikat
295	. 2009. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000982-51-DE	Duplikat

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
296	. 2009. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000982-51-HU	Duplikat
297	Infliximab as First Line Therapy in Patients with Early Active Axial Spondyloarthritis Trial - INFAST. 2009. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000982-51-BE	Duplikat
298	Infliximab as First Line Therapy in Patients with Early Active Axial Spondyloarthritis Trial - INFAST. 2009. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000982-51-FR	Duplikat
299	Diagnostic accuracy of recently proposed criteria for inflammatory back pain (IBP) in suspected ankylosing spondylitis (AS) and early axial spondyloarthritis (axial SpA). 2008. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN66488490	Keine RCT
300	Assessment of SpondyloArthritis Society (ASAS) Classification and Diagnostic Criteria for Early Axial Spondyloarthritis (SpA). 2006. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00328068	Keine RCT
301	D2E7-Early AS. 2005. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00235105	Laufende Studie ohne Ergebnisse
302	Efficacy of Non-invasive Vagus Nerve Stimulation for Treatment of Axial Spondyloarthritis Resistant to Biotherapies. 2020. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04286373	Andere Interventionstherapie
303	Exercise Therapy in Patients With Axial Spondyloarthritis. 2020. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04368494	Andere Interventionstherapie
304	Efficacy of Myofascial Release in Patients With Axial Spondyloarthritis.. 2020. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04424589	Andere Population
305	A Study of Ixekizumab (LY2439821) in Chinese Participants With Radiographic Axial Spondyloarthritis. 2020. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04285229	Andere Population
306	Impact of a Gluten-free Diet on Quality of Life in Patients With Axial Spondyloarthritis.. 2020. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04274374	Andere Population
307	Ultrasound Guided Epidural Block in Axial SPA. 2019. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04143165	Andere Interventionstherapie
308	Prevalence and Seroconversion of COVID-19 in Autoimmune Diseases in Europe. 2020. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04397237	Keine RCT
309	A Clinical Study to Evaluate the Efficacy of Biologics in SpA. 2020. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04399382	Keine RCT
310	Safety and Efficacy Study of Prefilled Liquid Etanercept(Yisaipu) for Active Ankylosing Spondylitis. 2020. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04345458	Andere Population
311	COVID-19 Infection in Vulnerable Patients With Inflammatory Rheumatic Diseases. 2020. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04335747	Keine RCT

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
312	Effect of a Low Starch Diet in Patients With Ankylosing Spondylitis. 2020. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04386538	Andere Population
313	A Multicenter, Open-Label Extension Study to Assess the Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of Bimekizumab in the Treatment of Study Participants With Active Axial Spondyloarthritis, Ankylo.... 2020. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004163-47	Andere Interventionstherapie
314	Evaluation of upadacitinib in adult subjects with axial spondyloarthritis. 2019. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003229-12	Andere Interventionstherapie
315	A study to evaluate the long-term safety, tolerability and efficacy of bimekizumab in subjects with active axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis. 2020. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004163-47	Andere Interventionstherapie
316	A study on the effect of exercise therapy on the cervical spine after cervical laminoplasty on the reduction of axial pain. 2020. Abrufbar unter: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000046445	Andere Population
317	A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Upadacitinib in Adult Participants With Axial Spondyloarthritis. 2019. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04169373	Andere Interventionstherapie
318	Study to demonstrate the efficacy, safety and tolerability of an intravenous (i.v.) regimen of secukinumab compared to placebo in subjects with active axSpA. 2020. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001177-90	Andere Interventionstherapie
319	A study to evaluate the long-term safety, tolerability and efficacy of bimekizumab in subjects with active axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis. 2020. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004163-47	Andere Interventionstherapie
320	A 48-week study of etanercept (enbrel ®) vs. sulfasalazine followed by an open-label extension with etanercept up to week 540 in early axial spondyloarthritis (ESTHER). 2006. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-002320-34-DE	Duplikat

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 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-34 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 4-34 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-34 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	
14b	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.

Es wurde keine relevante Studie identifiziert.

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. Quellspezifische 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 4-35 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: Es wurde keine relevante Studie identifiziert.

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Nicht zutreffend. Es wurde keine relevante Studie identifiziert.	

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:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber☐ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:_____
_____**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**☐ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:_____
_____**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☐ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:_____
_____**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☐ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:_____
_____**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☐ **ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ **ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.
- Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.
- Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.
- Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- Subgruppen
- Zeitpunkte/-räume
- Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)
- Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)
- Cut-off-points bei Dichotomisierung
- statistischer Verfahren

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).
- Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.

Zulässige Gründe sind:

- erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung
- Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe
- geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben
- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.
- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

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

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - 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:
