Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

PedPR Melatonin (Slenyto®)

InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH

Modul 4 A

Zur Behandlung von Schlafstörungen bei Kindern und Jugendlichen mit Autismus-Spektrum-Störung und / oder Smith-Magenis-Syndrom, wenn Schlafhygienemaßnahmen unzureichend waren

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 11.01.2019

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **4**
Zusätzliches Tabellenverzeichnis **9**
Abbildungsverzeichnis **10**
4 Modul 4 – allgemeine Informationen **14**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 15
4.2 Methodik 28
4.2.1 Fragestellung 28
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 29
4.2.3 Informationsbeschaffung 31
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 31
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 31
4.2.3.3 Suche in Studienregistern 32
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien 33
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 34
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 35
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 35
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 36
4.2.5.3 Meta-Analysen 53
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 54
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 55
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 57
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 59
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 59
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 59
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 59
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 60
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern 62
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 63
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 64
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 64
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 71
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 72
4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT 72
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT 156
4.3.1.3.2.1 Interaktionstests der Subgruppenanalysen 157
4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalyse für den Endpunkt TST 195
4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalyse für den Endpunkt Schlaflatenz 196
4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalyse für den Endpunkt CSDI 197

4.3.1.3.2.5 Subgruppenanalyse für den Endpunkt CGAS ... 199
4.3.1.3.2.6 Subgruppenanalyse für den Endpunkt SDQ ... 201
4.3.1.3.2.7 Subgruppenanalyse für den Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit ... 206
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 206
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 209
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 209
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 209
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 210
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 210
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 210
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 213
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 213
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 213
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 214
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 214
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 214
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 216
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 216
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 216
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 217
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 217
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 217
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 218
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen ... 218
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 218
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 218
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 219
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 225
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 226
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 226
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 226
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 226
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 227
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien ... 228
4.7 Referenzliste ... 228
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 234
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern ... 241
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) ... 244

Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)..... 247
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 380
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 398

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 60
Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 60
Tabelle 4-3: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 63
Tabelle 4-4: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 64
Tabelle 4-5: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 65
Tabelle 4-6: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 66
Tabelle 4-7: Charakterisierung der Studienpopulationen NEU_CH_7911 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 67
Tabelle 4-8: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 71
Tabelle 4-9: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 72
Tabelle 4-10: Operationalisierung des Endpunkts TST - RCT 74
Tabelle 4-11: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die TST - RCT 75
Tabelle 4-12: Rücklaufquoten der TST (erfasst durch das Schlaftagebuch) - RCT 76
Tabelle 4-13: Responderanalyse für den Anteil der Patienten mit einem Anstieg der TST um ≥ 45 Minuten nach drei und 13 Wochen Doppelblindphase (mit der Imputationsmethode: Darstellung der Missings als Non-Responder) - RCT 77
Tabelle 4-14: Responderanalyse für den Anteil der Patienten mit einem Anstieg der TST um ≥ 60 Minuten nach drei und 13 Wochen Doppelblindphase (mit der Imputationsmethode: Darstellung der Missings als Non-Responder) - RCT 78
Tabelle 4-15: Mittlere Veränderung der TST ab der Baseline-Untersuchung nach 13 Wochen Doppelblindphase - RCT 79
Tabelle 4-16: Deskriptive Darstellung der mittleren Veränderung der TST ab der Baseline-Untersuchung nach Woche 28, 41 und 54 (Open-Label-Phase) - RCT 80
Tabelle 4-17: Operationalisierung des Endpunkts Schlaflatenz - RCT 82
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Schlaflatenz - RCT 83
Tabelle 4-19: Rücklaufquoten der Schlaflatenz (erfasst durch das Schlaftagebuch) - RCT 84
Tabelle 4-20: Responderanalyse für den Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Schlaflatenz um ≥ 15 Minuten nach drei und 13 Wochen Doppelblindphase (mit der Imputationsmethode: Darstellung der Missings als Non-Responder) 85

Tabelle 4-21: Responderanalyse für den Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Schlaflatenz um ≥ 30 Minuten nach drei und 13 Wochen Doppelblindphase (mit der Imputationsmethode: Darstellung der ... 86

Tabelle 4-22: Mittlere Veränderung der Schlaflatenz ab der Baseline-Untersuchung nach 13 Wochen Doppelblindphase - RCT ... 87

Tabelle 4-23: Deskriptive Darstellung der mittleren Veränderung der Schlaflatenz ab der Baseline-Untersuchung nach Woche 28, 41 und 54 (Open-Label-Phase) - RCT ... 88

Tabelle 4-24: Operationalisierung des Endpunkts - RCT ... 90

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den CSDI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 91

Tabelle 4-26: Rücklaufquoten des CSDI - RCT ... 92

Tabelle 4-27: Mittlere Veränderung des CSDI ab der Baseline-Untersuchung nach 13 Wochen Doppelblindphase (MMRM) - RCT ... 93

Tabelle 4-28: Mittlere Veränderung des CSDI ab der Baseline-Untersuchung nach 13 Wochen Doppelblindphase (MI und ANCOVA) - RCT ... 94

Tabelle 4-29: Deskriptive Darstellung der mittleren Veränderung des CSDI ab der Baseline-Untersuchung nach Woche 28, 41, 54, 106 und 108 (Open-Label-Phase) - RCT ... 95

Tabelle 4-30: Operationalisierung des Endpunkts CGAS - RCT ... 97

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die CGAS - RCT ... 98

Tabelle 4-32: Rücklaufquoten der CGAS - RCT ... 99

Tabelle 4-33: Responderanalyse für den Anteil der Patienten mit einer Überschreitung des Schwellenwertes von ≥ 71 Punkten in der CGAS nach drei und 13 Wochen Doppelblindphase (mit der Imputationsmethode: Darstellung der Missings als Non-Responder) - RCT ... 100

Tabelle 4-34: Responderanalyse für den Anteil der Patienten mit einer Überschreitung des Schwellenwertes von ≥ 71 Punkten in der CGAS nach drei und 13 Wochen Doppelblindphase (mit den beobachteten Fällen ohne Imputation) - RCT ... 101

Tabelle 4-35: Mittlere Veränderung der CGAS ab der Baseline-Untersuchung nach 13 Wochen Doppelblindphase - RCT ... 102

Tabelle 4-36: Deskriptive Darstellung der mittleren Veränderung der CGAS ab der Baseline-Untersuchung nach Woche 28 (Open-Label-Phase) - RCT ... 103

Tabelle 4-37: Operationalisierung des Endpunkts SDQ - RCT ... 104

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den SDQ - RCT ... 105

Tabelle 4-39: Rücklaufquoten des SDQ - RCT ... 106

Tabelle 4-40: Responderanalysen für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 0,5 Standardabweichungen des jeweiligen SDQ-Baseline-Wertes nach drei und 13 Wochen Doppelblindphase (mit der Imputationsmethode: Darstellung der Missings als Non-Responder) - RCT ... 107

Tabelle 4-41: Responderanalysen für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 0,5 Standardabweichungen des jeweiligen SDQ-Baseline-Wertes nach drei und 13 Wochen Doppelblindphase (mit den beobachteten Fällen ohne Imputation) - RCT ... 110

Tabelle 4-42: Mittlere Veränderung des SDQ ab der Baseline-Untersuchung nach 13 Wochen Doppelblindphase - RCT 113
Tabelle 4-43: Deskriptive Darstellung der mittleren Veränderung des SDQ ab der Baseline-Untersuchung nach Woche 28 (Open-Label- Phase) - RCT 115
Tabelle 4-44: Operationalisierung des Endpunkts ESS - RCT 117
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt ESS - RCT 118
Tabelle 4-46: Rücklaufquoten der ESS - RCT 119
Tabelle 4-47: Mittlere Veränderung der ESS ab der Baseline-Untersuchung nach 13 Wochen Doppelblindphase - RCT 120
Tabelle 4-48: Deskriptive Darstellung der mittleren Veränderung der ESS ab der Baseline-Untersuchung nach Woche 28, 41, 54, 106 und 108 (Open-Label-Phase) - RCT .. 121
Tabelle 4-49: Operationalisierung des Endpunkts PSQI - RCT 123
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den PSQI - RCT 124
Tabelle 4-51: Rücklaufquoten des PSQI - RCT 125
Tabelle 4-52: Mittlere Veränderung des PSQI ab der Baseline-Untersuchung nach 13 Wochen Doppelblindphase - RCT 126
Tabelle 4-53: Deskriptive Darstellung der mittleren Veränderung des PSQI ab der Baseline-Untersuchung nach Woche 28, 41, 54, 106 und 108 (Open-Label-Phase) - RCT .. 127
Tabelle 4-54: Operationalisierung des Endpunkts WHO-5 - RCT 129
Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den WHO-5 - RCT 130
Tabelle 4-56: Rücklaufquoten des WHO-5 - RCT 131
Tabelle 4-57: Mittlere Veränderung des WHO-5 ab der Baseline-Untersuchung nach 13 Wochen Doppelblindphase - RCT 132
Tabelle 4-58: Deskriptive Darstellung der mittleren Veränderung des WHO-5 ab der Baseline-Untersuchung nach Woche 28, 41, 54, 106 und 108 (Open-Label-Phase) - RCT .. 133
Tabelle 4-59: Operationalisierung des Endpunkts Sicherheit und Verträglichkeit - RCT 135
Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit - RCT 135
Tabelle 4-61: Ergebnisse der Inzidenzraten für alle UE mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach 13 Wochen Doppelblindphase – RCT 137
Tabelle 4-62: Ergebnisse der Inzidenzraten für UE von besonderem Interesse mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach 13 Wochen Doppelblindphase - RCT 138
Tabelle 4-63: Ergebnisse der Time-to-Event Analysen für alle UE nach 13 Wochen Doppelblindphase - RCT 141
Tabelle 4-64: Ergebnisse der Time-to-Event Analysen für die UE von besonderem Interesse mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach 13 Wochen Doppelblindphase - RCT 142
Tabelle 4-65: Deskriptive Darstellung der aufgetretenen UE, SUE, Therapieabbruch wegen UE, sowie der UE, die zum Tod führten in der Open-Label-Phase (Visite 5 (Woche 28) bis zum Ende der Studie (Woche 108)) 153

Tabelle 4-66: Deskriptive Darstellung der UE von besonderem Interesse in der Open-Label-Phase (Visite 5 (Woche 28) bis zum Ende der Studie (Woche 108)). 154
Tabelle 4-67: Interaktionstests der Subgruppenanalysen des Endpunktes TST – RCT 157
Tabelle 4-68: Interaktionstests der Subgruppenanalysen des Endpunktes Schlaflatenz – RCT 158
Tabelle 4-69: Interaktionstests der Subgruppenanalysen des Endpunktes CSDI – RCT 159
Tabelle 4-70: Interaktionstests der Subgruppenanalysen des Endpunktes CGAS – RCT 160
Tabelle 4-71: Interaktionstests der Subgruppenanalysen des Endpunktes SDQ – RCT 161
Tabelle 4-72: Interaktionstests der Subgruppenanalysen des Endpunktes Sicherheit und Verträglichkeit (alle UE) – RCT 166
Tabelle 4-73: Interaktionstests der Subgruppenanalysen des Endpunktes Sicherheit und Verträglichkeit (UE von besonderem Interesse) – RCT 169
Tabelle 4-74: Subgruppenanalyse der Responderanalyse für den Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Schlaflatenz um ≥ 15 Minuten nach 13 Wochen Doppelblindphase (mit der Imputationsmethode: Darstellung der Missings als Non-Responder) - RCT 196
Tabelle 4-75: Subgruppenanalyse für die mittlere Veränderung des CSDI ab der Baseline-Untersuchung nach 13 Wochen Doppelblindphase (MMRM) - RCT 197
Tabelle 4-76: Subgruppenanalyse der Responderanalyse für den Anteil der Patienten mit Überschreitung des Schwellenwertes von ≥ 71 Punkten des CGAS nach 13 Wochen Doppelblindphase (mit der Imputationsmethode: Darstellung der Missings als Non-Responder) - RCT 199
Tabelle 4-77: Subgruppenanalyse der Responderanalyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 0,5 Standardabweichungen des jeweiligen Baseline-Wertes des SDQ nach 13 Wochen Doppelblindphase (mit der Imputationsmethode: Darstellung der Missings als Non-Responder) - RCT 201
Tabelle 4-78: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 210
Tabelle 4-79: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 211
Tabelle 4-80: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 211
Tabelle 4-81: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 212
Tabelle 4-82: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 212
Tabelle 4-83: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 214
Tabelle 4-84: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 215
Tabelle 4-85: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 215
Tabelle 4-86: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen 217
Tabelle 4-87: Zusammenfassung der Ergebnisse und des Zusatznutzens für die Studie NEU_CH_7911 223

Tabelle 4-88: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 226
Tabelle 4-89: Liste der eingeschlossenen Studien 228
Tabelle 4-90 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NEU_CH_7911 380
Tabelle 4-91 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie NEU_CH_7911 399

Zusätzliches Tabellenverzeichnis

Tabelle 4-A: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien zur Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von Slenyto® 16
Tabelle 4-B: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel 18
Tabelle 4-C: Zusammenfassung der Ergebnisse und des Zusatznutzens für die Studie NEU_CH_7911 25
Tabelle 4-D: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien zur Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von Slenyto® 30
Tabelle 4-E: Eingeschlossene patientenrelevante Endpunkte der Studie NEU_CH_7911 39
Tabelle 4-F: Empfohlene Kategorisierung des SDQ (Version: Fremdbeurteilung durch Eltern bzw. betreuende Personen) (Klasen 2003) 47
Tabelle 4-G: Durchgeführte Subgruppenanalysen für die Studie NEU_CH_7911 57

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 61

Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Slenyto® (PedPR Melatonin)) 62

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten eines UE nach 13 Wochen Doppelblindphase - RCT 145

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten eines SUE nach 13 Wochen Doppelblindphase - RCT 145

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten eines UE, das zum Therapieabbruch führte, nach 13 Wochen Doppelblindphase - RCT 146

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten eines UE, das zum Tod führte, nach 13 Wochen Doppelblindphase - RCT 146

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten eines UE nach PT Stimmungsschwankungen nach 13 Wochen Doppelblindphase - RCT 147

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten eines UE nach PT Reizbarkeit nach 13 Wochen Doppelblindphase - RCT 147

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten eines UE nach PT Somnolenz nach 13 Wochen Doppelblindphase - RCT 148

Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten eines UE nach PT Kopfschmerzen nach 13 Wochen Doppelblindphase - RCT 148

Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten eines UE nach PT Fatigue nach 13 Wochen Doppelblindphase - RCT 149

Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten eines UE nach PT Hangover nach 13 Wochen Doppelblindphase - RCT 149

Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten eines UE nach PT Verstopfung nach 13 Wochen Doppelblindphase - RCT 150

Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten eines UE nach PT Appetitlosigkeit nach 13 Wochen Doppelblindphase - RCT 150

Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten eines UE nach PT Nasenbluten nach 13 Wochen Doppelblindphase - RCT 151

Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten eines UE nach PT Atemnot nach 13 Wochen Doppelblindphase - RCT 151

Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten eines UE nach PT Epilepsie (Anfälle) nach 13 Wochen Doppelblindphase - RCT 152

Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten eines UE nach PT Anormales Verhalten nach 13 Wochen Doppelblindphase - RCT 152

Abbildung 19: Flow Chart Studie NEU_CH_7911 397

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	**Bedeutung**
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung
AM-NutzenV	Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Kovarianzanalyse (analysis of covariance)
ARS	All-Randomized-Set
AWG	Anwendungsgebiet
BMI	Body-Mass-Index
BSC	Best-Supportive-Care
CGAS	Children's Global Assessment Scale
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CRO	Clinical Research Organization
CSDI	Composite Sleep Disturbance Index
CSR	Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report)
DB	Doppelblindphase
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DGSM	Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (fünfte Auflage)
eCRF	Electronic Case Report Form
EG	Europäische Gemeinschaft
ESS	Epworth Sleepiness Scale
EU-CTR	European Union Clinical Trial Register
FAS	Full-Analysis-Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HR	Hazard Ratio
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-treat
KI	Konfidenzintervall
LS	Least Square
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities

Abkürzung	Bedeutung
MI	Multiple Imputation
MMRM	Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (mixed model with repeated measures)
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
n bzw. N	Anzahl
n.b.	Nicht berechenbar
OL	Open-Label-Phase
OR	Odds Ratio
PedPR Melatonin	Pädiatrisch verzögert freisetzendes Melatonin
PP	Per Protocol
PRA	Pharmaceutical Research Associates
PROs	Patient Reported Outcomes
PSQI	Pittsburgh Sleep Quality Index
PT	Bevorzugte Bezeichnung (preferred term)
RCT	Randomized Controlled Trial
RD	Risikodifferenz
RPS	Research in Pharmaceutical Science
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyse Plan
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SDQ	Strengths and Difficulties Questionnaire
SE	Standardfehler (standard error)
SGB	Sozialgesetzbuch
SL	Schlaflatenz
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz (standardized mean difference)
SMS	Smith-Magenis-Syndrom
SND	Sleep and Nap Diary
SOC	System Organ Classes
SSRI	Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology

Abkürzung	**Bedeutung**
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TESS	Treatment Emerged Signs and Symptoms
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TST	Total Sleep Time (Gesamtschlafdauer)
UE	Unerwünschtes Ereignis
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
WHO	World Health Organization
WHO-5	World Health Organization Well-Being Index
WHO ICTRP	World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Wie sind das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des medizinischen Nutzens bzw. des medizinischen Zusatznutzens von Slenyto® zur Behandlung von Schlafstörungen, bei Kindern und Jugendlichen im Alter von zwei bis 18 Jahren mit Autismus-Spektrum-Störungen und / oder Smith-Magenis-Syndrom, bei unzureichendem Ansprechen auf Schlafhygiene-maßnahmen, zu bewerten?

Datenquellen

Die bibliografische Literaturrecherche erfolgte systematisch am 19.11.2018. Die Recherche wurde in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials und Cochrane Database of Systematic Reviews über die Plattform Ovid durchgeführt. Für die Eingrenzung auf den Studientyp „randomisierte kontrollierte Studien“ wurde für EMBASE und MEDLINE der validierte Filter nach Wong verwendet (Wong 2006).

Die Suche in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register, PharmNet.Bund und in der Datenbank der WHO wurde am 19.11.2018 durchgeführt. Diese erfolgte in jedem Studienregister einzeln mit jeweils angepasster Syntax der Suchstrategie. Im Rahmen dieser Suche wurden abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfasst. Es wurden keine generellen Einschränkungen der Recherche vorgenommen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Um die Studien zu identifizieren, die für die Beantwortung der Fragestellung geeignet sind, wurden Ein- und Ausschlusskriterien definiert. Diese umfassen die Patientenpopulation, die Intervention, die Vergleichstherapie, die Studienendpunkte, das Studiendesign sowie den Publikationstyp (siehe Tabelle 4-A).

Tabelle 4-A: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien zur Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von Slenyto®

Kriterium		Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
1	**Patienten-population**	Kinder und Jugendliche mit Schlafstörungen im Alter von zwei bis 18 Jahren mit Autismus-Spektrum-Störung und / oder Smith-Magenis-Syndrom, die unzureichend auf Schlafhygiene-maßnahmen ansprechen	Patientenpopulation, die nicht der Zulassung entspricht
2	**Intervention**	Melatonin, retardiert (2 / 5 / 10 mg)	Abweichende Intervention oder Dosierung oder nicht-retardiertes (schnell freisetzendes) Melatonin
3	**Vergleichs-therapie**	Keine Einschränkung	Nicht zutreffend
4	**Endpunkte**	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Bewertung der Morbidität, Lebensqualität oder der Sicherheit geeignet ist	Endpunkte, die zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens ungeeignet sind
5	**Studiendauer**	≥ 3 Monate	< 3 Monate
6	**Studientyp**	Randomisierte kontrollierte klinische Studien (RCT) oder Meta-Analysen von RCTs oder systematische Übersichtsarbeiten zu RCTs	Studien ungeeigneter Evidenzklasse oder unvollständige Studien Fallserien, tierexperimentelle Studien, oder nicht randomisierte oder nicht kontrollierte Studien, oder laufende oder abgeschlossene Studien ohne verfügbare Ergebnisse
7	**Publikations-typ**	Vollpublikationen zu RCTs	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
8	**Publikations-sprache**	Deutsch oder Englisch	Publikationen in anderer Sprache

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

Zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise werden Angaben zu Verzerrungsaspekten sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene anhand der Bewertungsbögen in Anhang 4-F dokumentiert. Verzerrungsaspekte auf Studienebene (A) und Endpunktebene (B) werden nach den Vorgaben der Modulvorlage bewertet, indem der klinische Studienbericht der eingeschlossenen Studie herangezogen wird.

Ausgehend von der Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene erfolgt die Graduierung des Ausmaßes der Ergebnissicherheit auf Einzelstudien- und Endpunktebene anhand der Kategorien gemäß den im Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)-Methodenpapier (IQWiG Allgemeine Methoden 5.0) definierten Schwellenwerten.

Anschließend erfolgt die Klassifizierung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für jeden patientenrelevanten Endpunkt in Beleg, Hinweis, Anhaltspunkt oder kein nachgewiesener Zusatznutzen gemäß Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) und den Anforderungen im IQWiG-Methodenpapier (IQWiG Allgemeine Methoden 5.0) (IQWiG 2017).

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Slenyto® werden die Anforderungen des G-BA für die Frühe Nutzenbewertung nach § 35a SGB V berücksichtigt, insbesondere hinsichtlich der Auswahl der ZVT und der geeigneten, anerkannten patientenrelevanten Endpunkte (G-BA 2018b).

Im Zuge des G-BA Beratungsgesprächs wurde für die im AWG zugelassene Population *Kinder und Jugendliche mit Autismus-Spektrum-Störung und / oder Smith-Magenis-Syndrom, wenn Schlafhygienemaßnahmen unzureichend waren* die ZVT *BSC* bestimmt. BSC ist definiert als eine Therapie, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und zur Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Verhaltenstherapien (Schlafhygienemaßnahmen) wurden bereits durchgeführt, zeigten jedoch keine ausreichende Wirkung. Das unzureichende Ansprechen spiegelt sich im AWG von Slenyto® und folglich in der ZVT wider.

Der Zusatznutzen von Slenyto® im Vergleich zu BSC wird auf Basis einer doppelblinden, multizentrischen, randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase III-Studie (Evidenzstufe Ib) (Studie NEU_CH_7911) bewertet, deren Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft wird (Neurim Pharmaceuticals Ltd. 2018). Patientenrelevante Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte sowie Subgruppenanalysen werden im Abschnitt 4.3.1.3 untersucht. Darauf basierend wird der Zusatznutzen von Slenyto® gegenüber der ZVT BSC abgeleitet. In der Studie NEU_CH_7911 ist BSC in Form von Placebo instrumentalisiert.

Die Studiendauer betrug insgesamt 108 Wochen, inklusive einer 13 Wochen andauernden Doppelblindphase für den Vergleich von Slenyto® zu BSC. Diese Dauer wurde im G-BA-Beratungsgespräch für eine randomisierte kontrollierte Studie bei den Kindern im AWG als angemessen bewertet (G-BA 2018a). Während der Doppelblindphase wurde in der Behandlungsgruppe Slenyto® in Form von kindgerechten 1 mg Mini-Retardtabletten in der Dosierung von 2 mg oder 5 mg entsprechend der Fachinformation verabreicht. Anschließend folgte eine 91-wöchige Open-Label Phase, die auch eine Dosierung von 10 mg entsprechend der Fachinformation ermöglichte. In der Studie wurden validierte patientenrelevante Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit erhoben, die für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden (siehe Tabelle 4-B).

Tabelle 4-B: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Sicherheit
NEU_CH_7911	Nicht zutreffend	TST Schlaflatenz CSDI CGAS (Gesundheitszustand der Eltern bzw. betreuenden Personen (ESS und PSQI))	SDQ (Lebensqualität der Eltern bzw. betreuenden Personen (WHO-5))	UE SUE UE, die zum Tod führten UE, die zum Therapieabbruch führten UE von besonderem Interesse
CGAS: Children's Global Assessment Scale; CSDI: Composite Sleep Disturbance Index; ESS: Epworth Sleepiness Scale; PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index; SDQ: Strength and Difficulties Questionnaire; SUE: Schwerwiegende UE; TST: Total Sleep Time (Gesamtschlafdauer); UE: Unerwünschte Ereignisse; WHO-5: World Health Organization Well-Being Index				

Mortalität

Bei Schlafstörungen handelt es sich nicht um eine lebensbedrohliche Erkrankung, daher ist die Betrachtung der Mortalität als prädefinierter Studienendpunkt nicht geeignet. Ergebnisse zur Mortalität beruhen auf Todesfällen, die im Rahmen der Erhebung zu den UE dokumentiert werden. In der Studie NEU_CH_7911 traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

Gesamtschlafdauer (Total Sleep Time, TST)

Insgesamt kam es in der Studie NEU_CH_7911 bei den Patienten unter Slenyto® zu einer signifikanten Verbesserung hinsichtlich der TST im Vergleich zu den Patienten unter BSC. Durch die Hauptanalyse (Responderanalyse für den Anteil der Patienten mit einem Anstieg der TST um ≥ 45 Minuten nach 13 Wochen Doppelblindphase) kann ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich der Verlängerung der TST und somit ein positiver Therapieeffekt von Slenyto® nachgewiesen werden (RR = 2,31; 95 %-KI [1,20; 4,46]; p = 0,012).

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse mit einem konservativeren Responsekriterium (für den Anteil der Patienten mit einem Anstieg der TST um ≥ 60 Minuten nach 13 Wochen Doppelblindphase) sind konsistent mit den Ergebnissen der Hauptanalyse und zeigen deren Robustheit (RR = 2,63; 95 %-KI [1,26; 5,49]; p = 0,010).

Durch die unterstützenden Analysen (mittlere Veränderung der TST ab der Baseline-Untersuchung in der Doppelblindphase und der Open-Label-Phase), lässt sich ein nachhaltiger und anhaltender Therapieeffekt von Slenyto® bestätigen.

Bei den Subgruppenanalysen liegen keine Belege für Interaktionen vor.

Schlaflatenz

Insgesamt kam es in der Studie NEU_CH_7911 bei den Patienten unter Slenyto® zu einer signifikanten Verbesserung hinsichtlich der Schlaflatenz im Vergleich zu den Patienten unter BSC. Durch die Hauptanalyse (Responderanalyse für den Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Schlaflatenz um ≥ 15 Minuten nach 13 Wochen Doppelblindphase) kann ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich der Reduktion der Schlaflatenz nachgewiesen werden (RR = 1,95; 95 %-KI [1,29; 2,93]; p = 0,001).

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse mit einem konservativeren Responsekriterium (für den Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Schlaflatenz um ≥ 30 Minuten nach 13 Wochen Doppelblindphase) sind konsistent mit den Ergebnissen der Hauptanalyse und zeigen deren Robustheit (RR = 1,94; 95 %-KI [1,10; 3,44]; p = 0,023).

Durch die unterstützenden Analysen (mittlere Veränderung der Schlaflatenz ab der Baseline-Untersuchung in der Doppelblindphase und der Open-Label-Phase), lässt sich ein stabiler Therapieeffekt von Slenyto® bestätigen.

Bei den Subgruppenanalysen liegen bezüglich einzelner Subgruppenmerkmale Interaktionen vor, die jedoch stets gleichgerichtet waren.

Composite Sleep Disturbance Index (CSDI)

In der Studie NEU_CH_7911 zeigten die Patienten der Behandlungsgruppe mit Slenyto® zu Visite 4 (Woche 15) eine größere Reduktion des CSDI als die Patienten in der BSC-Gruppe. Durch die Hauptanalyse (mittlere Veränderung des CSDI ab der Baseline-Untersuchung in der Doppelblindphase anhand eines Mixed-Models für wiederholte Messungen (Mixed-effects Model for Repeated-Measures, MMRM) kann eine numerische Verbesserung der Patienten unter Slenyto® im Vergleich zu den Patienten der BSC-Gruppe gezeigt werden (SMD = -0,34; 95 %-KI [-0,87; 0,20]; p = 0,976).

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse anhand ANCOVA mit der Imputationsmethode Multiple Imputation (MI) sind konsistent mit den Ergebnissen der Hauptanalyse (SMD = -0,28; 95 %-KI [-0,82; 0,25]; p = 0,963).

Durch die unterstützende Analyse, in der die mittlere Veränderung ab der Baseline-Untersuchung in der Open-Label-Phase deskriptiv dargestellt wird, kann der Vorteil von Slenyto® weiterhin nachgewiesen werden. Nach zwei Jahren kontinuierlicher Einnahme von Slenyto® zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung der Schlafqualität im Vergleich zur Baseline-Untersuchung.

Bei den Subgruppenanalysen liegen bezüglich einzelner Subgruppenmerkmale Interaktionen vor, die jedoch stets gleichgerichtet sind.

Children's Global Assessment Scale (CGAS)

Im Hinblick auf die Studie NEU_CH_7911 ergibt die Hauptanalyse für den Endpunkt CGAS (Responderanalyse für den Anteil der Patienten mit Überschreitung des Schwellenwertes von ≥ 71 Punkten nach 13 Wochen Doppelblindphase) eine numerische Verbesserung unter Slenyto® im Vergleich zu den Patienten der BSC-Gruppe (RR = 1,68; 95 %-KI [0,58; 4,85]; p = 0,335).

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse mit den beobachteten Fällen ohne Imputation sind konsistent mit den Ergebnissen der Hauptanalyse (RR = 1,40; 95 %-KI [0,49; 3,98]; p = 0,532).

Durch die unterstützenden Analysen (mittlere Veränderung der CGAS ab der Baseline-Untersuchung) kann der numerische Vorteil von Slenyto® in der Doppelblindphase nachgewiesen werden. In der Open-Label-Phase zeigte sich eine langfristige, statistisch signifikante Verbesserung im Vergleich zur Baseline-Untersuchung der CGAS.

Bei den Subgruppenanalysen liegen bezüglich einzelner Subgruppenmerkmale Interaktionen vor, die jedoch stets gleichgerichtet sind.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ)

Der positive Therapieeffekt von Slenyto® vs. BSC wird weiterhin durch eine signifikante Verbesserung hinsichtlich des Endpunktes SDQ belegt. Die Hauptanalyse (Responderanalysen für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des Schwellenwertes von ≥ 0,5 Standardabweichungen des jeweiligen Baseline-Wertes nach 13 Wochen Doppelblindphase) ergibt einen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich der Verbesserung des SDQ in den Skalen „Gesamtproblemwert" (RR = 2,55; 95 %-KI [1,14; 5,70]; p = 0,022), „Externalizing Score" (RR = 3,33; 95 %-KI [1,43; 7,75]; p = 0,005), „Emotionale Symptome" (RR = 2,45; 95 %-KI [1,01; 5,95]; p = 0,047) und „Hyperaktivität / Unaufmerksamkeit" (RR = 4,63; 95 %-KI [1,88; 11,4]; p = 0,001). Die weiteren Skalen „Impact-Skala" (RR = 1,47; 95 %-KI [0,71; 3,05]; p = 0,297), „Verhaltensprobleme" (RR = 1,78; 95 %-KI [0,99; 3,19]; p = 0,053), „Beziehungsprobleme mit Gleichaltrigen" (RR = 1,31; 95 %-KI [0,37; 4,66]; p = 0,672) oder „Prosoziales Verhalten" (RR = 1,05; 95 %-KI [0,45; 2,46]; p = 0,908) zeigen insgesamt alle einen numerischen Vorteil für Slenyto®.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse mit den beobachteten Fällen ohne Imputation waren konsistent mit den Ergebnissen der Hauptanalyse für die Skalen „Externalizing Score" (RR = 2,81; 95 %-KI [1,23; 6,46]; p = 0,015) sowie die Subskala „Hyperaktivität / Unaufmerksamkeit" (RR = 3,91; 95 %-KI [1,61; 9,52]; p = 0,003) und zeigen deren Robustheit. Die Skalen „Gesamtproblemwert" und „Emotionale Symptome" zeigen weiterhin einen numerischen Vorteil.

Durch die unterstützenden Analysen (mittlere Veränderung des SDQ ab der Baseline-Untersuchung in der Doppelblindphase und der Open-Label-Phase) lässt sich ein stabiler Therapieeffekt von Slenyto® bestätigen.

Bei den Subgruppenanalysen liegen vereinzelte Interaktionen vor, die nicht gleichgerichtet sind. Da die entsprechenden Subgruppen eine geringe Anzahl an Patienten aufweisen, wird dies als Zufallsbefund gewertet und hat keinen Einfluss auf die für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Ergebnisse der Hauptanalysen.

Sicherheit und Verträglichkeit

Slenyto® und BSC zeigten in der Studie NEU_CH_7911 ein vergleichbares Sicherheitsprofil.

Bei den Inzidenzraten für unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende UE (SUE) und UE, die zum Therapieabbruch führten, besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Slenyto® und BSC. Während der Studie traten keine UE, die zum Tod führten, auf.

Hinsichtlich der UE von besonderem Interesse nach Preferred Term (PT) werden die Ereignisse berichtet, die mindestens einmal in einer der Behandlungsgruppen auftraten. Für den PT Somnolenz ergibt sich ein signifikanter Nachteil für Slenyto® (RR = 2,17; 95 %-KI [1,06; 4,45]; p = 0,035). Da es sich bei Slenyto® um ein Arzneimittel zur Behandlung von Schlafstörungen handelt, ist dies jedoch entsprechend der therapeutischen Wirkung ein zu erwartendes UE. Für alle anderen UE von besonderem Interesse kann kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Slenyto® und BSC festgestellt werden.

Bei den Time-to-Event-Analysen zur Sicherheit und Verträglichkeit sind keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Slenyto® und BSC zu beobachten.

Bei den Subgruppenanalysen liegen keine Belege für Interaktionen vor.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Der Zusatznutzen von Slenyto® im Vergleich zu BSC wird auf Basis einer doppelblinden, multizentrischen, randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase III-Studie (Evidenzstufe Ib) (Studie NEU_CH_7911) bewertet (InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH 2018; Neurim Pharmaceuticals Ltd. 2018).

Das Ausmaß des Zusatznutzens wird gemäß den in der AM-NutzenV festgelegten Kategorien bestimmt. Dabei wurde zunächst für jeden Endpunkt das Ausmaß des Zusatznutzens anhand der Kriterien der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrads des entsprechenden Ereignisses evaluiert (BMG 2017). Anhand der vom IQWiG definierten Schwellenwerte werden zusätzlich die Aussagesicherheit und das Ausmaß des Zusatznutzens abgeleitet (IQWiG 2017).

Das Ausmaß des Zusatznutzens wird anhand der Ergebnisse der Responderanalysen sowie der mittleren Veränderung ab der Baseline-Untersuchung für die patientenrelevanten Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität nach 13 Wochen Doppelblindphase abgeleitet.

Insgesamt zeigen die konsistenten und robusten Ergebnisse in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit einen **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Slenyto® im Vergleich zu BSC.

Morbidität

Slenyto® ist der ZVT BSC hinsichtlich der TST-Response und der Schlaflatenz-Response in der Kategorie Morbidität signifikant überlegen. Die TST und die Schlaflatenz sind patientenrelevante Endpunkte, welche die Schlafstörungen der Patienten qualitativ und quantitativ beschreiben und in unmittelbarem Zusammenhang mit dem Gesundheitszustand der Kinder und Jugendlichen im AWG stehen.

Die Ergebnisse der Responderanalyse (mit der Imputationsmethode: Darstellung der Missings als Non-Responder) des Endpunkts TST zeigen nach 13 Wochen Doppelblindphase einen signifikanten Anstieg der TST für die Patienten unter Slenyto® im Vergleich zu den Patienten unter BSC. Dieser Unterschied ist signifikant, sowohl für den Anstieg der TST um ≥ 45 Minuten (RR = 2,31; 95 %-KI [1,20; 4,46]; p = 0,012) als auch für die Sensitivitäts-analyse mit einem Anstieg der TST um ≥ 60 Minuten. Der positive Therapieeffekt von Slenyto® wird für den Endpunkt Schlaflatenz durch eine entsprechende Responderanalyse (ebenfalls mit der Imputationsmethode: Darstellung der Missings als Non-Responder) bestätigt. Die Patienten der beiden Behandlungsgruppen unterscheiden sich signifikant hinsichtlich der Reduktion (= Verbesserung) der Schlaflatenz um ≥ 15 Minuten (RR = 1,95; 95 %-KI [1,29; 2,93], p = 0,001). Die Sensitivitätsanalyse mit einem Schwellenwert von ≥ 30 Minuten bestätigt den Effekt. Der Behandlungserfolg mit Slenyto® für die beiden patientenrelevanten Endpunkte TST und Schlaflatenz ist gemäß den IQWiG-Kriterien als beträchtlich einzustufen und wird auch durch die numerische Verbesserung der Ergebnisse der symptombezogenen Fragebögen CSDI und CGAS unterstützt. Ferner zeigt die unterstützende deskriptive Darstellung des Therapieverlaufs in der Open-Label-Phase, dass eine kontinuierliche Einnahme von Slenyto® zu einer langfristigen, statistisch signifikanten Verbesserung des CSDI und der CGAS führt.

Eine Verlängerung der TST und der Schlaflatenz führt zu einer verbesserten Schlafqualität, die einen unmittelbaren Einfluss auf die Kernsymptome (z. B. soziale Schwierigkeiten oder Kommunikationsschwierigkeiten) von Patienten mit Autismus-Spektrum-Störungen und / oder Smith-Magenis-Syndrom zeigt. Das signifikant häufigere Erreichen einer Response und der damit einhergehenden nachhaltigen und gegenüber der ZVT bisher nicht erreichten relevanten Vermeidung von schwerwiegenden Symptomen und damit verbundenen Abschwächung von Folgekomplikationen wird als eine deutliche Verbesserung des therapierelevanten Zusatz-nutzens zugunsten von Slenyto® bewertet. Diese konsistenten und robusten Ergebnisse zeigen im Hinblick auf die Endpunkt-Kategorie Morbidität insgesamt einen **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Slenyto® im Vergleich zu BSC.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ist Slenyto® der ZVT BSC hinsichtlich der Response beim Endpunkt SDQ signifikant überlegen. Durch den SDQ werden einzelne

Komponenten des Verhaltens von Kindern und Jugendlichen bewertet, die das psychische und soziale Wohlbefinden und die Beeinträchtigungen in der Lebensqualität zum Ausdruck bringen.

Nach 13 Wochen Doppelblindphase ergeben die Ergebnisse der Responderanalysen (mit der Imputationsmethode: Darstellung der Missings als Non-Responder) des Endpunkts SDQ einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Die Patienten unter Slenyto® erreichten im Vergleich zu den Patienten unter BSC eine signifikante Verbesserung von $\geq 0{,}5$ Standardabweichungen des jeweiligen Baseline-Wertes hinsichtlich der Skalen „Gesamtproblemwert“ (RR = 2,55; 95 %-KI [1,14; 5,70]; p = 0,022), „Externalizing Score“ (RR = 3,33; 95 %-KI [1,43; 7,75]; p = 0,005), und der Subskalen „Emotionale Symptome“ (RR = 2,45; 95 %-KI [1,01; 5,95]; p = 0,047) und „Hyperaktivität / Unaufmerksamkeit“ (RR = 4,63; 95 %-KI [1,88; 11,4]; p = 0,001). Die Ergebnisse der Responderanalyse werden durch eine Sensitivitätsanalyse ohne Imputation (nur beobachtete Fälle) untermauert und sind deshalb als robust zu bewerten.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse zum SDQ eine nachhaltige und gegenüber der ZVT bisher nicht erreichte Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Gemäß den Kriterien des IQWiG zur Endpunkt-Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Slenyto® im Vergleich zu BSC.

Sicherheit und Verträglichkeit

In der Studie NEU_CH_7911 zeigt Slenyto® ein vergleichbares Sicherheitsprofil wie die ZVT BSC.

Bei den Inzidenzraten für UEs, SUEs und UE, die zum Therapieabbruch führten, besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Slenyto® und BSC. Es traten keine UE, die zum Tod führten, auf. Hinsichtlich der UE von besonderem Interesse, ergibt sich für den PT Somnolenz ein geringer Nachteil für Slenyto® (RR = 2,17; 95 %-KI [1,06; 4,45]; p = 0,035). Da es sich bei Slenyto® um ein Arzneimittel zur Behandlung von Schlafstörungen handelt, ist dies jedoch entsprechend der therapeutischen Wirkung ein zu erwartendes UE. Für alle anderen UE von besonderem Interesse kann kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Slenyto® und BSC festgestellt werden. Somit wird der Zusatznutzen von Slenyto® im Vergleich zur ZVT BSC durch die Ergebnisse zu den Sicherheits-Endpunkten nicht geschmälert.

Insgesamt zeigt sich **kein Hinweis für einen Schaden** durch Slenyto® im Vergleich zu BSC im Hinblick auf das Auftreten von Nebenwirkungen.

Subgruppenanalysen

Eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes von Slenyto® kann für die Endpunkte der Kategorie Morbidität ausgeschlossen werden. Für die in den Subgruppenanalysen dargestellten demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika sowie für die medizinische Vorgeschichte und aktuelle Diagnose der Patienten, liegen Interaktionen bezüglich einzelner Endpunkte vor, die jedoch stets gleichgerichtet sind.

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt SDQ der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen vereinzelte Interaktionen vor, die nicht gleichgerichtet sind. Da die entsprechenden Subgruppen eine geringe Anzahl an Patienten aufweisen wird dies als Zufallsbefund gewertet und hat keinen Einfluss auf die Ergebnisse der Hauptanalysen und folglich auch keinen Einfluss auf die Ableitung des Zusatznutzens.

Insgesamt besteht somit der Zusatznutzen von Slenyto® ohne Einschränkung durch etwaige Effektmodifikatoren.

Zusammenfassung

Zusammengefasst zeigt Slenyto® im Vergleich zur ZVT BSC eine deutliche Überlegenheit bezüglich der Abschwächung schwerwiegender Symptome, einer relevanten Vermeidung von Folgekomplikationen und folglich eine für die Patientinnen und Patienten sowie Eltern bzw. betreuende Personen spürbare Linderung der Symptome der zugrundeliegenden Erkrankung.

Die Schlafstörungen bei den Patienten im AWG stellen eine erhebliche Beeinträchtigung für die betroffenen Kinder und Jugendlichen selbst dar und haben großen Einfluss auf deren – ohnehin durch die Grunderkrankung bereits eingeschränkte – psychosoziale und geistige Entwicklung. Die Ergebnisse der Studie NEU_CH_7911 zeigten sowohl hinsichtlich der durch die Kategorie Morbidität dargestellten Schlafstörungen (TST und Schlaflatenz) als auch hinsichtlich psychosozialer Symptome und der damit zusammenhängenden Lebensqualität (SDQ), eine signifikante Verbesserung unter Slenyto® im Vergleich zu BSC.

Es wird ein vergleichbares Sicherheitsprofil von Slenyto® und BSC und demzufolge kein Hinweis für einen Schaden festgestellt.

Insgesamt zeigen die konsistenten und robusten Ergebnisse in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit einen **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Slenyto® im Vergleich zu BSC.

Durch die nachfolgende Tabelle 4-C wird zusätzlich die Ableitung der Aussagesicherheit und des Ausmaßes des Zusatznutzens gemäß den im IQWiG-Methodenpapier (IQWiG Allgemeine Methoden 5.0) definierten Schwellenwerten dargestellt.

Tabelle 4-C: Zusammenfassung der Ergebnisse und des Zusatznutzens für die Studie NEU_CH_7911

Kategorie Endpunkt Zeitpunkt	**Studie**	**Effektschätzer (Slenyto® vs. BSC) [95 %-KI]; p-Wert**	**Aussagesicherheit / Ausmaß des Zusatznutzens**
Morbidität			
TST			
Anteil der Patienten mit einem Anstieg der TST um ≥ 45 Minuten			
Visite 4 (Woche 15)	NEU_CH_7911	RR = 2,31 [1,20; 4,46] p = 0,012	Hinweis / beträchtlich[a]
Schlaflatenz			
Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Schlaflatenz um ≥ 15 Minuten			
Visite 4 (Woche 15)	NEU_CH_7911	RR = 1,95 [1,29; 2,93] p = 0,001	Hinweis / beträchtlich[a]
CSDI			
Mittlere Veränderung des CSDI ab der Baseline-Untersuchung			
Visite 4 (Woche 15)	NEU_CH_7911	SMD = -0,34 [-0,87; 0,20] p = 0,976	Kein Beleg für einen Zusatznutzen
CGAS			
Anteil der Patienten mit Überschreitung des Schwellenwertes von ≥ 71 Punkten			
Visite 4 (Woche 15)	NEU_CH_7911	RR = 1,68 [0,58; 4,85] p = 0,335	Kein Beleg für einen Zusatznutzen[a]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
SDQ – Gesamtproblemwert			
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 0,5 Standardabweichungen des jeweiligen Baseline-Wertes			
Visite 4 (Woche 15)	NEU_CH_7911	RR = 2,55 [1,14; 5,70] p = 0,022	Hinweis / beträchtlich[a]
SDQ – Externalizing Score			
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 0,5 Standardabweichungen des jeweiligen Baseline-Wertes			
Visite 4 (Woche 15)	NEU_CH_7911	RR = 3,33 [1,43; 7,75] p = 0,005	Hinweis / erheblich[a]
SDQ – Subskala Emotionale Symptome			
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 0,5 Standardabweichungen des jeweiligen Baseline-Wertes			
Visite 4 (Woche 15)	NEU_CH_7911	RR = 2,45 [1,01; 5,95] p = 0,047	Hinweis / gering[a]

Kategorie Endpunkt Zeitpunkt	**Studie**	**Effektschätzer (Slenyto® vs. BSC) [95 %-KI]; p-Wert**	**Aussagesicherheit / Ausmaß des Zusatznutzens**
SDQ – Subskala Hyperaktivität / Unaufmerksamkeit			
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 0,5 Standardabweichungen des jeweiligen Baseline-Wertes			
Visite 4 (Woche 15)	NEU_CH_7911	RR = 4,63 [1,88; 11,4] p = 0,001	Hinweis / erheblich[a]
Sicherheit und Verträglichkeit			
Alle UE			
Ergebnisse der Inzidenzraten			
Visite 4 (Woche 15)	NEU_CH_7911	RR = 1,10 [0,95; 1,29] p = 0,203	Kein Hinweis für einen Schaden[b]
SUE			
Ergebnisse der Inzidenzraten			
Visite 4 (Woche 15)	NEU_CH_7911	n.b.	Nicht zutreffend
UE, die zum Therapieabbruch führten			
Ergebnisse der Inzidenzraten			
Visite 4 (Woche 15)	NEU_CH_7911	RR = 2,17 [0,20; 23,3] p = 0,523	Kein Hinweis für einen Schaden[b]
UE, die zum Tod führten			
Ergebnisse der Inzidenzraten			
Visite 4 (Woche 15)	NEU_CH_7911	n.b.	Nicht zutreffend
UE von besonderem Interesse			
Ergebnisse der Inzidenzraten			
Visite 4 (Woche 15)	NEU_CH_7911	n.s. bzw. n.b.	Kein Hinweis für einen Schaden[b] bzw. nicht zutreffend*

a: Feststellung des Ausmaßes des Zusatznutzens basierend auf den transformierten Schwellenwerten (Kehrwert) in der Zielgrößenkategorie schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität:
erheblich: 1,33 ≤ untere Grenze des 95 %-KI
beträchtlich: 1,11 ≤ untere Grenze des 95 %-KI <1,33
gering: untere Grenze des 95 %-KI < 1,11

Kategorie Endpunkt Zeitpunkt	**Studie**	**Effektschätzer (Slenyto® vs. BSC) [95 %-KI]; p-Wert**	**Aussagesicherheit / Ausmaß des Zusatznutzens**
b: Feststellung des Ausmaßes des Zusatznutzens basierend auf den Schwellenwerten in der Zielgrößenkategorie schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität: gering: 0,9 ≤ obere Grenze des 95 %-KI beträchtlich: 0,75 ≤ obere Grenze des 95 %-KI < 0,9 erheblich: obere Grenze des 95 %-KI < 0,75 *Für den PT „Somnolenz“ liegt ein signifikanter Effekt vor (RR = 2,17 [1,06; 4,45]; p = 0,035). Trotz Vorliegen eines Effekts, fällt das UE Somnolenz nicht unter die Zielgrößenkategorie schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen. Gemäß den in den IQWiG Methodenpapier definierten Schwellenwerten für nicht schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen ist kein Beleg für einen Schaden zu erkennen. BSC: Best-Supportive-Care; CGAS: Children’s Global Assessment Scale; CSDI: Composite Sleep Disturbance Index; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; n.s.: nicht signifikant; PT: Preferred Term; RR: Relatives Risiko; SDQ: Strengths and Difficulties Questionnaire; SMD: Standardized Mean Difference (standardisierte Mittelwertdifferenz); SUE: Schwerwiegende UE; TST: Total Sleep Time (Gesamtschlafdauer); UE: Unerwünschte Ereignisse			

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

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

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

Fragestellung

Gemäß der Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V, §3 Anwendungsbereich der Nutzenbewertung Satz (1) ist für Slenyto® (*Intervention*) zur Behandlung von Schlafstörungen, bei Kindern und Jugendlichen im Alter von zwei bis 18 Jahren mit Autismus-Spektrum-Störungen und / oder Smith-Magenis-Syndrom, bei unzureichendem Ansprechen auf Schlafhygienemaßnahmen (*Patientenpopulation*) eine Nutzenbewertung durchzuführen. Gemäß Verfahrensordnung des G-BA, 5. Kapitel, § 3 Nutzen und Zusatznutzen wird der Nutzen eines Arzneimittels als der patientenrelevante therapeutische Effekt definiert, der sich als Verlängerung des Überlebens, Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verringerung von Nebenwirkungen oder als Verbesserung der Lebensqualität darstellt.

Der Nachweis des medizinischen Nutzens bzw. Zusatznutzens basiert auf den Daten einer prospektiven, randomisierten, zweiarmigen, kontrollierten, doppelblinden klinischen Zulassungsstudie (*Studientyp*) im Vergleich zu BSC (*Vergleichstherapie*) unter Berücksichtigung der in Tabelle 4-E dargestellten patientenrelevanten Endpunkte (i. e. Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit (*Endpunkte*)).

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Um die Studien zu identifizieren, die für die Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 dargestellten Fragestellung geeignet sind, wurden Ein- und Ausschlusskriterien definiert. Diese umfassen die Patientenpopulation, die Intervention, die Vergleichstherapie, die Studienendpunkte, das Studiendesign sowie den Publikationstyp. Eine Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien ist in Tabelle 4-D dargestellt.

Tabelle 4-D: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien zur Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von Slenyto®

Kriterium		Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
1	**Patienten-population**	Kinder und Jugendliche mit Schlafstörungen im Alter von zwei bis 18 Jahren mit Autismus-Spektrum-Störung und / oder Smith-Magenis-Syndrom, die unzureichend auf Schlafhygienemaßnahmen ansprechen	Patientenpopulation, die nicht der Zulassung entspricht
2	**Intervention**	Melatonin, retardiert (2 / 5 / 10 mg)	Abweichende Intervention oder Dosierung oder nicht-retardiertes (schnell freisetzendes) Melatonin
3	**Vergleichs-therapie**	Keine Einschränkung	Nicht zutreffend
4	**Endpunkte**	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Bewertung der Morbidität, Lebensqualität oder der Sicherheit geeignet ist.	Endpunkte, die zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens ungeeignet sind
5	**Studiendauer**	≥ 3 Monate	< 3 Monate
6	**Studientyp**	Randomisierte kontrollierte klinische Studien (RCT) oder Meta-Analysen von RCTs oder systematische Übersichtsarbeiten zu RCTs	Studien ungeeigneter Evidenzklasse oder unvollständige Studien Fallserien, tierexperimentelle Studien, oder nicht randomisierte oder nicht kontrollierte Studien, oder laufende oder abgeschlossene Studien ohne verfügbare Ergebnisse
7	**Publikations-typ**	Vollpublikationen zu RCTs	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
8	**Publikations-sprache**	Deutsch oder Englisch	Publikationen in anderer Sprache

Das Einschlusskriterium Patientenpopulation (1) umfasst die relevante Patientenpopulation gemäß der Zulassung von Slenyto® (RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited 2018)[1]. Das Einschlusskriterium Intervention (2) wird durch die Darreichungsform von Slenyto® und die Dosierung gemäß der Fachinformation von Slenyto® bestimmt (RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited 2018). Für Slenyto® wurde BSC als ZVT definiert. Unter BSC versteht man eine Therapie, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen sowie eine Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Verhaltenstherapien (Schlafhygienemaßnahmen) wurden bereits bei den Patienten durchgeführt, zeigten jedoch keine ausreichende Wirkung. Das unzureichende Ansprechen spiegelt sich

[1] Zulassungsinhaber für das Produkt ist RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Ltd. InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH vertreibt das Produkt in Deutschland und fungiert als Kontaktperson für den G-BA im Rahmen des vorliegenden Nutzenbewertungsverfahrens. InfectoPharm war auch der Antragsteller für das Beratungsverfahren beim G-BA zu diesem Produkt.

im AWG von Slenyto® und folglich in der ZVT wider. Deshalb kann BSC in Form einer Placebo-Kontrolle instrumentalisiert werden. Bezüglich des Einschlusskriteriums Vergleichstherapie (3) wird keine Einschränkung vorgenommen. Das Einschlusskriterium Endpunkte (4) bezieht sich auf Studien, in denen mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt untersucht wurde, der zur Bestimmung des medizinischen Zusatznutzens von Slenyto® geeignet ist. Das Einschlusskriterium Studiendauer (5) ist auf mindestens drei Monate festgelegt, da dieser Zeitraum die Mindestdauer für die Durchführung von Studien bei Kindern und Jugendlichen im AWG darstellt. Diese Studiendauer wurde auch im G-BA Beratungsgespräch als ausreichend bestätigt (G-BA 2018a). Ausgeschlossen werden Studien oder Publikationen, die keine vollständigen oder keine relevanten Ergebnisse liefern (7) und weder in deutscher noch in englischer Sprache vorliegen (8).

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche erfolgte systematisch am 19.11.2018. Die Recherche wurde in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials und Cochrane Database of Systematic Reviews über die Plattform Ovid durchgeführt. Für die Eingrenzung auf den Studientyp „randomisierte kontrollierte Studien“ wurde für EMBASE und MEDLINE der validierte Filter nach Wong verwendet (Wong 2006). Da Slenyto® für Kinder im Alter von zwei bis 18 Jahren zugelassen ist, wurden bei EMBASE und MEDLINE die folgenden Filter bei der Suche verwendet: Kind oder Vorschulkind (eins bis sechs Jahre), Schulkind (sieben bis 12 Jahre) oder Jugendlicher (13 bis 18 Jahre). Die Suchstrategien in den Cochrane-Datenbanken wurden hinsichtlich des Studientyps nicht eingeschränkt. Ebenso wurden keine zeitlichen Einschränkungen vorgenommen. Berücksichtigt wurden Publikationen in deutscher oder englischer Sprache (G-BA 2018a).

Detaillierte Angaben zu den Suchstrategien, dem Rechercheverlauf und den verwendeten Suchbegriffen finden sich in Anhang 4-A.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

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

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

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

Die Suche wurde am 19.11.2018 in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register, PharmNet.Bund und in der Datenbank der WHO durchgeführt. Diese erfolgte in jedem Studienregister einzeln mit jeweils angepasster Syntax der Suchstrategie. Im Rahmen dieser Suche wurden abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfasst. Es wurden keine generellen Einschränkungen der Recherche vorgenommen. Die detaillierten Suchstrategien und die Anzahl der Treffer sind in Anhang 4-B dargestellt.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Die Bewertung und Selektion von Publikationen aus der bibliografischen Literaturrecherche und aus der Studienregisterrecherche, erfolgte zunächst auf Titel- bzw. Abstract- und anschließend auf Volltextebene anhand der in Abschnitt 4.2.2 erläuterten Ein- und Ausschlusskriterien. Zwei Personen nahmen die Bewertung unabhängig voneinander vor, wobei eventuelle Abweichungen in der Bewertung bis zu einer Konsensfindung diskutiert wurden. Der Selektionsprozess wurde elektronisch dokumentiert.

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.

Die Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise wurde mit studienbezogenen Angaben zu Verzerrungsaspekten bewertet. Die Bewertung erfolgte sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene mit Hilfe des Bewertungsbogens im Anhang 4-F, der gemäß den oben beschriebenen Vorgaben des G-BA ausgefüllt wurde.

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-Statements[4] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

[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.

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.

Die Beschreibung von Design und Methodik der eingeschlossenen RCT in Abschnitt 4.2.3.1 und dem zugehörigen Flow-Chart (Anhang 4-E) erfolgte auf Basis der Items 2b bis 14 des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements sowie der Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

Patientencharakteristika der zu bewertenden Studie

Im vorliegenden Dossier werden folgende Patientencharakteristika der Studie NEU_CH_7911 dargestellt.

Demografische Charakteristika:

- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Altersgruppen (zwei bis ≤ sechs Jahre, sieben bis ≤ 12 Jahre, > 12 Jahre)
- Alter (Jahre)
- Ethnische Gruppe (Indianische oder aus Alaska stammende Bevölkerungsgruppen, Asiaten, Schwarze / Afroamerikaner, Hawaiianer oder andere Pazifikinsulaner, Weiße, Andere, Unbekannt)
- Größe (cm)
- Gewicht (kg)

- BMI (kg/m^2)

Krankheitsspezifische Charakteristika:

- Diagnostizierte Neuroentwicklungsstörungen (Autismus-Spektrum-Störung, Smith-Magenis-Syndrom, Angelman-Syndrom, Bourneville-Syndrom (tuberöse Sklerose))
- Diagnostizierte Aufmerksamkeitsdefizit- / Hyperaktivitätsstörung
- Zeit seit Diagnosestellung (Monate)
- Vorliegende Schlafstörungen (ja, nein)
- Vorherige Verhaltenstherapie (Schlafhygienemaßnahmen) (ja, nein)

Die Charakterisierung der Studienpopulationen ist im Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

Patientenrelevante Endpunkte

Um den (Zusatz-)Nutzen eines Arzneimittels bewerten zu können, ist der therapeutische Effekt für die Patienten relevant. Dieser wird definiert durch die Verbesserung des Gesundheitszustands, die Verkürzung der Krankheitsdauer, die Verlängerung der Überlebenszeit, die Verringerung von Nebenwirkungen sowie durch die Verbesserung der Lebensqualität (G-BA 2018b). Durch die Patientenrelevanz wird abgebildet, wie ein Patient fühlt, ob er seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob er überlebt (IQWiG 2017). Folgende Endpunkte werden als patientenrelevant eingestuft:

- Mortalität
- Morbidität (Beschwerden und Komplikationen)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Sicherheit und Verträglichkeit

Um diese Endpunkte zu erheben, werden krankheitsspezifische Mess- bzw. Bewertungsinstrumente eingesetzt. Anschließend wird sowohl der beabsichtigte als auch der unbeabsichtigte Effekt der Intervention untersucht. In Abhängigkeit von therapeutischen Zielen können patientenrelevante Endpunkte indikations-, krankheits- und patientenspezifisch sein (IQWiG 2017).

In der vorliegenden Studie soll der patientenrelevante Nutzen bzw. Zusatznutzen von Slenyto® für Kinder und Jugendliche mit Schlafstörungen bewertet werden. Diese Schlafstörungen sind gekennzeichnet als Ein- und / oder Durchschlafstörungen und werden als sekundär eingestuft, da sie die Folge einer bereits bestehenden körperlichen oder psychischen Erkrankung sind oder als Komorbidität einer bereits bestehenden Erkrankung auftreten (DGSM 2009b). Die Symptome können mit einer Vielzahl anderer Erkrankungen bzw. als eigenes Erkrankungsbild in Form einer Komorbidität vorhanden sein. So sind Schlafstörungen eine bekannte Komorbidität bei Autismus-Spektrum-Störungen und / oder dem Smith-Magenis-Syndrom (Taylor 2007). Unabhängig von ihrer Ursache und Ausprägung haben Schlafstörungen einen erheblichen Einfluss auf die kognitive Leistungsfähigkeit und das Verhalten betroffener Patienten. Hinzu kommen Einschränkungen in der Lebensqualität, erhöhte Gesundheitskosten

sowie ein erhöhtes Risiko für ernste psychiatrische und medizinische Folgeerkrankungen. Des Weiteren können in diesem Zusammenhang auch erhebliche Belastungen für die Familien der betroffenen Patienten entstehen (Daley 2009; Doo 2006; Kyle 2010).

Auf Basis der vorliegenden Studie NEU_CH_7911 werden folgende Zielgrößen zur Ableitung des Zusatznutzens von Slenyto® herangezogen:

- Morbidität (Beschwerden und Komplikationen)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Sicherheit und Verträglichkeit

Bei Schlafstörungen handelt es sich nicht um eine tödlich verlaufende Erkrankung, sodass der Endpunkt Mortalität in der vorliegenden Studie nur im Rahmen der Erfassung der UE erhoben wurde.

Endpunkte, die eine Linderung bzw. eine Heilung der krankheitsspezifischen Symptome messen, sind der patientenrelevanten Zielgröße Morbidität zuzuordnen. Um die schlafmedizinischen Beschwerden eines Patienten zu erfassen, werden die Symptome bewertet. Dies erfolgt meist im Rahmen einer nichtapparativen Erhebung, die neben der Anamnese auch Fragebögen zur Selbstbeurteilung, Interviews und Tagebücher als Erhebungsmethoden umfasst (DGSM 2009b). Die subjektive Beurteilung ist essentiell, um eine Linderung der krankheitsbezogenen Symptome und die damit einhergehende gesundheitsbezogene Lebensqualität sowohl aus Sicht des Patienten als auch aus Sicht der betroffenen Familien bewerten zu können. Bei Erkrankungen von Kindern und Jugendlichen entsteht für die Familien, insbesondere für die Eltern bzw. betreuenden Personen, eine zusätzliche Belastung (Doo 2006; Heussler 2016).

Der Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird durch die patientenrelevanten Endpunkte bewertet, die das subjektive Empfinden des Patienten bezüglich der Erkrankung unmittelbar darstellen. Das IQWiG definiert und betrachtet diese Endpunkte als sogenannte Patient Reported Outcomes (PROs) (IQWiG 2017). Da eine direkte Erhebung von PROs bei Kindern und Jugendlichen nicht gut möglich ist, ist die Wiedergabe durch die Eltern bzw. betreuenden Personen die bestmögliche Alternative.

Die Auswertung der patientenrelevanten Endpunkte in der für die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V eingeschlossenen Studie erfolgte während und zum Ende der Doppelblindphase zu Visite 3 (Woche 5) und zu Visite 4 (Woche 15). Um die Wirksamkeit von Slenyto® gegenüber der ZVT zu vergleichen, wurden alle Patienten des Full-Analysis-Sets (FAS) herangezogen, die randomisiert wurden und folgende Kriterien erfüllten (RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited 2018):

- Erfüllung der Haupteinschlusskriterien der Studie NEU_CH_7911
- Vorliegen eines validen Mittelwerts für die TST bei der Baseline-Untersuchung
- Vorliegen eines validen Post-Baseline-Mittelwerts für die TST während bzw. zum Ende der Doppelblindphase

Die Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Slenyto® erfolgte ebenfalls auf Grundlage aller Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten (Safety-Set). In Abschnitt 4.3.1.2.1 ist eine genaue Beschreibung des Studiendesigns der eingeschlossenen Studie NEU_CH_7911 dargestellt.

Die im Rahmen der vorliegenden Studie betrachteten Endpunkte sind in der nachfolgenden Tabelle 4-E dargestellt. Diese werden für die gesamte Population als patientenrelevant eingestuft, da so die krankheitsbedingten Symptome, die patientenrelevanten Therapieziele, der Gesundheitszustand der Patienten sowie der Einfluss der Erkrankung auf die Familien umfassend abgebildet und beschrieben werden. Eine ausführliche Beschreibung der betrachteten Endpunkte bezüglich Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung ist ebenfalls dargestellt.

Tabelle 4-E: Eingeschlossene patientenrelevante Endpunkte der Studie NEU_CH_7911

Zuordnung für die Aufnahme als patientenrelevanter Endpunkt nach Kategorie	**Patientenrelevante Endpunkte**
Morbidität	Gesamtschlafdauer (Total Sleep Time, TST)
	Schlaflatenz
	Composite Sleep Disturbance Index (CSDI)
	Children's Global Assessment Scale (CGAS)
	Unterstützende Endpunkte - Gesundheitszustand der Eltern bzw. betreuenden Personen: Epworth Sleepiness Scale (ESS) Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ)
	Unterstützender Endpunkt - Lebensqualität der Eltern bzw. betreuenden Personen: World Health Organization Well-Being Index (WHO-5)
Sicherheit und Verträglichkeit	Unerwünschte Ereignisse (UE) Schwerwiegende UE (SUE) Therapieabbruch wegen UE UE, die zum Tod führen
	UE von besonderem Interesse

Mortalität

Da es sich bei Schlafstörungen nicht um eine lebensbedrohliche Erkrankung handelt, wurde Mortalität nicht als prädefinierter patientenrelevanter Studienendpunkt betrachtet. Die Mortalität wird unter dem patientenrelevanten Endpunkt Sicherheit erfasst.

Morbidität

Gesamtschlafdauer (Total Sleep Time, TST)

Patientenrelevanz:

Die Schlafstörungen im AWG sind gekennzeichnet durch Ein- und / oder Durchschlafstörungen. Diese können sich nachteilig auf die kognitive Entwicklung sowie auf die tägliche Funktionsfähigkeit von Kindern und Jugendlichen mit Autismus-Spektrum-Störungen und / oder Smith-Magenis-Syndrom in Bereichen wie Aufmerksamkeit, Lernen, Gedächtnis, Stimmungsregulierung und Verhalten auswirken (Souders 2009). Da die Schlafqualität unmittelbar mit der Schlafdauer zusammenhängt, ist es relevant, diese zu erfassen und zu bewerten (Dewald 2010). Die TST gehört zu den gängigen Parametern, die zur Messung der Schlafqualität erhoben werden (DGSM 2009b; Malow 2014).

Die TST kann sowohl durch apparative Methoden (z. B. Aktigraphie) als auch durch nichtapparative Methoden (z. B. Interviews, Schlaftagebücher) erhoben werden (DGSM 2009b). Schlaftagebücher werden von der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) empfohlen, da sie ein unverzichtbares Instrument in der Diagnostik und Bewertung chronischer Schlafstörungen darstellen. Durch die Verwendung eines Schlaftagebuchs können relevante Informationen erfasst werden, die das Schlafverhalten und somit das Ausmaß der Beschwerden des Patienten dokumentieren. Zusätzlich kann der Therapieverlauf kontrolliert werden (DGSM 2009b; Gringras 2012; Wade 2011). Schlaftagebücher ermöglichen eine direkte Wiedergabe der subjektiven Wahrnehmung der Eltern bzw. betreuenden Personen bezüglich des Schlafverhaltens des Kindes. Insgesamt wird dieser Endpunkt als patientenrelevant bewertet, da er die Schlafstörungen des Kindes oder Jugendlichen und damit den Gesundheitszustand des Patienten widerspiegelt.

Operationalisierung:

Die Berechnung der TST erfolgte in der Studie NEU_CH_7911 durch ein Schlaftagebuch, in dem das Schlafverhalten der Kinder und Jugendlichen durch die Eltern bzw. betreuenden Personen dokumentiert wurde. Das Schlaftagebuch wurde täglich über einen Zeitraum von 14 Tagen vor jeder Studienvisite (Visite 1 (Woche 0) bis Visite 7 (Woche 54)) durch die Eltern bzw. betreuenden Personen ausgefüllt. Die Dokumentation erfolgte entweder in der elektronischen oder in der gedruckten Version des Schlaftagebuchs. Die im Dossier dargestellten Endpunkte beziehen sich auf die Erhebungszeitpunkte zu Beginn (Visite 2 (Woche 2)) und zum Ende (Visite 4 (Woche 15)) der Doppelblindphase sowie auf die Erhebung während der Open-Label-Phase (Neurim Pharmaceuticals Ltd. 2018).

Jeder Tagebucheintrag wurde möglichst zwei bis drei Stunden nach dem Aufwachen des Kindes bzw. des Jugendlichen vorgenommen. Das Schlaftagebuch wurde bei der Screening-Visite verteilt und das Ausfüllen durch den behandelnden Studienkoordinator oder Arzt detailliert erklärt, um eine möglichst standardisierte Dokumentation zu gewährleisten.

In das Schlaftagebuch wurden täglich folgende Informationen eingetragen:

- Die Uhrzeit, zu der das Kind abends ins Bett gegangen ist (a)
- Die Uhrzeit, zu der das Kind morgens aufgewacht ist (b)

- Die Dauer, bis das Kind eingeschlafen ist (c)
- Die Uhrzeit und die Anzahl, wie häufig das Kind / der Jugendliche aufgewacht ist sowie die Dauer dieser Wachphase: (d) = (Anzahl) x (Dauer der Wachphase)

Anhand dieser Dokumentationen und der daraus errechneten Minutenzahl, wurde der Endpunkt TST ermittelt: TST = (b) - (a) - (c) - (d) (Neurim Pharmaceuticals Ltd. 2018).

Validität:

Die DGSM bewertet Schlaftagebücher als zuverlässiges und valides Erhebungsinstrument zur Diagnostik von Schlafstörungen. Die Daten können mit Hilfe von Schlaftagebüchern intraindividuell über längere Zeit ähnlich gut erfasst werden wie mit Hilfe von apparativen Messmethoden (DGSM 2007b). Die Dokumentation der Uhrzeiten, zu denen das Kind zu Bett geht und aufwacht, erfolgte in vorgegebenen und disjunkten Kategorien, aus denen sich die TST ableiten lässt (siehe Operationalisierung).

Für den Endpunkt TST werden zwei Schwellenwerte definiert, sowohl ein Anstieg um ≥ 45 Minuten (Hauptanalyse) als auch um ≥ 60 Minuten (Sensitivitätsanalyse) nach 13 Wochen Doppelblindphase. Durch eine Verlängerung der TST um ≥ 45 Minuten kann eine Response und somit ein Ansprechen der Patienten auf Slenyto® hinsichtlich der TST erkannt werden. Eine Verlängerung der TST um ≥ 60 Minuten stellt eine klinisch relevante Differenz dar. Eine individuelle Verbesserung um ≥ 45 Minuten oder um ≥ 60 Minuten der TST wird demzufolge als klinisch relevant interpretiert (Appleton 2012; Gringras 2012; Gringras 2017b; RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited 2017).

Zusammenfassend wird sowohl das in diesem Zusammenhang definierte Responsekriterium als validiert als auch der Endpunkt TST an sich als valide eingestuft.

Darstellung im Dossier:

Im vorliegenden Dossier wird der aus dem Schlaftagebuch errechnete Endpunkt TST anhand folgender Analysen dargestellt:

- Als Hauptanalyse wird eine Responderanalyse dargestellt. Als Responder werden Patienten mit einem Anstieg der TST von ≥ 45 Minuten nach 13 Wochen Doppelblindphase (Visite 4 (Woche 15)) definiert. Um die Robustheit der Ergebnisse der Hauptanalyse zu überprüfen, erfolgt zusätzlich eine Responderanalyse für den Anteil der Patienten mit einem Anstieg der TST von ≥ 60 Minuten nach 13 Wochen Doppelblindphase (Visite 4 (Woche 15)).
- Die unterstützenden Analysen umfassen unter anderem die mittlere Veränderung der TST im Vergleich zur Baseline-Untersuchung nach 13 Wochen Doppelblindphase. Zusätzlich erfolgt eine deskriptive Darstellung der mittleren Veränderung der TST ab Baseline während der Open-Label-Phase (Visite 5 (Woche 28) bis Visite 7 (Woche 54)).

Schlaflatenz

Patientenrelevanz:

Neben der TST gehört auch die Schlaflatenz zu den gängigen Parametern, die zur Messung der Schlafqualität erhoben werden (DGSM 2009b; Malow 2014). Die Schlaflatenz wird in standardisierten Schlaftagebüchern zur Erfassung von Schlafzeiten als die Zeit definiert, ab der das Licht ausgeschaltet ist bis zur ersten Phase eines Schlafstadiums (DGSM 2009a). Eine verlängerte Schlaflatenz im Rahmen von Einschlafstörungen führt zu unzureichendem Schlaf. Unzureichender Schlaf verschlimmert die Schwere der Kernsymptome (z. B. soziale und Kommunikationsschwierigkeiten) von Patienten mit Autismus-Spektrum-Störungen und / oder dem Smith-Magenis-Syndrom sowie anderen maladaptiven Verhaltensweisen (z. B. Wutausbrüche und Aggressionen) (Cohen 2014; Poisson 2015).

Die Schlaflatenz wird sowohl durch apparative Methoden (z. B. Aktigraphie) als auch durch nicht-apparative Methoden (z. B. Interviews, Schlaftagebücher) erhoben (DGSM 2009b). Schlaftagebücher werden von der DGSM empfohlen, da sie ein unverzichtbares Instrument in der Diagnostik und Bewertung chronischer Schlafstörungen darstellen. Durch die Verwendung eines Schlaftagbuchs können relevante Informationen erfasst werden, die das Schlafverhalten und somit das Ausmaß der Beschwerden des Patienten dokumentieren. Zusätzlich kann der Therapieverlauf kontrolliert werden (DGSM 2009b; Gringras 2012; Wade 2011). Schlaftagebücher ermöglichen eine direkte Wiedergabe der subjektiven Wahrnehmung der Eltern bzw. betreuenden Personen bezüglich des Schlafverhaltens des Kindes. Insgesamt wird dieser Endpunkt als patientenrelevant bewertet, da er den unzureichenden Schlaf und somit den Gesundheitszustand des Patienten widerspiegelt.

Operationalisierung:

In der Studie NEU_CH_7911 wurde die Schlaflatenz, wie auch die TST, durch das Schlaftagebuch erfasst. In diesem Schlaftagebuch wurde das Schlafverhalten der Kinder und Jugendlichen durch die Eltern bzw. betreuenden Personen dokumentiert. Das Schlaftagebuch wurde täglich über einen Zeitraum von 14 Tagen vor jeder Studienvisite (Visite 1 (Woche 0) bis Visite 7 (Woche 54)) durch die Eltern bzw. betreuenden Personen ausgefüllt. Die Dokumentation erfolgte entweder in der elektronischen oder in der gedruckten Version des Schlaftagebuchs. Die im Dossier dargestellten Endpunkte beziehen sich auf die Erhebungszeitpunkte zu Beginn (Visite 3 (Woche 5)) und zum Ende (Visite 4 (Woche 15)) der Doppelblindphase sowie auf die Erhebung während der Open-Label-Phase (Neurim Pharmaceuticals Ltd. 2018).

Jeder Tagebucheintrag wurde möglichst zwei bis drei Stunden nach dem Aufwachen des Kindes vorgenommen. Das Schlaftagebuch wurde bei der Screening-Visite verteilt und das Ausfüllen durch den behandelnden Studienkoordinator oder Arzt detailliert erklärt, um eine möglichst standardisierte Dokumentation zu gewährleisten (Neurim Pharmaceuticals Ltd. 2018).

In das Schlaftagebuch wurden täglich die Uhrzeiten eingetragen, zu denen das Kind zu Bett gegangen, eingeschlafen und aufgewacht ist (siehe Operationalisierung des Endpunkts TST).

Der Endpunkt Schlaflatenz spiegelt sich in der Dauer der Einschlafphase in Minuten wieder (Neurim Pharmaceuticals Ltd. 2018).

Validität:

Die DGSM bewertet Schlaftagebücher als zuverlässiges und valides Erhebungsinstrument zur Diagnostik von Schlafstörungen. Die Daten können mit Hilfe von Schlaftagebüchern intra-individuell über längere Zeit ähnlich gut erfasst werden wie mit Hilfe von apparativen Messmethoden (DGSM 2007b). Die Dokumentation der Uhrzeiten, zu denen das Kind zu Bett geht und aufwacht, erfolgte in vorgegebenen und disjunkten Kategorien, in denen sich die Schlaflatenz dokumentieren lässt (siehe Operationalisierung).

Für den Endpunkt Schlaflatenz werden als Responsekriterien sowohl eine Reduktion der Einschlafzeit um ≥ 15 Minuten (Hauptanalyse) als auch um ≥ 30 Minuten (Sensitivitäts-analyse) definiert. Beide Schwellenwerte bilden einen klinisch relevanten Unterschied ab (sowohl allgemein als auch für Kinder mit Autismus-Spektrum-Störungen und / oder Smith-Magenis-Syndrom) und sind als etabliert und validiert zu bewerten (Cortesi 2012; Gringras 2012; Morin 1999; Neurim Pharmaceuticals Ltd. 2018).

Zusammenfassend ist sowohl das Response-Kriterium als validiert als auch der Endpunkt Schlaflatenz an sich als valide zu betrachten.

Darstellung im Dossier:

Der aus dem Schlaftagebuch ermittelte Endpunkt Schlaflatenz wird im vorliegenden Dossier anhand folgender Analysen dargestellt:

- Als Hauptanalyse wird eine Responderanalyse dargestellt. Als Responder werden Patienten mit einer Reduktion der Schlaflatenz um ≥ 15 Minuten zum Ende der Doppelblindphase (Visite 3 (Woche 5) bis Visite 4 (Woche 15)) definiert. Um die Robustheit der Ergebnisse der Hauptanalyse zu überprüfen, erfolgt zusätzlich eine Responderanalyse für den Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Schlaflatenz von ≥ 30 Minuten nach 13 Wochen Doppelblindphase (Visite 4 (Woche 15)).
- Die unterstützenden Analysen umfassen unter anderem die mittlere Veränderung der Schlaflatenz im Vergleich zur Baseline-Untersuchung nach der Doppelblindphase sowie während der Open-Label-Phase (Visite 5 (Woche 28) bis Visite 7 (Woche 54)).

Composite Sleep Disturbance Index (CSDI)

Patientenrelevanz:

Der CSDI ist ein Messinstrument, um die Frequenz und Dauer von Schlafstörungen zu erfassen und somit die Schwere der Schlafstörungen zu bewerten (Gringras 2012; Gringras 2017b). Da durch den CSDI das Schlafverhalten des Kindes untersucht und so der Gesundheitszustand bewertet werden kann, ist der CSDI als ein patientenrelevanter Endpunkt einzustufen.

Operationalisierung:

Der CSDI besteht aus sechs Items, die das Schlafverhalten des Kindes seit der letzten Visite der Studie abfragen. In der Studie NEU_CH_7911 wurde der Fragebogen vom Studienkoordinator / Arzt ausgefüllt, indem die Fragen an die Eltern bzw. betreuenden Personen gestellt und deren Antworten eingetragen wurden. Die Antworten werden jeweils mit einem Wert von null bis zwei gewichtet, folglich kann der CSDI einen Wert von null bis 12 annehmen. Je höher der Gesamtscore ausfällt, desto höher ist die Schwere der Schlafstörungen zu bewerten (Neurim Pharmaceuticals Ltd. 2018).

Der CSDI wurde sowohl während der Doppelblindphase (Visite 3 (Woche 5) bis Visite 4 (Woche 15)) als auch während der gesamten Open-Label-Phase (Visite 5 (Woche 28) bis zum Ende der Studie (Woche 108)) erhoben.

Validität:

Der CSDI wurde speziell für Schlafstörungen bei Kindern und Jugendlichen entwickelt und stellt ein valides Messinstrument dar (Appleton 2012; Gringras 2012).

Darstellung im Dossier:

Im vorliegenden Dossier wird der Endpunkt CSDI anhand folgender Analysen dargestellt:

- Als Hauptanalyse wird die mittlere Veränderung des CSDI am Ende der Doppelblindphase (Visite 4 (Woche 15)) im Vergleich zur Baseline-Untersuchung dargestellt.
- Zusätzlich erfolgt eine deskriptive Darstellung der mittleren Veränderung des CSDI ab Baseline während der Open-Label-Phase (Visite 5 (Woche 28) bis Ende der Studie (Woche 108)) als unterstützende Analyse.

Children's Global Assessment Scale (CGAS)

Patientenrelevanz:

Schlafstörungen haben einen Einfluss auf die Funktionsfähigkeit der Kinder und Jugendlichen mit Autismus-Spektrum-Störung und / oder Smith-Magenis-Syndrom. Die Folge kann eine Störung der kognitiven Entwicklung sein, die sich unter anderem in der Aufmerksamkeit, der Lernfähigkeit und dem Gedächtnis, der Stimmungsregulierung und dem Verhalten widerspiegelt (Souders 2009). Folglich ist es relevant, das soziale Funktionieren der Kinder und Jugendlichen zu Hause, in der Schule sowie in der Gemeinschaftsumgebung in die Bewertung miteinzubeziehen. Um die allgemeine Funktionsfähigkeit der Kinder und Jugendlichen in der Studie NEU_CH_7911 zu bewerten, wurde die CGAS verwendet. Es handelt sich hierbei um eine Ratingskala von eins bis 100, die zur Bewertung der psychosozialen Beeinträchtigungen von Kindern und Jugendlichen herangezogen wird, indem die allgemeine Patientenfunktionsfähigkeit über einen bestimmten Zeitraum gemessen wird (Shaffer 1985).

Dieser Endpunkt wird als patientenrelevant bewertet, da er die direkten Auswirkungen der Schlafstörung auf das Verhalten im sozialen Umfeld und somit den Gesundheitszustand des Patienten widerspiegelt.

Operationalisierung:

Basierend auf der Beurteilung eines Arztes oder Therapeuten, wird das betroffene Kind innerhalb einer Kategorisierung in Zehnerschritten von „extrem beeinträchtigt“ bis „gute Funktionsfähigkeit“ bewertet. Die Skala reicht von eins (extrem beeinträchtigt) bis 100 (gute Funktionsfähigkeit). Die Kodierung der CGAS erfolgt auf Basis der schlechtesten Beurteilung der psychosozialen Verhaltensweise innerhalb der letzten drei Monate. Dabei wird auf einer Skala von null bis 100 eine Zehnerkategorie festgelegt. Entsprechend des Verhaltens des Kindes wird der Wert innerhalb der Kategorie nach unten oder oben angepasst (Shaffer 1985). Neben Informationen, die durch das Kind vermittelt werden, benötigt der behandelnde Arzt Dokumentationen vorheriger Beurteilungen sowie Berichte der Eltern und des sozialen Umfeldes, wie beispielsweise der Schule (Shaffer 1985; Wagner 2007).

In der Studie NEU_CH_7911 wurde die CGAS durch den Studienkoordinator oder Arzt mit Hilfe der Angaben der Eltern bzw. betreuenden Personen erhoben. Die Erhebung erfolgte während der Doppelblindphase (Visite 3 (Woche 5) bis Visite 4 (Woche 15)) und der Open-Label-Phase (Visite 5 (Woche 28)) (Neurim Pharmaceuticals Ltd. 2018).

Validität:

Die CGAS ist ein etabliertes und validiertes Messinstrument, um den Gesamtschweregrad von psychosozialen Beeinträchtigungen bei Kindern und Jugendlichen zu beurteilen (Green 1994; Schorre 2004; Shaffer 1985).

Um den Anteil der Patienten mit einem klinisch relevanten Effekt zu bestimmen, wird als Responsekriterium ein Wert von ≥ 71 Punkten („gut zurechtkommend“) festgelegt. Dieser Schwellenwert liegt über dem Gesundheitszustand „einige Schwierigkeiten“. Mit diesem Schwellenwert können beeinträchtigte Kinder und Jugendliche von den im Normalbereich liegenden Kindern und Jugendlichen abgegrenzt werden (Schorre 2004).

Zusammenfassend wird sowohl der Endpunkt CGAS als valide, wie auch das in diesem Zusammenhang definierte Responsekriterium als validiert eingestuft.

Darstellung im Dossier:

Im vorliegenden Dossier wird der Endpunkt CGAS anhand folgender Analysen dargestellt:

- Als Hauptanalyse wird eine Responderanalyse dargestellt. Als Responder werden Patienten mit einer Überschreitung des Schwellenwertes von ≥ 71 Punkten nach 13 Wochen Doppelblindphase (Visite 3 (Woche 5) bis Visite 4 (Woche 15)) definiert.
- Die unterstützenden Analysen umfassen die mittlere Veränderung der CGAS im Vergleich zur Baseline-Untersuchung nach 13 Wochen Doppelblindphase. Zusätzlich erfolgt eine deskriptive Darstellung der mittleren Veränderung der CGAS ab Baseline während der Open-Label-Phase (Visite 5 (Woche 28)).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ)

Patientenrelevanz:

Um auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Kinder und Jugendlichen mit Schlafstörungen auf mehreren Ebenen erfassen und bewerten zu können, ist die Betrachtung verschiedener Verhaltensaspekte relevant. Der Begriff der gesundheitsbezogenen Lebensqualität beinhaltet Komponenten des somatischen, psychischen und sozialen Wohlbefindens und der Funktionsfähigkeit. Diese können sich bewusst oder unterbewusst im Verhalten widerspiegeln (Koller 2009). Um Verhaltensstärken und -auffälligkeiten bei Kindern und Jugendlichen zu erfassen, ist der SDQ eine geeignete und etablierte Erhebungsmethode. Durch den Fragebogen werden sowohl die Verhaltensstärken als auch die Verhaltensschwächen von Kindern und Jugendlichen im Alter von zwei bis 18 Jahren erhoben und bewertet (Goodman 2009; Klasen 2003).

Zusammenfassend stellt der SDQ einen patientenrelevanten Endpunkt dar, da eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität des Patienten direkt gemessen wird.

Operationalisierung:

Der Fragebogen ist in drei inhaltlich vergleichbaren Versionen für Eltern, Lehrer sowie zur Selbstbeurteilung für Kinder und Jugendliche (ab 11 Jahren) verfügbar (Lohbeck 2015). Bei jeder Version werden 25 positive und negative Eigenschaften in den folgenden fünf Kategorien abgefragt:

- Emotionale Symptome
- Verhaltensprobleme
- Hyperaktivität / Unaufmerksamkeit
- Beziehungsprobleme mit Gleichaltrigen
- Prosoziales Verhalten

Durch die ersten vier Subskalen werden Verhaltensauffälligkeiten erfasst, die gemeinsam bewertet werden. Bei der Subskala „Prosoziales Verhalten“ wird hingegen die Verhaltensstärke einzeln betrachtet. Die Bewertung der Items erfolgt dreistufig von null (nicht zutreffend) bis zwei (eindeutig zutreffend) (Goodman 2009).

Für alle fünf Skalen des SDQ erfolgt zunächst eine separate Bewertung. Aus der Summe der vier Problemskalen lässt sich der „Gesamtproblemwert“ aggregieren. Zusätzlich kann die „Impact Skala“ (Bewertung von Ängsten / Nöten und sozialer Beeinträchtigung) sowie der „Externalizing Score“ (Summe der Subskalen „Verhaltensprobleme“ und „Hyperaktivität / Unaufmerksamkeit“) errechnet werden (Goodman 2009). Für eine Einteilung von Kindern und Jugendlichen anhand der jeweiligen errechneten Werte existieren allgemein festgelegte und validierte Schwellenwerte. Diese sind sowohl für den „Gesamtproblemwert“ und die „Impact-Skala“ als auch für die einzelnen SDQ-Subskalen verfügbar und lassen eine Einteilung in drei Kategorien zu: normal, grenzwertig und auffällig (siehe Tabelle 4-F) (Klasen 2003).

Tabelle 4-F: Empfohlene Kategorisierung des SDQ (Version: Fremdbeurteilung durch Eltern bzw. betreuende Personen) (Klasen 2003)

	Normal	**Grenzwertig**	**Auffällig**
Gesamtproblemwert	0 bis 13	14 bis 16	17 bis 40
Impact-Skala	0	1	2 bis 10
Emotionale Symptome	0 bis 3	4	5 bis 10
Verhaltensprobleme	0 bis 2	3	4 bis 10
Hyperaktivität / Unaufmerksamkeit	0 bis 5	6	7 bis 10
Beziehungsprobleme mit Gleichaltrigen	0 bis 2	3	4 bis 10
Prosoziales Verhalten	5 bis 10	5	0 bis 4

In der Studie NEU_CH_7911 wurde der Fragebogen zur Fremdbeurteilung durch die Eltern bzw. betreuenden Personen für den Altersbereich von drei bis 17 Jahren herangezogen. Bei den Studienvisiten wurde mit Hilfe der Eltern bzw. betreuenden Personen der Fragebogen durch den behandelnden Studienkoordinator / Arzt ausgefüllt, indem die entsprechenden Fragen an die Eltern bzw. betreuenden Personen gerichtet und die Antworten dokumentiert wurden. Die Erhebung erfolgte während der Doppelblindphase (Visite 3 (Woche 5) bis Visite 4 (Woche 15)) und der Open-Label-Phase (Visite 5 (Woche 28)) (Neurim Pharmaceuticals Ltd. 2018).

Validität:

Es handelt sich beim SDQ um ein zuverlässiges und valides Instrument zur Einschätzung von Verhaltensproblemen (Becker 2004a; Becker 2004b). Es ist ein weit verbreitetes und international anerkanntes Messinstrument und ist für die Bewertung von Kindern und Jugendlichen mit einer Autismus-Spektrum-Störung und / oder Smith-Magenis-Syndrom als valide zu bewerten (Russell 2013).

Da die beschriebene Kategorisierung des SDQ als Diagnostik-Instrument entwickelt wurde, ist es nicht sinnvoll, eine mögliche Verbesserung der Patienten mit einer Autismus-Spektrum-Störung und / oder dem Smith-Magenis-Syndrom anhand einer Verbesserung zur Kategorie „normal“ darzustellen. Aus diesem Grund wird ein Schwellenwert definiert, der auch eine individuelle Verbesserung bei Kindern und Jugendlichen mit Autismus-Spektrum-Störung und / oder Smith-Magenis-Syndrom zulässt.

Für die Hauptanalyse (Responderanalyse) wird ein Schwellenwert definiert, der auf einer verteilungsbasierten Methode beruht. Ein Patient wird als Responder definiert, wenn seine Werte zum Ende der Doppelblindphase (Visite 3 (Woche 5) bis Visite 4 (Woche 15)) eine Verbesserung von $\geq 0{,}5$ Standardabweichungen seines jeweiligen Baseline-Wertes des „Gesamtproblemwerts“, der „Impact-Skala“, des „Externalizing-Scores“ oder der SDQ-Subskalen erreichten. Eine Anwendung dieses Schwellenwertes ist validiert, um Veränderungen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität chronischer Krankheiten zu messen. Wenn Patienten mit chronischen Erkrankungen eine eigene minimale Veränderung hinsichtlich der Verbesserung

der Lebensqualität identifizieren, fallen die Selbsteinschätzungen sehr nahe an die Hälfte einer Standardabweichung (Norman 2003).

Der Endpunkt SDQ sowie das definierte Responsekriterium können als validiert bewertet werden (Muris 2003; Norman 2003).

Darstellung im Dossier:

Im vorliegenden Dossier wird der Endpunkt SDQ anhand folgender Analysen dargestellt:

- Als Hauptanalyse wird eine Responderanalyse dargestellt. Als Responder werden Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0{,}5$ Standardabweichungen ihres jeweiligen Baseline-Wertes des „Gesamtproblemwerts“, der „Impact-Skala“, des „Externalizing-Scores“ oder der SDQ-Subskalen, zum Ende der Doppelblindphase (Visite 3 (Woche 5) bis Visite 4 (Woche 15)), definiert.
- Die unterstützenden Analysen umfassen die mittlere Veränderung des SDQ im Vergleich zur Baseline-Untersuchung zum Ende der Doppelblindphase. Zusätzlich erfolgt eine deskriptive Darstellung der mittleren Veränderung des SDQ ab Baseline in der Doppelblindphase sowie während der Open-Label-Phase (Visite 5 (Woche 28)).

Gesundheitszustand der Eltern bzw. betreuenden Personen

Wenn Kinder und Jugendliche unter einer chronischen Erkrankung leiden, sind oft auch die Familien und insbesondere die Eltern bzw. betreuenden Personen betroffen. Die allgegenwärtigen und teilweise schweren Defizite, die bei den Kindern und Jugendlichen auftreten, sind mit einer Vielzahl von Schwierigkeiten für die Eltern bzw. betreuenden Personen verbunden. Diese können sich in einer verminderten Erziehungseffektivität, erhöhtem Stress sowie in einem Anstieg psychischer und physischer Gesundheitsprobleme widerspiegeln (Karst 2012). Insbesondere bei Schlafstörungen von Kindern und Jugendlichen sind die Eltern bzw. betreuenden Personen stark mit betroffen. Wenn Kinder und Jugendliche Schlafprobleme haben, wecken sie oft einen oder beide Elternteil(e). Das hat direkte Auswirkungen auf die Dauer und Qualität des Schlafes und somit auf die Funktionsfähigkeit der Eltern bzw. betreuenden Personen (Meltzer 2011). Aus diesem Grund ist es relevant, nicht nur das Schlafverhalten und die Schlafqualität der Kinder und Jugendlichen mit Schlafstörungen zu beurteilen, sondern auch das Schlafverhalten und die Schlafqualität der Eltern bzw. betreuenden Personen. In der Studie wurden drei Endpunkte erhoben, die die Schlafqualität und das Wohlbefinden der Eltern bzw. betreuenden Personen dokumentieren und bewerten. Diese sind im Folgenden dargestellt.

Morbidität der Eltern bzw. betreuenden Personen: Epworth Sleepiness Scale (ESS)

Patientenrelevanz:

Mit Hilfe des Kurzfragebogens ESS kann die Tagesschläfrigkeit von Erwachsenen erfasst werden. Dies erfolgt retrospektiv, indem die Wahrscheinlichkeit für das Einnicken bzw. Einschlafen in acht typischen Alltagssituationen erfragt wird (DGSM 2007a). Da die Eltern bzw. betreuenden Personen von Kindern mit Schlafstörungen nachts häufig auch wach sind,

kann die daraus resultierende Tagesschläfrigkeit zu physischen und mentalen Beeinträchtigungen führen, die sich wiederum auf die Betreuung der Kinder und Jugendlichen auswirken können. Demzufolge ist es relevant, den Gesundheitszustand der Eltern bzw. betreuenden Personen zu betrachten und im Dossier als unterstützenden Endpunkt darzustellen.

Operationalisierung:

Bei der ESS handelt es sich um einen einfachen Selbstbewertungsfragebogen mit acht Items. Die betroffene Person bewertet, wie wahrscheinlich es ist, dass sie in verschiedenen Situationen einschlafen würde. Die Bewertung erfolgt auf einer Vier-Punkte-Likert-Skala von null „würde niemals einschlafen“ bis drei „würde mit hoher Wahrscheinlichkeit einschlafen“ (Johns 1992).

Die ESS ermöglicht eine Differenzierung zwischen durchschnittlicher (null bis sechs Punkte), grenzwertiger (sieben bis zehn Punkte) und exzessiver Schläfrigkeit (> zehn Punkte); letztere benötigt eine medizinische bzw. therapeutische Intervention (Johns 1992). Die Skala kann sowohl für eine initiale Beurteilung, als auch für eine fortlaufende vergleichende Messung verwendet werden (Janssen 2017).

Bei den Studienvisiten (Visite 1 (Woche 0) bis Visite 5 (Woche 28)) wurde der Fragebogen durch den behandelnden Studienkoordinator oder Arzt ausgefüllt, indem die entsprechenden Fragen an die Eltern bzw. betreuenden Personen gerichtet und deren Antworten dokumentiert wurden (Neurim Pharmaceuticals Ltd. 2018).

Validität:

Die Validität wurde sowohl in klinischen als auch in nicht-klinischen Populationen weitreichend untersucht. Die psychometrischen Eigenschaften wurden mit einem hohen Maß an interner Konsistenz als zuverlässig eingestuft (Janssen 2017). Zusammenfassend wird die ESS als valide bewertet.

Darstellung im Dossier:

Im vorliegenden Dossier wird der Endpunkt ESS anhand folgender Analysen dargestellt:

- Als Hauptanalyse wird die mittlere Veränderung der ESS während und nach der Doppelblindphase (Visite 3 (Woche 5) bis Visite 4 (Woche 15)) im Vergleich zur Baseline-Untersuchung dargestellt.
- Zusätzlich wird die mittlere Veränderung der ESS ab Baseline während der Open-Label-Phase (Visite 5 (Woche 28) bis zum Ende der Studie (Woche 108)) als unterstützende Analyse dargestellt.

Morbidität der Eltern bzw. betreuenden Personen: Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)

Patientenrelevanz:

Der PSQI wird in Form eines Fragebogens erfasst und dient der retrospektiven Bewertung der Schlafqualität von Erwachsenen in den vergangenen vier Wochen. Aufgrund des prädefinierten Zeitrahmens für eine retrospektive Betrachtung und der einfachen Anwendbarkeit eignet er sich für wiederholte Messungen (Buysse 1989). Anhand des PSQI wird eine Verlaufs- und

Erfolgsmessung der Schlafqualität der Eltern bzw. betreuenden Person von Kindern und Jugendlichen mit Schlafstörungen ermöglicht.

Die Schlafstörungen der Kinder und Jugendlichen wirken sich direkt auf die Schlafstörungen der Eltern bzw. betreuenden Personen aus. Folglich kann der PSQI als unterstützender Endpunkt für die patientenrelevanten Schlafstörungen der Kinder und Jugendlichen erachtet werden.

Operationalisierung:

Der Fragebogen besteht aus 19 Items zur Selbstbeurteilung, die in sieben übergeordneten Kategorien abgefragt und auf einer Skala von null bis drei bewertet werden (Buysse 1989). Der Gesamtscore kann zwischen null und 21 variieren, wobei eine höhere Ausprägung einer verringerten Schlafqualität entspricht (DGSM 2007c).

Über den kompletten Studienzeitraum (Visite 1 (Woche 0) bis zum Ende der Studie (Woche 108)) wurde der Fragebogen durch den behandelnden Studienkoordinator / Arzt ausgefüllt, indem die entsprechenden Fragen an die Eltern bzw. betreuenden Personen gerichtet und die Antworten dokumentiert wurden (Neurim Pharmaceuticals Ltd. 2018).

Validität:

Der PSQI ist ein international anerkannter und validierter Fragebogen. Die diagnostische Validität wurde in mehreren Studien untersucht und zeigte hohe Werte bezüglich seiner Spezifität und Sensitivität (80 bis 100 %) (Buysse 1989; Doi 2001; Wittchen 2001).

Zusammenfassend wird der Endpunkt PSQI als valide eingestuft.

Darstellung im Dossier:

Im vorliegenden Dossier wird der Endpunkt PSQI anhand folgender Analysen dargestellt:

- Als Hauptanalyse wird die mittlere Veränderung des PSQI während und nach der Doppelblindphase (Visite 3 (Woche 5) bis Visite 4 (Woche 15)) im Vergleich zur Baseline-Untersuchung dargestellt.
- Zusätzlich wird die mittlere Veränderung des PSQI ab Baseline während der Open-Label-Phase (Visite 5 (Woche 28) bis zum Ende der Studie (Woche 108)) als unterstützende Analyse dargestellt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität der Eltern bzw. betreuenden Personen: World Health Organization Well-Being Index (WHO-5)

Patientenrelevanz:

Durch den kurzen Selbstbewertungsfragebogen WHO-5 wird das mentale Wohlbefinden einer erwachsenen Person erfasst. Der Fragebogen ist ein anerkanntes Messinstrument und aufgrund seiner wenigen Fragen einfach und schnell einsetzbar, sowie gut auszuwerten (DGPPN 2015). Der WHO-5 erfasst, wie sich die Schlafstörungen der Kinder und Jugendlichen auf die Lebensqualität und das Wohlbefinden der Eltern bzw. betreuenden Personen auswirken. Demzufolge stellt er einen für das Dossier relevanten unterstützenden Endpunkt dar.

Operationalisierung:

Der Fragebogen umfasst fünf Aussagen, die auf einer Skala von null bis fünf retrospektiv für die letzten zwei Wochen bewertet werden. Der Gesamtscore zwischen null und 25 wird anschließend mit vier multipliziert, so dass ein Wert zwischen null und 100 resultiert (null entspricht dabei dem schlechtesten und 100 dem besten Zustand).

Bei den Studienvisiten (Visite 1 (Woche 0) bis Visite 5 (Woche 28)) wurde der Fragebogen, aus dem der WHO-5 gebildet wird, durch den behandelnden Studienkoordinator oder Arzt ausgefüllt, indem die entsprechenden Fragen an die Eltern bzw. betreuenden Personen gerichtet und die Antworten dokumentiert wurden (Neurim Pharmaceuticals Ltd. 2018).

Validität:

Der WHO-5 ist einer der am häufigsten eingesetzten Fragebögen zur Erfassung der Lebensqualität von Erwachsenen. Die Validität des WHO-5 wurde in verschiedenen Studien untersucht und bestätigt (Topp 2015). Der Endpunkt WHO-5 wird deshalb als valide eingestuft.

Darstellung im Dossier:

Im vorliegenden Dossier wird der Endpunkt WHO-5 anhand folgender Analysen dargestellt:

- Als Hauptanalyse wird die mittlere Veränderung des WHO-5 während und nach der Doppelblindphase (Visite 3 (Woche 5) bis Visite 4 (Woche 15)) im Vergleich zur Baseline-Untersuchung dargestellt.
- Zusätzlich wird die mittlere Veränderung des WHO-5 ab Baseline während der Open-Label-Phase (Visite 5 (Woche 28) bis zum Ende der Studie (Woche 108)) als unterstützende Analyse dargestellt.

Sicherheit und Verträglichkeit

Sicherheitsendpunkte

Patientenrelevanz:

Die Sicherheit und Verträglichkeit eines Arzneimittels haben einen unmittelbaren Einfluss auf den Gesundheitszustand des Patienten und sind gemäß Verfahrensordnung des G-BA patientenrelevant. Die Sicherheit und Verträglichkeit der Intervention werden durch die UE, die bei der Behandlung mit einem Arzneimittel auftreten können, abgebildet (G-BA 2018b).

Folgende Sicherheitsendpunkte werden als patientenrelevant eingestuft:

- UE, SUE, Therapieabbruch wegen UE sowie UE, die zum Tod führen
- UE von besonderem Interesse

Operationalisierung:

In der zugrundeliegenden Studie wurden die sicherheitsrelevanten Endpunkte anhand eines standardisierten UE-Erfassungsbogens sowie anhand des Treatment Emergent Signs and Symptoms (TESS)-Fragebogens über den kompletten Studienverlauf (Visite 5 (Woche 28) bis zum Ende der Studie (Woche 108)) dokumentiert. Die Kodierung der oben genannten

Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit in der eingeschlossenen Studie NEU_CH_7911 folgt den internationalen Standards gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 18) (Neurim Pharmaceuticals Ltd. 2018).

UE

Bei einem UE handelt es sich um ein unvorhergesehenes medizinisches Ereignis, das bei einem Patienten während der Behandlung mit der Studienmedikation auftritt (Treatment Emergent Adverse Events, TEAE), wobei ein UE nicht zwingend in einem Kausalzusammenhang mit dem verabreichten Arzneimittel stehen muss (Neurim Pharmaceuticals Ltd. 2018).

SUE

Als SUE wird ein fatales Ereignis, ein lebensbedrohliches Ereignis oder ein Ereignis, das zur Hospitalisierung oder einer Verlängerung eines bereits bestehenden Krankenhausaufenthaltes führt, angesehen. Des Weiteren wird ein Ereignis, das zu einer bleibenden oder schwerwiegenden Behinderung führt, als SUE angesehen (Neurim Pharmaceuticals Ltd. 2018).

UE, die zum Therapieabbruch führten

Der Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führten, erfasste in der vorliegenden Studie Patienten, die die Therapie während der Behandlung mit der Studienmedikation aufgrund von UE abbrachen (Neurim Pharmaceuticals Ltd. 2018).

UE, die zum Tod führten / Anzahl der Todesfälle

Bei Schlafstörungen handelt es sich um eine nicht lebensbedrohliche Indikation. In der Studie NEU_CH_7911 wurde der Tod im Zuge der Untersuchung des Sicherheitsprofils miterfasst (Neurim Pharmaceuticals Ltd. 2018).

UE von besonderem Interesse:

In der Fachinformation werden folgende UE von besonderem Interesse dargestellt (RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited 2018):

- Stimmungsschwankungen
- Aggressivität
- Reizbarkeit
- Somnolenz
- Kopfschmerzen
- Plötzliche Schlafattacken
- Sinusitis
- Fatigue
- Hangover

Des Weiteren werden in der Fachinformation alle UE aufgeführt (mit unbekannter Häufigkeit), die beim Off-label Gebrauch von Circadin® (2 mg Melatonin-Tabletten mit verlängerter Freisetzung für Patienten ab 55 Jahren) berichtet wurden (RAD Neurim Pharmaceuticals EEC

Limited 2018). Aufgrund der Angaben hinsichtlich des Off-Label-Gebrauchs ist die Häufigkeit des Auftretens unbekannt:

- Epilepsie
- Sehstörung
- Dyspnoe
- Epistaxis
- Verstopfung
- Verminderter Appetit
- Schwellung des Gesichts
- Hautläsion
- Anormales Gefühl
- Anormales Verhalten
- Neutropenie

Validität:

Jedes UE wurde mit Hilfe von internationalen Standards gemäß MedDRA kodiert und bewertet. Alle UE und alle SUE mussten bis zu einer zufriedenstellenden Lösung nachbeobachtet werden. Dieses Vorgehen entspricht dem Standard für klinische Studien und ist geeignet, eine subjektive Interpretation weitestgehend auszuschließen (ICH Expert Working Group 1996). Insgesamt werden die erhobenen sicherheitsrelevanten Endpunkte als valide betrachtet.

Darstellung im Dossier

Im vorliegenden Dossier wird der Endpunkt Sicherheit anhand von Inzidenzraten sowie von Time-to-Event-Analysen mit den dazugehörigen Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Eine deskriptive Darstellung der in der Open-Label-Phase aufgetretenen UE erfolgt unterstützend. Hinsichtlich der UE von besonderem Interesse nach PT wurden die Ereignisse berichtet, die mindestens einmal in einer der Behandlungsgruppen auftraten. UE, die nicht in der Studie NEU_CH_7911 aufgetreten sind und für die dementsprechend keine Daten vorliegen, werden im Dossier nicht weiter dargestellt.

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[5] erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[6] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität[7] erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Es wurden keine Metaanalysen durchgeführt, da nur eine Studie für das Dossier als relevant erachtet wird.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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.

Für die patientenrelevanten Endpunkte hinsichtlich Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität (Abschnitt 4.2.5.2) werden unterschiedliche Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Für die Responderanalysen der Endpunkte TST und Schlaflatenz, die für das Dossier als Hauptanalysen dargestellt werden, liegen jeweils zwei valide und klinisch relevante Schwellenwerte vor. Die Hauptanalyse wird mit den in der Studie NEU_CH_7911 definierten Schwellenwerten von einem Anstieg bzw. Reduktion um ≥ 45 Minuten bzw. um ≥ 15 Minuten durchgeführt. Um die Robustheit der Ergebnisse zu zeigen, werden die Sensitivitätsanalysen mit den konservativeren Responsekriterien von einem Anstieg um ≥ 60 Minuten bzw. einer Reduktion um ≥ 30 Minuten durchgeführt.

Für die weiteren Endpunkte der Kategorie Morbidität (CSDI und CGAS) sowie der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität (SDQ) werden Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss der fehlenden Werte (Missings) mit den beobachteten Werten (Observed Cases) durchgeführt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

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

Zur Untersuchung von Effektmodifikationen, die einen unterschiedlichen Behandlungseffekt in den Studienarmen erzeugen können, werden Subgruppenanalysen für die in der Studie NEU_CH_7911 erhobenen Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte durchgeführt. Folgende Subgruppenanalysen wurden im klinischen Studienprotokoll prädefiniert (Neurim Pharmaceuticals Ltd. 2016) :

- Geografische Region (USA, Europa)
- Alter (zwei bis ≤ sechs Jahre, sieben bis ≤ 12 Jahre, > 12 Jahre)
- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) (ja, nein)
- Autismus-Typ (Autismus-Spektrum-Störung, Smith-Magenis-Syndrom)
- Epilepsie (ja, nein)
- Vorherige antiepileptische Behandlung (ja, nein)
- Vorherige Behandlung mit Antidepressiva (ja, nein)
- Vorherige Behandlung mit Beta-Blockern (ja, nein)
- Vorherige Behandlung mit Stimulanzien (ja, nein)
- Vorherige ADHS-Behandlung (ja, nein)
- Vorherige Behandlung mit Clonidin (ja, nein)

Durch Subgruppenanalysen sollen mögliche Effektmodifikationen zwischen den Behandlungsgruppen identifiziert werden. Gemäß den Allgemeinen Methoden Version 5.0 des IQWiG wird ein Niveau von $\alpha \leq 0{,}05$ als signifikantes Ergebnis für einen Beleg unterschiedlicher Effekte gewertet (IQWiG 2017).

Für jeden im Abschnitt 4.2.5.2 aufgeführten Endpunkt werden folgende Subgruppenanalysen durchgeführt:

Tabelle 4-G: Durchgeführte Subgruppenanalysen für die Studie NEU_CH_7911

Analysen der Endpunkte	**Subgruppenanalysen**
Responder-Analysen	Logistisches Regressionsmodell mit Faktoren für • die Behandlungsgruppen • die Subgruppen • die Behandlungsgruppen * Subgruppen-Interaktion • den mittleren Basiswert
Die mittlere Veränderung eines Endpunkts im Vergleich zur Baseline-Untersuchung	MMRM-Modell mit zusätzlichen Faktoren für: • die Subgruppen • die Behandlungsgruppen * Subgruppen-Interaktion

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich[8]. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“[9], „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“[10] oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“[11], sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[12].

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen

[8] *Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health Technol Assess 2005; 9(26): 1-148.*
[9] *Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.*
[10] *Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. BMJ 2005; 331(7521): 897-900.*
[11] *Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. Stat Methods Med Res 2008;17(3): 279-301.*
[12] *B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen[13].

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

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

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

[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.*

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungs-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
NEU_CH_7911	Ja	Ja	Abgeschlossen	108 Wochen (davon 13 Wochen Doppelblindphase)	Slenyto®, Placebo

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-1 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.

Der Stand der Informationen in Tabelle 4-1 ist der 27.11.2018.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-1 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

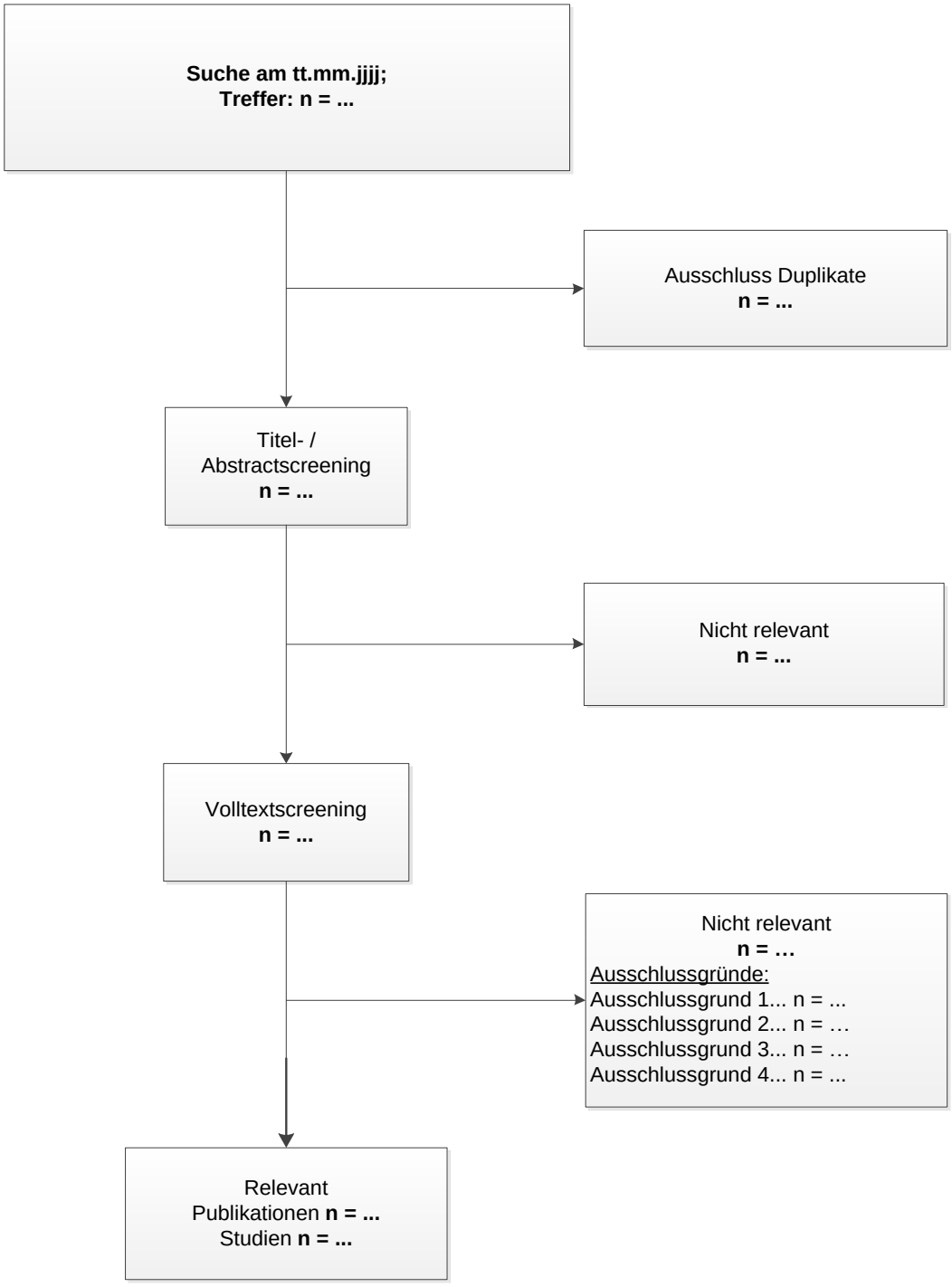


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

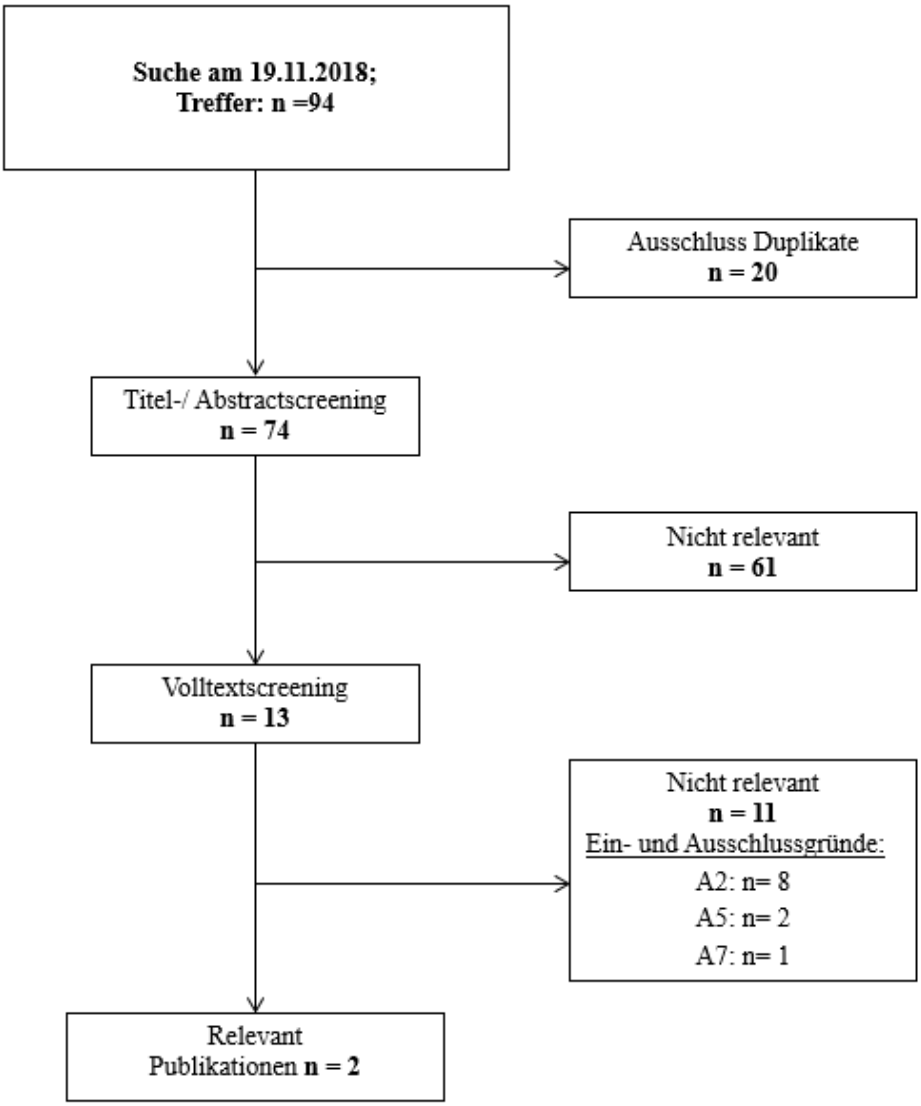


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Slenyto® (PedPR Melatonin))

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-1) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-3: 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)**
NEU_CH_7911	clinicaltrials.gov (ClinicalTrials.gov 2016) EU CTR (EU-Clinical Trials Register 2018) WHO ICTRP (WHO ICTRP 2018)	Ja	Ja	Abgeschlossen
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 4-3 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.

Der Stand der Informationen in Tabelle 4-3 ist der 19.11.2018.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils

separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

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

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Placebokontrolliert						
NEU_CH_7911	Ja	Ja	Nein	Ja (Neurim Pharmaceuticals Ltd. 2018)	Ja (ClinicalTrials.gov 2016; EU-Clinical Trials Register 2018; WHO ICTRP 2018)	Ja (Gringras 2017a; Maras 2018)
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

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.

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Tabelle 4-5: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign**	**Population**	**Interventionen** (Zahl der randomisierten Patienten)	**Studiendauer**	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt;** patientenrelevante sekundäre Endpunkte
NEU_CH_7911	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch	Kinder und Jugendliche im Alter von zwei bis 17,5 Jahren mit Autismus-Spektrum-Störung und / oder bestimmten neurogenetischen Erkrankungen (Smith-Magenis-Syndrom, Angelman-Syndrom und Bourneville-Syndrom (tuberöse Sklerose)) mit Schlafstörungen, die unzureichend auf Verhaltenstherapie (Schlafhygienemaß-nahmen) angesprochen haben.	Gruppe I: Slenyto® (n = 60) Gruppe II: Placebo (n = 65)	Woche -4 bis Woche 0: Wash-Out-Phase, Durchführung von Basis-Schlafhygiene und Verhaltens-intervention Woche 1 bis Woche 2: Run-in-Phase (Placebo in beiden Gruppen) Woche 3 bis Woche 15: Doppelblindphase Woche 16 bis Woche 106 Open-Label-Phase Woche 107 bis Woche 108: Run-out-Phase (Placebo in beiden Gruppen)	Ort: 10 Studienzentren in Europa (Großbritannien: 4; Frankreich: 2, Niederlande: 3; Finnland: 1) 14 Studienzentren in den Vereinigten Staaten von Amerika Zeitraum: Beginn der Rekrutierung: 10/2013 Erster Patient eingeschlossen: 01/2014 Ende der Studie: 03/2018	Morbidität (**TST**, SL, CSDI, CGAS); gesundheitsbezogene Lebensqualität (SDQ), Sicherheit und Verträglichkeit

CGAS: Children's Global Assessment Scale; CSDI: Composite Sleep Disturbance Index; SDQ: Strengths and Difficulties Questionnaire; SL: Schlaflatenz; TST: Total Sleep Time (Gesamtschlafdauer)

Tabelle 4-6: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Gruppe I**	**Gruppe II**	**Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase, Behandlung in der Run-out-Phase**
NEU_CH_7911	Doppelblindphase: 2/5 mg Slenyto® in Form von Mini-Retardtabletten (je 1 mg) Open-Label-Phase: 2/5/10 mg Slenyto® in Form von Mini-Retardtabletten (je 1 mg)	Doppelblindphase: 2/5 mg Placebo Minitablette (je 1 mg) Open-Label-Phase: 2/5/10 mg Slenyto® in Form von Minitabletten (je 1 mg)	Vorbehandlung: Wash-Out-Phase sowie Durchführung einer Basis-Schlafhygiene und Verhaltensintervention (für Patienten, die noch keine Schlafhygiene bzw. Verhaltensintervention erhalten hatten) Run-in-Phase: Placebo Run-out-Phase: Placebo

Tabelle 4-7: Charakterisierung der Studienpopulationen NEU_CH_7911 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Gruppe	N	Geschlecht (W/M), n (%)	Alter zu Baseline (Jahre), n (%)	Gewicht zu Baseline (kg)	Größe zu Baseline (cm)	BMI zu Baseline (kg/m²)	Ethnische Gruppe n (%)[a]
Demografische Charakteristika							
Slenyto®	60	W: 15 (25,0) M: 45 (75,0)	2 bis 6: 19 (31,7) 7 bis 12: 28 (46,7) 13 bis 17: 13 (21,7)	MW: 37,9 SD: 21,5 Minimum: 11,7 Median: 33,3 Maximum: 90,1	MW: 133,4 SD: 24,2 Minimum: 89,0 Median: 134,3 Maximum: 180,0	MW: 19,5 SD: 4,9 Minimum: 12,7 Median: 17,6 Maximum: 32,8	Weiße: 57 (95,0) Schwarze / Afro-amerikaner: 1 (1,7) Asiaten: 0 (0,0) Andere: 3 (5,0)
BSC	65	W: 18 (27,7) M: 47 (72,3)	2 bis 6: 25 (38,5) 7 bis 12: 29 (44,6) 13 bis 17: 11 (16,9)	MW: 35,2 SD: 23,3 Minimum: 9,8 Median: 27,0 Maximum: 129,9	MW: 130,4 SD: 27,2 Minimum: 79,0 Median: 132,1 Maximum: 197,0	MW: 18,8 SD: 4,9 Minimum: 12,3 Median: 17,5 Maximum: 35,3	Weiße: 55 (84,6) Schwarze / Afro-amerikaner: 8 (12,3) Asiaten: 2 (3,1) Andere: 3 (4,6)

Krankheitsspezifische Charakteristika						
Gruppe	**N**	**Neuroentwicklungs-störungen,** n (%)	**Zeit seit Diagnose zu Baseline (Monate),** n (%), MW, SD, Minimum, Median, Maximum	**Schlaf-störungen,** n (%)	**Vorherige Verhaltens-therapie (Schlafhygiene-maßnahmen),** n (%)	**Aufmerksam-keitsdefizit- / Hyper-aktivitätsstörung,** n (%)
Slenyto®	60	Autismus-Spektrum-Störungen: 58 (96,7) Smith-Magenis-Syndrom: 2 (3,3) Angelman-Syndrom: 0 (0,0) Bourneville-Syndrom (tuberöse Sklerose): 0 (0,0)	n: 32 (53,3 %) MW: 39,9 SD: 35,2 Minimum: 1,0 Median: 34,0 Maximum: 168,0	Ja: 60 (100,0) Nein: 0 (0,0)	Ja: 51 (85,0) Nein: 9 (15,0)	Ja: 16 (26,7) Nein: 44 (73,3)
BSC	65	Autismus-Spektrum-Störungen: 63 (96,9) Smith-Magenis-Syndrom: 2 (3,1) Angelman-Syndrom: 0 (0,0) Bourneville-Syndrom (tuberöse Sklerose): 0 (0,0)	n: 30 (46,2 %) MW: 27,0 SD: 26,7 Minimum: 0 (0,0) Median: 20,0 Maximum: 86,0	Ja: 65 (100,0) Nein: 0 (0,0)	Ja: 53 (81,5) Nein: 12 (18,5)	Ja: 20 (30,8) Nein: 45 (69,2)

In der Studie NEU_CH_7911 ist BSC in Form von Placebo instrumentalisiert.

Alle Daten beziehen sich auf Analysen in der ARS-Population.

a: Ein Patient kann mehr als einer ethnischen Gruppe angehören.

ARS: All-Randomized-Set; BSC: Best-Supportive-Care; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Ausprägung; N: Anzahl der Patienten im ARS; SD: Standard Deviation (Standardabweichung)

Quelle: Neurim Pharmaceuticals Ltd. 2018 (Tabellen: 14.1.2.1; 14.1.2.2; 14.1.2.4; 14.1.3; 14.1.4)

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

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

Studie NEU_CH_7911

Studiendesign

Bei der Studie NEU_CH_7911 handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Placebo-kontrollierte Studie, die in zehn Studienzentren in Europa und 14 Studienzentren in den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) durchgeführt wurde. Die untersuchte Studienpopulation umfasste Kinder und Jugendliche mit Schlafstörungen im Alter von zwei bis 17,5 Jahren, diagnostiziert mit Autismus-Spektrum-Störungen und / oder Smith-Magenis-Syndrom, die unzureichend auf Verhaltenstherapie (Schlafhygienemaßnahmen) angesprochen haben.

Die Studiendauer betrug insgesamt 108 Wochen und setzte sich aus einer zweiwöchigen Run-in-Phase, einer 13-wöchigen Doppelblindphase, einer 91-wöchigen Open-Label-Phase sowie einer zweiwöchigen Run-out-Phase zusammen. Ein Screening-Besuch wurde vier Wochen vor dem Start der Studie bzw. der Randomisierung durchgeführt. Kinder und Jugendliche, die zum Zeitpunkt des Screenings noch keine dokumentierte Verhaltenstherapie (Schlafhygienemaßnahmen) erhalten hatten, durchliefen vor Studienstart eine vierwöchige Basis-Schlafhygiene- und Verhaltenstherapie. Anschließend wurde durch den Studienkoordinator / Arzt geprüft, ob die Kinder und Jugendlichen weiterhin für die Teilnahme an der Studie geeignet waren. Das Kind oder der Jugendliche war weiterhin geeignet, wenn auch nach der vierwöchigen Basis-Schlafhygiene- und Verhaltenstherapie die Kriterien erfüllt wurden, die für die Diagnose von Schlafstörungen definiert waren (mindestens drei Monate Schlafstörungen, mit ≤ 6 Stunden Durchschlafzeit und / oder einer Einschlafzeit von $\geq 0{,}5$ Stunden nachdem das Licht ausgeschaltet wurde (in drei von fünf Nächten)). Auf diese Weise wurde sichergestellt, dass nur Kinder randomisiert wurden, die nicht auf Verhaltenstherapie (Schlafhygienemaßnahmen) ansprachen. Diese Phase diente auch als Wash-out-Phase von jeglichen Hypnotika.

Es folgte eine zweiwöchige Run-in-Phase, in der alle Kinder und Jugendlichen Placebo erhielten. Nach der zweiwöchigen Run-in-Phase wurden die Kinder und Jugendlichen, die für die Studie geeignet waren, im Verhältnis 1:1 randomisiert, um in der Doppelblindphase entweder Slenyto® oder Placebo zu erhalten. Im Studienbericht der Studie NEU_CH_7911 ist für die Verumgruppe der Produktname Circadin® angegeben, jedoch handelte es sich bei der Studienmedikation bereits um die pädiatrische Formulierung, d. h. um Slenyto®. Slenyto® ist eine verzögert-freisetzende Darreichungsform von Melatonin, die speziell für die Anwendung bei pädiatrischen Patienten entwickelt wurde (Mini-Retardtabletten). Die Anfangsdosis von Slenyto® (oder Placebo) betrug einmal täglich 2 mg in Form von 2 Mini-Retardtabletten (mit je 1 mg). Nach drei Wochen der Doppelblindphase (Visite 3) wurde durch den Studienkoordinator / Arzt bewertet, ob eine Dosiserhöhung auf 5 mg erforderlich war. Die bei dieser Visite bestimmte Dosis wurde bis zum Ende der Doppelblindphase (Visite 4) beibehalten. Bei der anschließenden 91-wöchigen Open-Label-Phase wechselten die Kinder und Jugendlichen

aus der Placebo-Gruppe in die Slenyto®-Gruppe. Während der Open-Label-Phase (Visite 5, Woche 28) wurde die Dosis gegebenenfalls auf 5 mg (für Patienten, die zuvor 2 mg erhalten hatten) oder auf 10 mg (für Patienten, die zuvor 5 mg erhalten hatten) erhöht. Auch Dosisreduktionen von 10 mg auf 5 mg bzw. von 5 mg auf 2 mg waren möglich, z. B. aufgrund von Nebenwirkungen.

Die konfirmatorische Analyse der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte wurde am Ende der Doppelblindphase (zu Woche 15) durchgeführt. Die explorative Analyse erfolgte am Ende der Open-Label-Phase (zu Woche 106). Die Wirksamkeit sowie die Sicherheit und Verträglichkeit von Slenyto® wurde von verblindeten Endpunkterhebern ausgewertet.

Patientenrelevante Endpunkte

Für die Analyse der Wirksamkeit werden für die patientenrelevanten Morbiditätsendpunkte TST, Schlaflatenz, CSDI und CGAS, der Vergleich zwischen Slenyto® und Placebo herangezogen. TST und Schlaflatenz werden hierbei aus dem Schlaftagebuch abgeleitet. Des Weiteren wird der Lebensqualitätsendpunkt SDQ eingeschlossen. Die Bewertung von Sicherheit und Verträglichkeit erfolgt durch standardisierte Sicherheitsparameter wie UE, SUE, UE, die zum Therapieabbruch führten, UE, die zum Tod führten sowie UE von besonderem Interesse.

Bei erkrankten Kindern und Jugendlichen mit Schlafstörungen ist es ebenfalls relevant, die Schlafqualität und das Wohlbefinden der Eltern bzw. betreuenden Personen in die Analyse miteinzubeziehen. Aus diesem Grund wurden in der Studie zusätzlich die drei Endpunkte ESS, PSQI und WHO-5 erhoben und bewertet. Die Ergebnisse zu diesen Endpunkten werden im vorliegenden Dossier als unterstützende Analysen dargestellt.

Patientencharakteristika

In der Studie NEU_CH_7911 wurden 125 Patienten randomisiert, die die ITT-Population (Intention-to-treat) abbilden. Die Population des FAS umfasst 119 randomisierte Patienten, für die ein Baseline- und mindestens ein Post-Baseline-Wert vorlag. Das FAS wurde für die Analyse der patientenrelevanten Endpunkte herangezogen.

Die demografischen und krankheitsspezifischen Patientencharakteristika bei Studienbeginn (bei der Baseline-Untersuchung) in den Studienarmen Slenyto® und Placebo sind in Tabelle 4-7 dargestellt. Die Behandlungsgruppen unterscheiden sich nicht wesentlich hinsichtlich der Patientencharakteristika und sind somit miteinander vergleichbar.

Übertragbarkeit der Studie NEU_CH_7911 auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie NEU_CH_7911, die zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Slenyto® herangezogen wird, ist auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die Studie wurde multizentrisch sowohl in europäischen Industrieländern (Großbritannien, Frankreich, Niederlande, Finnland), als auch in den USA durchgeführt.

Die Studie orientiert sich an nationalen und internationalen Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von Schlafstörungen bei Kindern und Jugendlichen im Alter von zwei bis 18 Jahren

mit Autismus-Spektrum-Störung und / oder Smith-Magenis-Syndrom. In Deutschland werden diese Kinder und Jugendlichen zunächst mit einer Verhaltenstherapie (Schlafhygienemaßnahmen) behandelt. Bei einem unzureichenden Ansprechen auf diese Maßnahmen wird Melatonin in den Leitlinien als einzige pharmakologische Intervention empfohlen. Da in der Studie NEU_CH_7911 Slenyto® nur bei Kindern und Jugendlichen angewendet wurde, deren Schlafstörungen sich nach einer Basis-Schlafhygiene- und Verhaltenstherapie nicht verbessert hatten, können die Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Slenyto® wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie BSC festgelegt. BSC ist definiert als eine Therapie, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und zur Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Hinsichtlich des Anwendungsgebietes ist BSC in der Studie NEU_CH_7911 in Form von Placebo instrumentalisiert.

Zusammenfassend sind die Ergebnisse der Studie NEU_CH_7911 hinsichtlich der betrachteten Patientenpopulation auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

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 4-8: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
NEU_CH_7911	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie NEU_CH_7911 handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Placebo-kontrollierte Studie, die multizentrisch durchgeführt wurde. Die Studie wurde unter Verwendung einer adäquaten Randomisierungsmethode durchgeführt. Die Randomisierung

erfolgte zentral mithilfe eines computergestützten eCRF Randomisierungssystems, bei dem jedem Patienten ein spezifischer Behandlungscode zugewiesen wurde. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses ist aufgrund der doppelten Verblindung weder durch die Patienten oder die Eltern bzw. betreuenden Personen noch durch die behandelnden Personen zu erwarten. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten, für die ein Baseline-Wert und mindestens ein Post-Baseline-Wert vorlag, entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden. Randomisierte Kinder, die die Studie abgebrochen hatten, bevor Daten erhoben werden konnten, sind nicht in relevanter Anzahl aufgetreten (< 5 %). Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studienebene als niedrig eingestuft.

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 4-9: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Sicherheit
NEU_CH_7911	Nicht zutreffend	TST Schlaflatenz CSDI CGAS (Gesundheitszustand der Eltern bzw. betreuenden Personen (ESS und PSQI))	SDQ (Lebensqualität der Eltern bzw. betreuenden Personen (WHO-5))	UE SUE UE, die zum Tod führten UE, die zum Therapieabbruch führten UE von besonderem Interesse

CGAS: Children's Global Assessment Scale; CSDI: Composite Sleep Disturbance Index; ESS: Epworth Sleepiness Scale; PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index; SDQ: Strength and Difficulties Questionnaire; SUE: Schwerwiegende UE; TST: Total Sleep Time (Gesamtschlafdauer); UE: Unerwünschte Ereignisse; WHO-5: World Health Organization Well-Being Index.

4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann

sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

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

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

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

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

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

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

4.3.1.3.1.1 Gesamtschlafdauer (TST) - RCT

Tabelle 4-10: Operationalisierung des Endpunkts TST - RCT

Studie	Operationalisierung
NEU_CH_7911	Der Endpunkt TST wurde mit Hilfe des Schlaftagebuchs, einem Messinstrument in der Diagnostik und Bewertung chronischer Schlafstörungen, ermittelt. Das Schlaftagebuch wurde bei der Screening-Visite verteilt und das Ausfüllen durch den behandelnden Studienkoordinator / Arzt detailliert erklärt, um eine möglichst standardisierte Dokumentation zu gewährleisten. Das Schlaftagebuch wurde täglich über einen Zeitraum von 14 Tagen vor jeder Studienvisite (Visite 1 (Woche 0) bis Visite 7 (Woche 54)) durch die Eltern bzw. betreuenden Personen ausgefüllt. Jeder Tagebucheintrag wurde möglichst zwei bis drei Stunden nach dem Aufwachen des Kindes bzw. des Jugendlichen vorgenommen. In das Schlaftagebuch wurden täglich folgende Informationen eingetragen: • Die Uhrzeit, zu der das Kind / der Jugendliche abends ins Bett gegangen ist (a) • Die Uhrzeit, zu der das Kind / der Jugendliche morgens aufgewacht ist (b) • Die Dauer, bis das Kind / der Jugendliche eingeschlafen ist (c) • Die Uhrzeit und die Anzahl, wie häufig das Kind / der Jugendliche aufgewacht ist sowie die Dauer dieser Wachphase: (d) = (Anzahl) x (Dauer der Wachphase) Anhand dieser Dokumentationen und der daraus errechneten Minutenzahl wurde der Endpunkt TST in Minuten ermittelt: (b) - (a) - (c) - (d) Für den Endpunkt TST werden folgende Analysen durchgeführt: a) <u>Rücklaufquoten des Endpunkts TST hergeleitet aus dem Schlaftagebuch:</u> Die Analyse des Endpunkts TST erfolgt zunächst anhand der deskriptiven Darstellung der Rücklaufquoten des Schlaftagebuchs. Die Rücklaufquote wird definiert als die Anzahl der Patienten im FAS, für die das Schlaftagebuch durch die Eltern bzw. betreuenden Personen zu den entsprechenden Zeitpunkten ausgefüllt wurde, dividiert durch die Anzahl der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt (Studienvisite) noch in der Studie befindlichen Patienten. b) <u>Hauptanalyse:</u> • Als Hauptanalyse wird eine Responderanalyse dargestellt. Ein Patient wird als Responder definiert, der zur Woche 15 (Visite 4) den Schwellenwert von ≥ 45 Minuten Anstieg in der TST erreicht hatte. Missings werden als Non-Responder imputiert. o Zum Vergleich zwischen Slenyto® und BSC werden RR, OR und RD als Effektschätzer, jeweils mit dem dazugehörigen 95 %-KI dargestellt. • Als Sensitivitätsanalyse wird eine weitere Responderanalyse dargestellt. Ein Patient wird als Responder definiert, der zur Woche 15 (Visite 4) den Schwellenwert von ≥ 60 Minuten Anstieg in der TST erreicht hatte. Missings werden als Non-Responder imputiert. c) <u>Unterstützende Analysen:</u> • Als unterstützende Analyse wird die mittlere Veränderung der TST ab Baseline in der Doppelblindphase anhand eines MMRM dargestellt. o Zum Vergleich zwischen Slenyto® und BSC nach der 13-wöchigen Doppelblindphase wird die mittlere Differenz anhand des MMRM dargestellt. • Zusätzlich erfolgt eine deskriptive Darstellung der mittleren Veränderung der TST ab Baseline in der Open-Label-Phase (Visite 5 (Woche 28) bis Visite 7 (Woche 54)). Alle Analysen werden im FAS durchgeführt.

BSC: Best-Supportive-Care; FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed-effects Model for Repeated-Measures (Mixed-Models für wiederholte Messungen); OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TST: Total Sleep Time (Gesamtschlafdauer)

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 4-11: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die TST - RCT

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NEU_CH_7911	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt TST wurde durch das Schlaftagebuch erhoben. Aufgrund des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist auch das Verzerrungspotential des Endpunktes TST in der Studie NEU_CH_7911 als niedrig einzustufen. Auf Endpunktebene ist eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses aufgrund der doppelten Verblindung weder durch die Patienten oder die Eltern bzw. betreuenden Personen noch durch die behandelnden Personen zu erwarten. Die Analysen erfolgen gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten aufgenommen werden, für die ein Baseline-Wert und mindestens ein Post-Baseline-Wert vorliegt. Der Anteil nichtberücksichtigter Patienten in der Auswertung liegt unter 5 %. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts TST als niedrig eingestuft (siehe Tabelle 4-11).

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

Im Folgenden werden die Ergebnisse des Endpunkts TST in der Studie NEU_CH_7911 dargestellt. Die Erhebung der TST erfolgte durch das Schlaftagebuch, das sowohl während der Doppelblindphase (Visite 2 (Woche 2) bis Visite 4 (Woche 15)) als auch während der Open-Label-Phase (Visite 5 (Woche 28) bis Visite 7 (Woche 54)) ausgefüllt wurde.

a) Rücklaufquoten des Endpunkts TST, hergeleitet aus dem Schlaftagebuch

Die Berechnung der Rücklaufquoten ergibt sich aus der Anzahl der Patienten im FAS, für die das Schlaftagebuch durch die Eltern bzw. betreuenden Personen zu den entsprechenden Zeitpunkten ausgefüllt wurde, dividiert durch die Anzahl der zu diesem Zeitpunkt der Erhebung in der Studie vorhandenen Patienten. Die Rücklaufquoten des Schlaftagebuchs während der Doppelblindphase und der Open-Label-Phase werden in Tabelle 4-12 dargestellt.

Tabelle 4-12: Rücklaufquoten der TST (erfasst durch das Schlaftagebuch) - RCT

Doppelblindphase						
Erhebungszeitpunkt	**Slenyto®**		**BSC**			
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**		
Visite 2 (Baseline) (Woche 2)	58	58 (100,0)	61	61 (100,0)		
Visite 3 (Woche 5)	58	56 (96,6)	61	61 (100,0)		
Visite 4 (Woche 15)	58	52 (89,7)	61	48 (78,7)		
Open-Label-Phase						
Erhebungszeitpunkt	**Slenyto® DB und OL**		**BSC DB / Slenyto® OL**		**Gesamt Slenyto® OL**	
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**
Visite 5 (Woche 28)	51	48 (94,1)	44	43 (97,7)	95	91 (95,8)
Visite 6 (Woche 41)	51	41 (80,4)	44	38 (86,4)	95	79 (83,2)
Visite 7 (Woche 54)	51	37 (72,5)	44	35 (79,5)	95	72 (75,8)

In der Studie NEU_CH_7911 ist BSC in Form von Placebo instrumentalisiert.

Alle Daten beziehen sich auf Analysen in der FAS-Population.

BSC: Best-Supportive-Care; DB: Doppelblindphase; FAS: Full-Analysis-Set; n: Anzahl der durch die Eltern bzw. betreuenden Personen ausgefüllte Schlaftagebücher; N: Anzahl der Patienten im FAS; OL: Open-Label-Phase

Quelle: Neurim Pharmaceuticals Ltd. 2018 (Tabellen: 14.2.1.3; 14.2.6.2)

Die Rücklaufquoten des Endpunktes TST, die aus dem Schlaftagebuch abgeleitet werden, können als sehr gut bewertet werden. Diese lagen zum Zeitpunkt der Auswertung nach der Doppelblindphase (Visite 4 (Woche 15)) in beiden Studienarmen deutlich über 70 %.

b) Hauptanalyse: Responderanalyse

Als Hauptanalyse wird eine Responderanalyse durchgeführt. Ein Patient wird als Responder definiert, wenn er zur Woche 15 (Visite 4) den Schwellenwert von ≥ 45 Minuten Anstieg in der TST erreicht hatte. Als Sensitivitätsanalyse wird eine weitere Responderanalyse durchgeführt, bei der ein Patient als Responder definiert wird, wenn er zur Woche 15 (Visite 4) den Schwellenwert von ≥ 60 Minuten Anstieg in der TST erreicht hatte. Missings werden als Non-Responder imputiert.

Tabelle 4-13: Responderanalyse für den Anteil der Patienten mit einem Anstieg der TST um ≥ 45 Minuten nach drei und 13 Wochen Doppelblindphase (mit der Imputationsmethode: Darstellung der Missings als Non-Responder) - RCT

Endpunkt **Zeitpunkt**	**Slenyto® (N = 58)**	**BSC (N = 61)**	**Slenyto® vs. BSC (N = 119)**		
	n (%)	**n (%)**	**RR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**OR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[c]**
TST (Anstieg um ≥ 45 Minuten)					
Visite 3 (Woche 5)	19 (32,76)	11 (18,03)	1,82 [0,95; 3,48] p = 0,072	2,56 [0,99; 6,58] p = 0,052	0,15 [-0,01; 0,30] p = 0,062
Visite 4 (Woche 15)	22 (37,93)	10 (16,39)	2,31 [1,20; 4,46] p = 0,012	5,75 [1,80; 18,4] p = 0,003	0,22 [0,06; 0,37] p = 0,007

In der Studie NEU_CH_7911 ist BSC in Form von Placebo instrumentalisiert.

Alle Daten beziehen sich auf Analysen in der FAS-Population.

a: Basierend auf dem Chi-Quadrat-Test.

b: Ermittlung anhand eines logistischen Regressionsmodells. Das Modell schloss Faktoren für die Behandlung und den Baseline-Wert ein.

c: Basierend auf dem Student's t-Test.

BSC: Best-Supportive-Care; FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten im FAS (Missings werden als Non-Responder imputiert); n: Anzahl der Responder; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TST: Total Sleep Time (Gesamtschlafdauer)

Quelle: InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH 2018 (Tabelle: 14.4.4.1)

Die Hauptanalyse zeigt den positiven Therapieeffekt von Slenyto® vs. BSC. Die Anzahl an Patienten, die nach 13-wöchiger Einnahme von Slenyto® eine um mindestens 45 Minuten verlängerte TST zeigten, ist signifikant höher als die Anzahl an Patienten, die eine um mindestens 45 Minuten verlängerte TST unter BSC aufwiesen (RR = 2,31; 95 %-KI [1,20; 4,46]; p = 0,012) (siehe Tabelle 4-13).

Tabelle 4-14: Responderanalyse für den Anteil der Patienten mit einem Anstieg der TST um ≥ 60 Minuten nach drei und 13 Wochen Doppelblindphase (mit der Imputationsmethode: Darstellung der Missings als Non-Responder) - RCT

Endpunkt **Zeitpunkt**	**Slenyto® (N = 58)**	**BSC (N = 61)**	**Slenyto® vs. BSC (N = 119)**		
	n (%)	**n (%)**	**RR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**OR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[c]**
TST (Anstieg um ≥ 60 Minuten)					
Visite 3 (Woche 5)	12 (20,69)	10 (16,39)	1,26 [0,59; 2,69] p = 0,548	1,43 [0,49; 4,13] p = 0,510	0,04 [-0,10; 0,18] p = 0,547
Visite 4 (Woche 15)	20 (34,48)	8 (13,11)	2,63 [1,26; 5,49] p = 0,010	7,02 [2,01; 24,6] p = 0,002	0,21 [0,06; 0,36] p = 0,005

In der Studie NEU_CH_7911 ist BSC in Form von Placebo instrumentalisiert.

Alle Daten beziehen sich auf Analysen in der FAS-Population.

a: Basierend auf dem Chi-Quadrat-Test.

b: Ermittlung anhand eines logistischen Regressionsmodells. Das Modell schloss Faktoren für die Behandlung und den Baseline-Wert ein.

c: Basierend auf dem Student's t-Test.

BSC: Best-Supportive-Care; FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten im FAS (Missings werden als Non-Responder imputiert); n: Anzahl der Responder; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TST: Total Sleep Time (Gesamtschlafdauer)

Quelle: InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH 2018 (Tabelle: 14.4.4.2)

Die Sensitivitätsanalyse mit einem konservativeren Responsekriterium von ≥ 60 Minuten Verlängerung der Gesamtschlafzeit bestätigt das Ergebnis der Responderanalyse mit einem Responsekriterium von ≥ 45 Minuten Anstieg der TST und somit den Vorteil von Slenyto® gegenüber BSC (RR = 2,63; 95 %-KI [1,26; 5,49]; p = 0,010). Die Sensitivitätsanalyse bestätigt die Robustheit und Konsistenz der Ergebnisse (siehe Tabelle 4-14).

c) Unterstützende Analyse: Mittlere Veränderung der TST ab der Baseline-Untersuchung

Als unterstützende Analyse wird die mittlere Veränderung der TST ab der Baseline-Untersuchung in der Doppelblindphase anhand eines MMRM sowie während der Open-Label-Phase deskriptiv dargestellt.

Tabelle 4-15: Mittlere Veränderung der TST ab der Baseline-Untersuchung nach 13 Wochen Doppelblindphase - RCT

	Slenyto® (N = 58)					**BSC (N = 61)**					**Slenyto® vs. BSC (N = 119)**
Zeitpunkt	**Baseline (Woche 2)**		**Visite 4 (Woche 15)**		**Veränderung zu Baseline**	**Baseline (Woche 2)**		**Visite 4 (Woche 15)**		**Veränderung zu Baseline**	**Veränderung zu Baseline**
Endpunkt	**N***	**MW (SD)[a]**	**N***	**MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[c]**	**N***	**MW (SD)[a]**	**N***	**MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[b]**	**LS-Mean Differenz zu Baseline [95 %-KI] p-Wert[c]**
TST	58	457,21 (101,28)	52	507,57 (86,77)	51,03 (10,46)	61	459,85 (109,22)	48	487,89 (92,10)	18,71 (10,82)	32,32 [2,38; 62,26] p = 0,035

In der Studie NEU_CH_7911 ist BSC in Form von Placebo instrumentalisiert.

Alle Daten beziehen sich auf Analysen in der FAS-Population.

a: Deskriptive Analyse basierend auf beobachteten Fällen (N*).

b: Analyse basiert auf dem gemischten Modell für wiederholte Messungen (MMRM).

c: Basierend auf der Nullhypothese LS-MD = 0 (zweiseitig, α = 0,05); basierend auf MMRM.

BSC: Best-Supportive-Care; FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; LS-Mean: Least Square-Mean; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: Mixed-effects Model for Repeated-Measures (Mixed-Models für wiederholte Messungen); MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten im FAS; N*: Anzahl der Patienten zu diesem Zeitpunkt/ Visite (beobachtete Fälle); SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; TST: Total Sleep Time (Gesamtschlafdauer)

Quelle: InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH 2018 (Tabelle: 14.4.1)

Die unterstützende Analyse der mittleren Veränderung der TST ab der Baseline-Untersuchung nach 13 Wochen Doppelblindphase zeigt ebenfalls eine signifikante Überlegenheit von Slenyto® gegenüber BSC hinsichtlich der Verlängerung der TST (LS-Mean Differenz = 32,32; 95 %-KI [2,38; 62,26]; p = 0,035) (siehe Tabelle 4-15).

Tabelle 4-16: Deskriptive Darstellung der mittleren Veränderung der TST ab der Baseline-Untersuchung nach Woche 28, 41 und 54 (Open-Label-Phase) - RCT

Endpunkt Zeitpunkt	Slenyto® DB und OL (N = 51)			BSC DB / Slenyto® OL (N = 44)			Gesamt Slenyto® OL (N = 95)		
	Gesamtwert[a]		Veränderung zu Baseline[b]	Gesamtwert[a]		Veränderung zu Baseline[b]	Gesamtwert[a]		Veränderung zu Baseline[b]
	N*	MW (SD)	MW (SE) [95 %-KI] p-Wert	N*	MW (SD)	MW (SE) [95 %-KI] p-Wert	N*	MW (SD)	MW (SE) [95 %-KI] p-Wert
TST									
Visite 5 (Woche 28)	48	502,09 (93,92)	52,37 (15,61) [20,96; 83,77] p = 0,002	43	512,70 (103,76)	19,87 (12,65) [-5,65; 45,39] p = 0,124	91	507,11 (98,28)	37,01 (10,26) [16,62; 57,40] p = 0,001
Visite 6 (Woche 41)	41	503,40 (104,35)	66,21 (19,51) [26,78; 105,63] p = 0,002	38	512,64 (91,90)	13,28 (13,59) [-14,25; 40.81] p = 0,335	79	507,84 (98,04)	40,75 (12,34) [16,17; 65,32] p = 0,001
Visite 7 (Woche 54)	37	503,10 (105,01)	62,08 (21,49) [18,50; 105,67] p = 0,007	35	518,90 (98,12)	25,61 (17,24) [-9,43; 60,64] p = 0,147	72	510,78 (101,32)	44,35 (13,94) [16,57; 72,14] p = 0,002

In der Studie NEU_CH_7911 ist BSC in Form von Placebo instrumentalisiert.

Alle Daten beziehen sich auf Analysen in der FAS-Population.

a: Deskriptive Analyse basierend auf beobachteten Fällen (N*).

b: Analyse basiert auf einem gepaarten t-Test aus der mittleren Veränderung ab der Baseline-Untersuchung.

BSC: Best-Supportive-Care; DB: Doppelblindphase; FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; LS-Mean: Least Square-Mean; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten im FAS; N*: Anzahl der Patienten zu diesem Zeitpunkt/ Visite (beobachtete Fälle); OL: Open-Label-Phase; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler); TST: Total Sleep Time (Gesamtschlafdauer)

Quelle: Neurim Pharmaceuticals Ltd. 2018 (Tabellen: 14.2.6.2; 14.2.6.3)

Die deskriptive Darstellung der mittleren Veränderung ab der Baseline-Untersuchung bis zu Visite 7 (Woche 54) verdeutlicht den langanhaltenden Effekt von Slenyto®. Nach 52 Wochen kontinuierlicher Behandlung (Slenyto® DB und OL) schliefen die Patienten durchschnittlich 62,08 Minuten länger und zeigten damit eine signifikante Verbesserung der TST (Veränderung des Mittelwerts zu Baseline = 62,08 ± 21,49; 95 %-KI [18,50; 105,67]; p = 0,007) (siehe Tabelle 4-16).

4.3.1.3.1.2 Schlaflatenz – RCT

Tabelle 4-17: Operationalisierung des Endpunkts Schlaflatenz - RCT

Studie	Operationalisierung
NEU_CH_7911	Der Endpunkt Schlaflatenz wurde ebenfalls durch das Schlaftagebuch erhoben. Das Schlaftagebuch wurde bei der Screening-Visite verteilt und das Ausfüllen durch den behandelnden Studienkoordinator / Arzt detailliert erklärt, um eine möglichst standardisierte Dokumentation zu gewährleisten. Die Eltern bzw. betreuenden Personen füllten das Schlaftagebuch täglich über einen Zeitraum von 14 Tagen vor jeder Studienvisite (Visite 1 (Woche 0) bis Visite 7 (Woche 54)) aus. Jeder Tagebucheintrag wurde möglichst zwei bis drei Stunden nach dem Aufwachen des Kindes vorgenommen. In das Schlaftagebuch wurden täglich die Uhrzeiten eingetragen, zu denen das Kind zu Bett gegangen, eingeschlafen und aufgewacht ist (siehe Tabelle 4-10). Der Endpunkt Schlaflatenz spiegelt sich in der Dauer der Einschlafphase in Minuten (c) wieder. Für den Endpunkt Schlaflatenz werden folgende Analysen durchgeführt: a) <u>Rücklaufquoten des Endpunkts Schlaflatenz, hergeleitet aus dem Schlaftagebuch:</u> Die Analyse des Endpunkts Schlaflatenz erfolgt zunächst anhand der deskriptiven Darstellung der Rücklaufquoten des Schlaftagebuchs. Die Rücklaufquote wird definiert als die Anzahl der Patienten im FAS, für die das Schlaftagebuch durch die Eltern bzw. betreuenden Personen zu den entsprechenden Zeitpunkten ausgefüllt wurde, dividiert durch die Anzahl der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt (Studienvisite) noch in der Studie befindlichen Patienten. b) <u>Hauptanalyse:</u> • Als Hauptanalyse wird eine Responderanalyse dargestellt. Ein Patient wird als Responder definiert, der zur Woche 15 (Visite 4) den Schwellenwert von ≥ 15 Minuten Reduktion der Schlaflatenz erreicht hatte. Missings werden als Non-Responder imputiert. o Zum Vergleich zwischen Slenyto® und BSC werden RR, OR und RD als Effektschätzer, jeweils mit dem dazugehörigen 95 %-KI dargestellt. • Als Sensitivitätsanalyse wird eine weitere Responderanalyse dargestellt. Ein Patient wird als Responder definiert, der zur Woche 15 (Visite 4) den Schwellenwert von ≥ 30 Minuten Reduktion der Schlaflatenz erreicht hatte. Missings werden als Non-Responder imputiert. c) <u>Unterstützende Analysen:</u> • Als unterstützende Analyse wird die mittlere Veränderung der Schlaflatenz ab Baseline in der Doppelblindphase anhand eines MMRM dargestellt. o Zum Vergleich zwischen Slenyto® und BSC nach der 13-wöchigen Doppelblindphase wird die mittlere Differenz anhand des MMRM dargestellt. • Zusätzlich erfolgt eine deskriptive Darstellung der mittleren Veränderung der Schlaflatenz ab Baseline in der Open-Label-Phase (Visite 5 (Woche 28) bis Visite 7 (Woche 54)). Alle Analysen werden im FAS durchgeführt.

BSC: Best-Supportive-Care; FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed-effects Model for Repeated-Measures (Mixed-Models für wiederholte Messungen); OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

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 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Schlaflatenz - RCT

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NEU_CH_7911	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt Schlaflatenz wurde durch das Schlaftagebuch erhoben. Aufgrund des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist auch das Verzerrungspotential des Endpunktes Schlaflatenz in der Studie NEU_CH_7911 als niedrig einzustufen. Auf Endpunktebene ist eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses aufgrund der doppelten Verblindung weder durch die Patienten oder die Eltern bzw. betreuenden Personen noch durch die behandelnden Personen zu erwarten. Die Analysen erfolgen gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten aufgenommen werden, für die ein Baseline-Wert und mindestens ein Post-Baseline-Wert vorliegt. Der Anteil nichtberücksichtigter Patienten in der Auswertung liegt unter 5 %. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Schlaflatenz als niedrig eingestuft (siehe Tabelle 4-18).

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

Im Folgenden werden die Ergebnisse des Endpunkts Schlaflatenz in der Studie NEU_CH_7911 dargestellt. Die Erhebung der Schlaflatenz erfolgte durch das Schlaftagebuch, das sowohl während der Doppelblindphase (Visite 2 (Woche 2) bis Visite 4 (Woche 15)) als auch während der Open-Label-Phase (Visite 5 (Woche 28) bis Visite 7 (Woche 54)) ausgefüllt wurde.

a) Rücklaufquoten des Endpunkts Schlaflatenz, hergeleitet aus dem Schlaftagebuch

Die Rücklaufquoten des Schlaftagebuchs während der Doppelblindphase und der Open-Label-Phase werden in Tabelle 4-19 dargestellt.

Tabelle 4-19: Rücklaufquoten der Schlaflatenz (erfasst durch das Schlaftagebuch) - RCT

Doppelblindphase						
Erhebungszeitpunkt	**Slenyto®**		**BSC**			
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**		
Visite 2 (Baseline) (Woche 2)	58	58 (100,0)	61	61 (100,0)		
Visite 3 (Woche 5)	58	56 (96,6)	61	61 (100,0)		
Visite 4 (Woche 15)	58	52 (89,7)	61	48 (78,7)		
Open-Label-Phase						
Erhebungszeitpunkt	**Slenyto® DB und OL**		**BSC DB / Slenyto® OL**		**Gesamt Slenyto® OL**	
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**
Visite 5 (Woche 28)	51	48 (94,1)	44	43 (97,7)	95	91 (95,8)
Visite 6 (Woche 41)	51	41 (80,4)	44	38 (86,4)	95	79 (83,2)
Visite 7 (Woche 54)	51	37 (72,5)	44	35 (79,5)	95	72 (75,8)

In der Studie NEU_CH_7911 ist BSC in Form von Placebo instrumentalisiert.

Alle Daten beziehen sich auf Analysen in der FAS-Population.

BSC: Best-Supportive-Care; DB: Doppelblindphase; FAS: Full-Analysis-Set; n: Anzahl der durch die Eltern bzw. betreuenden Personen ausgefüllte Schlaftagebücher; N: Anzahl der Patienten im FAS; OL: Open-Label-Phase

Quelle: Neurim Pharmaceuticals Ltd. 2018 (Tabellen: 14.2.1.6; 14.2.6.5)

Die Rücklaufquoten des Endpunktes Schlaflatenz, die aus dem Schlaftagebuch abgeleitet werden, können als sehr gut bewertet werden. Diese lagen in beiden Studienarmen konstant über 70 %.

b) Hauptanalyse: Responderanalyse

Als Hauptanalyse wird eine Responderanalyse durchgeführt. Ein Patient wird als Responder definiert, wenn er zur Woche 15 (Visite 4) den Schwellenwert von ≥ 15 Minuten Reduktion in der Schlaflatenz erreicht hatte. Als Sensitivitätsanalyse wird eine weitere Responderanalyse durchgeführt, bei der ein Patient als Responder definiert wird, wenn er zur Woche 15 (Visite 4) den Schwellenwert von ≥ 30 Minuten Reduktion in der Schlaflatenz erreicht hatte. Missings werden als Non-Responder imputiert.

Tabelle 4-20: Responderanalyse für den Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Schlaflatenz um ≥ 15 Minuten nach drei und 13 Wochen Doppelblindphase (mit der Imputationsmethode: Darstellung der Missings als Non-Responder)

Endpunkt **Zeitpunkt**	**Slenyto® (N = 58)**	**BSC (N = 61)**	**Slenyto® vs. BSC (N = 119)**		
	n (%)	**n (%)**	**RR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**OR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[c]**
Schlaflatenz (Reduktion um ≥ 15 Minuten)					
Visite 3 (Woche 5)	29 (50,00)	15 (24,59)	2,03 [1,22; 3,38] p = 0,006	4,26 [1,73; 10,5] p = 0,002	0,25 [0,09; 0,42] p = 0,003
Visite 4 (Woche 15)	37 (63,79)	20 (32,79)	1,95 [1,29; 2,93] p = 0,001	3,83 [1,77; 8,30] p = 0,001	0,31 [0,14; 0,48] p < 0,001

In der Studie NEU_CH_7911 ist BSC in Form von Placebo instrumentalisiert.

Alle Daten beziehen sich auf Analysen in der FAS-Population.

a: Basierend auf dem Chi-Quadrat-Test.

b: Ermittlung anhand eines logistischen Regressionsmodells. Das Modell schloss Faktoren für die Behandlung und den Baseline-Wert ein.

c: Basierend auf dem Student's t-Test.

BSC: Best-Supportive-Care; FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten im FAS (Missings werden als Non-Responder imputiert); n: Anzahl der Responder; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Quelle: InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH 2018 (Tabelle: 14.5.4.1)

Der positive Therapieeffekt von Slenyto® vs. BSC kann durch die Hauptanalyse nachgewiesen werden. Bei der Responderanalyse für den Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Schlaflatenz um ≥ 15 Minuten wiesen die Patienten, die Slenyto® erhalten hatten, nach 13 Wochen Doppelblindbehandlung einen signifikanten Unterschied zu der BSC-Gruppe auf (RR = 1,95; 95 %-KI [1,29; 2,93]; p = 0,001) (siehe Tabelle 4-20).

Tabelle 4-21: Responderanalyse für den Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Schlaflatenz um ≥ 30 Minuten nach drei und 13 Wochen Doppelblindphase (mit der Imputationsmethode: Darstellung der als Non-Responder) - RCT

Endpunkt **Zeitpunkt**	**Slenyto® (N = 58)**	**BSC (N = 61)**	**Slenyto® vs. BSC (N = 119)**		
	n (%)	**n (%)**	**RR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**OR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[c]**
Schlaflatenz (Reduktion um ≥ 30 Minuten)					
Visite 3 (Woche 5)	20 (34,48)	11 (18,03)	1,91 [1,01; 3,63] p = 0,048	3,65 [1,30; 10,2] p = 0,014	0,16 [0,01; 0,32] p = 0,039
Visite 4 (Woche 15)	24 (41,38)	13 (21,31)	1,94 [1,10; 3,44] p = 0,023	3,02 [1,28; 7,15] p = 0,012	0,20 [0,04; 0,36] p = 0,016

In der Studie NEU_CH_7911 ist BSC in Form von Placebo instrumentalisiert.

Alle Daten beziehen sich auf Analysen in der FAS-Population.

a: Basierend auf dem Chi-Quadrat-Test.

b: Ermittlung anhand eines logistischen Regressionsmodells. Das Modell schloss Faktoren für die Behandlung und den Baseline-Wert ein.

c: Basierend auf dem Student's t-Test.

BSC: Best-Supportive-Care; FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten im FAS (Missings werden als Non-Responder imputiert); n: Anzahl der Responder; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Quelle: InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH 2018 (Tabelle: 14.5.4.2)

Die Sensitivitätsanalyse mit einem konservativeren Responsekriterium von ≥ 30 Minuten bestätigt das Ergebnis der Responderanalyse mit einem Responsekriterium von ≥ 15 Minuten Reduktion der Schlaflatenz und somit den Vorteil von Slenyto® gegenüber BSC (RR = 1,94; 95 %-KI [1,10; 3,44]; p = 0,023). Dies lässt auf die Robustheit und Konsistenz der Ergebnisse schließen (siehe Tabelle 4-21).

c) Unterstützende Analyse: Mittlere Veränderung der Schlaflatenz ab der Baseline-Untersuchung

Als unterstützende Analyse wird die mittlere Veränderung der Schlaflatenz ab der Baseline-Untersuchung in der Doppelblindphase anhand eines MMRM sowie während der Open-Label-Phase deskriptiv dargestellt

Tabelle 4-22: Mittlere Veränderung der Schlaflatenz ab der Baseline-Untersuchung nach 13 Wochen Doppelblindphase - RCT

	Slenyto® (N = 58)					**BSC (N = 61)**					**Slenyto® vs. BSC (N = 119)**
Zeitpunkt	**Baseline (Woche 2)**		**Visite 4 (Woche 15)**		**Veränderung zu Baseline**	**Baseline (Woche 2)**		**Visite 4 (Woche 15)**		**Veränderung zu Baseline**	**Veränderung zu Baseline**
Endpunkt	**N***	**MW (SD)[a]**	**N***	**MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[c]**	**N***	**MW (SD)[a]**	**N***	**MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[b]**	**LS-Mean Differenz zu Baseline [95 %-KI] p-Wert[c]**
Schlaflatenz	58	95,16 (59,25)	52	60,74 (42,11)	-37,77 (6,82)	61	98,76 (73,90)	48	76,88 (82,59)	-12,57 (7,01)	-25,20 [-44,61; -5,80] p = 0,011

In der Studie NEU_CH_7911 ist BSC in Form von Placebo instrumentalisiert.

Alle Daten beziehen sich auf Analysen in der FAS-Population.

a: Deskriptive Analyse basierend auf beobachteten Fällen (N*).

b: Analyse basiert auf dem gemischten Modell für wiederholte Messungen (MMRM).

c: Basierend auf der Nullhypothese LS-MD = 0 (zweiseitig, α = 0,05); basierend auf MMRM.

BSC: Best-Supportive-Care; FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; LS-Mean: Least Square-Mean; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: Mixed-effects Model for Repeated-Measures (Mixed-Models für wiederholte Messungen); MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten im FAS; N*: Anzahl der Patienten zu diesem Zeitpunkt/ Visite (beobachtete Fälle); SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

Quelle: InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH 2018 (Tabelle: 14.5.1)

Die unterstützende Analyse zeigt ebenfalls eine signifikante Überlegenheit von Slenyto® gegenüber BSC hinsichtlich der Reduktion der Schlaflatenz (LS-Mean Differenz = -25,20; 95 %-KI [-44,61; -5,80]: p = 0,011) (siehe Tabelle 4-22).

Tabelle 4-23: Deskriptive Darstellung der mittleren Veränderung der Schlaflatenz ab der Baseline-Untersuchung nach Woche 28, 41 und 54 (Open-Label-Phase) - RCT

Endpunkt **Zeitpunkt**	**Slenyto® DB und OL (N = 51)**			**BSC DB / Slenyto® OL (N = 44)**			**Gesamt Slenyto® OL (N = 95)**		
	Gesamtwert[a]		**Veränderung zu Baseline[b]**	**Gesamtwert[a]**		**Veränderung zu Baseline[b]**	**Gesamtwert[a]**		**Veränderung zu Baseline[b]**
	N*	**MW (SD)**	**MW (SE) [95 %-KI] p-Wert**	**N***	**MW (SD)**	**MW (SE) [95 %-KI] p-Wert**	**N***	**MW (SD)**	**MW (SE) [95 %-KI] p-Wert**
Schlaflatenz									
Visite 5 (Woche 28)	48	59,86 (42,29)	-33,45 (7,81) [-49,16; -17,75] p < 0,001	43	53,83 (61,26)	-22,74 (8,28) [-39,45; -6,02] p = 0,009	91	57,01 (51,91)	-28,39 (5,68) [-39,67; -17,11] p < 0,001
Visite 6 (Woche 41)	41	50,14 (45,21)	-46,37 (10,64) [-67,87; -24,88] p < 0,001	38	41,88 (38,04)	-37,12 (6,57) [-50,44; -23,80] p < 0,001	79	46,17 (41,86)	-41,92 (6,34) [-54,55; -29,29] p < 0,001
Visite 7 (Woche 54)	37	49,38 (42,71)	-48,64 (10,21) [-69,35; -27,94] p < 0,001	35	46,50 (46,18)	-33,66 (8,35) [-50,63; -16,69] p < 0,001	72	47,98 (44,14)	-41,36 (6,65) [-54,61; -28,11] p < 0,001

In der Studie NEU_CH_7911 ist BSC in Form von Placebo instrumentalisiert.

Alle Daten beziehen sich auf Analysen in der FAS-Population.

a: Deskriptive Analyse basierend auf beobachteten Fällen (N*).

b: Analyse basiert auf einem gepaarten t-Test aus der mittleren Veränderung ab der Baseline-Untersuchung.

BSC: Best-Supportive-Care; DB: Doppelblindphase; FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; LS-Mean: Least Square-Mean; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten im FAS; N*: Anzahl der Patienten zu diesem Zeitpunkt/ Visite (beobachtete Fälle); OL: Open-Label-Phase; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler)

Quelle: Neurim Pharmaceuticals Ltd. 2018 (Tabellen: 14.2.6.5; 14.2.6.6)

Die deskriptive Darstellung der mittleren Veränderung der Schlaflatenz ab der Baseline-Untersuchung bis zu Visite 7 (Woche 54) verdeutlicht den langanhaltenden Effekt von Slenyto®. Kinder, die ein Jahr lang kontinuierlich Slenyto® eingenommen hatten, schliefen durchschnittlich 48,6 Minuten schneller ein und zeigten damit eine signifikante Reduktion der Schlaflatenz (Veränderung des Mittelwerts zu Baseline = -48,64 ± 10,21; 95 %-KI [-69,35; -27,94]; $p < 0,001$) (siehe Tabelle 4-23).

4.3.1.3.1.3 Composite Sleep Disturbance Index (CSDI) – RCT

Tabelle 4-24: Operationalisierung des Endpunkts - RCT

Studie	Operationalisierung
NEU_CH_7911	Der Endpunkt CSDI wurde erhoben, um die Frequenz und Dauer von Schlafstörungen zu erfassen und somit die Schwere der Schlafstörungen zu bewerten. Der Fragebogen, aus dem der CSDI gebildet wird, wurde sowohl während der Doppelblindphase (Visite 3 (Woche 5) bis Visite 4 (Woche 15)) als auch während der gesamten Open-Label-Phase (Visite 5 (Woche 28) bis zum Ende der Studie (Woche 108)) erhoben. Die Eltern bzw. betreuenden Personen des betroffenen Kindes bzw. des betroffenen Jugendlichen bewerteten das Schlafverhalten seit der letzten Studien-Visite. Der Fragebogen wurde durch den Studienkoordinator / Arzt ausgefüllt, indem die Fragen an Eltern bzw. betreuenden Personen gestellt und deren Antworten eingetragen wurden. Die Antworten wurden jeweils mit einem Wert von 0 bis 2 gewichtet. Folglich kann der CSDI einen Wert von 0 bis 12 annehmen. Je höher der Gesamtscore ausfällt, als desto schwerer sind die Schlafstörungen zu bewerten. Für den Endpunkt CSDI werden folgende Analysen durchgeführt: a) <u>Rücklaufquoten des Endpunkts CSDI:</u> Die Analyse des Endpunkts CSDI erfolgt zunächst anhand der deskriptiven Darstellung der Rücklaufquoten. Die Rücklaufquote wird definiert als die Anzahl der Patienten im FAS, für die der CSDI zu den entsprechenden Zeitpunkten erhoben wurde, dividiert durch die Anzahl der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt (Studienvisite) noch in der Studie befindlichen Patienten. b) <u>Hauptanalyse:</u> • Als Hauptanalyse wird die mittlere Veränderung des CSDI ab Baseline in der Doppelblindphase anhand eines MMRM dargestellt. o Zum Vergleich zwischen Slenyto® und BSC nach der 13-wöchigen Doppelblindphase werden die mittlere Differenz anhand des MMRM und die SMD nach Hedges'g dargestellt. • Als Sensitivitätsanalyse wird die mittlere Veränderung des CSDI ab Baseline anhand einer multiplen Imputation und einer ANCOVA dargestellt. c) <u>Unterstützende Analyse:</u> • Als unterstützende Analyse erfolgt die deskriptive Darstellung für die mittlere Veränderung des CSDI ab Baseline in der Open-Label-Phase. Alle Analysen werden im FAS durchgeführt.

ANCOVA: Analysis of Covariance (Kovarianzanalyse); BSC: Best-Supportive-Care; CSDI: Composite Sleep Disturbance Index; FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed-effects Model for Repeated-Measures (Mixed-Models für wiederholte Messungen); OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SMD: Standardized Mean Difference (standardisierte Mittelwertdifferenz)

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 den CSDI 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
NEU_CH_7911	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der CSDI ist ein auf einem Fragebogen basierender Endpunkt. Dieser wurde durch den Studienkoordinator / Arzt ausgefüllt, indem die Fragen an die Eltern bzw. betreuenden Personen gestellt und deren Antworten eingetragen wurden. Aufgrund des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist auch das Verzerrungspotential des Endpunktes CSDI in der Studie NEU_CH_7911 als niedrig einzustufen. Auf Endpunktebene ist eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses aufgrund der doppelten Verblindung weder durch die Patienten oder die Eltern bzw. betreuenden Personen noch durch die behandelnden Personen zu erwarten. Die Analysen erfolgen gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten aufgenommen werden, für die ein Baseline-Wert und mindestens ein Post-Baseline-Wert vorliegt. Der Anteil nichtberücksichtigter Patienten in der Auswertung liegt unter 5 %. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts CSDI als niedrig eingestuft (siehe Tabelle 4-25).

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

Im Folgenden werden die Ergebnisse des Endpunkts CSDI in der Studie NEU_CH_7911 dargestellt. Die Erhebung des CSDI erfolgte durch den Fragebogen, der sowohl während der Doppelblindphase (Visite 2 (Woche 2) bis Visite 4 (Woche 15)) als auch während der Open-Label-Phase (Visite 5 (Woche 28) bis zum Ende der Studie (Woche 108)) ausgefüllt wurde.

a) Rücklaufquoten des Endpunkts CSDI

Die Rücklaufquoten des CSDI-Fragebogens während der Doppelblindphase und der Open-Label-Phase werden in Tabelle 4-26 dargestellt.

Tabelle 4-26: Rücklaufquoten des CSDI - RCT

Doppelblindphase						
Erhebungszeitpunkt	**Slenyto®**		**BSC**			
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**		
Visite 2 (Baseline) (Woche 2)	58	58 (100,0)	61	60 (98,4)		
Visite 3 (Woche 5)	58	56 (96,6)	61	61 (100,0)		
Visite 4 (Woche 15)	58	55 (94,8)	61	49 (80,3)		
Open-Label-Phase						
Erhebungszeitpunkt	**Slenyto® DB und OL**		**BSC DB / Slenyto® OL**		**Gesamt Slenyto® OL**	
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**
Visite 5 (Woche 28)	51	50 (98,0)	44	43 (97,7)	95	93 (97,9)
Visite 6 (Woche 41)	51	44 (86,3)	44	41 (93,2)	95	85 (89,5)
Visite 7 (Woche 54)	51	40 (78,4)	44	38 (86,4)	95	78 (82,1)
Visite 8 (Woche 106)	51	39 (76,5)	44	35 (79,5)	95	74 (77,9)
Ende der Studie (Woche 108)	51	38 (74,5)	44	35 (79,5)	95	73 (76,8)

In der Studie NEU_CH_7911 ist BSC in Form von Placebo instrumentalisiert.

Alle Daten beziehen sich auf Analysen in der FAS-Population.

BSC: Best-Supportive-Care; DB: Doppelblindphase; FAS: Full-Analysis-Set; n: Anzahl der durch die Eltern bzw. betreuenden Personen ausgefüllten CSDI-Fragebögen; N: Anzahl der Patienten im FAS; OL: Open-Label-Phase

Quelle: Neurim Pharmaceuticals Ltd. 2018 (Tabellen: 14.2.2.1; 14.2.7.2)

Die Rücklaufquoten der Fragebögen bezüglich des CSDI lagen zum Zeitpunkt der Auswertungen in beiden Studienarmen konsistent über 70 %.

b) Hauptanalyse: Mittlere Veränderung des CSDI ab der Baseline-Untersuchung

Als Hauptanalyse wird die mittlere Veränderung des CSDI ab der Baseline-Untersuchung in der Doppelblindphase anhand eines MMRM dargestellt. Die Sensitivitätsanalyse erfolgt durch die mittlere Veränderung anhand einer ANCOVA, fehlende Werte werden anhand einer MI imputiert.

Tabelle 4-27: Mittlere Veränderung des CSDI ab der Baseline-Untersuchung nach 13 Wochen Doppelblindphase (MMRM) - RCT

	Slenyto® (N = 58)					**BSC (N = 61)**					**Slenyto® vs. BSC (N = 119)**	
Zeitpunkt	**Baseline (Woche 2)**		**Visite 4 (Woche 15)**		**Veränderung zu Baseline**	**Baseline (Woche 2)**		**Visite 4 (Woche 15)**		**Veränderung zu Baseline**	**Veränderung zu Baseline**	
Endpunkt	**N***	**MW (SD)[a]**	**N***	**MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[b]**	**N***	**MW (SD)[a]**	**N***	**MW (SD)[b]**	**LS-Mean (SE)[c]**	**LS-Mean Differenz zu Baseline [95 %-KI] p-Wert[c]**	**SMD [95 %-KI] (Hedges'g) p-Wert[d]**
CSDI	58	7,71 (2,39)	55	5,38 (2,89)	-2,44 (0,35)	60	8,23 (2,55)	49	6,22 (2,54)	-1,52 (0,37)	-0,92 [-1,93; 0,09] p = 0,074	-0,34 [-0,87; 0,20] p = 0,976

In der Studie NEU_CH_7911 ist BSC in Form von Placebo instrumentalisiert.

Alle Daten beziehen sich auf Analysen in der FAS-Population.

a: Deskriptive Analyse basierend auf beobachteten Fällen (N*).

b: Die Analysen basieren auf MMRM (fehlende Werte werden nicht imputiert, sondern alle Patienten werden in die Analyse einbezogen).

c: Basierend auf der Nullhypothese LS-MD = 0 (zweiseitig, α = 0,05); basierend auf MMRM.

d: Basierend auf der Nullhypothese SMD = 0,2 (zweiseitig, α = 0,05) basierend auf MMRM.

BSC: Best-Supportive-Care; CSDI: Composite Sleep Disturbance Index; FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; LS-Mean: Least Square-Mean; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: Mixed-effects Model for Repeated-Measures (Mixed-Models für wiederholte Messungen); MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten im FAS; N*: Anzahl der Patienten zu diesem Zeitpunkt/ Visite (beobachtete Fälle); SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler); SMD: Standardized Mean Difference (standardisierte Mittelwertdifferenz)

Quelle: InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH 2018 (Tabelle: 14.8.1.1)

In der Hauptanalyse zeigen die Patienten der Behandlungsgruppe zu Visite 4 (Woche 15) eine größere mittlere Veränderung in der Reduktion des CSDI und somit eine numerische Verbesserung im Vergleich zu den Patienten der BSC-Gruppe (SMD = -0,34; 95 %-KI [-0,87; 0,20]; p = 0,976). Dieser Unterschied ist jedoch nicht statistisch signifikant (siehe Tabelle 4-27).

Tabelle 4-28: Mittlere Veränderung des CSDI ab der Baseline-Untersuchung nach 13 Wochen Doppelblindphase (MI und ANCOVA) - RCT

	Slenyto® (N = 58)					**BSC (N = 61)**					**Slenyto® vs. BSC (N = 119)**	
Zeitpunkt	**Baseline (Woche 2)**		**Visite 4 (Woche 15)**		**Veränderung zu Baseline**	**Baseline (Woche 2)**		**Visite 4 (Woche 15)**		**Veränderung zu Baseline**	**Veränderung zu Baseline**	
Endpunkt	**N***	**MW (SD)[a]**	**N***	**MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[c]**	**N***	**MW (SD)[a]**	**N***	**MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[b]**	**LS-Mean Differenz zu Baseline [95 %-KI] p-Wert[c]**	**SMD [95 %-KI] (Hedges'g) p-Wert[d]**
CSDI	58	7,71 (2,39)	55	5,38 (2,89)	-2,45 (0,35)	60	8,23 (2,55)	49	6,22 (2,54)	-1,67 (0,38)	-0,78 [-1,79; 0,23] p = 0,131	-0,28 [-0,82; 0,25] p = 0,963

In der Studie NEU_CH_7911 ist BSC in Form von Placebo instrumentalisiert.

Alle Daten beziehen sich auf Analysen in der FAS-Population.

a: Deskriptive Analyse basierend auf beobachteten Fällen (N*).

b: Analyse basiert auf MI und ANCOVA.

c: Basierend auf der Nullhypothese LS-MD = 0 (zweiseitig, α = 0,05); basierend auf MI und ANCOVA.

d: Basierend auf der Nullhypothese SMD = 0,2 (zweiseitig, α = 0,05); basierend auf MI und ANCOVA.

ANCOVA: Analysis of covariance (Kovarianzanalyse); BSC: Best-Supportive-Care; CSDI: Composite Sleep Disturbance Index; FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; LS-Mean: Least Square-Mean; MD: Mittelwertdifferenz; MI: Multiple Imputation; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten im FAS; N*: Anzahl der Patienten zu diesem Zeitpunkt/ Visite (beobachtete Fälle); SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler); SMD: Standardized Mean Difference (standardisierte Mittelwertdifferenz)

Quelle: InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH 2018 (Tabelle: 14.8.1.2)

Die Sensitivitätsanalyse ergibt ebenfalls hinsichtlich der mittleren Veränderung des CSDI ab der Baseline-Untersuchung mit der Imputationsmethode MI und ANCOVA einen numerischen Vorteil, jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nach 13 Wochen Doppelblindphase (SMD = -0,28; 95 %-KI [-0,82; 0,25]; p = 0,963) (siehe Tabelle 4-28).

c) Unterstützende Analyse: Mittlere Veränderung ab der Baseline-Untersuchung

Als unterstützende Analyse wird die mittlere Veränderung des CSDI ab der Baseline-Untersuchung während der Open-Label-Phase deskriptiv dargestellt.

Tabelle 4-29: Deskriptive Darstellung der mittleren Veränderung des CSDI ab der Baseline-Untersuchung nach Woche 28, 41, 54, 106 und 108 (Open-Label-Phase) - RCT

Endpunkt **Zeitpunkt**	**Slenyto® DB und OL (N = 51)**			**BSC DB / Slenyto® OL (N = 44)**			**Gesamt Slenyto® OL (N = 95)**		
	Gesamtwert[a]		**Veränderung zu Baseline[b]**	**Gesamtwert[a]**		**Veränderung zu Baseline[b]**	**Gesamtwert[a]**		**Veränderung zu Baseline[b]**
	N*	**MW (SD)**	**MW (SE) [95 %-KI] p-Wert**	**N***	**MW (SD)**	**MW (SE) [95 %-KI] p-Wert**	**N***	**MW (SD)**	**MW (SE) [95 %-KI] p-Wert**
CSDI									
Visite 5 (Woche 28)	50	5,7 (3,15)	-2,32 (0,46) [-3,24; -1,40] p < 0,001	43	5,2 (2,70)	-2,62 (0,48) [-3,58; -1,66] p < 0,001	93	5,5 (2,94)	-2,46 (0,33) [-3,11; -1,80] p < 0,001
Visite 6 (Woche 41)	44	4,7 (3.25)	-3,34 (0,51) [-4,36; -2,32] p < 0,001	41	4,8 (2,87)	-2,88 (0,46) [-3,80; -1,95] p < 0,001	85	4,8 (3,06)	-3,12 (0,34) [-3,80; -2,44] p < 0,001
Visite 7 (Woche 54)	40	4,6 (2,89)	-3,45 (0,53) [-4,53; -2,37] p < 0,001	38	4,7 (2,87)	-3,08 (0,45) [-3,99; -2,17] p < 0,001	78	4,6 (2,87)	-3,27 (0,35) [-3,97; -2,58] p < 0,001
Visite 8 (Woche 106)	39	5,0 (3,29)	-3,18 (0,65) [-4,49; -1,86] p < 0,001	35	4,1 (3,27)	-3,59 (0,63) [-4,86; -2,31] p < 0,001	74	4,6 (3,29)	-3,37 (0,45) [-4,27; -2,47] p < 0,001

Endpunkt Zeitpunkt	Slenyto® DB und OL (N = 51)			BSC DB / Slenyto® OL (N = 44)			Gesamt Slenyto® OL (N = 95)		
	Gesamtwert[a]		Veränderung zu Baseline[b]	Gesamtwert[a]		Veränderung zu Baseline[b]	Gesamtwert[a]		Veränderung zu Baseline[b]
	N*	MW (SD)	MW (SE) [95 %-KI] p-Wert	N*	MW (SD)	MW (SE) [95 %-KI] p-Wert	N*	MW (SD)	MW (SE) [95 %-KI] p-Wert
CSDI									
Ende der Studie (Woche 108)	38	5,8 (3,54)	-2,37 (0,71) [-3,81; -0,93] p = 0,002	35	5,0 (3,36)	-2,79 (0,65) [-4,11; -1,48] p < 0,001	73	5,4 (3,46)	-2,57 (0,48) [-3,53; -1,61] p < 0,001

In der Studie NEU_CH_7911 ist BSC in Form von Placebo instrumentalisiert.

Alle Daten beziehen sich auf Analysen in der FAS-Population.

a: Deskriptive Analyse basierend auf beobachteten Fällen (N*).

b: Analyse basiert auf einem gepaarten t-Test aus der mittleren Veränderung des CSDI ab der Baseline-Untersuchung.

BSC: Best-Supportive-Care; CSDI: Composite Sleep Disturbance Index; DB: Doppelblindphase; FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten im FAS; N*: Anzahl der Patienten zu diesem Zeitpunkt/ Visite (beobachtete Fälle); OL: Open-Label-Phase; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler)

Quelle: Neurim Pharmaceuticals Ltd. 2018 (Tabellen: 14.2.7.2; 14.2.7.3)

Die Langzeitwirksamkeit von Slenyto® wird durch die deskriptiven Daten zum CSDI untermauert. Nach zwei Jahren (Woche 108) kontinuierlicher Einnahme von Slenyto® (DB und OL) zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung der Schlafqualität (Veränderung des Mittelwerts zu Baseline = -2,37 ± 0,71; 95 %-KI [-3,81; -0,93]; p < 0,002). Bei Patienten, die für 91 Wochen (BSC in der DB und Slenyto® in der OL) Slenyto® einnahmen, zeigte sich eine ähnliche Verbesserung der Schlafqualität (Veränderung des Mittelwerts zu Baseline = -2,79 ± 0,65; 95 %-KI [-4,11; -1,48]; p < 0,001).

4.3.1.3.1.4 Children's Global Assessment Scale (CGAS) - RCT

Tabelle 4-30: Operationalisierung des Endpunkts CGAS - RCT

Studie	Operationalisierung
NEU_CH_7911	Durch die CGAS wird der Gesamtschweregrad psychosozialer Beeinträchtigungen bei Kindern und Jugendlichen beurteilt. Die CGAS wurde durch den Studienkoordinator / Arzt mit Hilfe der Angaben der Eltern bzw. betreuenden Personen erhoben. Basierend auf der Beurteilung wurden das Kind bzw. der Jugendliche innerhalb einer 10er-Kategorisierung auf einer Skala von 1 (extrem beeinträchtigt) bis 100 (gute Funktionsfähigkeit) bewertet. Die Erhebung erfolgte während der Doppelblind-phase (Visite 3 (Woche 5) bis Visite 4 (Woche 15)) und der Open-Label-Phase (Visite 5 (Woche 28)). Für den Endpunkt CGAS werden folgende Analysen durchgeführt: a) <u>Rücklaufquoten des Endpunkts CGAS</u> Die Analyse des Endpunkts CGAS erfolgte zunächst anhand der deskriptiven Darstellung der Rücklaufquoten des Erhebungsbogens des CGAS. Die Rücklaufquote wird definiert als die Anzahl der Patienten im FAS, für die die CGAS durch den Studienkoordinator / Arzt mit Hilfe der Angaben der Eltern bzw. betreuenden Personen zu den entsprechenden Zeitpunkten ausgefüllt wurde. Diese wird dann dividiert durch die Anzahl der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt (Studienvisite) noch in der Studie befindlichen Patienten. a) <u>Hauptanalyse:</u> • Als Hauptanalyse wird eine Responderanalyse dargestellt. Als Responder werden Patienten mit einer Überschreitung des Schwellenwertes von ≥ 71 Punkten (Schwelle zwischen den Gesundheitszuständen „einige Schwierigkeiten“ und „gut zurechtkommend“) zum Ende der Doppelblindphase Visite 4 (Woche 15)) definiert. Missings werden als Non-Responder imputiert. o Zum Vergleich zwischen Slenyto® und BSC werden RR, OR und RD als Effektschätzer, jeweils mit dem dazugehörigen 95 %-KI dargestellt. • Für die Sensitivitätsanalyse erfolgt ebenfalls eine Responderanalyse (Überschreitung des Schwellenwerts ≥ 71 Punkte). In dieser werden die fehlenden Werte ausgeschlossen und nur die Observed Cases betrachtet. b) <u>Unterstützende Analysen:</u> • Als unterstützende Analyse wird die mittlere Veränderung der CGAS ab Baseline in der Doppelblindphase anhand eines MMRM dargestellt. o Zum Vergleich zwischen Slenyto® und BSC nach der 13-wöchigen Doppelblindphase wird die mittlere Differenz anhand des MMRM dargestellt. • Zusätzlich erfolgt eine deskriptive Darstellung der mittleren Veränderung der CGAS ab Baseline in der Open-Label-Phase zu Visite 5 (Woche 28) Alle Analysen werden im FAS durchgeführt.
BSC: Best-Supportive-Care; CGAS: Children's Global Assessment Scale; FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed-effects Model for Repeated-Measures (Mixed-Models für wiederholte Messungen); OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko	

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 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die CGAS - RCT

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NEU_CH_7911	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt CGAS wurde durch den Studienkoordinator / Arzt mit Hilfe der Angaben der Eltern bzw. betreuenden Personen erhoben. Aufgrund des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist auch das Verzerrungspotential des Endpunktes CGAS in der Studie NEU_CH_7911 als niedrig einzustufen. Auf Endpunktebene ist eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses aufgrund der doppelten Verblindung weder durch die Patienten oder die Eltern bzw. betreuenden Personen noch durch die behandelnden Personen zu erwarten. Die Analysen erfolgen gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten aufgenommen werden, für die ein Baseline-Wert und mindestens ein Post-Baseline-Wert vorliegt. Der Anteil nichtberücksichtigter Patienten in der Auswertung liegt unter 5 %. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts CGAS als niedrig eingestuft (siehe Tabelle 4-31).

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

Im Folgenden werden die Ergebnisse des Endpunkts CGAS in der Studie NEU_CH_7911 dargestellt. Die Erhebung und Bewertung der CGAS erfolgte sowohl während der Doppelblindphase (Visite 2 (Woche 2) bis Visite 4 (Woche 15)) sowie während der Open-Label-Phase (Visite 5 (Woche 28)).

a) Rücklaufquoten des Endpunkts CGAS

Die Rücklaufquoten der CGAS während der Doppelblindphase und der Open-Label-Phase werden in Tabelle 4-32 dargestellt.

Tabelle 4-32: Rücklaufquoten der CGAS - RCT

Doppelblindphase						
Erhebungszeitpunkt	**Slenyto®**		**BSC**			
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**		
Visite 2 (Baseline) (Woche 2)	58	55 (94,8)	61	59 (96,7)		
Visite 3 (Woche 5)	58	57 (98,3)	61	58 (95,1)		
Visite 4 (Woche 15)	58	55 (94,8)	61	48 (78,7)		
Open-Label-Phase						
Erhebungszeitpunkt	**Slenyto® DB und OL**		**BSC DB / Slenyto® OL**		**Gesamt Slenyto® OL**	
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**
Visite 5 (Woche 28)	51	51 (100,0)	44	42 (95,5)	95	93 (97,9)
In der Studie NEU_CH_7911 ist BSC in Form von Placebo instrumentalisiert. Alle Daten beziehen sich auf Analysen in der FAS-Population. BSC: Best-Supportive-Care; DB: Doppelblindphase; FAS: Full-Analysis-Set; n: Anzahl der durch den Studienkoordinator / Arzt bestimmte CGAS; N: Anzahl der Patienten im FAS; OL: Open-Label-Phase Quelle: Neurim Pharmaceuticals Ltd. 2018 (Tabellen: 14.2.3.1; 14.2.8.2)						

Die Rücklaufquoten des CGAS-Fragebogens können als sehr gut bewertet werden, da diese in beiden Studienarmen konstant über 70 % lagen.

a) Hauptanalyse: Responderanalyse

Als Hauptanalyse wird eine Responderanalyse durchgeführt. Ein Patient wird als Responder definiert, wenn er zur Woche 15 (Visite 4) den Schwellenwert von ≥ 71 Punkten überschritten hatte. Missings werden als Non-Responder imputiert. Die Sensitivitätsanalyse erfolgt ebenfalls durch eine Responderanalyse mit dem Schwellenwert von ≥ 71 Punkten, bei der die fehlenden Werte jedoch ausgeschlossen und nur die Observed Cases betrachtet werden.

Tabelle 4-33: Responderanalyse für den Anteil der Patienten mit einer Überschreitung des Schwellenwertes von ≥ 71 Punkten in der CGAS nach drei und 13 Wochen Doppelblindphase (mit der Imputationsmethode: Darstellung der Missings als Non-Responder) - RCT

Endpunkt **Zeitpunkt**	**Slenyto® (N = 58)**	**BSC (N = 61)**	**Slenyto® vs. BSC (N = 119)**		
	n (%)	**n (%)**	**RR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**OR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[c]**
CGAS (Überschreitung des Schwellenwertes von ≥ 71 Punkten)					
Visite 3 (Woche 5)	5 (8,62)	5 (8,20)	1,05 [0,32; 3,44] p = 0,934	1,34 [0,26; 6,76] p = 0,726	0,00 [-0,10; 0,10] p = 0,934
Visite 4 (Woche 15)	8 (13,79)	5 (8,20)	1,68 [0,58; 4,85] p = 0,335	3,71 [0,71; 19,6] p = 0,122	0,06 [-0,06; 0,17] p = 0,329

In der Studie NEU_CH_7911 ist BSC in Form von Placebo instrumentalisiert.

Alle Daten beziehen sich auf Analysen in der FAS-Population.

a: Basierend auf dem Chi-Quadrat-Test.

b: Ermittlung anhand eines logistischen Regressionsmodells. Das Modell schloss Faktoren für die Behandlung und den Baseline-Wert ein.

c: Basierend auf dem Student's t-Test.

BSC: Best-Supportive-Care; CGAS: Children's Global Assessment Scale; FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten im FAS (Missings werden als Non-Responder imputiert); n: Anzahl der Responder; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Quelle: InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH 2018 (Tabelle: 14.6.3.1)

Die Hauptanalyse zeigt zu Visite 4 (Woche 15) einen numerischen Vorteil für Slenyto®, jedoch keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Patienten der Behandlungsgruppe im Vergleich zu den Patienten der BSC-Gruppe (RR = 1,68; 95 %-KI [0,58; 4,85]; p = 0,335) (siehe Tabelle 4-33).

Tabelle 4-34: Responderanalyse für den Anteil der Patienten mit einer Überschreitung des Schwellenwertes von ≥ 71 Punkten in der CGAS nach drei und 13 Wochen Doppelblindphase (mit den beobachteten Fällen ohne Imputation) - RCT

Endpunkt **Zeitpunkt**	**Slenyto® (N = 58)**		**BSC (N = 61)**		**Slenyto® vs. BSC (N = 119)**		
	N*	**n (%)**	**N***	**n (%)**	**RR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**OR[b] [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[c]**
CGAS (Überschreitung des Schwellenwertes von ≥ 71 Punkten)							
Visite 3 (Woche 5)	57	5 (8,77)	58	5 (8,62)	1,02 [0,31; 3,33] p = 0,977	1,12 [0,22; 5,81] p = 0,894	0,00 [-0,10; 0,10] p = 0,977
Visite 4 (Woche 15)	55	8 (14,55)	48	5 (10,42)	1,40 [0,49; 3,98] p = 0,532	2,98 [0,55; 16,1] p = 0,205	0,04 [-0,09; 0,17] p = 0,524

In der Studie NEU_CH_7911 ist BSC in Form von Placebo instrumentalisiert.

Alle Daten beziehen sich auf Analysen in der FAS-Population.

a: Basierend auf dem Chi-Quadrat-Test.

b: Ermittlung anhand eines logistischen Regressionsmodells. Das Modell schloss Faktoren für die Behandlung und den Baseline-Wert ein.

c: Basierend auf dem Student's t-Test.

BSC: Best-Supportive-Care; CGAS: Children's Global Assessment Scale; FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten im FAS; N*: Anzahl der Patienten zu diesem Zeitpunkt / Visite (beobachtete Fälle); n: Anzahl der Responder; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Quelle: InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH 2018; Neurim Pharmaceuticals Ltd. 2018 (Tabelle: 14.6.6.1)

Die Sensitivitätsanalyse zeigt ebenfalls einen numerischen Vorteil für Slenyto®, jedoch keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nach 13 Wochen Doppelblindphase (RR = 1,40; 95 %-KI [0,49; 3,98]; p = 0,532) (siehe Tabelle 4-34).

b) Unterstützende Analyse: Mittlere Veränderung ab der Baseline-Untersuchung

Als unterstützende Analyse wird die mittlere Veränderung der CGAS ab der Baseline-Untersuchung in der Doppelblindphase anhand eines MMRM sowie während der Open-Label-Phase deskriptiv dargestellt.

Tabelle 4-35: Mittlere Veränderung der CGAS ab der Baseline-Untersuchung nach 13 Wochen Doppelblindphase - RCT

	Slenyto® (N = 58)					**BSC (N = 61)**					**Slenyto® vs. BSC (N = 119)**
Zeitpunkt	**Baseline (Woche 2)**		**Visite 4 (Woche 15)**		**Veränderung zu Baseline**	**Baseline (Woche 2)**		**Visite 4 (Woche 15)**		**Veränderung zu Baseline**	**Veränderung zu Baseline**
Endpunkt	**N***	**MW (SD)[a]**	**N***	**MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[c]**	**N***	**MW (SD)[a]**	**N***	**MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[b]**	**LS-Mean Differenz zu Baseline [95 %-KI] p-Wert[c]**
CGAS	55	45,53 (19,42)	55	48,29 (17,93)	1,96 (1,33)	59	47,47 (18,43)	48	51,46 (18,02)	1,84 (1,36)	0,13 [-3,64; 3,89] p = 0,948

In der Studie NEU_CH_7911 ist BSC in Form von Placebo instrumentalisiert.

Alle Daten beziehen sich auf Analysen in der FAS-Population.

a: Deskriptive Analyse basierend auf beobachteten Fällen (N*).

b: Analyse basiert auf dem gemischten Modell für wiederholte Messungen (MMRM).

c: Basierend auf der Nullhypothese LS-MD = 0 (zweiseitig, α = 0,05); basierend auf MMRM.

BSC: Best-Supportive-Care; CGAS: Children's Global Assessment Scale; FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; LS-Mean: Least Square-Mean; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: Mixed-effects Model for Repeated-Measures (Mixed-Models für wiederholte Messungen); MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten im FAS; N*: Anzahl der Patienten zu diesem Zeitpunkt / Visite (beobachtete Fälle); SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler)

Quelle: InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH 2018 (Tabelle: 14.6.1)

Durch die unterstützende Analyse kann der numerische Vorteil für Slenyto® bestätigt werden, jedoch ergibt sich auch hier kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen (LS-Mean Differenz = 0,13; 95 %-KI [-3,64; 3,89]; p = 0,948) (siehe Tabelle 4-35).

Tabelle 4-36: Deskriptive Darstellung der mittleren Veränderung der CGAS ab der Baseline-Untersuchung nach Woche 28 (Open-Label-Phase) - RCT

Endpunkt **Zeitpunkt**	**Slenyto® DB und OL (N = 51)**			**BSC DB / Slenyto® OL (N = 44)**			**Gesamt Slenyto® OL (N = 95)**		
	Gesamtwert[a]		**Veränderung zu Baseline[b]**	**Gesamtwert[a]**		**Veränderung zu Baseline[b]**	**Gesamtwert[a]**		**Veränderung zu Baseline[b]**
	N*	**MW (SD)**	**MW (SE) [95 %-KI] p-Wert**	**N***	**MW (SD)**	**MW (SE) [95 %-KI] p-Wert**	**N***	**MW (SD)**	**MW (SE) [95 %-KI] p-Wert**
CGAS									
Visite 5 (Woche 28)	51	49,8 (18,00)	3,58 (1,59) [0,38; 6,78] p = 0,029	42	53,1 (14,91)	0,88 (1,95) [-3,06; 4,83] p = 0,654	93	51,3 (16,67)	2,35 (1,24) [-0,12; 4,82] p = 0,062

In der Studie NEU_CH_7911 ist BSC in Form von Placebo instrumentalisiert.

Alle Daten beziehen sich auf Analysen in der FAS-Population.

a: Deskriptive Analyse basierend auf beobachteten Fällen (N*).

b: Analyse basiert auf einem gepaarten t-Test aus der mittleren Veränderung ab der Baseline-Untersuchung.

BSC: Best-Supportive-Care; DB: Doppelblindphase; FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; LS-Mean: Least Square-Mean; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten im FAS; N*: Anzahl der Patienten zu diesem Zeitpunkt/ Visite (beobachtete Fälle); OL: Open-Label-Phase; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler)

Quelle: Neurim Pharmaceuticals Ltd. 2018 (Tabellen: 14.2.8.2; 14.2.8.3)

Eine statistisch signifikante Verbesserung der psychosozialen Beeinträchtigung konnte erstmals nach sechs Monaten Behandlung festgestellt werden: Patienten, die sowohl während der Doppelblindphase als auch während der Open-Label-Phase Slenyto® erhalten hatten, zeigten bei Visite 5 (Woche 28) einen signifikant verbesserten Zustand, gemessen mit Hilfe der CGAS (Veränderung des Mittelwerts zu Baseline = 3,58 ±1,59; 95 %-KI [0,38; 6,78]; p = 0,029) (siehe Tabelle 4-36).

4.3.1.3.1.5 Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ) – RCT

Tabelle 4-37: Operationalisierung des Endpunkts SDQ - RCT

Studie	Operationalisierung
NEU_CH_7911	Durch den SDQ werden positive und negative Aspekte des Verhaltens im Alltag bei Kindern und Jugendlichen erfasst und somit die gesundheitsbezogene Lebensqualität beurteilt. Der SDQ besteht aus den fünf Subskalen „Emotionale Symptome“, „Verhaltensprobleme“, „Hyperaktivität / Unaufmerksamkeit“, „Beziehungsprobleme mit Gleichaltrigen“ und „Prosoziales Verhalten“. Aus diesen Subskalen lassen sich der „Gesamtproblemwert“ sowie die „Impact Skala“ und der „Externalizing Score“ errechnen. Der SDQ wurde mit Hilfe der Eltern bzw. betreuenden Personen durch den behandelnden Studienkoordinator / Arzt ausgefüllt, indem die entsprechenden Fragen an die Eltern bzw. betreuenden Personen gerichtet und die Antworten dokumentiert wurden. Die Erhebung erfolgte während der Doppelblindphase (Visite 3 (Woche 5) bis Visite 4 (Woche 15)) und der Open-Label-Phase (Visite 5 (Woche 28)). Für den Endpunkt SDQ werden folgende Analysen durchgeführt: a) <u>Rücklaufquoten des Endpunkts SDQ:</u> Die Analyse des Endpunkts SDQ erfolgte zunächst anhand der deskriptiven Darstellung der Rücklaufquoten des Erhebungsbogens des SDQ. Die Rücklaufquote wird definiert als die Anzahl der Patienten im FAS, für die der SDQ durch den Studienkoordinator / Arzt mit Hilfe der Angaben der Eltern bzw. betreuenden Personen ausgefüllt wurde. Diese wird dann dividiert durch die Anzahl der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt (Studienvisite) noch in der Studie befindlichen Patienten. b) <u>Hauptanalyse:</u> • Als Hauptanalyse wird eine Responderanalyse dargestellt. Als Responder werden Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 0,5 Standardabweichungen seines jeweiligen Baseline-Wertes des „Gesamtproblemwerts“, der „Impact-Skala“, des „Externalizing Scores“ und / oder der SDQ-Subskalen während bzw. zum Ende der Doppelblindphase (Visite 3 (Woche 5) bis Visite 4 (Woche 15)) definiert. Missings werden als Non-Responder imputiert. o Zum Vergleich zwischen Slenyto® und BSC werden RR, OR und RD als Effektschätzer, jeweils mit dem dazugehörigen 95 %-KI dargestellt. • Für die Sensitivitätsanalyse erfolgt ebenfalls eine Responderanalyse (≥ 0,5 Standardabweichungen des jeweiligen Baseline-Wertes). In dieser werden die fehlenden Werte ausgeschlossen und nur die Observed Cases betrachtet. c) <u>Unterstützende Analysen:</u> • Mittlere Veränderung des „Gesamtproblemwerts“, der „Impact-Skala“, des „Externalizing Scores“ und / oder der SDQ-Subskalen ab der Baseline-Untersuchung in der Doppelblindphase anhand eines MMRM. o Zum Vergleich zwischen Slenyto® und BSC nach der 13-wöchigen Doppelblindphase wird die mittlere Differenz anhand des MMRM dargestellt. • Zusätzlich erfolgt eine deskriptive Darstellung der mittleren Veränderung des SDQ ab Baseline in der Open-Label-Phase (Visite 5 (Woche 28)). Alle Analysen werden im FAS durchgeführt.
BSC: Best-Supportive-Care; FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed-effects Model for Repeated-Measures (Mixed-Models für wiederholte Messungen); OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SDQ: Strengths and Difficulties Questionnaire	

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

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

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den SDQ - RCT

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NEU_CH_7911	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt SDQ „Gesamtproblemwert“, die „Impact-Skala“, der „Externalizing Score“ und die SDQ-Subskalen wurden durch den Studienkoordinator / Arzt mit Hilfe der Angaben der Eltern bzw. betreuenden Personen erhoben. Aufgrund des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist auch das Verzerrungspotential des Endpunktes SDQ in der Studie NEU_CH_7911 als niedrig einzustufen. Auf Endpunktebene ist eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses aufgrund der doppelten Verblindung weder durch die Patienten oder die Eltern bzw. betreuenden Personen noch durch die behandelnden Personen zu erwarten. Die Analysen erfolgen gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten aufgenommen werden, für die ein Baseline-Wert und mindestens ein Post-Baseline-Wert vorliegt. Der Anteil nichtberücksichtigter Patienten in der Auswertung liegt unter 5 %. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts SDQ als niedrig eingestuft (siehe Tabelle 4-38).

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

Im Folgenden werden die Ergebnisse des Endpunkts SDQ in der Studie NEU_CH_7911 dargestellt. Die Erhebung und Bewertung des SDQ erfolgte sowohl während der Doppelblindphase (Visite 2 (Woche 2) bis Visite 4 (Woche 15)) als auch während der Open-Label-Phase (Visite 5 (Woche 28)).

a) Rücklaufquoten des Endpunkts SDQ

Die Rücklaufquoten des SDQ während der Doppelblindphase und der Open-Label-Phase werden in Tabelle 4-39 dargestellt.

Tabelle 4-39: Rücklaufquoten des SDQ - RCT

Doppelblindphase				
Erhebungszeitpunkt	**Slenyto®**		**BSC**	
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**
Visite 2 (Baseline) (Woche 2)	58	58 (100,0)	61	60 (98,4)
Visite 3 (Woche 5)	58	57 (98,3)	61	61 (100,0)
Visite 4 (Woche 15)	58	54 (93,1)	61	49 (80,3)

Open-Label-Phase						
Erhebungszeitpunkt	**Slenyto® DB und OL**		**BSC DB / Slenyto® OL**		**Gesamt Slenyto® OL**	
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**
Visite 5 (Woche 28)	51	50 (98,0)	44	43 (97,7)	95	93 (97,9)

In der Studie NEU_CH_7911 ist BSC in Form von Placebo instrumentalisiert.

Alle Daten beziehen sich auf Analysen in der FAS-Population.

BSC: Best-Supportive-Care; DB: Doppelblindphase; FAS: Full-Analysis-Set; n: Anzahl der durch die Eltern bzw. betreuenden Personen ausgefüllte SDQ; N: Anzahl der Patienten im FAS; OL: Open-Label-Phase; SDQ: Strength and Difficulties Questionnaire

Quelle: Neurim Pharmaceuticals Ltd. 2018 (Tabellen: 14.2.4.1; 14.2.9.2)

Die Rücklaufquoten des Endpunktes SDQ können als sehr gut bewertet werden, da sie immer über 80 %, meist sogar über 90 % lagen.

a) Hauptanalyse: Responderanalyse

Als Hauptanalyse wird eine Responderanalyse mit einem klinisch relevanten Schwellenwert durchgeführt. Ein Patient wird als Responder definiert, wenn er zur Woche 15 (Visite 4) den Schwellenwert von einer Verbesserung um ≥ 0,5 Standardabweichungen seines jeweiligen Baseline-Wertes des „Gesamtproblemwerts“, der „Impact-Skala“, des „Externalizing Scores“ und / oder der SDQ-Subskalen Punkte erreicht hat. Missings werden als Non-Responder imputiert. Die Sensitivitätsanalyse erfolgt ebenfalls durch eine Responderanalyse mit dem Schwellenwert von ≥ 0,5 Standardabweichungen des jeweiligen Baseline-Wertes, bei der die fehlenden Werte jedoch nicht in die Analyse miteingeschlossen, sondern nur die Observed Cases betrachtet werden.

Tabelle 4-40: Responderanalysen für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 0,5 Standardabweichungen des jeweiligen SDQ-Baseline-Wertes nach drei und 13 Wochen Doppelblindphase (mit der Imputationsmethode: Darstellung der Missings als Non-Responder) - RCT

Endpunkt	**Slenyto® (N = 58)**	**BSC (N = 61)**	**Slenyto® vs. BSC (N = 119)**		
	n (%)	**n (%)**	**RR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**OR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[c]**
SDQ – Gesamtproblemwert					
Visite 3 (Woche 5)	14 (24,14)	14 (22,95)	1,05 [0,55; 2,01] p = 0,879	1,21 [0,50; 2,94] p = 0,679	0,01 [-0,14; 0,16] p = 0,879
Visite 4 (Woche 15)	17 (29,31)	7 (11,48)	2,55 [1,14; 5,70] p = 0,022	3,62 [1,33; 9,86] p = 0,012	0,18 [0,04; 0,32] p = 0,014
SDQ – Impact-Skala					
Visite 3 (Woche 5)	11 (18,97)	9 (14,75)	1,29 [0,58; 2,87] p = 0,541	1,35 [0,51; 3,61] p = 0,550	0,04 [-0,09; 0,18] p = 0,540
Visite 4 (Woche 15)	14 (24,14)	10 (16,39)	1,47 [0,71; 3,05] p = 0,297	1,62 [0,65; 4,05] p = 0,303	0,08 [-0,07; 0,22] p = 0,292
SDQ – Externalizing Score					
Visite 3 (Woche 5)	21 (36,21)	15 (24,59)	1,47 [0,84; 2,57] p = 0,173	1,76 [0,79; 3,89] p = 0,165	0,12 [-0,05; 0,28] p = 0,166
Visite 4 (Woche 15)	19 (32,76)	6 (9,84)	3,33 [1,43; 7,75] p = 0,005	4,79 [1,72; 13,3] p = 0,003	0,23 [0,09; 0,37] p = 0,002
SDQ – Subskala Emotionale Symptome					
Visite 3 (Woche 5)	8 (13,79)	11 (18,03)	0,76 [0,33; 1,77] p = 0,530	0,74 [0,26; 2,17] p = 0,589	-0,04 [-0,17; 0,09] p = 0,526
Visite 4 (Woche 15)	14 (24,14)	6 (9,84)	2,45 [1,01; 5,95] p = 0,047	3,85 [1,22; 12,1] p = 0,021	0,14 [0,01; 0,28] p = 0,035

Endpunkt	**Slenyto® (N = 58)**	**BSC (N = 61)**	**Slenyto® vs. BSC (N = 119)**		
	n (%)	**n (%)**	**RR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**OR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[c]**
SDQ – Subskala Verhaltensprobleme					
Visite 3 (Woche 5)	20 (34,48)	24 (39,34)	0,88 [0,55; 1,41] p = 0,584	0,88 [0,41; 1,90] p = 0,740	-0,05 [-0,22; 0,12] p = 0,582
Visite 4 (Woche 15)	22 (37,93)	13 (21,31)	1,78 [0,99; 3,19] p = 0,053	2,40 [1,05; 5,47] p = 0,038	0,17 [0,00; 0,33] p = 0,044
SDQ – Subskala Hyperaktivität / Unaufmerksamkeit					
Visite 3 (Woche 5)	25 (43,10)	8 (13,11)	3,29 [1,62; 6,69] p = 0,001	5,07 [2,04; 12,6] p = 0,001	0,30 [0,15; 0,45] p < 0,001
Visite 4 (Woche 15)	22 (37,93)	5 (8,20)	4,63 [1,88; 11,4] p = 0,001	7,42 [2,51; 21,9] p <0,001	0,30 [0,15; 0,44] p < 0,001
SDQ – Subskala Beziehungsprobleme mit Gleichaltrigen					
Visite 3 (Woche 5)	7 (12,07)	5 (8,20)	1,47 [0,50; 4,38] p = 0,487	1,67 [0,49; 5,70] p = 0,412	0,04 [-0,07; 0,15] p = 0,484
Visite 4 (Woche 15)	5 (8,62)	4 (6,56)	1,31 [0,37; 4,66] p = 0,672	1,67 [0,40; 7,03] p = 0,482	0,02 [-0,07; 0,12] p = 0,671

Endpunkt	**Slenyto® (N = 58)**	**BSC (N = 61)**	**Slenyto® vs. BSC (N = 119)**		
	n (%)	**n (%)**	**RR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**OR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[c]**
SDQ – Subskala Prosoziales Verhalten					
Visite 3 (Woche 5)	7 (12,07)	3 (4,92)	2,45 [0,67; 9,04] p = 0,177	2,83 [0,69; 11,7] p = 0,150	0,07 [-0,03; 0,17] p = 0,161
Visite 4 (Woche 15)	9 (15,52)	9 (14,75)	1,05 [0,45; 2,46] p = 0,908	1,08 [0,39; 2,96] p = 0,881	0,01 [-0,12; 0,14] p = 0,908

In der Studie NEU_CH_7911 ist BSC in Form von Placebo instrumentalisiert.

Alle Daten beziehen sich auf Analysen in der FAS-Population.

a: Basierend auf dem Chi-Quadrat-Test.

b: Ermittlung anhand eines logistischen Regressionsmodells. Das Modell schloss Faktoren für die Behandlung und den Baseline-Wert ein.

c: Basierend auf dem Student's t-Test.

BSC: Best-Supportive-Care; FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten im FAS; n: Anzahl der Responder (Missings werden als Non-Responder imputiert); OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SDQ: Strengths and Difficulties Questionnaire

Quelle: InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH 2018 (Tabellen: 14.7.4.1 – 14.7.4.8)

Der positive Therapieeffekt von Slenyto® vs. BSC und eine damit einhergehende Verbesserung der Lebensqualität kann durch die Hauptanalyse nachgewiesen werden. Bei den Responderanalysen für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 0,5 Standardabweichungen des jeweiligen Baseline-Wertes weisen die Patienten, die Slenyto® erhalten hatten, nach 13 Wochen Doppelblindphase in den Skalen „Gesamtproblemwert" (RR = 2,55; 95 %-KI [1,14; 5,70]; p = 0,022), „Externalizing Score" (RR = 3,33; 95 %-KI [1,43; 7,75]; p = 0,005), „Emotionale Symptome" (RR = 2,45; 95 %-KI [1,01; 5,95]; p = 0,047) und „Hyperaktivität / Unaufmerksamkeit" (RR = 4,63; 95 %-KI [1,88; 11,4]; p = 0,001) einen signifikanten Unterschied im Vergleich zu der BSC-Gruppe auf. Hinsichtlich der „Impact-Skala" (RR = 1,47; 95 %-KI [0,71; 3,05]; p = 0,297) sowie bei den Subskalen „Verhaltensprobleme" (RR = 1,78; 95 %-KI [0,99; 3,19]; p = 0,053), „Beziehungsprobleme mit Gleichaltrigen" (RR = 1,31; 95 %-KI [0,37; 4,66]; p = 0,672) und „Prosoziales Verhalten" (RR = 1,05; 95 %-KI [0,45; 2,46]; p = 0,908) ist ein numerischer Vorteil für Slenyto® im Vergleich zu BSC, jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied, nachweisbar (siehe Tabelle 4-40).

Tabelle 4-41: Responderanalysen für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 0,5 Standardabweichungen des jeweiligen SDQ-Baseline-Wertes nach drei und 13 Wochen Doppelblindphase (mit den beobachteten Fällen ohne Imputation) - RCT

Endpunkt	**Slenyto® (N = 58)**		**BSC (N = 61)**		**Slenyto® vs. BSC (N = 119)**		
	N*	**n (%)**	**N***	**n (%)**	**RR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**OR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[c]**
SDQ – Gesamtproblemwert							
Visite 3 (Woche 5)	57	14 (24,56)	60	14 (23,33)	1,05 [0,55; 2,01] p = 0,876	1,21 [0,50; 2,94] p = 0,679	0,01 [-0,14; 0,17] p = 0,876
Visite 4 (Woche 15)	54	17 (31,48)	48	7 (14,58)	2,16 [0,98; 4,75] p = 0,056	2,97 [1,07; 8,23] p = 0,037	0,17 [0,01; 0,33] p = 0,037
SDQ – Impact-Skala							
Visite 3 (Woche 5)	54	11 (20,37)	59	9 (15,25)	1,34 [0,60; 2,97] p = 0,479	1,45 [0,54; 3,89] p = 0,462	0,05 [-0,09; 0,19] p = 0,478
Visite 4 (Woche 15)	54	14 (25,93)	48	10 (20,83)	1,24 [0,61; 2,54] p = 0,547	1,30 [0,51; 3,32] p = 0,584	0,05 [-0,11; 0,21] p = 0,543
SDQ – Externalizing Score							
Visite 3 (Woche 5)	57	21 (36,84)	60	15 (25,00)	1,47 [0,85; 2,57] p = 0,171	1,76 [0,79; 3,89] p = 0,165	0,12 [-0,05; 0,28] p = 0,163
Visite 4 (Woche 15)	54	19 (35,19)	48	6 (12,50)	2,81 [1,23; 6,46] p = 0,015	4,05 [1,43; 11,5] p = 0,008	0,23 [0,07; 0,38] p = 0,005
SDQ – Subskala Emotionale Symptome							
Visite 3 (Woche 5)	57	8 (14,04)	60	11 (18,33)	0,77 [0,33; 1,77] p = 0,531	0,74 [0,26; 2,17] p = 0,589	-0,04 [-0,18; 0,09] p = 0,527
Visite 4 (Woche 15)	54	14 (25,93)	48	6 (12,50)	2,07 [0,87; 4,97] p = 0,102	3,32 [1,01; 10,9] p = 0,048	0,13 [-0,02; 0,28] p = 0,079

Endpunkt	**Slenyto® (N = 58)**		**BSC (N = 61)**		**Slenyto® vs. BSC (N = 119)**		
	N*	**n (%)**	**N***	**n (%)**	**RR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**OR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[c]**
SDQ – Subskala Verhaltensprobleme							
Visite 3 (Woche 5)	57	20 (35,09)	60	24 (40,00)	0,88 [0,55; 1,40] p = 0,585	0,88 [0,41; 1,90] p = 0,740	-0,05 [-0,22; 0,13] p = 0,583
Visite 4 (Woche 15)	54	22 (40,74)	48	13 (27,08)	1,50 [0,86; 2,65] p = 0,157	1,98 [0,84; 4,64] p = 0,117	0,14 [-0,05; 0,32] p = 0,141
SDQ – Subskala Hyperaktivität / Unaufmerksamkeit							
Visite 3 (Woche 5)	57	25 (43,86)	60	8 (13,33)	3,29 [1,62; 6,68] p = 0,001	5,07 [2,04; 12,6] p = 0,001	0,31 [0,15; 0,46] p ≤ 0,001
Visite 4 (Woche 15)	54	22 (40,74)	48	5 (10,42)	3,91 [1,61; 9,52] p = 0,003	6,35 [2,11; 19,1] p = 0,001	0,30 [0,15; 0,46] p ≤ 0,001
SDQ – Subskala Beziehungsprobleme mit Gleichaltrigen							
Visite 3 (Woche 5)	57	7 (12,28)	60	5 (8,33)	1,47 [0,50; 4,38] p = 0,485	1,67 [0,49; 5,70] p = 0,412	0,04 [-0,07; 0,15] p = 0,483
Visite 4 (Woche 15)	54	5 (9,26)	48	4 (8,33)	1,11 [0,32; 3,90] p = 0,869	1,19 [0,28; 5,06] p = 0,814	0,01 [-0,10; 0,12] p = 0,869
SDQ – Subskala Prosoziales Verhalten							
Visite 3 (Woche 5)	57	7 (12,28)	60	3 (5,00)	2,46 [0,67; 9,04] p = 0,177	2,83 [0,69; 11,7] p = 0,150	0,07 [-0,03; 0,17] p = 0,160
Visite 4 (Woche 15)	54	9 (16,67)	48	9 (18,75)	0,89 [0,38; 2,06] p = 0,783	0,86 [0,31; 2,38] p = 0,770	-0,02 [-0,17; 0,13] p = 0,783

In der Studie NEU_CH_7911 ist BSC in Form von Placebo instrumentalisiert.
Alle Daten beziehen sich auf Analysen in der FAS-Population.
a: Basierend auf dem Chi-Quadrat-Test.
b: Ermittlung anhand eines logistischen Regressionsmodells. Das Modell schloss Faktoren für die Behandlung und den Baseline-Wert ein.
c: Basierend auf dem Student's t-Test.

Endpunkt	**Slenyto® (N = 58)**		**BSC (N = 61)**		**Slenyto® vs. BSC (N = 119)**		
	N*	**n (%)**	**N***	**n (%)**	**RR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**OR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[c]**
BSC: Best-Supportive-Care; FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten im FAS; N*: Anzahl der beobachteten Fälle; n: Anzahl der Responder; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SDQ: Strengths and Difficulties Questionnaire Quelle: InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH 2018; Neurim Pharmaceuticals Ltd. 2018 (Tabellen: 14.7.7.1 – 14.7.7.8)							

Die Therapieeffekte, im Hinblick auf eine Verbesserung der Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen mit Autismus-Spektrum-Störungen, waren nach 13-wöchiger Einnahme von Slenyto® robust und konsistent: Die Ergebnisse für den „Externalizing Score“ (RR = 2,81; 95 %-KI [1,23; 6,46]; p = 0,015) sowie die Subskala „Hyperaktivität / Unaufmerksamkeit“ (RR = 3,91; 95 %-KI [1,61; 9,52]; p = 0,003) können durch die Sensitivitätsanalyse (mit den beobachteten Fällen ohne Imputation) bestätigt werden. Für den „Gesamtproblemwert“ (RR = 2,16; 95 %-KI [0,98; 4,75]; p = 0,056), die „Impact-Skala (RR = 1,24; 95 %-KI [0,61; 2,54]; p = 0,547) und die Subskalen „Emotionale Symptome“ (RR = 2,07; 95 %-KI [0,87; 4,97]; p = 0,102), „Verhaltensprobleme“ (RR = 1,50; 95 %-KI [0,86; 2,65]; p = 0,157), „Beziehungsprobleme mit Gleichaltrigen“ (RR = 1,11; 95 %-KI [0,32; 3,90]; p = 0,869) und „Prosoziales Verhalten“ (RR = 0,89; 95 %-KI [0,38; 2,06]; p = 0,783) ist ein numerischer Vorteil für Slenyto® im Vergleich zu BSC, jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied nachweisbar (siehe Tabelle 4-41).

b) Unterstützende Analyse: Mittlere Veränderung ab der Baseline-Untersuchung

Als unterstützende Analyse wird die mittlere Veränderung des SDQ ab der Baseline-Untersuchung bis zum Ende der Doppelblindphase anhand eines MMRM sowie während der Open-Label-Phase deskriptiv dargestellt.

Tabelle 4-42: Mittlere Veränderung des SDQ ab der Baseline-Untersuchung nach 13 Wochen Doppelblindphase - RCT

	Slenyto® (N = 58)					**BSC (N = 61)**					**Slenyto® vs. BSC (N = 119)**
Zeitpunkt	**Baseline (Woche 2)**		**Visite 4 (Woche 15)**		**Veränderung zu Baseline**	**Baseline (Woche 2)**		**Visite 4 (Woche 15)**		**Veränderung zu Baseline**	**Veränderung zu Baseline**
Endpunkt	**N***	**MW (SD)[a]**	**N***	**MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[c]**	**N***	**MW (SD)[a]**	**N***	**MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[b]**	**LS-Mean Differenz zu Baseline [95 %-KI] p-Wert[c]**
SDQ – Gesamtproblemwert	58	20,22 (5,28)	54	19,57 (5,09)	-0,84 (0,39)	60	21,07 (5,86)	49	20,71 (6,09)	0,17 (0,41)	-1,01 [-2,12; 0,11] p = 0,077
SDQ – Impact-Skala	57	5,26 (2,84)	54	4,72 (3,02)	-0,57 (0,28)	60	5,28 (2,69)	49	5,12 (2,93)	0,16 (0,30)	-0,74 [-1,55; 0,08] p = 0,076
SDQ – Externalizing Score	58	11,03 (3,29)	54	10,43 (3,37)	-0,70 (0,24)	60	11,40 (3,43)	49	11,41 (3,52)	0,13 (0,26)	-0,83 [-1,54; -0,13] p = 0,021
SDQ – Subskala Emotionale Symptome	58	4,26 (2,69)	54	4,09 (2,82)	-0,11 (0,23)	60	4,30 (2,98)	49	4,16 (2,48)	-0,02 (0,24)	-0,10 [-0,75; 0,55] p = 0,770
SDQ – Subskala Verhaltens-probleme	58	3,02 (2,00)	54	2,80 (1,81)	-0,24 (0,14)	60	3,45 (1,98)	49	3,37 (2,17)	0,05 (0,14)	-0,29 [-0,69; 0,11] p = 0,149
SDQ – Subskala Hyperaktivität / Unaufmerksam-keit	58	8,02 (2,00)	54	7,63 (2,29)	-0,47 (0,20)	60	7,95 (2,27)	49	8,04 (2,11)	0,07 (0,21)	-0,54 [-1,12; 0,03] p = 0,065
SDQ – Subskala Beziehungs-probleme mit Gleichaltrigen	58	4,93 (2,15)	54	5,06 (1,99)	-0,02 (0,15)	60	5,37 (2,11)	49	5,14 (2,19)	0,03 (0,16)	-0,05 [-0,49; 0,39] p = 0,811
SDQ – Subskala Prosoziales Verhalten	58	4,90 (2,94)	54	4,87 (2,89)	0,21 (0,24)	60	4,43 (2,89)	49	5,06 (2,90)	0,34 (0,25)	-0,13 [-0,81; 0,55] p = 0,702

In der Studie NEU_CH_7911 ist BSC in Form von Placebo instrumentalisiert.

Alle Daten beziehen sich auf Analysen in der FAS-Population.

a: Deskriptive Analyse basierend auf beobachteten Fällen (N*).

b: Analyse basiert auf dem gemischten Modell für wiederholte Messungen (MMRM).

c: Basierend auf der Nullhypothese LS-MD = 0 (zweiseitig, $\alpha = 0,05$); basierend auf MMRM.

BSC: Best-Supportive-Care; FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; LS-Mean: Least Square-Mean; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: Mixed-effects Model for Repeated-Measures (Mixed-Models für wiederholte Messungen); MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten im FAS; N*: Anzahl der Patienten zu diesem Zeitpunkt/ Visite (beobachtete Fälle); SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SDQ: Strengths and Difficulties Questionnaire; SE: Standard Error (Standardfehler)

Quelle: InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH 2018 (Tabellen: 14.7.1.1 – 14.7.1.8)

Durch die unterstützende Analyse kann der positive Therapieeffekt von Slenyto® vs. BSC für das Verhalten anhand des Externalizing Scores (LS-Mean Differenz = -0,83; 95 %-KI [-1,54; -0,13]; p = 0,021) bestätigt werden.

Für den „Gesamtproblemwert“ (LS-Mean Differenz = -1,01; 95 %-KI [-2,12; 0,11]; p = 0,077), die „Impact-Skala“ (LS-Mean Differenz = -0,74; 95 %-KI [-1,55; 0,08]; p = 0,076) und die Subskalen „Emotionale Symptome“ (LS-Mean Differenz = -0,10; 95 %-KI [-0,75; 0,55]; p = 0,770), „Verhaltensprobleme“ (LS-Mean Differenz = -0,29; 95 %-KI [-0,69; 0,11]; p = 0,149), „Hyperaktivität / Unaufmerksamkeit“ (LS-Mean Differenz = -0,54; 95 %-KI [-1,12; 0,03]; p = 0,065), „Beziehungsprobleme mit Gleichaltrigen“ (LS-Mean Differenz = -0,05; 95 %-KI [-0,49; 0,39]; p = 0,811) und „Prosoziales Verhalten“ (LS-Mean Differenz = -0,13; 95 %-KI [-0,81; 0,55]; p = 0,702) kann der numerische Vorteil für Slenyto® bestätigt werden, jedoch ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 4-42).

Tabelle 4-43: Deskriptive Darstellung der mittleren Veränderung des SDQ ab der Baseline-Untersuchung nach Woche 28 (Open-Label-Phase) - RCT

Zeitpunkt *Endpunkt*	**Slenyto® DB und OL (N = 51)**			**BSC DB / Slenyto® OL (N = 44)**			**Gesamt Slenyto® OL (N = 95)**		
	Gesamtwert[a]		**Veränderung zu Baseline[b]**	**Gesamtwert[a]**		**Veränderung zu Baseline[b]**	**Gesamtwert[a]**		**Veränderung zu Baseline[b]**
	N*	**MW (SD)**	**MW (SE) [95 %-KI] p-Wert**	**N***	**MW (SD)**	**MW (SE) [95 %-KI] p-Wert**	**N***	**MW (SD)**	**MW (SE) [95 %-KI] p-Wert**
Visite 5 (Woche 28)									
Gesamt-problemwert	50	19,5 (5,34)	-0,88 (0,50) [-1,88; 0,12] p = 0,082	43	19,9 (6,01)	-0,33 (0,47) [-1,29; 0,62] p = 0,486	93	19,7 (5,63)	-0,63 (0,35) [-1,32; 0,05] p = 0,071
Impact Skala	50	4,4 (2,87)	-0,74 (0,31) [-1,37; -0,11] p = 0,022	40	5,0 (2,76)	-0,36 (0,34) [-1,04; 0,32] p = 0,294	90	4,7 (2,82)	-0,57 (0,23) [-1,03; -0,12] p = 0,014
Emotionale Symptome	50	4,1 (2,66)	0,00 (0,27) [-0,54; 0,54] p = 1,000	43	3,8 (2,69)	-0,26 (0,24) [-0,75; 0,23] p = 0,284	93	4,0 (2,66)	-0,12 (0,18) [-0,48; 0,24] p = 0,512
Verhaltens-probleme	50	3,1 (1,86)	-0,02 (0,17) [-0,36; 0,32] p = 0,906	43	3,3 (1,96)	0,17 (0,18) [-0,20; 0,54] p = 0,368	93	3,2 (1,90)	0,07 (0,12) [-0,18; 0,31] p = 0,599
Hyperaktivität / Unaufmerk-samkeit	50	7,7 (2,19)	-0,52 (0,23) [-0,98; -0,06] p = 0,028	43	7,7 (1,98)	-0,21 (0,23) [-0,67; 0,24] p = 0,346	93	7,7 (2,08)	-0,38 (0,16) [-0,70; -0,06] p = 0,020
Beziehungs-probleme mit Gleichaltrigen	50	4,6 (2,13)	-0,34 (0,18) [-0,71; 0,03] p = 0,068	43	5,1 (2,21)	-0,02 (0,23) [-0,48; 0,43] p = 0,916	93	4,8 (2,17)	-0,20 (0,14) [-0,48; -0,09] p = 0,174

Zeitpunkt *Endpunkt*	**Slenyto® DB und OL (N = 51)**			**BSC DB / Slenyto® OL (N = 44)**			**Gesamt Slenyto® OL (N = 95)**		
	Gesamtwert[a]		**Veränderung zu Baseline[b]**	**Gesamtwert[a]**		**Veränderung zu Baseline[b]**	**Gesamtwert[a]**		**Veränderung zu Baseline[b]**
	N*	**MW (SD)**	**MW (SE) [95 %-KI] p-Wert**	**N***	**MW (SD)**	**MW (SE) [95 %-KI] p-Wert**	**N***	**MW (SD)**	**MW (SE) [95 %-KI] p-Wert**
Prosoziales Verhalten	50	4,9 (2,91)	0,14 (0,25) [-0,35; 0,63] p = 0,572	43	5,0 (2,77)	0,14 (0,16) [-0,18; 0,46] p = 0,372	93	4,9 (2,83)	0,14 (0,15) [-0,16; -0,44] p = 0,352
Externalizing Score	50	10,8 (3,48)	-0,54 (0,30) [-1,13; 0,05] p = 0,074	43	11,0 (3,42)	-0,05 (0,28) [-0,61; 0,51] p = 0,864	93	10,9 (3,43)	-0,32 (0,21) [-0,72; 0,09] p = 0,128

In der Studie NEU_CH_7911 ist BSC in Form von Placebo instrumentalisiert.

Alle Daten beziehen sich auf Analysen in der FAS-Population.

a: Deskriptive Analyse basierend auf beobachteten Fällen (N*).

b: Analyse basiert auf einem gepaarten t-Test aus der mittleren Veränderung ab der Baseline-Untersuchung.

BSC: Best-Supportive-Care; DB: Doppelblindphase; FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; LS-Mean: Least Square-Mean; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten im FAS; N*: Anzahl der Patienten zu diesem Zeitpunkt/ Visite (beobachtete Fälle); OL: Open-Label-Phase; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler)

Quelle: Neurim Pharmaceuticals Ltd. 2018 (Tabellen: 14.2.9.2; 14.2.9.3; 14.2.9.5; 14.2.9.6; 14.2.9.8; 14.2.9.9; 14.2.9.11; 14.2.9.12; 14.2.9.14; 14.2.9.15; 14.2.9.17; 14.2.9.18; 14.2.9.20; 14.2.9.21; 14.2.9.23; 14.2.9.24)

Die unterstützende Analyse zeigt, dass sich die Patienten, die sowohl während der Doppelblindphase als auch während der Open-Label-Phase Slenyto® erhalten hatten, zu Visite 5 (Woche 28) hinsichtlich der „Impact-Skala“ (Veränderung des Mittelwerts zu Baseline = -0,74 ± 0,31; 95 %-KI [-1,37; -0,11]; p = 0,022) und der Subskala „Hyperaktivität / Unaufmerksamkeit“ (Veränderung des Mittelwerts zu Baseline = -0,52 ± 0,23; 95 %-KI [-0,98; -0,06]; p = 0,028) signifikant verbesserten (siehe Tabelle 4-43), während in der BSC-Gruppe keine statistisch signifikanten Verbesserungen im Vergleich zur Baseline-Untersuchung zu beobachten waren.

4.3.1.3.1.6 Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität der Eltern bzw. betreuenden Personen - RCT

Epworth Sleepiness Scale (ESS)

Tabelle 4-44: Operationalisierung des Endpunkts ESS - RCT

Studie	Operationalisierung
NEU_CH_7911	Der Endpunkt ESS wurde bei den Eltern bzw. betreuenden Personen erhoben, um deren Tagesschläfrigkeit zu erfassen und somit die Auswirkungen der Schlafstörungen der Kinder und Jugendlichen auf die Eltern bzw. die betreuenden Personen zu bewerten. Bei der ESS handelt es sich um einen einfachen Selbstbewertungsfragebogen mit acht Items, bei der die Wahrscheinlichkeit in verschiedenen Situationen einzuschlafen, bewertet wird. Differenziert wird zwischen durchschnittlicher (0 bis 6 Punkte), grenzwertiger (7 bis 10 Punkte) und exzessiver Schläfrigkeit (> 10 Punkte). Der Fragebogen, aus dem die ESS gebildet wird, wurde sowohl während der Doppelblindphase (Visite 3 (Woche 5) bis Visite 4 (Woche 15)) als auch während der gesamten Open-Label-Phase (Visite 5 (Woche 28) bis zum Ende der Studie (Woche 108)) erhoben. Der Fragebogen wurde durch den behandelnden Studienkoordinator / Arzt ausgefüllt, indem die entsprechenden Fragen an die Eltern bzw. betreuenden Personen gerichtet und deren Antworten dokumentiert wurden. Für den Endpunkt ESS werden folgende Analysen durchgeführt: a) <u>Rücklaufquoten des Endpunkts ESS:</u> Die Analyse des Endpunkts ESS erfolgte zunächst anhand der deskriptiven Darstellung der Rücklaufquoten des ESS. Die Rücklaufquote wird definiert als die Anzahl an Eltern bzw. betreuenden Personen, für die zu den entsprechenden Zeitpunkten ein ausgefüllter Fragebogen vorliegt, dividiert durch die Anzahl der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt (Studienvisite) noch in der Studie befindlichen Eltern bzw. betreuenden Personen. b) <u>Hauptanalyse:</u> Als Hauptanalyse wird die mittlere Veränderung der ESS während und nach der Doppelblindphase (Visite 3 (Woche 5) bis Visite 4 (Woche 15)) im Vergleich zur Baseline-Untersuchung anhand eines MMRM dargestellt. c) <u>Unterstützende Analysen:</u> Als unterstützende Analyse wird die mittlere Veränderung der ESS während der Open-Label Phase (Visite 5 (Woche 28) bis zum Ende der Studie (Woche 108)) im Vergleich zur Baseline-Untersuchung dargestellt. Alle Analysen werden im FAS durchgeführt.

ESS: Epworth Sleepiness Scale; FAS: Full-Analysis-Set; MMRM: Mixed-effects Model for Repeated-Measures (Mixed-Models für wiederholte Messungen)

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 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt ESS - RCT

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NEU_CH_7911	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt ESS basiert auf einem Selbstbewertungsfragebogen. Dieser wurde durch den Studienkoordinator / Arzt ausgefüllt, indem die Fragen an Eltern bzw. betreuende Personen gestellt und deren Antworten eingetragen wurden. Aufgrund des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist auch das Verzerrungspotential des Endpunktes ESS in der Studie NEU_CH_7911 als niedrig einzustufen. Auf Endpunktebene ist eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses aufgrund der doppelten Verblindung weder durch die Eltern bzw. betreuenden Personen noch durch die behandelnden Personen zu erwarten. Die Analysen erfolgen gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten aufgenommen werden, für die ein Baseline-Wert und mindestens ein Post-Baseline-Wert vorliegt. Der Anteil nicht-berücksichtigter Patienten in der Auswertung liegt unter 5 %. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts ESS als niedrig eingestuft (siehe Tabelle 4-45).

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

Im Folgenden werden die Ergebnisse des Endpunkts ESS in der Studie NEU_CH_7911 dargestellt. Die Erhebung und Bewertung der ESS erfolgte sowohl während der Doppelblindphase (Visite 2 (Woche 2) bis Visite 4 (Woche 15)) sowie während der Open-Label-Phase (Visite 5 (Woche 28) bis zum Ende der Studie (Woche 108)).

a) Rücklaufquoten des Endpunkts ESS

Die Rücklaufquoten der ESS während der Doppelblindphase und der Open-Label-Phase werden in Tabelle 4-46 dargestellt.

Tabelle 4-46: Rücklaufquoten der ESS - RCT

Doppelblindphase						
Erhebungszeitpunkt	**Slenyto®**		**BSC**			
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**		
Visite 2 (Baseline) (Woche 2)	58	58 (100,0)	61	57 (93,4)		
Visite 3 (Woche 5)	58	57 (98,3)	61	57 (93,4)		
Visite 4 (Woche 15)	58	55 (94,8)	61	47 (77,0)		
Open-Label-Phase						
Erhebungszeitpunkt	**Slenyto® DB und OL**		**BSC DB / Slenyto® OL**		**Gesamt Slenyto® OL**	
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**
Visite 5 (Woche 28)	51	50 (98,0)	44	41 (93,2)	95	91 (95,8)
Visite 6 (Woche 41)	51	44 (86,3)	44	39 (88,6)	95	83 (87,4)
Visite 7 (Woche 54)	51	41 (80,4)	44	35 (79,5)	95	76 (80,0)
Visite 8 (Woche 106)	51	38 (74,5)	44	34 (77,3)	95	72 (75,8)
Ende der Studie (Woche 108)	51	36 (70,6)	44	34 (77,3)	95	70 (73,7)

In der Studie NEU_CH_7911 ist BSC in Form von Placebo instrumentalisiert.
Alle Daten beziehen sich auf Analysen in der FAS-Population.
BSC: Best-Supportive-Care; DB: Doppelblindphase; FAS: Full-Analysis-Set; n: Anzahl der durch die Eltern bzw. betreuenden Personen ausgefüllte ESS; N: Anzahl der Patienten im FAS; OL: Open-Label-Phase
Quelle: Neurim Pharmaceuticals Ltd. 2018 (Tabellen: 14.2.10.1; 14.2.10.4)

Die Rücklaufquoten des Endpunktes ESS können als sehr gut bewertet werden. Die Rücklaufquoten lagen während der Doppelblindphase meist bei über 90 %, aber mindestens bei 70 %.

b) Hauptanalyse: Mittlere Veränderung ab der Baseline-Untersuchung

Als Hauptanalyse wird die mittlere Veränderung der ESS ab der Baseline-Untersuchung zu Visite 4 (Woche 15) anhand eines MMRM dargestellt.

Tabelle 4-47: Mittlere Veränderung der ESS ab der Baseline-Untersuchung nach 13 Wochen Doppelblindphase - RCT

Endpunkt **Zeitpunkt**	**Slenyto® (N = 58)**			**BSC (N = 61)**			**Slenyto® vs. Placebo (N = 119)**
	Gesamtwert[a]		**Veränderung zu Baseline[b]**	**Gesamtwert[a]**		**Veränderung zu Baseline[b]**	**Veränderung zu Baseline[b]**
	N*	**MW (SD)**	**LS-Mean (SE) [95 %-KI]**	**N***	**MW (SD)**	**LS-Mean (SE) [95 %-KI]**	**LS-Mean Differenz zu Baseline [95 %-KI] p-Wert**
ESS							
Visite 2 (Baseline) (Woche 2)	58	6,9 (4,76)	n.b.	57	8,0 (5,63)	n.b.	n.b.
Visite 3 (Woche 5)	57	6,0 (4,28)	-0,84 (0,40) [-1,62; -0,06]	57	8,0 (5,69)	0,20 (0,40) [-0,59; 0,99]	-1,04 (0,56) [-2,15; 0,07] p = 0,067
Visite 4 (Woche 15)	55	6,0 (4,96)	-0,74 (0,51) [-1,76; 0,27]	47	7,4 (5,17)	0,55 (0,55) [-0,55; 1,64]	-1,29 (0,75) [-2,78; 0,20] p = 0,089

In der Studie NEU_CH_7911 ist BSC in Form von Placebo instrumentalisiert.

Alle Daten beziehen sich auf Analysen in der FAS-Population.

a: Deskriptive Analyse basierend auf beobachteten Fällen (N*).

b: Analyse basiert auf dem gemischten Modell für wiederholte Messungen (MMRM).

BSC: Best-Supportive-Care; ESS: Epworth Sleepiness Scale; FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed-effects Model for Repeated-Measures (Mixed-Models für wiederholte Messungen); MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten im FAS; N*: Anzahl der Patienten zu diesem Zeitpunkt/ Visite (beobachtete Fälle); n.b.: nicht berechenbar; LS-Mean: Least Square-Mean; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

Quelle: Neurim Pharmaceuticals Ltd. 2018 (Tabellen: 14.2.10.1; 14.2.10.2)

Die Hauptanalyse zeigt zu Visite 4 (Woche 15) hinsichtlich des Endpunktes ESS einen numerischen Vorteil, jedoch keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Eltern bzw. betreuenden Personen der Patienten der Behandlungsgruppe im Vergleich zu den Eltern bzw. betreuenden Personen der Patienten der BSC-Gruppe (LS-Mean Differenz = -1,29 ± 0,75; 95 %-KI [-2,78; 0,20]; p = 0,089) (siehe Tabelle 4-47).

c) Unterstützende Analyse: Mittlere Veränderung ab der Baseline-Untersuchung

Als unterstützende Analyse wird die mittlere Veränderung der ESS ab der Baseline-Untersuchung während der Open-Label-Phase deskriptiv dargestellt.

Tabelle 4-48: Deskriptive Darstellung der mittleren Veränderung der ESS ab der Baseline-Untersuchung nach Woche 28, 41, 54, 106 und 108 (Open-Label-Phase) - RCT

Endpunkt **Zeitpunkt**	**Slenyto® DB und OL (N = 51)**			**BSC DB / Slenyto® OL (N = 44)**			**Gesamt Slenyto® OL (N = 95)**		
	Gesamtwert[a]		**Veränderung zu Baseline[b]**	**Gesamtwert[a]**		**Veränderung zu Baseline[b]**	**Gesamtwert[a]**		**Veränderung zu Baseline[b]**
	N*	**MW (SD)**	**MW (SE) [95 %-KI] p-Wert**	**N***	**MW (SD)**	**MW (SE) [95 %-KI] p-Wert**	**N***	**MW (SD)**	**MW (SE) [95 %-KI] p-Wert**
ESS									
Visite 5 (Woche 28)	50	5,8 (4,15)	-1,10 (0,54) [-2,19; -0,01] p = 0,048	41	6,6 (5,37)	-0,79 (0,70) [-2,21; -0,62] p = 0,261	91	6,1 (4,37)	-0,97 (0,43) [-1,82; -0,11] p = 0,027
Visite 6 (Woche 41)	44	5,5 (4,70)	-1,25 (0,58) [-2,42; -0,08] p = 0,036	39	7,3 (5,53)	-0,32 (0,68) [-1,70; -1,06] p = 0,646	83	6,4 (5,15)	-0,82 (0,44) [-1,70; 0,06] p = 0,069
Visite 7 (Woche 54)	41	6,0 (4,70)	-1,00 (0,69) [-2,40; 0,40] p = 0,155	35	6,0 (3,91)	-0,76 (0,74) [-2,26; -0,73] p = 0,306	76	6,0 (4,33)	-0,89 (0,50) [-1,89; 0,10] p = 0,078
Visite 8 (Woche 106)	38	6,7 (4,54)	-0,63 (0,68) [-2,02; 0,75] p = 0,361	34	6,6 (5,24)	-0,21 (0,76) [-1,76; -1,34] p = 0,782	72	6,7 (4,85)	-0,44 (0,51) [-1,45; 0,57] p = 0,391
Ende der Studie (Woche 108)	36	7,4 (4,91)	-0,08 (0,83) [-1,77; -1,61] p = 0,921	34	6,4 (4,92)	-0,91 (0,82) [-2,58; -0,76] p = 0,275	70	6,9 (4,90)	-0,48 (0,58) [-1,64; -0,68] p = 0,415

In der Studie NEU_CH_7911 ist BSC in Form von Placebo instrumentalisiert.
Alle Daten beziehen sich auf Analysen in der FAS-Population.

a: Deskriptive Analyse basierend auf beobachteten Fällen (N*).

b: Analyse basiert auf einem gepaarten t-Test aus der mittleren Veränderung ab der Baseline-Untersuchung.

BSC: Best-Supportive-Care; DB: Doppelblindphase; ESS: Epworth Sleepiness Scale, FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; LS-Mean: Least Square-Mean; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten im FAS; N*: Anzahl der Patienten zu diesem Zeitpunkt/ Visite (beobachtete Fälle); OL: Open-Label-Phase; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler)

Quelle: Neurim Pharmaceuticals Ltd. 2018 (Tabellen: 14.2.10.4; 14.2.10.5)

Die unterstützende Analyse zeigt zum Ende der Studie (Woche 108) einen numerischen, jedoch keinen statistisch signifikanten Vorteil für die Eltern bzw. betreuenden Personen der Patienten der Behandlungsgruppe im Vergleich zu den Eltern bzw. betreuenden Personen der Patienten der BSC-Gruppe (Veränderung des Mittelwerts zu Baseline = -0,08 (0,83); 95 %-KI [-1,77; -1,61]; p = 0,921) (siehe Tabelle 4-48).

Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)

Tabelle 4-49: Operationalisierung des Endpunkts PSQI - RCT

Studie	Operationalisierung
NEU_CH_7911	Um die Schlafqualität bei den Eltern bzw. betreuenden Personen von Kindern und Jugendlichen mit Schlafstörungen retrospektiv zu bewerten, wird der Endpunkt PSQI erhoben. Anhand dessen wird eine Verlaufs- und Erfolgsmessung der Schlafqualität der Eltern bzw. betreuenden Personen ermöglicht. Bei dem PSQI handelt es sich um einen Selbstbeurteilungsfragebogen mit 19 Items, über die unter anderem die Dauer und Bewertung des Schlafes abgefragt werden kann. Der Gesamtscore kann zwischen 0 und 21 variieren, wobei ein höherer Wert einer verringerten Schlafqualität entspricht. Der Fragebogen, aus dem der PSQI gebildet wird, wurde sowohl während der Doppelblindphase (Visite 3 (Woche 5) bis Visite 4 (Woche 15)) als auch während der gesamten Open-Label-Phase (Visite 5 (Woche 28) bis zum Ende der Studie (Woche 108)) erhoben. Der Fragebogen wurde durch den behandelnden Studienkoordinator / Arzt ausgefüllt, indem die entsprechenden Fragen an die Eltern bzw. betreuenden Personen gerichtet und deren Antworten dokumentiert wurden. Für den Endpunkt PSQI werden folgende Analysen durchgeführt: a) <u>Rücklaufquoten des Endpunkts PSQI:</u> Die Analyse des Endpunkts PSQI erfolgt zunächst anhand der deskriptiven Darstellung der Rücklaufquoten des PSQI. Die Rücklaufquote wird definiert als die Anzahl an Eltern bzw. betreuenden Personen, für die ein ausgefüllter Fragebogen zu entsprechenden Zeitpunkten vorlag, dividiert durch die Anzahl der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt (Studienvisite) noch in der Studie befindlichen Eltern bzw. betreuenden Personen. b) <u>Hauptanalyse:</u> Als Hauptanalyse wird die mittlere Veränderung des PSQI während und nach der Doppelblindphase (Visite 3 (Woche 5) bis Visite 4 (Woche 15)) im Vergleich zur Baseline-Untersuchung anhand eines MMRM dargestellt. c) <u>Unterstützende Analyse:</u> Als unterstützende Analyse wird die mittlere Veränderung des PSQI während der Open-Label Phase (Visite 5 (Woche 28) bis zum Ende der Studie (Woche 108)) im Vergleich zur Baseline-Untersuchung dargestellt. Alle Analysen werden im FAS durchgeführt.

FAS: Full-Analysis-Set; MMRM: Mixed-effects Model for Repeated-Measures (Mixed-Models für wiederholte Messungen); PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index

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 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den PSQI - RCT

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NEU_CH_7911	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt PSQI basiert auf einem Selbstbewertungsfragebogen. Dieser wurde durch den Studienkoordinator / Arzt ausgefüllt, indem die Fragen an die Eltern bzw. betreuenden Personen gestellt und deren Antworten eingetragen wurden. Aufgrund des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist auch das Verzerrungspotential des Endpunktes PSQI in der Studie NEU_CH_7911 als niedrig einzustufen. Auf Endpunktebene ist eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses aufgrund der doppelten Verblindung weder durch die Eltern bzw. betreuenden Personen noch durch die behandelnden Personen zu erwarten. Die Analysen erfolgen gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten aufgenommen werden, für die ein Baseline-Wert und mindestens ein Post-Baseline-Wert vorliegt. Der Anteil nichtberücksichtigter Patienten in der Auswertung liegt unter 5 %. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts PSQI als niedrig eingestuft (siehe Tabelle 4-50).

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

Im Folgenden werden die Ergebnisse des Endpunkts PSQI in der Studie NEU_CH_7911 dargestellt. Die Erhebung und Bewertung des PSQI erfolgte sowohl während der Doppelblindphase (Visite 2 (Woche 2) bis Visite 4 (Woche 15)) als auch während der Open-Label-Phase (Visite 5 (Woche 28) bis zum Ende der Studie (Woche 108)).

a) Rücklaufquoten des Endpunkts PSQI

Die Rücklaufquoten des PSQI während der Doppelblindphase und der Open-Label-Phase werden in Tabelle 4-51 dargestellt.

Tabelle 4-51: Rücklaufquoten des PSQI - RCT

Doppelblindphase						
Erhebungszeitpunkt	**Slenyto®**		**BSC**			
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**		
Visite 2 (Baseline) (Woche 2)	58	58 (100,0)	61	57 (93,4)		
Visite 3 (Woche 5)	58	57 (98,3)	61	57 (93,4)		
Visite 4 (Woche 15)	58	54 (93,1)	61	47 (77,0)		
Open-Label-Phase						
Erhebungszeitpunkt	**Slenyto® DB und OL**		**BSC DB / Slenyto® OL**		**Gesamt Slenyto® OL**	
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**
Visite 5 (Woche 28)	51	50 (98,0)	44	42 (95,5)	95	92 (96,8)
Visite 6 (Woche 41)	51	44 (86,3)	44	39 (88,6)	95	83 (87,4)
Visite 7 (Woche 54)	51	41 (80,4)	44	37 (84,1)	95	78 (82,1)
Visite 8 (Woche 106)	51	38 (74,5)	44	34 (77,3)	95	72 (75,8)
Ende der Studie (Woche 108)	51	35 (68,6)	44	33 (75,0)	95	68 (71,6)

In der Studie NEU_CH_7911 ist BSC in Form von Placebo instrumentalisiert.
Alle Daten beziehen sich auf Analysen in der FAS-Population.
BSC: Best-Supportive-Care; DB: Doppelblindphase; FAS: Full-Analysis-Set; n: Anzahl der durch die Eltern bzw. betreuenden Personen ausgefüllte PSQI; N: Anzahl der Patienten im FAS; OL: Open-Label-Phase
Quelle: Neurim Pharmaceuticals Ltd. 2018 (Tabellen: 14.2.11.1; 14.2.11.4)

Die Rücklaufquoten des Endpunktes PSQI können als sehr gut bewertet werden. Die Rücklaufquoten lagen während der Doppelblindphase meist bei über 90 %, aber mindestens bei 75 %.

b) Hauptanalyse: Mittlere Veränderung des PSQI ab der Baseline-Untersuchung

Als Hauptanalyse wird die mittlere Veränderung des PSQI ab der Baseline-Untersuchung zu Visite 4 (Woche 15) anhand eines MMRM dargestellt.

Tabelle 4-52: Mittlere Veränderung des PSQI ab der Baseline-Untersuchung nach 13 Wochen Doppelblindphase - RCT

Endpunkt **Zeitpunkt**	**Slenyto® (N = 58)**			**BSC (N = 61)**			**Slenyto® vs. Placebo (N = 119)**
	N*	**MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE) [95 %-KI][b]**	**N***	**MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE) [95 %-KI][b]**	**LS-Mean Differenz zu Baseline [95 %-KI] p-Wert[b]**
PSQI							
Visite 2 (Baseline) (Woche 2)	58	8,7 (3,43)	n.b.	57	9,2 (4,05)	n.b.	n.b.
Visite 3 (Woche 5)	57	7,6 (3,43)	-1,09 (0,36) [-1,80; -0,38]	57	8,7 (4,31)	-0,34 (0,36) [-1,06; 0,37]	-0,75 (0,51) [-1,76; 0,26] p = 0,146
Visite 4 (Woche 15)	54	7,4 (3,68)	-1,11 (0,40) [-1,89; 0,32]	47	8,1 (4,38)	-0,29 (0,43) [-1,14; 0,55]	-0,81 (0,58) [-1,97; 0,34] p = 0,166

In der Studie NEU_CH_7911 ist BSC in Form von Placebo instrumentalisiert.

Alle Daten beziehen sich auf Analysen in der FAS-Population.

a: Deskriptive Analyse basierend auf beobachteten Fällen (N*).

b: Analyse basiert auf dem gemischten Modell für wiederholte Messungen (MMRM).

BSC: Best-Supportive-Care; FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed-effects Model for Repeated-Measures (Mixed-Models für wiederholte Messungen); MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten im FAS; N*: Anzahl der Patienten zu diesem Zeitpunkt/ Visite (beobachtete Fälle); n.b.: nicht berechenbar; PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler)

Quelle: Neurim Pharmaceuticals Ltd. 2018 (Tabellen: 14.2.11.1; 14.2.11.2)

Die Hauptanalyse zeigt zu Visite 4 (Woche 15) hinsichtlich des Endpunktes PSQI einen numerischen, jedoch keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Eltern bzw. betreuenden Personen der Patienten der Behandlungsgruppe im Vergleich zu den Eltern bzw. betreuenden Personen der Patienten der BSC-Gruppe (LS-Mean Differenz = -0,81 ± 0,58; 95 %-KI [-1,97; 0,34]; p = 0,166) (siehe Tabelle 4-52).

c) Unterstützende Analyse: Mittlere Veränderung ab der Baseline-Untersuchung

Als unterstützende Analyse wird die mittlere Veränderung des PSQI ab der Baseline-Untersuchung während der Open-Label-Phase deskriptiv dargestellt.

Tabelle 4-53: Deskriptive Darstellung der mittleren Veränderung des PSQI ab der Baseline-Untersuchung nach Woche 28, 41, 54, 106 und 108 (Open-Label-Phase) - RCT

Endpunkt **Zeitpunkt**	**Slenyto® DB und OL (N = 51)**			**BSC DB / Slenyto® OL (N = 44)**			**Gesamt Slenyto® OL (N = 95)**		
	Gesamtwert[a]		**Veränderung zu Baseline[b]**	**Gesamtwert[a]**		**Veränderung zu Baseline[b]**	**Gesamtwert[a]**		**Veränderung zu Baseline[b]**
	N*	**MW (SD)**	**MW (SE) [95 %-KI] p-Wert**	**N***	**MW (SD)**	**MW (SE) [95 %-KI] p-Wert**	**N***	**MW (SD)**	**MW (SE) [95 %-KI] p-Wert**
PSQI									
Visite 5 (Woche 28)	50	8,3 (4,24)	-0,30 (0,52) [-1,34; 0,74] p = 0,566	42	7,1 (4,40)	-1,00 (0,63) [-2,28; 0,28] p = 0,123	92	7,8 (4,33)	-0,61 (0,40) [-1,41; 0,19] p = 0,133
Visite 6 (Woche 41)	44	6,6 (3,43)	-1,61 (0,50) [-2,63; -0,60] p = 0,003	39	7,7 (4,62)	-0,68 (0,65) [-2,01; 0,64] p = 0,302	83	7,1 (4,04)	-1,18 (0,41) [-1,99; -0,37] p = 0,005
Visite 7 (Woche 54)	41	6,2 (2,97)	-2,20 (0,52) [-3,24; -1,15] p < 0,001	37	7,1 (4,41)	-1,33 (0,67) [-2,69; 0,02] p = 0,054	78	6,6 (3,73)	-1,79 (0,42) [-2,62; -0,96] p < 0,001
Visite 8 (Woche 106)	38	7,4 (3,36)	-1,26 (0,59) [-2,46; -0,07] p = 0,039	34	6,4 (3,51)	-1,88 (0,69) [-3,28; -0,49] p = 0,010	72	6,9 (3,44)	-1,55 (0,45) [-2,44; -0,66] p = 0,001
Ende der Studie (Woche 108)	35	7,0 (3,10)	-1,69 (0,60) [-2,90; -0,47] p = 0,008	33	6,9 (3,69)	-1,34 (0,69) [-2,76; 0,07] p = 0,062	68	6,9 (3,37)	-1,52 (0,45) [-2,43; -0,62] p = 0,001

In der Studie NEU_CH_7911 ist BSC in Form von Placebo instrumentalisiert.
Alle Daten beziehen sich auf Analysen in der FAS-Population.

a: Deskriptive Analyse basierend auf beobachteten Fällen (N*).

b: Analyse basiert auf einem gepaarten t-Test aus der mittleren Veränderung ab der Baseline-Untersuchung.

BSC: Best-Supportive-Care; DB: Doppelblindphase; FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten im FAS; N*: Anzahl der Patienten zu diesem Zeitpunkt/ Visite (beobachtete Fälle); OL: Open-Label-Phase; PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler)

Quelle: Neurim Pharmaceuticals Ltd. 2018 (Tabellen: 14.2.11.4; 14.2.11.5)

Durch die unterstützende Analyse kann zum Ende der Studie (Woche 108) gezeigt werden, dass sich die Eltern bzw. betreuende Personen der Patienten, die für insgesamt zwei Jahre (sowohl während der Doppelblindphase als auch während der Open-Label-Phase) Slenyto® erhalten hatten, hinsichtlich des Endpunktes PSQI signifikant verbesserten (Veränderung des Mittelwerts zu Baseline = -1,69 (0,60); 95 %-KI [-2,90; -0,47]; p = 0,008). Auch für die Eltern bzw. betreuenden Personen der Patienten, die in der Doppelblindphase BSC erhalten hatten, zeigte sich während der Open-Label-Phase eine numerische und zu Visite 8 (Woche 106) eine signifikante Verbesserung (Veränderung des Mittelwerts zu Baseline = -1,88 (0,69); 95 %-KI [-3,28; -0,49]; p = 0,010) (siehe Tabelle 4-53).

World Health Organization Well-Being Index (WHO-5)

Tabelle 4-54: Operationalisierung des Endpunkts WHO-5 - RCT

Studie	Operationalisierung
NEU_CH_7911	Der Endpunkt WHO-5 wurde bei den Eltern bzw. betreuenden Personen erhoben, um das mentale Wohlbefinden zu erfassen und zu bewerten. Der Fragebogen umfasst fünf Aussagen, die auf einer Skala von null bis fünf retrospektiv für die letzten zwei Wochen bewertet werden. Der Gesamtscore resultiert in einem Wert zwischen 0 (schlechtester Zustand) und 100 (bester Zustand). Der WHO-5 wurde sowohl während der Doppelblindphase (Visite 3 (Woche 5) bis Visite 4 (Woche 15)) als auch während der gesamten Open-Label-Phase (Visite 5 (Woche 28) bis zum Ende der Studie (Woche 108)) erhoben. Der Fragebogen wurde durch den behandelnden Studienkoordinator / Arzt ausgefüllt, indem die entsprechenden Fragen an die Eltern bzw. betreuenden Personen gerichtet und deren Antworten dokumentiert wurden. Für den Endpunkt ESS werden folgende Analysen durchgeführt: a) <u>Rücklaufquoten des Endpunkts WHO-5:</u> Die Analyse des Endpunkts WHO-5 erfolgt zunächst anhand der deskriptiven Darstellung der Rücklaufquoten des WHO-5. Die Rücklaufquote wird definiert als die Anzahl an Eltern bzw. betreuenden Personen, für die ein ausgefüllter Fragebogen zu den entsprechenden Zeitpunkten vorlag, dividiert durch die Anzahl der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt (Studienvisite) noch in der Studie befindlichen Eltern bzw. betreuenden Personen. b) <u>Hauptanalyse:</u> Als Hauptanalyse wird die mittlere Veränderung des WHO-5 während und nach der Doppelblindphase (Visite 3 (Woche 5) bis Visite 4 (Woche 15)) im Vergleich zur Baseline-Untersuchung anhand eines MMRM dargestellt. c) <u>Unterstützende Analyse:</u> Als unterstützende Analyse wird die mittlere Veränderung des WHO-5 während der Open-Label Phase ((Visite 5 (Woche 28) bis zum Ende der Studie (Woche 108)) im Vergleich zur Baseline-Untersuchung dargestellt. Alle Analysen werden im FAS durchgeführt.

FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed-effects Model for Repeated-Measures (Mixed-Models für wiederholte Messungen); WHO-5: World Health Organization Well-Being Index

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 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den WHO-5 - RCT

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NEU_CH_7911	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt WHO-5 basiert auf einem Selbstbewertungsfragebogen. Dieser wurde durch den Studienkoordinator / Arzt ausgefüllt, indem die Fragen an die Eltern bzw. betreuenden Personen gestellt und deren Antworten eingetragen wurden. Aufgrund des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist auch das Verzerrungspotential des Endpunktes WHO-5 in der Studie NEU_CH_7911 als niedrig einzustufen. Auf Endpunktebene ist eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses aufgrund der doppelten Verblindung weder durch die Eltern bzw. betreuenden Personen noch durch die behandelnden Personen zu erwarten. Die Analysen erfolgen gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten aufgenommen werden, für die ein Baseline-Wert und mindestens ein Post-Baseline-Wert vorliegt. Der Anteil nichtberücksichtigter Patienten in der Auswertung liegt unter 5 %. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts WHO-5 als niedrig eingestuft (siehe Tabelle 4-55)

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

Im Folgenden werden die Ergebnisse des Endpunkts WHO-5 in der Studie NEU_CH_7911 dargestellt. Die Erhebung und Bewertung des WHO-5 erfolgte sowohl während der Doppelblindphase (Visite 2 (Woche 2) bis Visite 4 (Woche 15)) als auch während der Open-Label-Phase (Visite 5 (Woche 28) bis zum Ende der Studie (Woche 108)).

a) Rücklaufquoten des Endpunkts WHO-5

Die Rücklaufquoten des WHO-5 während der Doppelblindphase und der Open-Label-Phase werden in Tabelle 4-56 dargestellt.

Tabelle 4-56: Rücklaufquoten des WHO-5 - RCT

Doppelblindphase						
Erhebungszeitpunkt	**Slenyto®**		**BSC**			
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**		
Visite 2 (Baseline) (Woche 2)	58	58 (100,0)	61	57 (93,4)		
Visite 3 (Woche 5)	58	57 (98,3)	61	57 (93,4)		
Visite 4 (Woche 15)	58	55 (94,8)	61	47 (77,0)		
Open-Label-Phase						
Erhebungszeitpunkt	**Slenyto® DB und OL**		**BSC DB / Slenyto® OL**		**Gesamt Slenyto® OL**	
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**
Visite 5 (Woche 28)	51	50 (98,0)	44	42 (95,5)	95	92 (96,8)
Visite 6 (Woche 41)	51	44 (86,3)	44	39 (88,6)	95	83 (87,4)
Visite 7 (Woche 54)	51	41 (80,4)	44	37 (84,1)	95	78 (82,1)
Visite 8 (Woche 106)	51	39 (76,5)	44	34 (77,3)	95	73 (76,8)
Ende der Studie (Woche 108)	51	38 (74,5)	44	34 (77,3)	95	72 (75,8)

In der Studie NEU_CH_7911 ist BSC in Form von Placebo instrumentalisiert.
Alle Daten beziehen sich auf Analysen in der FAS-Population.
BSC: Best-Supportive-Care; DB: Doppelblindphase; FAS: Full-Analysis-Set; n: Anzahl der durch die Eltern bzw. betreuenden Personen ausgefüllte WHO-5; N: Anzahl der Patienten im FAS; OL: Open-Label-Phase
Quelle: Neurim Pharmaceuticals Ltd. 2018 (Tabellen: 14.2.12.1; 14.2.12.4)

Die Rücklaufquoten des Endpunktes WHO-5 können als sehr gut bewertet werden. Die Rücklaufquoten lagen während der Doppelblindphase meist über 90 %, aber mindestens bei 75 %.

b) Hauptanalyse: Mittlere Veränderung ab der Baseline-Untersuchung

Als Hauptanalyse wird die mittlere Veränderung des WHO-5 während und am Ende der Doppelblindphase (Visite 3 (Woche 5) bis Visite 4 (Woche 15)) im Vergleich zur Baseline-Untersuchung anhand eines MMRM dargestellt.

Tabelle 4-57: Mittlere Veränderung des WHO-5 ab der Baseline-Untersuchung nach 13 Wochen Doppelblindphase - RCT

Endpunkt **Zeitpunkt**	**Slenyto® (N = 58)**			**BSC (N = 61)**			**Slenyto® vs. Placebo (N = 119)**
	N*	**MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE) [95 %-KI][b]**	**N***	**MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE) [95 %-KI][b]**	**LS-Mean Differenz zu Baseline [95 %-KI] p-Wert[b]**
WHO-5							
Visite 2 (Baseline) (Woche 2)	58	12,0 (4,65)	n.b.	57	11,3 (4,96)	n.b.	n.b.
Visite 3 (Woche 5)	57	13,5 (5,31)	1,53 (0,52) [0,51; 2,55]	57	11,4 (4,63)	-0,07 (0,52) [-1,09; 0,95]	1,60 (0,73) [0,16; 3,05] p = 0,030
Visite 4 (Woche 15)	55	13,5 (4,56)	1,43 (0,57) [0,31; 2,55]	47	11,6 (5,97)	-0,75 (0,61) [-1,95; 0,46]	2,17 (0,83) [0,53; 3,82] p = 0,010

In der Studie NEU_CH_7911 ist BSC in Form von Placebo instrumentalisiert.

Alle Daten beziehen sich auf Analysen in der FAS-Population.

a: Deskriptive Analyse basierend auf beobachteten Fällen (N*).

b: Analyse basiert auf dem gemischten Modell für wiederholte Messungen (MMRM).

BSC: Best-Supportive-Care; DB: Doppelblindphase; FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten im FAS; N*: Anzahl der Patienten zu diesem Zeitpunkt/ Visite (beobachtete Fälle); n.b.: nicht berechenbar; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler); WHO-5: World Health Organisation-Five Well-Being Index

Quelle: Neurim Pharmaceuticals Ltd. 2018 (Tabellen: 14.2.12.1; 14.2.12.2)

Der indirekte Effekt von Slenyto® auf das Wohlbefinden der Eltern bzw. betreuenden Personen im Vergleich zu BSC kann durch die Hauptanalyse nachgewiesen werden. Die Eltern bzw. betreuenden Personen der Kinder und Jugendlichen, die Slenyto® erhalten hatten, zeigen einen signifikanten Unterschied (LS-Mean Differenz = 2,17 ± 0,83; 95 %-KI [0,53; 3,82]; p = 0,010) in der Verbesserung ihres Wohlbefindens am Ende der Doppelblindphase im Vergleich zur BSC-Gruppe (siehe Tabelle 4-57).

c) Unterstützende Analyse: Mittlere Veränderung ab der Baseline-Untersuchung

Als unterstützende Analyse wird die mittlere Veränderung des WHO-5 ab der Baseline-Untersuchung in der Open-Label-Phase (Visite 5 (Woche 28) bis zum Ende der Studie (Woche 108)) deskriptiv dargestellt.

Tabelle 4-58: Deskriptive Darstellung der mittleren Veränderung des WHO-5 ab der Baseline-Untersuchung nach Woche 28, 41, 54, 106 und 108 (Open-Label-Phase) - RCT

Endpunkt **Zeitpunkt**	**Slenyto® DB und OL (N = 51)**			**BSC DB / Slenyto® OL (N = 44)**			**Gesamt Slenyto® OL (N = 95)**		
	Gesamtwert[a]		**Veränderung zu Baseline[b]**	**Gesamtwert[a]**		**Veränderung zu Baseline[b]**	**Gesamtwert[a]**		**Veränderung zu Baseline[b]**
	N*	**MW (SD)**	**MW (SE) [95 %-KI] p-Wert**	**N***	**MW (SD)**	**MW (SE) [95 %-KI] p-Wert**	**N***	**MW (SD)**	**MW (SE) [95 %-KI] p-Wert**
WHO-5									
Visite 5 (Woche 28)	50	12,8 (5,07)	0,98 (0,62) [-0,27; 2,23] p = 0,121	42	13,0 (6,13)	0,48 (0,80) [-1,14; 2,09] p = 0,556	92	12,8 (5,55)	0,76 (0,49) [-0,22; 1,73] p = 0,129
Visite 6 (Woche 41)	44	14,3 (5,02)	2,39 (0,67) [1,05; 3,73] p = 0,001	39	13,1 (6,32)	1,45 (0,79) [-0,15; 3,05] p = 0,075	83	13,7 (5,66)	1,95 (0,51) [0,94; 2,97] p < 0,001
Visite 7 (Woche 54)	41	14,1 (5,88)	2,41 (0,84) [0,73; 4,10] p = 0,006	37	13,0 (6,24)	1,44 (0,82) [-0,22; 3,11] p = 0,087	78	13,6 (6,04)	1,96 (0,59) [0,79; 3,13] p = 0,001
Visite 8 (Woche 106)	39	15,1 (5,14)	3,44 (0,95) [1,51; 5,36] p = 0,001	34	13,4 (5,58)	1,52 (1,02) [-0,55; 3,58] p = 0,145	73	14,3 (5,38)	2,56 (0,70) [1,16; 3,95] p < 0,001
Ende der Studie (Woche 108)	38	13,7 (5,67)	2,18 (1,00) [0,16; 4,21] p = 0,036	34	13,3 (5,27)	1,48 (0,86) [-0,26; 3,23] p = 0,093	72	13,5 (5,45)	1,86 (0,67) [0,53; 3,19] p = 0,001

In der Studie NEU_CH_7911 ist BSC in Form von Placebo instrumentalisiert.

Alle Daten beziehen sich auf Analysen in der FAS-Population.

a: Deskriptive Analyse basierend auf beobachteten Fällen (N*).

b: Analyse basiert auf einem gepaarten t-Test aus der mittleren Veränderung ab der Baseline-Untersuchung.

BSC: Best-Supportive-Care; DB: Doppelblindphase; FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten im FAS; N*: Anzahl der Patienten zu diesem Zeitpunkt/ Visite (beobachtete Fälle); OL: Open-Label-Phase; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler); WHO-5: World Health Organisation-Five Well-Being Index

Quelle: Neurim Pharmaceuticals Ltd. 2018 (Tabellen: 14.2.12.4; 14.2.12.5)

Auch in der Open-Label-Phase (Ende der Studie (Woche 108)) kann eine statistisch signifikante Verbesserung des WHO-5 und somit ein konsistenter indirekter Therapieeffekt von Slenyto® im Vergleich zu BSC nachgewiesen werden (Veränderung des Mittelwerts zu Baseline = 2,18 ± 1,00; 95 %-KI [0,16; 4,21]; p = 0,036). Auch bei den Eltern bzw. betreuende Personen der Patienten, die in der Doppelblindphase BSC erhalten hatten, kann während der Open-Label-Phase eine numerische Verbesserung erzielt werden (siehe Tabelle 4-58).

4.3.1.3.1.7 Sicherheit und Verträglichkeit – RCT

Tabelle 4-59: Operationalisierung des Endpunkts Sicherheit und Verträglichkeit - RCT

Studie	Operationalisierung
NEU_CH_7911	In der Studie NEU_CH_7911 wurden die Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit nach internationalen Standards gemäß MedDRA (Version 18) kodiert. Aufgetretene UE wurden anhand eines standardisierten UE-Fragebogens sowie des Treatment Emergent Signs and Symptoms (TESS)-Fragebogens dokumentiert und während der kompletten Studiendauer (Visite 1 (Woche 0) bis zum Ende der Studie (Woche 108)) erhoben. Dargestellt werden die UE, SUE, Therapieabbruch wegen UE und die UE, die zum Tod führen. Des Weiteren werden die UE von besonderem Interesse nach SOC / PT dargestellt, die in der Fachinformation als relevant erachtet werden. Für den Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit werden folgende Analysen durchgeführt: a) Inzidenzraten in der Doppelblindphase: Zum Vergleich zwischen Slenyto® und BSC werden RR, OR und RD als Effektschätzer, jeweils mit dem dazugehörigen 95 %-KI dargestellt. b) Time-to-Event Analysen in der Doppelblindphase: Zum Vergleich zwischen Slenyto® und BSC werden die Mediane, die HR mit den dazugehörigen 95 %-KI sowie Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. c) Deskriptive Darstellung in der Open-Label-Phase Alle Analysen werden im Safety-Set durchgeführt.
BSC: Best-Supportive-Care; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TESS: Treatment Emerged Signs and Symptoms	

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 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit - RCT

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NEU_CH_7911	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung des Endpunkts Sicherheit und Verträglichkeit erfolgt nach internationalen Standards gemäß MedDRA (Version 18) anhand der standardisierten Parameter UE, SUE, Therapieabbruch wegen UE, UE, die zum Tod führen sowie der UE von besonderem Interesse nach SOC / PT. Eine Erfassung erfolgte zusätzlich durch den Fragebogen TESS, der durch den Studienkoordinator / Arzt ausgefüllt wurde, indem die Fragen an die Eltern bzw. betreuenden Personen gestellt und deren Antworten eingetragen wurden. Für den Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit ist eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses weder durch die Patienten oder die Eltern bzw. betreuenden Personen noch durch die behandelnden Personen zu erwarten. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im statistischen Analyseplan definiert wurden. Die Analyse erfolgt auf Basis des Safety-Sets, in das alle Patienten aufgenommen wurden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Der Anteil nichtberücksichtigter Patienten in der Auswertung liegt unter 5 %. Es liegen auch keine sonstigen Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Sicherheit und Verträglichkeit deshalb als niedrig eingestuft.

a) Inzidenzraten für den Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit

Tabelle 4-61: Ergebnisse der Inzidenzraten für alle UE mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach 13 Wochen Doppelblindphase – RCT

Endpunkt Sicherheit	Slenyto® (N = 60)		BSC (N = 65)		Slenyto® vs. BSC (N = 125)		
	N	Patienten mit einem (S)UE n (%)	N	Patienten mit einem (S)UE n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[c]
Alle UE	60	53 (88,33)	65	52 (80,00)	1,10 [0,95; 1,29] p = 0,203	1,89 [0,70; 5,12] p = 0,209	0,08 [-0,04; 0,21] p = 0,197
SUE	60	0 (0,00)	65	1 (1,54)	n.b.	n.b.	n.b.
UE, die zum Therapieabbruch führten	60	2 (3,33)	65	1 (1,54)	2,17 [0,20; 23,3] p = 0,523	2,21 [0,19; 25,0] p = 0,523	0,02 [-0,04; 0,07] p = 0,518
UE, die zum Tod führten	60	0 (0,00)	65	0 (0,00)	n.b.	n.b.	n.b.

In der Studie NEU_CH_7911 ist BSC in Form von Placebo instrumentalisiert.

Alle Daten beziehen sich auf Analysen in der Safety-Set-Population.

a: Basierend auf dem Chi-Quadrat-Test.

b: Ermittlung anhand eines logistischen Regressionsmodells. Das Modell schloss Faktoren für die Behandlung und den Baseline-Wert ein.

c: Basierend auf dem Student's t-Test.

BSC: Best-Supportive-Care; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten im Safety-Set; n: Anzahl der Patienten mit einem (S)UE; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegende UE; UE: Unerwünschte Ereignisse

Quelle: InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH 2018 (Tabelle: 14.9.1.1)

Die Inzidenzraten zeigen für UE und UE, die zum Therapieabbruch führten, keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Slenyto® und BSC. Es traten in der Behandlungsgruppe keine SUE auf. Bei keinem Patienten traten UE, die zum Tod führten, auf (siehe Tabelle 4-61).

Tabelle 4-62: Ergebnisse der Inzidenzraten für UE von besonderem Interesse mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach 13 Wochen Doppelblindphase - RCT

Endpunkt UE nach PT	**Slenyto® (N = 60)**		**BSC (N = 65)**		**Slenyto® vs. BSC (N = 125)**		
	N	**Patienten mit einem (S)UE n (%)**	**N**	**Patienten mit einem (S)UE n (%)**	**RR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**OR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[c]**
Stimmungsschwankungen							
Alle UE	60	11 (18,33)	65	13 (20,00)	0,92 [0,45; 1,89] p = 0,813	0,90 [0,37; 2,19] p = 0,813	-0,02 [-0,15; 0,12] p = 0,813
Reizbarkeit							
Alle UE	60	2 (3,33)	65	0 (0,00)	n.b.	n.b.	n.b.
Somnolenz							
Alle UE	60	18 (30,00)	65	9 (13,85)	2,17 [1,06; 4,45] p = 0,035	2,67 [1,09; 6,52] p = 0,032	0,16 [0,02; 0,30] p = 0,027
Kopfschmerzen							
Alle UE	60	8 (13,33)	65	4 (6,15)	2,17 [0,69; 6,83] p = 0,187	2,35 [0,67; 8,24] p = 0,183	0,07 [-0,03; 0,18] p = 0,176
UE, die zum Therapie-abbruch führten	60	1 (1,67)	65	0 (0,00)	n.b.	n.b.	n.b.
Fatigue							
Alle UE	60	16 (26,67)	65	13 (20,00)	1,33 [0,70; 2,53] p = 0,380	1,45 [0,63; 3,35] p = 0,379	0,07 [-0,08; 0,21] p = 0,378
UE, die zum Therapie-abbruch führten	60	1 (1,67)	65	0 (0,00)	n.b.	n.b.	n.b.
Hangover							
Alle UE	60	4 (6,67)	65	3 (4,62)	1,44 [0,34; 6,19] p = 0,620	1,48 [0,32; 6,89] p = 0,620	0,02 [-0,06; 0,10] p = 0,620

Endpunkt UE nach PT	Slenyto® (N = 60)		BSC (N = 65)		Slenyto® vs. BSC (N = 125)		
	N	**Patienten mit einem (S)UE n (%)**	**N**	**Patienten mit einem (S)UE n (%)**	**RR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**OR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[c]**
Verstopfung							
Alle UE	60	4 (6,67)	65	1 (1,54)	4,33 [0,50; 37,7] p = 0,184	4,57 [0,50; 42,1] p = 0,180	0,05 [-0,02; 0,12] p = 0,150
Appetitlosigkeit							
Alle UE	60	1 (1,67)	65	0 (0,00)	n.b.	n.b.	n.b.
Nasenbluten							
Alle UE	60	0 (0,00)	65	1 (1,54)	n.b.	n.b.	n.b.
Atemnot							
Alle UE	60	7 (11,67)	65	5 (7,69)	1,52 [0,51; 4,52] p = 0,455	1,58 [0,47; 5,29] p = 0,454	0,04 [-0,06; 0,14] p = 0,453
Epilepsie (Anfälle)							
Alle UE	60	0 (0,00)	65	3 (4,62)	n.b.	n.b.	n.b.
Anormales Verhalten							
Alle UE	60	1 (1,67)	65	0 (0,00)	n.b.	n.b.	n.b.

In der Studie NEU_CH_7911 ist BSC in Form von Placebo instrumentalisiert.

Hinsichtlich der UE von besonderem Interesse nach PT wurden die Ereignisse berichtet, die mindestens einmal in einer der Behandlungsgruppen auftraten.

Alle Daten beziehen sich auf Analysen in der Safety-Set-Population.

a: Basierend auf dem Chi-Quadrat-Test.

b: Ermittlung anhand eines logistischen Regressionsmodells. Das Modell schloss Faktoren für die Behandlung und den Baseline-Wert ein.

c: Basierend auf dem Student's t-Test.

BSC: Best-Supportive-Care; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten im Safety-Set; n: Anzahl der Patienten mit einem (S)UE; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; PT: Preferred Term; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegende UE; UE: Unerwünschte Ereignisse

Endpunkt UE nach PT	**Slenyto® (N = 60)**		**BSC (N = 65)**		**Slenyto® vs. BSC (N = 125)**		
	N	**Patienten mit einem (S)UE n (%)**	**N**	**Patienten mit einem (S)UE n (%)**	**RR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**OR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[c]**
Quelle: InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH 2018 (Tabellen: 14.9.2.1; 14.9.3.1; 14.9.4.1; 14.9.5.1; 14.9.7.1; 14.9.8.1; 14.9.9.1; 14.9.10.1; 14.9.11.1; 14.9.12.1; 14.9.13.1; 14.9.14.1)							

Hinsichtlich der UE von besonderem Interesse nach PT werden die Ereignisse berichtet, die mindestens einmal in einer der Behandlungsgruppen auftraten. Für den PT Somnolenz ergibt sich ein signifikanter Nachteil für Slenyto® (RR = 2,17; 95 %-KI [1,06; 4,45]; p = 0,035). Slenyto® ist indiziert zur Behandlung von Schlafstörungen. Da es sich bei Slenyto® um ein Arzneimittel zur Behandlung von Schlafstörungen handelt, ist dies jedoch ein entsprechend der Wirkung zu erwartendes UE. Für weitere UE von besonderem Interesse wurden vereinzelt Ereignisse registriert, jedoch wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Slenyto® und BSC festgestellt. Insbesondere UE, die zum Therapieabbruch führten, traten jeweils nur bei einem Patienten unter Slenyto® auf (Slenyto® vs. BSC bei Kopfschmerzen 1,67 % vs. 0,00 % oder bei Fatigue 1,67 % vs. 0,00 %). Die UE können somit als geringfügig beeinträchtigend bewertet werden (siehe Tabelle 4-62).

b) Time-to-Event Analysen für den Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit

Tabelle 4-63: Ergebnisse der Time-to-Event Analysen für alle UE nach 13 Wochen Doppelblindphase - RCT

Endpunkt Sicherheit	Slenyto® (N = 60)			BSC (N = 65)			Slenyto® vs. BSC (N = 125)
	N	Patienten mit einem (S)UE n (%)	Median [95 %-KI] Monate	N	Patienten mit einem (S)UE n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio[a] [95 %-KI] p-Wert[b]
Alle UE	60	53 (88,33)	0,23 [0,07; 0,66]	65	52 (80,00)	0,72 [0,36; 1,64]	1,38 [0,94; 2,03] p = 0,076
SUE	60	0 (0,00)	n.b.	65	1 (1,54)	n.b.	0,00 [n.b.; 5,19] p = 0,289
UE, die zum Therapieabbruch führten	60	2 (3,33)	n.b.	65	1 (1,54)	n.b.	1,77 [0,17; 38,02] p = 0,637
UE, die zum Tod führten	60	0 (0,00)	n.b.	65	0 (0,00)	n.b.	1,00 [n.b.; n.b.] n.b.

In der Studie NEU_CH_7911 ist BSC in Form von Placebo instrumentalisiert.

Alle Daten beziehen sich auf Analysen in der Safety-Set-Population.

a: Die Hazard Ratio wurde anhand des Cox-Regression-Modells mit dem Term für die Behandlung ermittelt.

b: Der p-Wert wurde anhand eines Log-Rank-Tests mit einem Signifikanzniveau von 5 % ermittelt.

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Probanden im Safety-Set; n: Anzahl der Patienten mit einem (S)UE; n.b.: nicht berechenbar; SUE: Schwerwiegende UE; UE: Unerwünschte Ereignisse

Quelle: InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH 2018 (Tabelle 14.9.1.2)

Die Time-to-Event Analysen zeigen für UE, SUE und UE, die zum Therapieabbruch führten, keinen statistisch signifikanten Unterschied ($p > 0,05$) zwischen Slenyto® und BSC. UE, die zum Tod führten, traten nicht auf (siehe Tabelle 4-63).

Tabelle 4-64: Ergebnisse der Time-to-Event Analysen für die UE von besonderem Interesse mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach 13 Wochen Doppelblindphase - RCT

Endpunkt **UE nach PT**	**Slenyto® (N = 60)**			**BSC (N = 65)**			**Slenyto® vs. BSC (N = 125)**
	N	**Patienten mit einem (S)UE n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N**	**Patienten mit einem (S)UE n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[a] [95 %-KI] p-Wert[b]**
Stimmungsschwankungen							
Alle UE	60	11 (18,33)	n.b.	65	13 (20,00)	n.b.	0,84 [0,37; 1,88] p = 0,669
Reizbarkeit							
Alle UE	60	2 (3,33)	n.b.	65	0 (0,00)	n.b.	n.b. [0,61; n.b.] p = 0,160
Somnolenz							
Alle UE	60	18 (30,00)	n.b.	65	9 (13,85)	n.b.	2,16 [1,00; 5,04] p = 0,051
Kopfschmerzen							
Alle UE	60	8 (13,33)	n.b.	65	4 (6,15)	n.b.	2,07 [0,65; 7,74] p = 0,226
UE, die zum Therapieabbruch führten	60	1 (1,67)	n.b.	65	0 (0,00)	n.b.	n.b. [0,15; n.b.] p = 0,345
Fatigue							
Alle UE	60	16 (26,67)	n.b	65	13 (20,00)	n.b.	1,28 [0,61; 2,70] p = 0,502
UE, die zum Therapieabbruch führten	60	1 (1,67)	n.b	65	0 (0,00)	n.b.	n.b. [0,15; n.b.] p = 0,345

Endpunkt **UE nach PT**	**Slenyto® (N = 60)**			**BSC (N = 65)**			**Slenyto® vs. BSC (N = 125)**
	N	**Patienten mit einem (S)UE n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N**	**Patienten mit einem (S)UE n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[a] [95 %-KI] p-Wert[b]**
Hangover							
Alle UE	60	4 (6,67)	n.b.	65	3 (4,62)	n.b.	1,33 [0,29; 6,74] p = 0,711
Verstopfung							
Alle UE	60	4 (6,67)	n.b.	65	1 (1,54)	n.b.	3,89 [0,57; 76,22] p = 0,191
Appetitlosigkeit							
Alle UE	60	1 (1,67)	n.b.	65	0 (0,00)	n.b.	n.b [0,18; n.b.] p = 0,305
Nasenbluten							
Alle UE	60	0 (0,00)	n.b.	65	1 (1,54)	n.b.	0,00 [n.b.; 6,31] p = 0,337
Atemnot							
Alle UE	60	7 (11,67)	n.b.	65	5 (7,69)	n.b.	1,30 [0,41; 4,40] p = 0,653
Epilepsie (Anfälle)							
Alle UE	60	0 (0,00)	n.b.	65	3 (4,62)	n.b.	0,00 [n.b.; 0,78] p = 0,064

Endpunkt **UE nach PT**	**Slenyto® (N = 60)**			**BSC (N = 65)**			**Slenyto® vs. BSC (N = 125)**
	N	**Patienten mit einem (S)UE n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N**	**Patienten mit einem (S)UE n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**Hazard Ratio[a] [95 %-KI] p-Wert[b]**
Anormales Verhalten							
Alle UE	60	1 (1,67)	n.b.	65	0 (0,00)	n.b.	n.b. [0,18; n.b.] p = 0,305

In der Studie NEU_CH_7911 ist BSC in Form von Placebo instrumentalisiert.

Alle Daten beziehen sich auf Analysen in der Safety-Set-Population.

Hinsichtlich der UE von besonderem Interesse nach PT wurden die Ereignisse berichtet, die mindestens einmal in einer der Behandlungsgruppen auftraten.

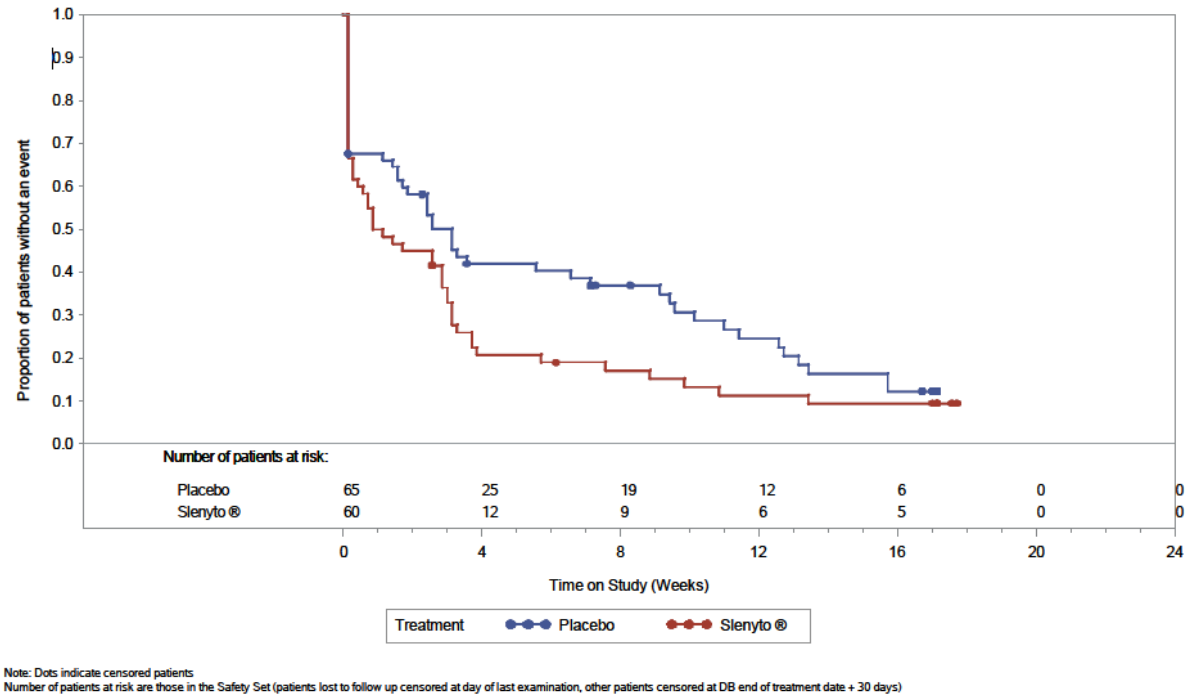
a: Die Hazard Ratio wurde anhand des Cox-Regression-Modells mit dem Term für die Behandlung ermittelt.

b: Der p-Wert wurde anhand eines Log-Rank-Tests mit einem Signifikanzniveau von 5 % ermittelt.

BSC: Best-Supportive-Care; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten im Safety-Set; n: Anzahl der Patienten mit einem (S)UE; n.b.: nicht berechenbar; PT: Preferred Term; SUE: Schwerwiegende UE; UE: Unerwünschte Ereignisse

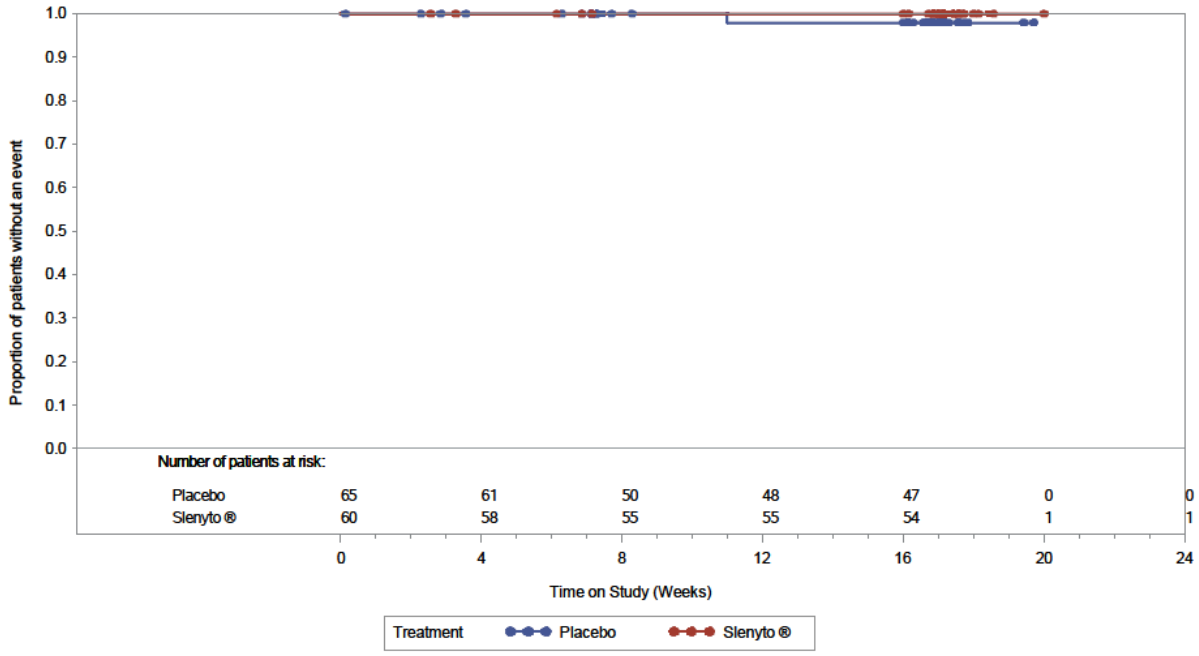
Quelle: InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH 2018 (Tabellen: 14.9.2.2; 14.9.3.2; 14.9.4.2; 14.9.5.2; 14.9.7.2; 14.9.8.2; 14.9.9.2; 14.9.10.2; 14.9.11.2; 14.9.12.2; 14.9.13.2; 14.9.14.2)

Hinsichtlich der UE von besonderem Interesse nach PT werden die Ereignisse berichtet, die mindestens einmal in einer der Behandlungsgruppen auftraten. Bei den Time-to-Event-Analysen zu den UE von besonderem Interesse werden keine statistisch signifikanten Unterschiede (p > 0,5) zwischen Slenyto® und BSC beobachtet (siehe Tabelle 4-64).



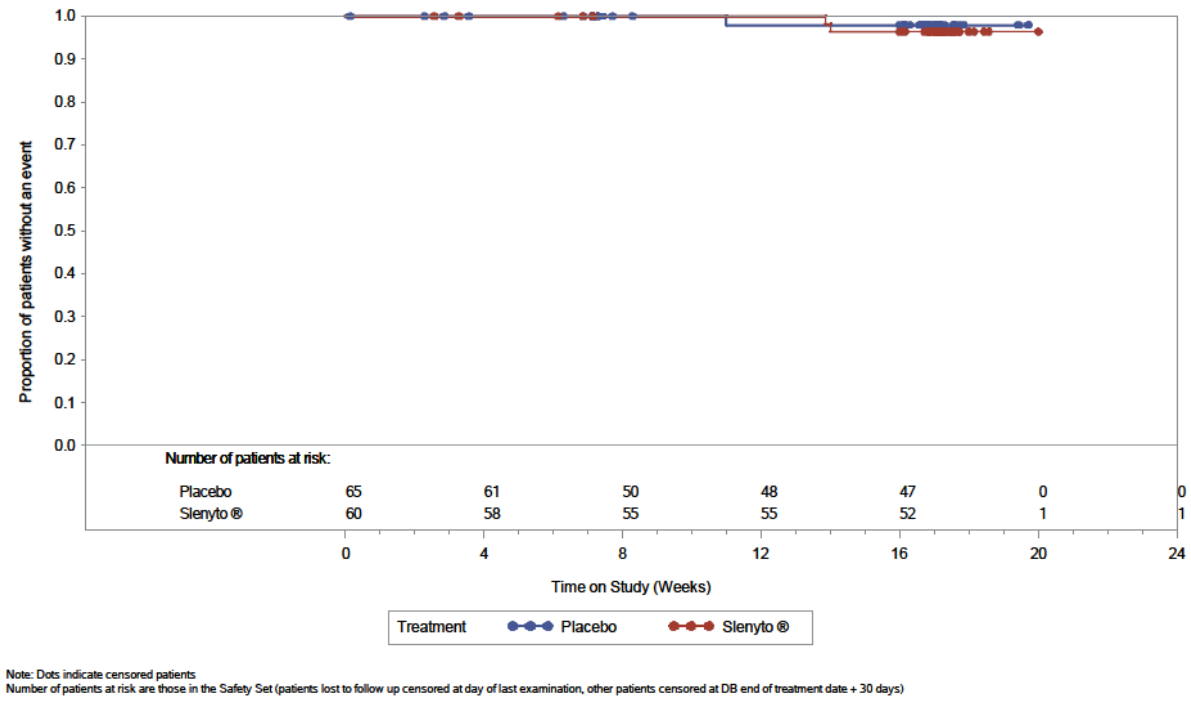
Note: Dots indicate censored patients
Number of patients at risk are those in the Safety Set (patients lost to follow up censored at day of last examination, other patients censored at DB end of treatment date + 30 days)

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten eines UE nach 13 Wochen Doppelblindphase - RCT



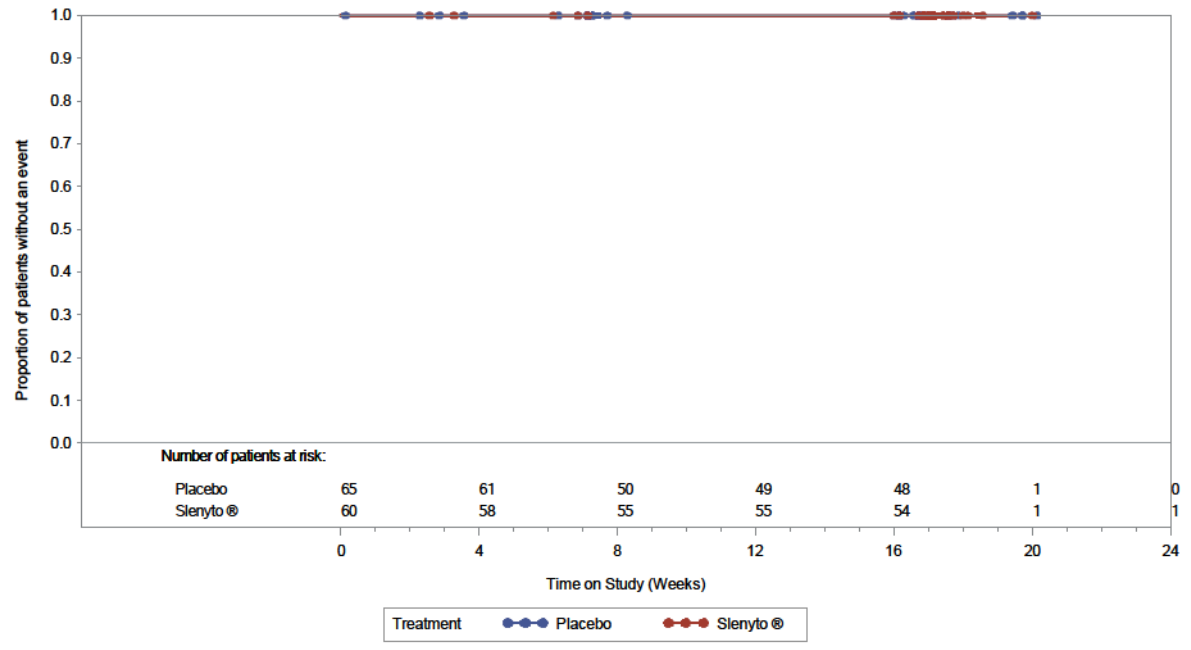
Note: Dots indicate censored patients
Number of patients at risk are those in the Safety Set (patients lost to follow up censored at day of last examination, other patients censored at DB end of treatment date + 30 days)

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten eines SUE nach 13 Wochen Doppelblindphase - RCT



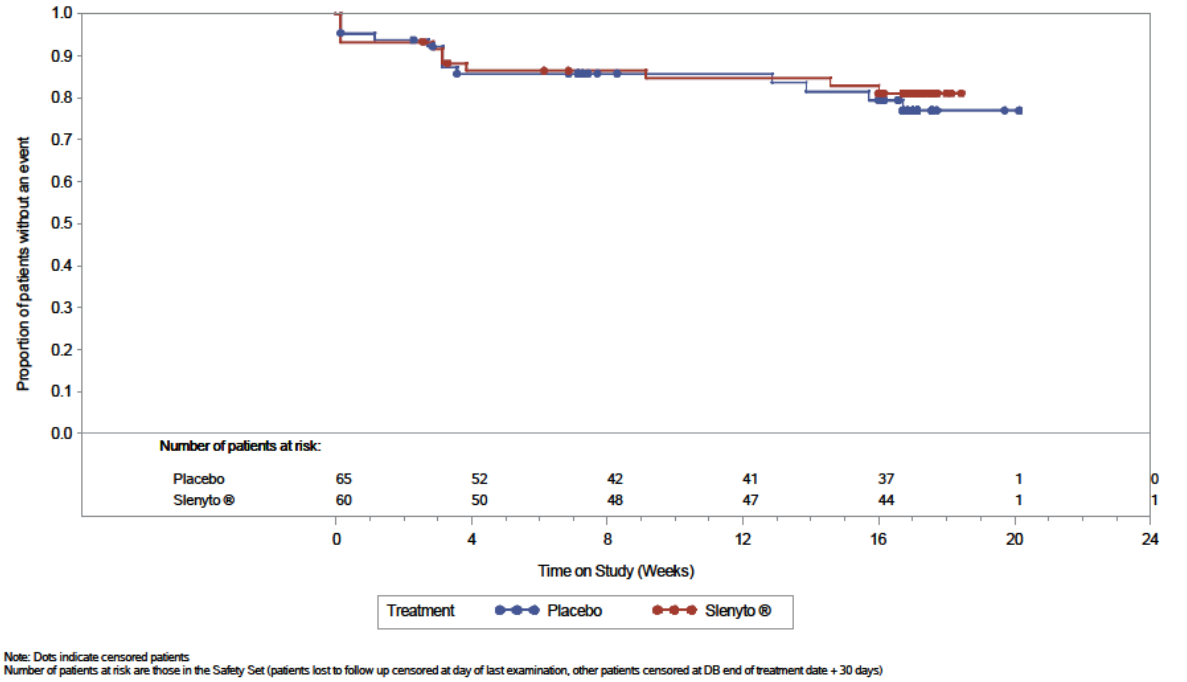
Note: Dots indicate censored patients
Number of patients at risk are those in the Safety Set (patients lost to follow up censored at day of last examination, other patients censored at DB end of treatment date + 30 days)

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten eines UE, das zum Therapieabbruch führte, nach 13 Wochen Doppelblindphase - RCT



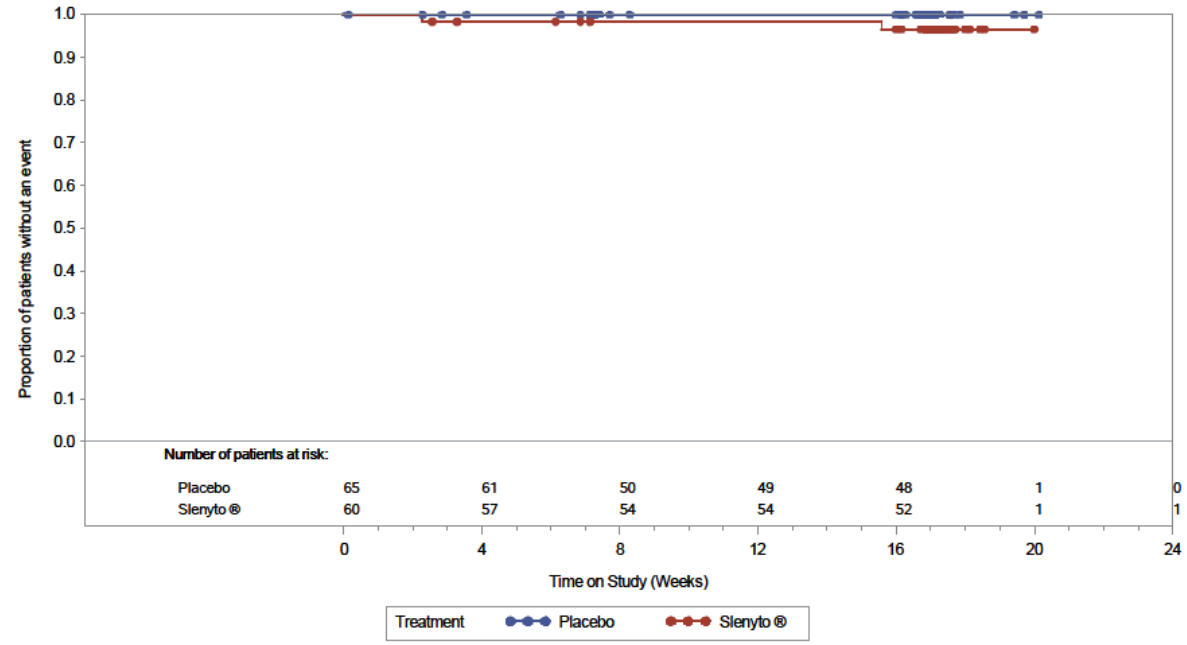
Note: Dots indicate censored patients
Number of patients at risk are those in the Safety Set (patients lost to follow up censored at day of last examination, other patients censored at DB end of treatment date + 30 days)

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten eines UE, das zum Tod führte, nach 13 Wochen Doppelblindphase - RCT



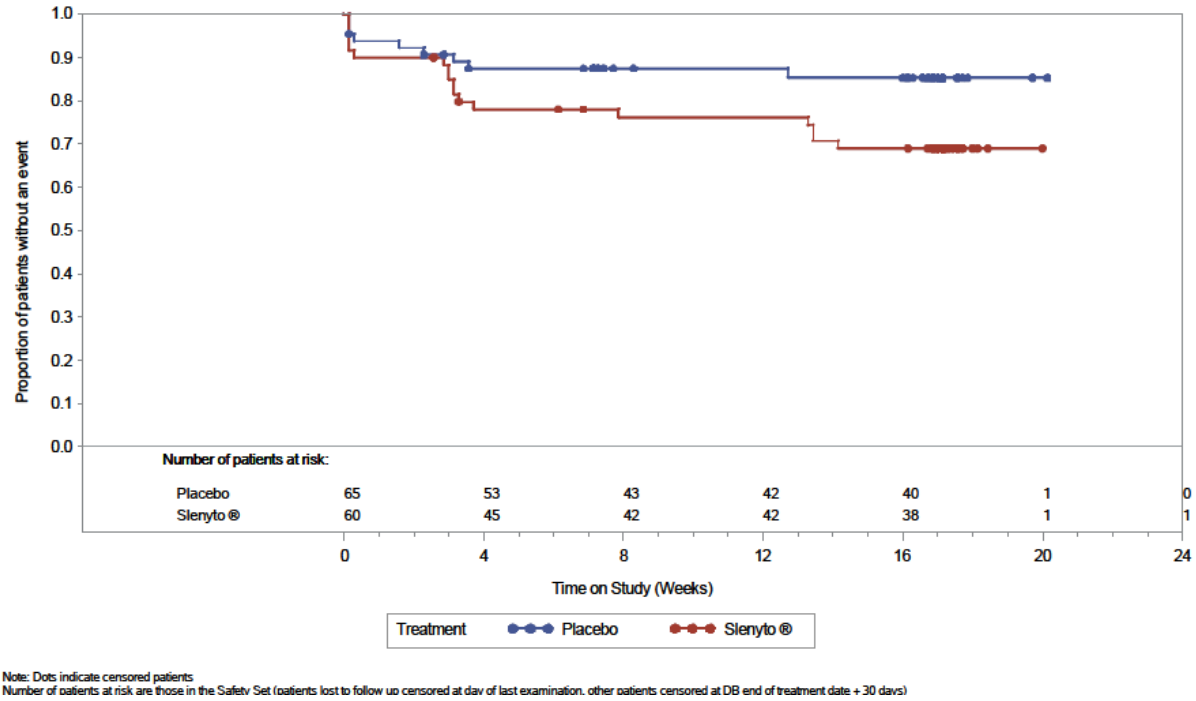
Note: Dots indicate censored patients
Number of patients at risk are those in the Safety Set (patients lost to follow up censored at day of last examination, other patients censored at DB end of treatment date + 30 days)

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten eines UE nach PT Stimmungsschwankungen nach 13 Wochen Doppelblindphase - RCT



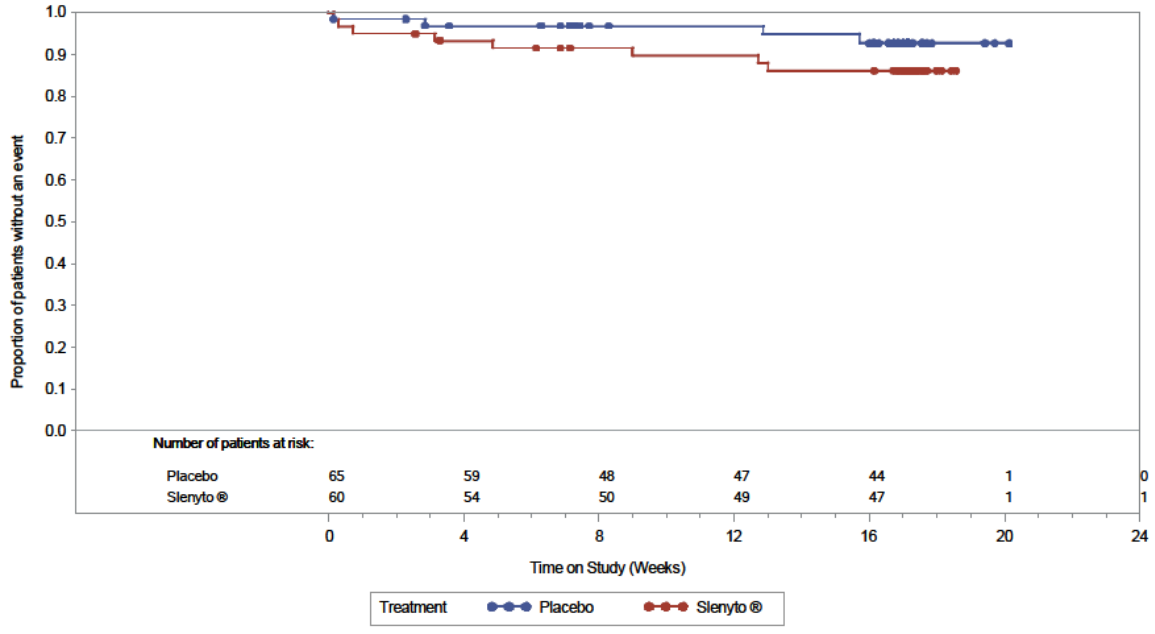
Note: Dots indicate censored patients
Number of patients at risk are those in the Safety Set (patients lost to follow up censored at day of last examination, other patients censored at DB end of treatment date + 30 days)

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten eines UE nach PT Reizbarkeit nach 13 Wochen Doppelblindphase - RCT



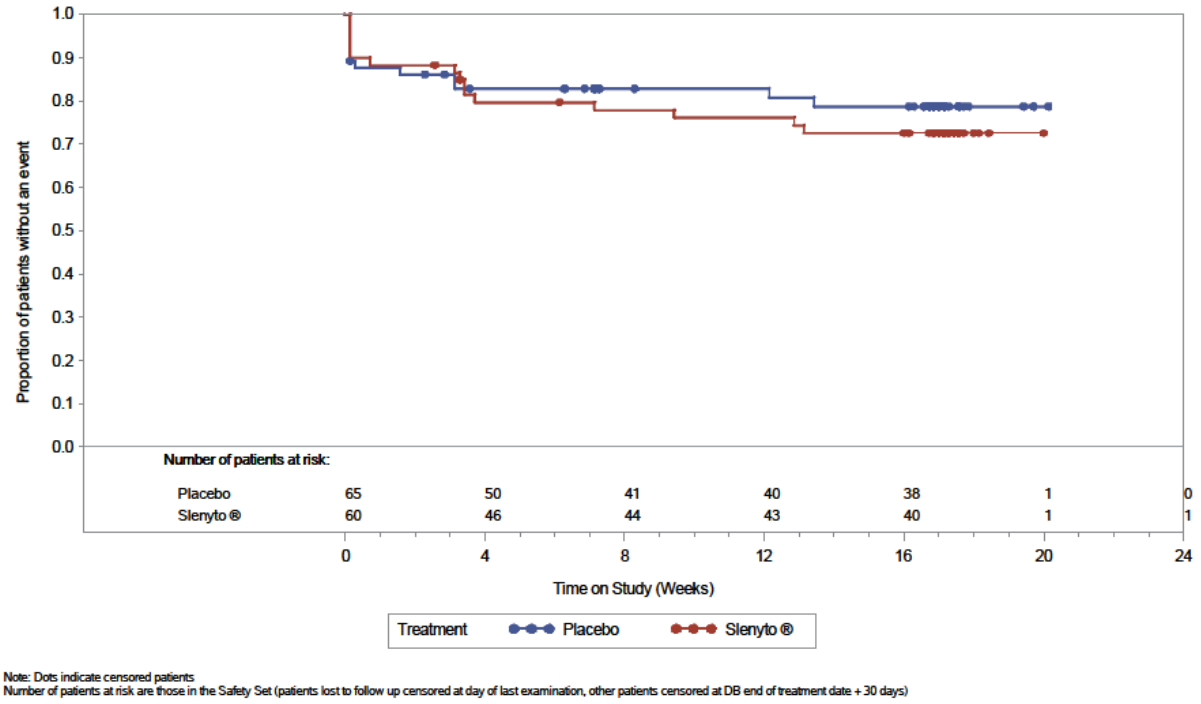
Note: Dots indicate censored patients
Number of patients at risk are those in the Safety Set (patients lost to follow up censored at day of last examination, other patients censored at DB end of treatment date + 30 days)

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten eines UE nach PT Somnolenz nach 13 Wochen Doppelblindphase - RCT



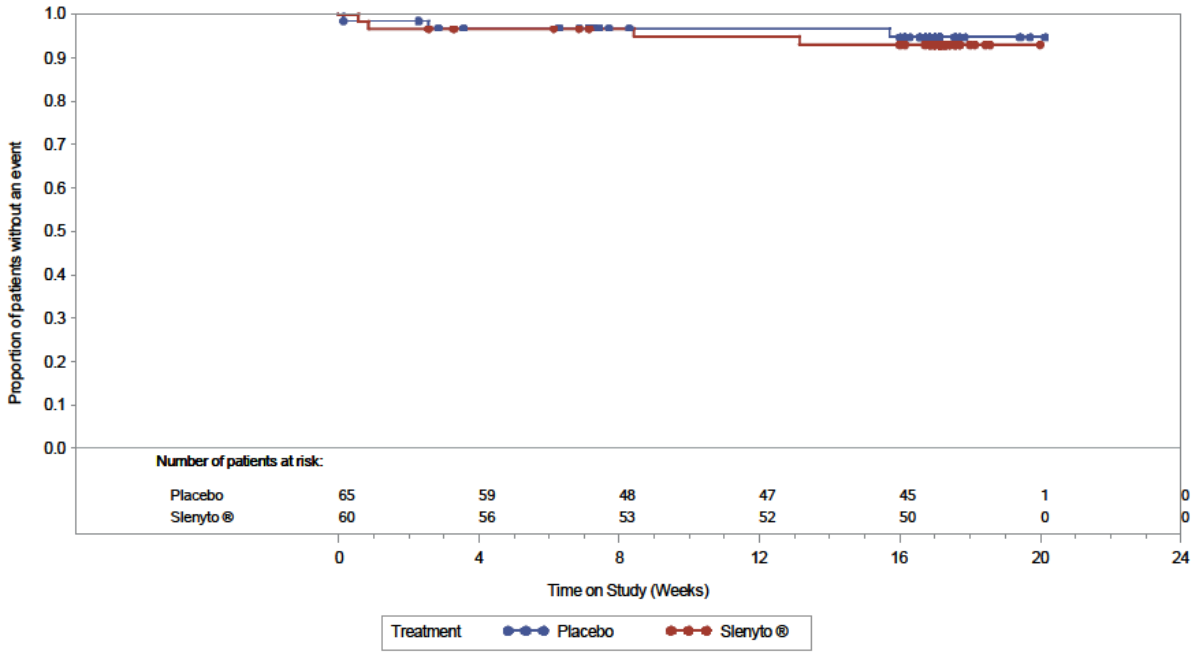
Note: Dots indicate censored patients
Number of patients at risk are those in the Safety Set (patients lost to follow up censored at day of last examination, other patients censored at DB end of treatment date + 30 days)

Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten eines UE nach PT Kopfschmerzen nach 13 Wochen Doppelblindphase - RCT



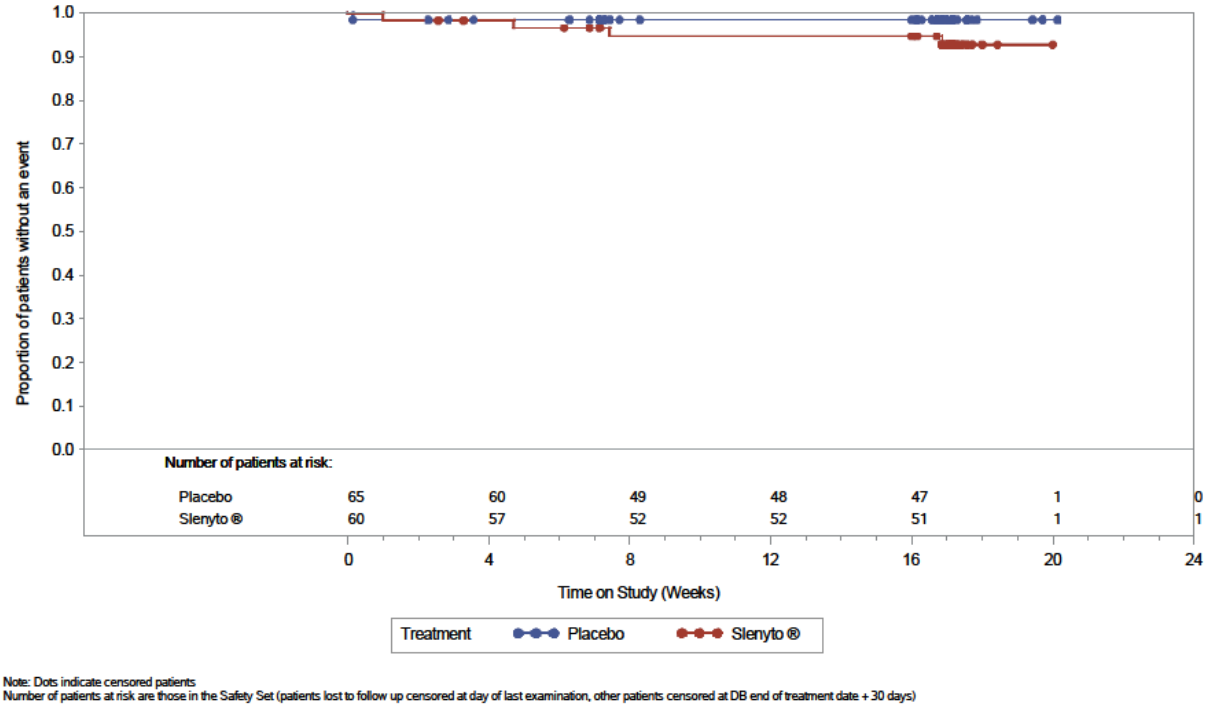
Note: Dots indicate censored patients
Number of patients at risk are those in the Safety Set (patients lost to follow up censored at day of last examination, other patients censored at DB end of treatment date + 30 days)

Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten eines UE nach PT Fatigue nach 13 Wochen Doppelblindphase - RCT



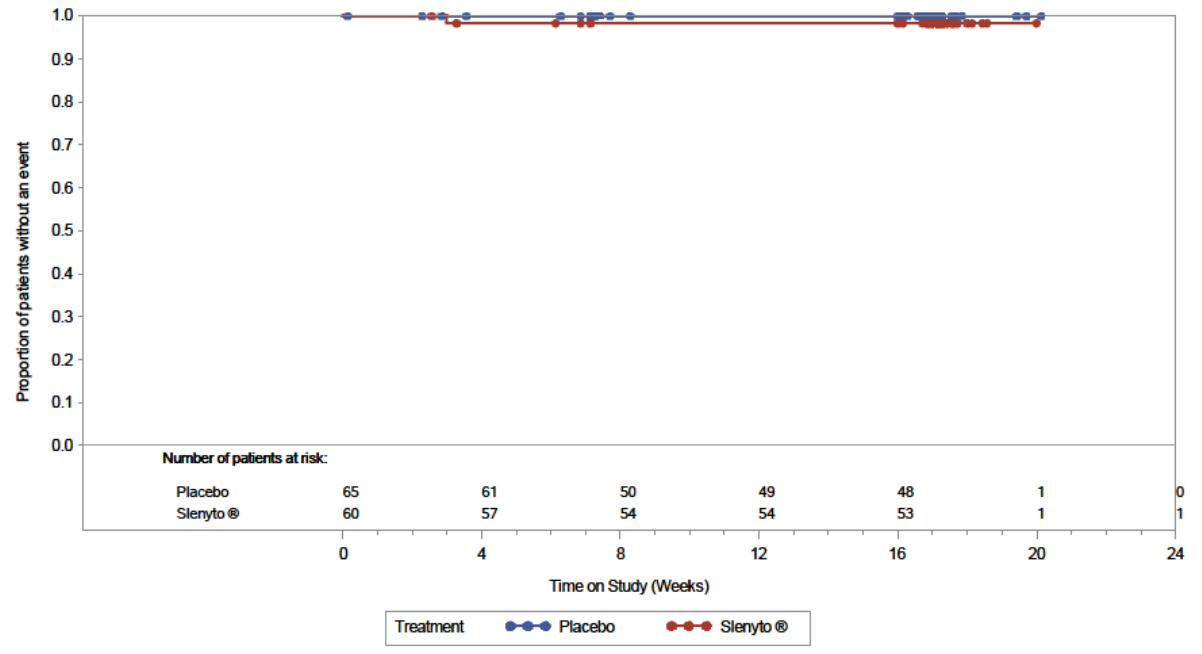
Note: Dots indicate censored patients
Number of patients at risk are those in the Safety Set (patients lost to follow up censored at day of last examination, other patients censored at DB end of treatment date + 30 days)

Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten eines UE nach PT Hangover nach 13 Wochen Doppelblindphase - RCT



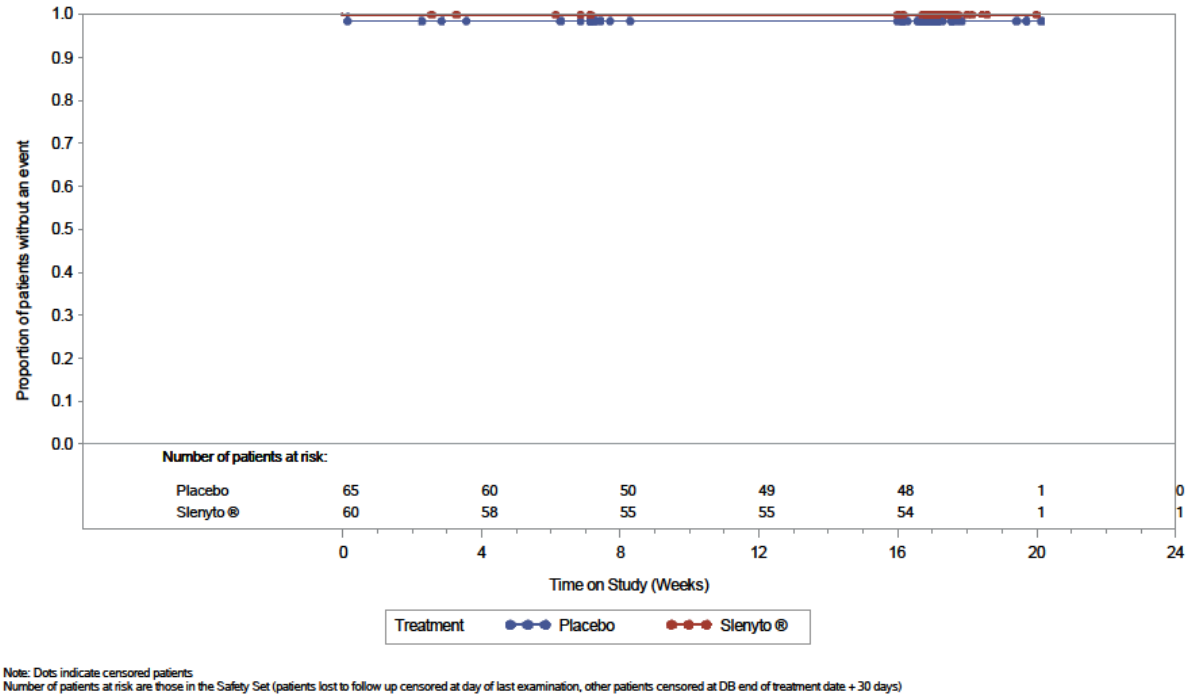
Note: Dots indicate censored patients
Number of patients at risk are those in the Safety Set (patients lost to follow up censored at day of last examination, other patients censored at DB end of treatment date + 30 days)

Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten eines UE nach PT Verstopfung nach 13 Wochen Doppelblindphase - RCT



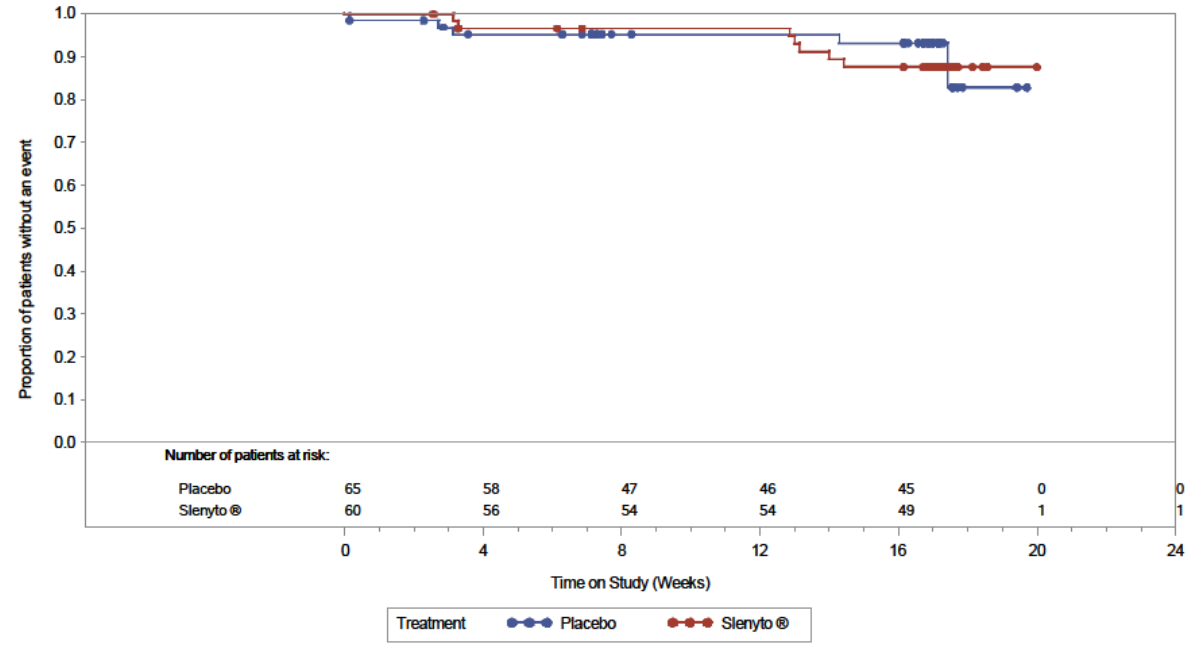
Note: Dots indicate censored patients
Number of patients at risk are those in the Safety Set (patients lost to follow up censored at day of last examination, other patients censored at DB end of treatment date + 30 days)

Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten eines UE nach PT Appetitlosigkeit nach 13 Wochen Doppelblindphase - RCT



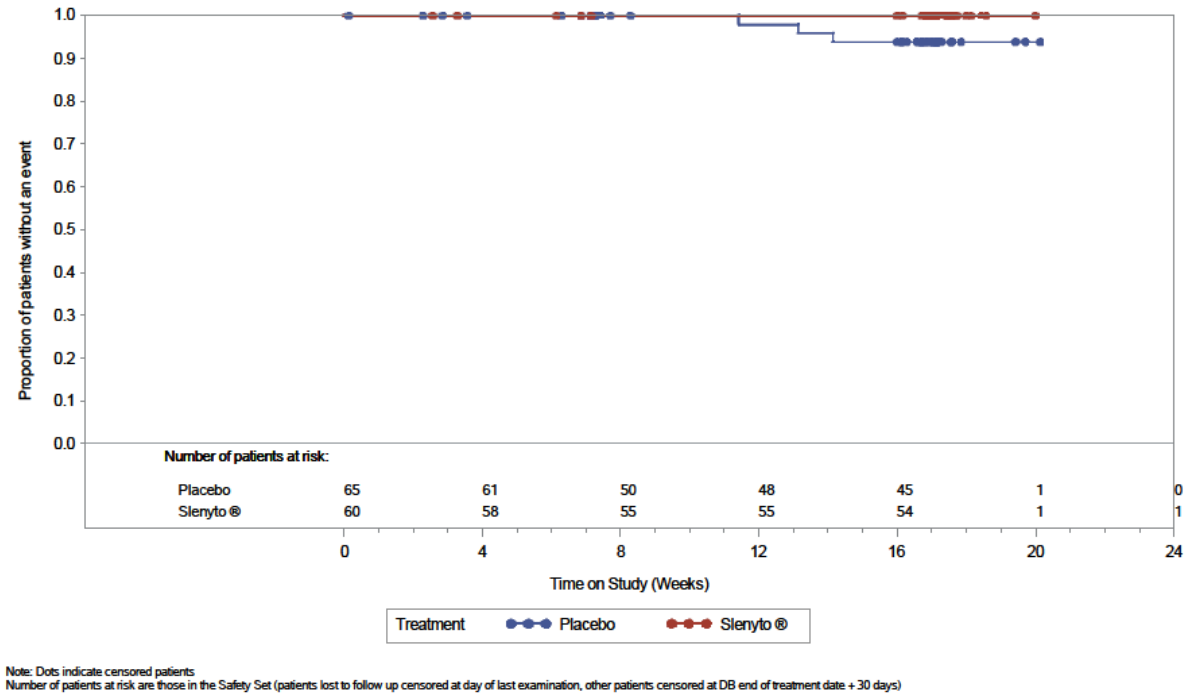
Note: Dots indicate censored patients
Number of patients at risk are those in the Safety Set (patients lost to follow up censored at day of last examination, other patients censored at DB end of treatment date + 30 days)

Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten eines UE nach PT Nasenbluten nach 13 Wochen Doppelblindphase - RCT



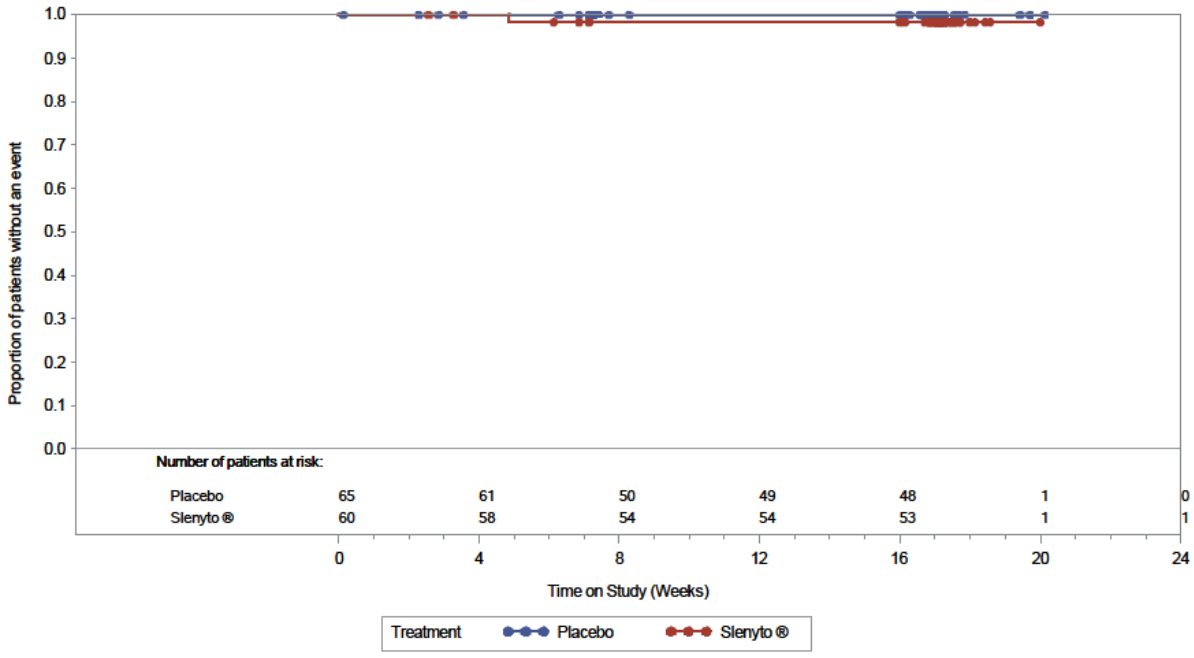
Note: Dots indicate censored patients
Number of patients at risk are those in the Safety Set (patients lost to follow up censored at day of last examination, other patients censored at DB end of treatment date + 30 days)

Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten eines UE nach PT Atemnot nach 13 Wochen Doppelblindphase - RCT



Note: Dots indicate censored patients
Number of patients at risk are those in the Safety Set (patients lost to follow up censored at day of last examination, other patients censored at DB end of treatment date + 30 days)

Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten eines UE nach PT Epilepsie (Anfälle) nach 13 Wochen Doppelblindphase - RCT



Note: Dots indicate censored patients
Number of patients at risk are those in the Safety Set (patients lost to follow up censored at day of last examination, other patients censored at DB end of treatment date + 30 days)

Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten eines UE nach PT Anormales Verhalten nach 13 Wochen Doppelblindphase - RCT

c) Unterstützende Analyse: Deskriptive Darstellung in der Open-Label-Phase

Als unterstützende Analyse erfolgt eine deskriptive Darstellung der aufgetretenen UE, SUE, Therapieabbruch wegen UE, sowie der UE, die zum Tod führen in der Open-Label-Phase (Visite 5 (Woche 28) bis zum Ende der Studie (Woche 108)).

Tabelle 4-65: Deskriptive Darstellung der aufgetretenen UE, SUE, Therapieabbruch wegen UE, sowie der UE, die zum Tod führten in der Open-Label-Phase (Visite 5 (Woche 28) bis zum Ende der Studie (Woche 108))

Endpunkt Sicherheit	**Slenyto® DB und OL (N = 51)**		**BSC DB / Slenyto® OL (N = 44)**		**Gesamt Slenyto® OL (N = 95)**	
	n (%)	**Anzahl der (S)UE**	**n (%)**	**Anzahl der (S)UE**	**n (%)**	**Anzahl der (S)UE**
Alle UE	43 (84,3)	287	37 (84,1)	237	80 (84,2)	524
SUE	1 (2,0)	1	4 (9,1)	4	5 (5,3)	5
UE, die zum Therapieabbruch führten	6 (11,8)	7	2 (4,5)	3	8 (8,4)	10
UE, die zum Tod führten	0 (0,00)	0	0 (0,00)	0	0 (0,00)	0

In der Studie NEU_CH_7911 ist BSC in Form von Placebo instrumentalisiert.

Alle Daten beziehen sich auf Analysen in der Safety-Set-Population.

BSC: Best-Supportive-Care; DB: Doppelblindphase; N: Anzahl der Patienten im Safety-Set; n: Anzahl der Patienten mit einem (S)UE; OL: Open-Label-Phase; SUE: Schwerwiegende UE; UE: Unerwünschte Ereignisse

Quelle: Neurim Pharmaceuticals Ltd. 2018 (Tabelle: 14.3.2.3.)

Slenyto® zeigte auch während der Open-Label-Phase (Visite 5 (Woche 28) bis zum Ende der Studie (Woche 108)) ein konstantes Sicherheitsprofil. Bei 80 Patienten (84,2 %) wurden UEs festgestellt, die gleichmäßig sowohl bei Patienten, die in der Doppelblindphase Slenyto® als auch bei den Patienten, die BSC erhalten hatten, auftraten. Fünf der Ereignisse, die während der 91-wöchigen Open-Label-Phase auftraten, wurden als SUE eingestuft. Bei acht Patienten (8,4 %) führten zehn UE zum Therapieabbruch. Es traten keine Ereignisse, die zum Tod führten, auf (siehe Tabelle 4-65).

Tabelle 4-66: Deskriptive Darstellung der UE von besonderem Interesse in der Open-Label-Phase (Visite 5 (Woche 28) bis zum Ende der Studie (Woche 108)).

Endpunkt UE nach PT	**Slenyto® DB und OL (N = 51)**		**BSC DB / Slenyto® OL (N = 44)**		**Gesamt Slenyto® OL (N = 95)**	
	n (%)	**Anzahl der (S)UE**	**n (%)**	**Anzahl der (S)UE**	**n (%)**	**Anzahl der (S)UE**
Somnolenz						
Alle UE	15 (29,4)	18	9 (20,5)	13	24 (25,3)	31
Kopfschmerzen						
Alle UE	3 (5,9)	3	9 (20,5)	9	12 (12,6)	12
Stimmungsschwankungen						
Alle UE	6 (11,8)	7	11 (25,0)	17	17 (17,9)	24
Fatigue						
Alle UE	14 (27,5)	17	11 (25,0)	16	25 (26,3)	33
Verstopfung						
Alle UE	5 (9,8)	5	3 (6,8)	6	8 (8,4)	11
Alle SUE	0 (0,0)	0	1 (2,3)	1	1 (1,1)	1
Hautausschlag						
Alle UE	5 (9,8)	5	5 (11,4)	5	10 (10,5)	10
Sinusitis						
Alle UE	2 (3,9)	2	3 (6,8)	3	5 (5,3)	5
Nasenbluten						
Alle UE	1 (2,0)	1	1 (2,3)	2	2 (2,1)	3
Epilepsie (Anfälle)						
Alle UE	1 (2,0)	2	2 (4,5)	2	3 (3,2)	4

Endpunkt UE nach PT	Slenyto® DB und OL (N = 51)		BSC DB / Slenyto® OL (N = 44)		Gesamt Slenyto® OL (N = 95)	
	n (%)	Anzahl der (S)UE	n (%)	Anzahl der (S)UE	n (%)	Anzahl der (S)UE
Aggression						
Alle UE	4 (7,8)	4	1 (2,3)	1	5 (5,3)	5
Alle SUE	1 (2,0)	1	0 (0,0)	0	1 (1,1)	1
Dyspnoe						
Alle UE	6 (11,8)	6	4 (9,1)	4	10 (10,5)	10
Appetitlosigkeit						
Alle UE	1 (2,0)	1	1 (2,3)	1	2 (2,1)	2

In der Studie NEU_CH_7911 ist BSC in Form von Placebo instrumentalisiert.
Alle Daten beziehen sich auf Analysen in der Safety-Set-Population.
Hinsichtlich der UE von besonderem Interesse nach PT wurden die Ereignisse berichtet, die mindestens einmal in der Safety-Set-Population auftraten.
BSC: Best-Supportive-Care; DB: Doppelblindphase; N: Anzahl der Patienten im Safety-Set; n: Anzahl der Patienten mit einem (S)UE; OL: Open-Label-Phase; PT: Preferred Term; SUE: Schwerwiegende UE; UE: Unerwünschte Ereignisse
Quelle: Neurim Pharmaceuticals Ltd. 2018 (Tabellen: 14.3.2.5; 14.3.2.7)

Die deskriptive Darstellung der UE nach PT während der 91-wöchigen Open-Label-Phase zeigt, dass bei 24 Patienten (25,3 %) das UE Somnolenz und bei 25 Patienten (26,3 %) das UE Fatigue auftrat. Da es sich bei Slenyto® um ein Arzneimittel zur Behandlung von Schlafstörungen handelt, sind diese jedoch entsprechend der intendierten Wirkung zu erwartende UE. Des Weiteren wurden bei 17 Patienten (17,9 %) Stimmungsschwankungen festgestellt. Da die Kinder und Jugendlichen mit Autismus-Spektrum-Störungen und / oder Smith-Magenis-Syndrom ohnehin durch ihre Grunderkrankungen belastet sind, stellen diese ebenfalls keine unerwarteten UEs dar (siehe Tabelle 4-66).

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.

Da ausschließlich die Studie NEU_CH_7911 für das Dossier relevant ist, wurden keine Metaanalysen durchgeführt.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

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

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

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

Im Folgenden werden die Interaktionstests der Subgruppenanalysen sowie die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die patientenrelevanten dichotomen und kontinuierlichen Endpunkte für die Studie NEU_CH_7911 gemäß den in Abschnitt 4.2.5.5 erläuterten statistischen Verfahren dargestellt. Bezüglich der Subgruppenanalysen werden die Ergebnisse mit einem nicht-signifikanten Interaktionstest im Dossier nicht dargestellt.

4.3.1.3.2.1 Interaktionstests der Subgruppenanalysen

Tabelle 4-67: Interaktionstests der Subgruppenanalysen des Endpunktes TST – RCT

Subgruppenmerkmal	Ausprägungen	Interaktions-p-Wert[a] (Slenyto® vs. BSC)
TST (Responderanalyse für den Anteil der Patienten mit einem Anstieg der TST um ≥ 45 Minuten nach 13 Wochen Doppelblindphase (mit der Imputationsmethode: Darstellung der Missings als Non-Responder))		
Geographische Region	Vereinigte Staaten, Europa	0,6571
Geschlecht	Männlich, Weiblich	0,9696
ADHS	Ja, Nein	0,9600
Alter	2 bis ≤ 6 Jahre, 7 bis ≤ 12 Jahre, > 12 Jahre	0,6620
Autismustyp	Autismus-Spektrum-Störung, Smith-Magenis-Syndrom	0,6265
Epilepsie	Ja, Nein	0,8672
Vorherige antiepileptische Behandlung	Ja, Nein	0,2909
Vorherige Behandlung mit Antidepressiva	Ja, Nein	0,0745
Vorherige Behandlung mit Betablockern	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Stimulanzien	Ja, Nein	0,1176
Vorherige ADHS-Behandlung	Ja, Nein	0,1954
Vorherige Behandlung mit Clonidin	Ja, Nein	0,2188

In der Studie NEU_CH_7911 ist BSC in Form von Placebo instrumentalisiert.

Alle Daten beziehen sich auf Analysen in der FAS-Population.

a: Der Interaktions-p-Wert wurde anhand eines logistischen Regressionsmodells ermittelt. Das Modell schloss Faktoren für die Behandlung, das Subgruppenmerkmal und deren Interaktion sowie den Baseline-Wert ein. Nur Analysen mit mindestens n = 10 Fällen (total) in beiden Studienarmen wurden durchgeführt.

ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung-Komorbidität; BSC: Best-Supportive-Care; FAS: Full-Analysis-Set; n.b.: nicht berechenbar; TST: Total Sleep Time (Gesamtschlafdauer)

Quelle: InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH 2018 (Tabelle: 14.4.6.1)

Tabelle 4-68: Interaktionstests der Subgruppenanalysen des Endpunktes Schlaflatenz – RCT

Subgruppenmerkmal	Ausprägungen	Interaktions-p-Wert[a] (Slenyto® vs. BSC)
Schlaflatenz (Responderanalyse für den Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Schlaflatenz um ≥ 15 Minuten nach 13 Wochen Doppelblindphase (mit der Imputationsmethode: Darstellung der Missings als Non-Responder)		
Geographische Region	Vereinigte Staaten, Europa	0,0207
Geschlecht	Männlich, Weiblich	0,3657
ADHS	Ja, Nein	0,0794
Alter	2 bis ≤ 6 Jahre, 7 bis ≤ 12 Jahre, > 12 Jahre	0,1729
Autismustyp	Autismus-Spektrum-Störung, Smith-Magenis-Syndrom	0,3414
Epilepsie	Ja, Nein	0,7912
Vorherige antiepileptische Behandlung	Ja, Nein	0,7011
Vorherige Behandlung mit Antidepressiva	Ja, Nein	0,6062
Vorherige Behandlung mit Betablockern	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Stimulanzien	Ja, Nein	0,0560
Vorherige ADHS-Behandlung	Ja, Nein	0,4946
Vorherige Behandlung mit Clonidin	Ja, Nein	0,3393

In der Studie NEU_CH_7911 ist BSC in Form von Placebo instrumentalisiert.

Alle Daten beziehen sich auf Analysen in der FAS-Population.

a. Der Interaktions-p-Wert wurde anhand eines logistischen Regressionsmodells ermittelt. Das Modell schloss Faktoren für die Behandlung, das Subgruppenmerkmal und deren Interaktion sowie den Baseline-Wert ein. Nur Analysen mit mindestens n = 10 Fällen (total) in beiden Studienarmen wurden durchgeführt.

ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung-Komorbidität; BSC: Best-Supportive-Care; FAS: Full-Analysis-Set; n.b.: nicht berechenbar

Quelle: InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH 2018 (Tabelle: 14.5.6.1)

Tabelle 4-69: Interaktionstests der Subgruppenanalysen des Endpunktes CSDI – RCT

Subgruppenmerkmal	Ausprägungen	Interaktions-p-Wert[a] (Slenyto® vs. BSC)
CSDI (mittlere Veränderung ab der Baseline-Untersuchung nach 13 Wochen Doppelblindphase (MMRM))		
Geographische Region	Vereinigte Staaten, Europa	0,4690
Geschlecht	Männlich, Weiblich	0,5148
ADHS	Ja, Nein	0,0494
Alter	2 bis ≤ 6 Jahre, 7 bis ≤ 12 Jahre, > 12 Jahre	0,4759
Autismustyp	Autismus-Spektrum-Störung, Smith-Magenis-Syndrom	0,8971
Epilepsie	Ja, Nein	0,2656
Vorherige antiepileptische Behandlung	Ja, Nein	0,0376
Vorherige Behandlung mit Antidepressiva	Ja, Nein	0,1569
Vorherige Behandlung mit Betablockern	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Stimulanzien	Ja, Nein	0,0555
Vorherige ADHS-Behandlung	Ja, Nein	0,0208
Vorherige Behandlung mit Clonidin	Ja, Nein	0,6395

In der Studie NEU_CH_7911 ist BSC in Form von Placebo instrumentalisiert.

Alle Daten beziehen sich auf Analysen in der FAS-Population.

a. Der Interaktions-p-Wert wurde anhand eines MMRM ermittelt. Das Modell schloss Faktoren für die Behandlung, das Subgruppenmerkmal und deren Interaktion sowie den Baseline-Wert ein.

ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung-Komorbidität; BSC: Best-Supportive-Care; CSDI: Composite Sleep Disturbance Index; FAS: Full-Analysis-Set; MMRM: Mixed-effects Model for Repeated-Measures (Mixed-Models für wiederholte Messungen); n.b.: nicht berechenbar

Quelle: InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH 2018 (Tabelle: 14.8.1.5)

Tabelle 4-70: Interaktionstests der Subgruppenanalysen des Endpunktes CGAS – RCT

Subgruppenmerkmal	Ausprägungen	Interaktions-p-Wert[a] (Slenyto® vs. BSC)
CGAS (Responderanalyse für den Anteil der Patienten mit Überschreitung des Schwellenwertes von ≥ 71 Punkten nach 13 Wochen Doppelblindphase (mit der Imputationsmethode: Darstellung der Missings als Non-Responder))		
Geographische Region	Vereinigte Staaten, Europa	0,0340
Geschlecht	Männlich, Weiblich	0,6506
ADHS	Ja, Nein	0,0355
Alter	2 bis ≤ 6 Jahre, 7 bis ≤ 12 Jahre, > 12 Jahre	0,1079
Autismustyp	Autismus-Spektrum-Störung, Smith-Magenis-Syndrom	1,0000
Epilepsie	Ja, Nein	0,2153
Vorherige antiepileptische Behandlung	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Antidepressiva	Ja, Nein	0,0148
Vorherige Behandlung mit Betablockern	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Stimulanzien	Ja, Nein	0,1284
Vorherige ADHS-Behandlung	Ja, Nein	0,6524
Vorherige Behandlung mit Clonidin	Ja, Nein	n.b.

In der Studie NEU_CH_7911 ist BSC in Form von Placebo instrumentalisiert.

Alle Daten beziehen sich auf Analysen in der FAS-Population.

a. Der Interaktions-p-Wert wurde anhand eines logistischen Regressionsmodells ermittelt. Das Modell schloss Faktoren für die Behandlung, das Subgruppenmerkmal und deren Interaktion sowie den Baseline-Wert ein. Nur Analysen mit mindestens n = 10 Fällen (total) in beiden Studienarmen wurden durchgeführt.

ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung-Komorbidität; BSC: Best-Supportive-Care; CGAS: Children‘s Global Assessment Scale; FAS: Full-Analysis-Set; n.b.: nicht berechenbar

Quelle: InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH 2018 (Tabelle: 14.6.5.1)

Tabelle 4-71: Interaktionstests der Subgruppenanalysen des Endpunktes SDQ – RCT

Subgruppenmerkmal	Ausprägungen	Interaktions-p-Wert[a] (Slenyto® vs. BSC)
SDQ (Responderanalyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 0,5 Standardabweichungen nach 13 Wochen Doppelblindphase (mit der Imputationsmethode: Darstellung der Missings als Non-Responder))		
SDQ – Gesamtproblemwert		
Geographische Region	Vereinigte Staaten, Europa	0,7089
Geschlecht	Männlich, Weiblich	0,1014
ADHS	Ja, Nein	0,9407
Alter	2 bis ≤ 6 Jahre, 7 bis ≤ 12 Jahre, > 12 Jahre	0,2151
Autismustyp	Autismus-Spektrum-Störung, Smith-Magenis-Syndrom	0,3745
Epilepsie	Ja, Nein	0,4558
Vorherige antiepileptische Behandlung	Ja, Nein	0,3057
Vorherige Behandlung mit Antidepressiva	Ja, Nein	0,2455
Vorherige Behandlung mit Betablockern	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Stimulanzien	Ja, Nein	0,8613
Vorherige ADHS-Behandlung	Ja, Nein	0,9247
Vorherige Behandlung mit Clonidin	Ja, Nein	0,0271
SDQ – Impact-Skala		
Geographische Region	Vereinigte Staaten, Europa	0,6185
Geschlecht	Männlich, Weiblich	0,0682
ADHS	Ja, Nein	0,6317
Alter	2 bis ≤ 6 Jahre, 7 bis ≤ 12 Jahre, > 12 Jahre	0,6763
Autismustyp	Autismus-Spektrum-Störung, Smith-Magenis-Syndrom	1,0000
Epilepsie	Ja, Nein	0,9134
Vorherige antiepileptische Behandlung	Ja, Nein	0,3275
Vorherige Behandlung mit Antidepressiva	Ja, Nein	0,9853
Vorherige Behandlung mit Betablockern	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit	Ja, Nein	0,7272

Subgruppenmerkmal	Ausprägungen	Interaktions-p-Wert[a] (Slenyto® vs. BSC)
Stimulanzien		
Vorherige ADHS-Behandlung	Ja, Nein	0,6813
Vorherige Behandlung mit Clonidin	Ja, Nein	0,0454
SDQ – Externalizing Score		
Geographische Region	Vereinigte Staaten, Europa	0,4637
Geschlecht	Männlich, Weiblich	0,0153
ADHS	Ja, Nein	0,7703
Alter	2 bis ≤ 6 Jahre, 7 bis ≤ 12 Jahre, > 12 Jahre	0,8671
Autismustyp	Autismus-Spektrum-Störung, Smith-Magenis-Syndrom	0,3585
Epilepsie	Ja, Nein	0,4154
Vorherige antiepileptische Behandlung	Ja, Nein	0,4135
Vorherige Behandlung mit Antidepressiva	Ja, Nein	0,0246
Vorherige Behandlung mit Betablockern	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Stimulanzien	Ja, Nein	0,9267
Vorherige ADHS-Behandlung	Ja, Nein	0,7877
Vorherige Behandlung mit Clonidin	Ja, Nein	n.b.
SDQ – Subskala Emotionale Symptome		
Geographische Region	Vereinigte Staaten, Europa	0,5628
Geschlecht	Männlich, Weiblich	0,0455
ADHS	Ja, Nein	0,5428
Alter	2 bis ≤ 6 Jahre, 7 bis ≤ 12 Jahre, > 12 Jahre	0,5072
Autismustyp	Autismus-Spektrum-Störung, Smith-Magenis-Syndrom	0,5127
Epilepsie	Ja, Nein	0,0741
Vorherige antiepileptische Behandlung	Ja, Nein	0,2316
Vorherige Behandlung mit Antidepressiva	Ja, Nein	0,6951
Vorherige Behandlung mit Betablockern	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit	Ja, Nein	0,7529

Subgruppenmerkmal	Ausprägungen	Interaktions-p-Wert[a] (Slenyto® vs. BSC)
Stimulanzien		
Vorherige ADHS-Behandlung	Ja, Nein	0,6457
Vorherige Behandlung mit Clonidin	Ja, Nein	n.b.
SDQ – Subskala Verhaltensprobleme		
Geographische Region	Vereinigte Staaten, Europa	0,5539
Geschlecht	Männlich, Weiblich	0,0452
ADHS	Ja, Nein	0,8916
Alter	2 bis ≤ 6 Jahre, 7 bis ≤ 12 Jahre, > 12 Jahre	0,8315
Autismustyp	Autismus-Spektrum-Störung, Smith-Magenis-Syndrom	0,0425
Epilepsie	Ja, Nein	0,0803
Vorherige antiepileptische Behandlung	Ja, Nein	0,6832
Vorherige Behandlung mit Antidepressiva	Ja, Nein	0,5210
Vorherige Behandlung mit Betablockern	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Stimulanzien	Ja, Nein	0,8217
Vorherige ADHS-Behandlung	Ja, Nein	0,8118
Vorherige Behandlung mit Clonidin	Ja, Nein	0,2271
SDQ – Subskala Hyperaktivität / Unaufmerksamkeit		
Geographische Region	Vereinigte Staaten, Europa	0,2052
Geschlecht	Männlich, Weiblich	0,5889
ADHS	Ja, Nein	0,5350
Alter	2 bis ≤ 6 Jahre, 7 bis ≤ 12 Jahre, > 12 Jahre	0,5073
Autismustyp	Autismus-Spektrum-Störung, Smith-Magenis-Syndrom	0,4881
Epilepsie	Ja, Nein	0,9178
Vorherige antiepileptische Behandlung	Ja, Nein	0,1755
Vorherige Behandlung mit Antidepressiva	Ja, Nein	0,1030
Vorherige Behandlung mit Betablockern	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit	Ja, Nein	0,6056

Subgruppenmerkmal	Ausprägungen	Interaktions-p-Wert[a] (Slenyto® vs. BSC)
Stimulanzien		
Vorherige ADHS-Behandlung	Ja, Nein	0,4586
Vorherige Behandlung mit Clonidin	Ja, Nein	0,0010
SDQ – Subskala Beziehungsprobleme mit Gleichaltrigen		
Geographische Region	Vereinigte Staaten, Europa	0,3530
Geschlecht	Männlich, Weiblich	0,4005
ADHS	Ja, Nein	0,9037
Alter	2 bis ≤ 6 Jahre, 7 bis ≤ 12 Jahre, > 12 Jahre	0,5332
Autismustyp	Autismus-Spektrum-Störung, Smith-Magenis-Syndrom	0,8671
Epilepsie	Ja, Nein	0,2338
Vorherige antiepileptische Behandlung	Ja, Nein	0,4321
Vorherige Behandlung mit Antidepressiva	Ja, Nein	0,0103
Vorherige Behandlung mit Betablockern	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Stimulanzien	Ja, Nein	0,0979
Vorherige ADHS-Behandlung	Ja, Nein	0,0821
Vorherige Behandlung mit Clonidin	Ja, Nein	0,0477
SDQ – Subskala Prosoziales Verhalten		
Geographische Region	Vereinigte Staaten, Europa	0,9212
Geschlecht	Männlich, Weiblich	0,8696
ADHS	Ja, Nein	0,5447
Alter	2 bis ≤ 6 Jahre, 7 bis ≤ 12 Jahre, > 12 Jahre	0,5061
Autismustyp	Autismus-Spektrum-Störung, Smith-Magenis-Syndrom	1,0000
Epilepsie	Ja, Nein	0,0466
Vorherige antiepileptische Behandlung	Ja, Nein	0,2667
Vorherige Behandlung mit Antidepressiva	Ja, Nein	0,0794
Vorherige Behandlung mit Betablockern	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit	Ja, Nein	0,5672

Subgruppenmerkmal	Ausprägungen	Interaktions-p-Wert[a] (Slenyto® vs. BSC)
Stimulanzien		
Vorherige ADHS-Behandlung	Ja, Nein	0,1541
Vorherige Behandlung mit Clonidin	Ja, Nein	0,0675

In der Studie NEU_CH_7911 ist BSC in Form von Placebo instrumentalisiert.

Alle Daten beziehen sich auf Analysen in der FAS-Population.

a. Der Interaktions-p-Wert wurde anhand eines logistischen Regressionsmodells ermittelt. Das Modell schloss Faktoren für die Behandlung, das Subgruppenmerkmal und deren Interaktion sowie den Baseline-Wert ein. Nur Analysen mit mindestens n = 10 Fällen (total) in beiden Studienarmen wurden durchgeführt.

ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung-Komorbidität; BSC: Best-Supportive-Care; FAS: Full-Analysis-Set; SDQ: Strengths and Difficulties Questionnaire; n.b.: nicht berechenbar

Quelle: InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH 2018 (Tabellen: 14.7.6.1 - 14.7.6.8)

Tabelle 4-72: Interaktionstests der Subgruppenanalysen des Endpunktes Sicherheit und Verträglichkeit (alle UE) – RCT

Subgruppenmerkmal	Ausprägungen	Interaktions-p-Wert[a] (Slenyto® vs. BSC)
Alle UE		
Geographische Region	Vereinigte Staaten, Europa	0,6907
Geschlecht	Männlich, Weiblich	n.b.
ADHS	2 bis ≤ 6 Jahre, 7 bis ≤ 12 Jahre, > 12 Jahre	0,5198
Alter	Ja, Nein	0,6107
Autismustyp	Autismus-Spektrum-Störung, Smith-Magenis-Syndrom	n.b.
Epilepsie	Ja, Nein	0,9805
Vorherige antiepileptische Behandlung	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Antidepressiva	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Betablockern	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Stimulanzien	Ja, Nein	0,6735
Vorherige ADHS-Behandlung	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Clonidin	Ja, Nein	n.b.
SUE		
Geographische Region	Vereinigte Staaten, Europa	n.b.
Geschlecht	Männlich, Weiblich	n.b.
ADHS	2 bis ≤ 6 Jahre, 7 bis ≤ 12 Jahre, > 12 Jahre	n.b.
Alter	Ja, Nein	n.b.
Autismustyp	Autismus-Spektrum-Störung, Smith-Magenis-Syndrom	n.b.
Epilepsie	Ja, Nein	n.b.
Vorherige antiepileptische Behandlung	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Antidepressiva	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Betablockern	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Stimulanzien	Ja, Nein	n.b.

Vorherige ADHS-Behandlung	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Clonidin	Ja, Nein	n.b.
UE, die zum Therapieabbruch führten		
Geographische Region	Vereinigte Staaten, Europa	n.b.
Geschlecht	Männlich, Weiblich	n.b.
ADHS	2 bis ≤ 6 Jahre, 7 bis ≤ 12 Jahre, > 12 Jahre	n.b.
Alter	Ja, Nein	n.b.
Autismustyp	Autismus-Spektrum-Störung, Smith-Magenis-Syndrom	n.b.
Epilepsie	Ja, Nein	n.b.
Vorherige antiepileptische Behandlung	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Antidepressiva	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Betablockern	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Stimulanzien	Ja, Nein	n.b.
Vorherige ADHS-Behandlung	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Clonidin	Ja, Nein	n.b.
UE, die zum Tod führten		
Geographische Region	Vereinigte Staaten, Europa	n.b.
Geschlecht	Männlich, Weiblich	n.b.
ADHS	2 bis ≤ 6 Jahre, 7 bis ≤ 12 Jahre, > 12 Jahre	n.b.
Alter	Ja, Nein	n.b.
Autismustyp	Autismus-Spektrum-Störung, Smith-Magenis-Syndrom	n.b.
Epilepsie	Ja, Nein	n.b.
Vorherige antiepileptische Behandlung	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Antidepressiva	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Betablockern	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Stimulanzien	Ja, Nein	n.b.
Vorherige ADHS-Behandlung	Ja, Nein	n.b.

Vorherige Behandlung mit Clonidin	Ja, Nein	n.b.

In der Studie NEU_CH_7911 ist BSC in Form von Placebo instrumentalisiert.

Alle Daten beziehen sich auf Analysen in der Safety-Set-Population.

a: Der Interaktions-p-Wert wurde anhand eines logistischen Regressionsmodells ermittelt. Das Modell schloss Faktoren für die Behandlung, das Subgruppenmerkmal und deren Interaktion sowie den Baseline-Wert ein. Nur Analysen mit mindestens n = 10 Fällen (total) in beiden Studienarmen wurden durchgeführt.

ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung-Komorbidität; BSC: Best-Supportive-Care; n.b.: nicht berechenbar; SUE: Schwerwiegende UE; UE: Unerwünschte Ereignisse

Quelle: InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH 2018 (Tabelle: 14.9.1.3)

Tabelle 4-73: Interaktionstests der Subgruppenanalysen des Endpunktes Sicherheit und Verträglichkeit (UE von besonderem Interesse) – RCT

Subgruppenmerkmal	Ausprägungen	Interaktions-p-Wert[a] (Slenyto® vs. BSC)
Stimmungsschwankungen		
Alle UE		
Geographische Region	Vereinigte Staaten, Europa	0,7143
Geschlecht	Männlich, Weiblich	n.b.
ADHS	2 bis ≤ 6 Jahre, 7 bis ≤ 12 Jahre, > 12 Jahre	n.b.
Alter	Ja, Nein	n.b.
Autismustyp	Autismus-Spektrum-Störung, Smith-Magenis-Syndrom	n.b.
Epilepsie	Ja, Nein	n.b.
Vorherige antiepileptische Behandlung	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Antidepressiva	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Betablockern	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Stimulanzien	Ja, Nein	n.b.
Vorherige ADHS-Behandlung	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Clonidin	Ja, Nein	n.b.
SUE		
Geographische Region	Vereinigte Staaten, Europa	n.b.
Geschlecht	Männlich, Weiblich	n.b.
ADHS	2 bis ≤ 6 Jahre, 7 bis ≤ 12 Jahre, > 12 Jahre	n.b.
Alter	Ja, Nein	n.b.
Autismustyp	Autismus-Spektrum-Störung, Smith-Magenis-Syndrom	n.b.
Epilepsie	Ja, Nein	n.b.
Vorherige antiepileptische Behandlung	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Antidepressiva	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Betablockern	Ja, Nein	n.b.

Vorherige Behandlung mit Stimulanzien	Ja, Nein	n.b.
Vorherige ADHS-Behandlung	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Clonidin	Ja, Nein	n.b.
UE, die zum Therapieabbruch führten		
Geographische Region	Vereinigte Staaten, Europa	n.b.
Geschlecht	Männlich, Weiblich	n.b.
ADHS	2 bis ≤ 6 Jahre, 7 bis ≤ 12 Jahre, > 12 Jahre	n.b.
Alter	Ja, Nein	n.b.
Autismustyp	Autismus-Spektrum-Störung, Smith-Magenis-Syndrom	n.b.
Epilepsie	Ja, Nein	n.b.
Vorherige antiepileptische Behandlung	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Antidepressiva	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Betablockern	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Stimulanzien	Ja, Nein	n.b.
Vorherige ADHS-Behandlung	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Clonidin	Ja, Nein	n.b.
UE, die zum Tod führten		
Geographische Region	Vereinigte Staaten, Europa	n.b.
Geschlecht	Männlich, Weiblich	n.b.
ADHS	2 bis ≤ 6 Jahre, 7 bis ≤ 12 Jahre, > 12 Jahre	n.b.
Alter	Ja, Nein	n.b.
Autismustyp	Autismus-Spektrum-Störung, Smith-Magenis-Syndrom	n.b.
Epilepsie	Ja, Nein	n.b.
Vorherige antiepileptische Behandlung	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Antidepressiva	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Betablockern	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Stimulanzien	Ja, Nein	n.b.

Vorherige ADHS-Behandlung	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Clonidin	Ja, Nein	n.b.
Reizbarkeit		
Alle UE		
Geographische Region	Vereinigte Staaten, Europa	n.b.
Geschlecht	Männlich, Weiblich	n.b.
ADHS	2 bis ≤ 6 Jahre, 7 bis ≤ 12 Jahre, > 12 Jahre	n.b.
Alter	Ja, Nein	n.b.
Autismustyp	Autismus-Spektrum-Störung, Smith-Magenis-Syndrom	n.b.
Epilepsie	Ja, Nein	n.b.
Vorherige antiepileptische Behandlung	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Antidepressiva	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Betablockern	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Stimulanzien	Ja, Nein	n.b.
Vorherige ADHS-Behandlung	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Clonidin	Ja, Nein	n.b.
SUE		
Geographische Region	Vereinigte Staaten, Europa	n.b.
Geschlecht	Männlich, Weiblich	n.b.
ADHS	2 bis ≤ 6 Jahre, 7 bis ≤ 12 Jahre, > 12 Jahre	n.b.
Alter	Ja, Nein	n.b.
Autismustyp	Autismus-Spektrum-Störung, Smith-Magenis-Syndrom	n.b.
Epilepsie	Ja, Nein	n.b.
Vorherige antiepileptische Behandlung	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Antidepressiva	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Betablockern	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Stimulanzien	Ja, Nein	n.b.
Vorherige ADHS-Behandlung	Ja, Nein	n.b.

Vorherige Behandlung mit Clonidin	Ja, Nein	n.b.
UE, die zum Therapieabbruch führten		
Geographische Region	Vereinigte Staaten, Europa	n.b.
Geschlecht	Männlich, Weiblich	n.b.
ADHS	2 bis ≤ 6 Jahre, 7 bis ≤ 12 Jahre, > 12 Jahre	n.b.
Alter	Ja, Nein	n.b.
Autismustyp	Autismus-Spektrum-Störung, Smith-Magenis-Syndrom	n.b.
Epilepsie	Ja, Nein	n.b.
Vorherige antiepileptische Behandlung	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Antidepressiva	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Betablockern	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Stimulanzien	Ja, Nein	n.b.
Vorherige ADHS-Behandlung	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Clonidin	Ja, Nein	n.b.
UE, die zum Tod führten		
Geographische Region	Vereinigte Staaten, Europa	n.b.
Geschlecht	Männlich, Weiblich	n.b.
ADHS	2 bis ≤ 6 Jahre, 7 bis ≤ 12 Jahre, > 12 Jahre	n.b.
Alter	Ja, Nein	n.b.
Autismustyp	Autismus-Spektrum-Störung, Smith-Magenis-Syndrom	n.b.
Epilepsie	Ja, Nein	n.b.
Vorherige antiepileptische Behandlung	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Antidepressiva	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Betablockern	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Stimulanzien	Ja, Nein	n.b.
Vorherige ADHS-Behandlung	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Clonidin	Ja, Nein	n.b.

Somnolenz		
Alle UE		
Geographische Region	Vereinigte Staaten, Europa	n.b.
Geschlecht	Männlich, Weiblich	n.b.
ADHS	2 bis ≤ 6 Jahre, 7 bis ≤ 12 Jahre, > 12 Jahre	n.b.
Alter	Ja, Nein	n.b.
Autismustyp	Autismus-Spektrum-Störung, Smith-Magenis-Syndrom	n.b.
Epilepsie	Ja, Nein	n.b.
Vorherige antiepileptische Behandlung	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Antidepressiva	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Betablockern	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Stimulanzien	Ja, Nein	n.b.
Vorherige ADHS-Behandlung	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Clonidin	Ja, Nein	n.b.
SUE		
Geographische Region	Vereinigte Staaten, Europa	n.b.
Geschlecht	Männlich, Weiblich	n.b.
ADHS	2 bis ≤ 6 Jahre, 7 bis ≤ 12 Jahre, > 12 Jahre	n.b.
Alter	Ja, Nein	n.b.
Autismustyp	Autismus-Spektrum-Störung, Smith-Magenis-Syndrom	n.b.
Epilepsie	Ja, Nein	n.b.
Vorherige antiepileptische Behandlung	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Antidepressiva	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Betablockern	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Stimulanzien	Ja, Nein	n.b.
Vorherige ADHS-Behandlung	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Clonidin	Ja, Nein	n.b.
UE, die zum Therapieabbruch führten		

Geographische Region	Vereinigte Staaten, Europa	n.b.
Geschlecht	Männlich, Weiblich	n.b.
ADHS	2 bis ≤ 6 Jahre, 7 bis ≤ 12 Jahre, > 12 Jahre	n.b.
Alter	Ja, Nein	n.b.
Autismustyp	Autismus-Spektrum-Störung, Smith-Magenis-Syndrom	n.b.
Epilepsie	Ja, Nein	n.b.
Vorherige antiepileptische Behandlung	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Antidepressiva	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Betablockern	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Stimulanzien	Ja, Nein	n.b.
Vorherige ADHS-Behandlung	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Clonidin	Ja, Nein	n.b.
UE, die zum Tod führten		
Geographische Region	Vereinigte Staaten, Europa	n.b.
Geschlecht	Männlich, Weiblich	n.b.
ADHS	2 bis ≤ 6 Jahre, 7 bis ≤ 12 Jahre, > 12 Jahre	n.b.
Alter	Ja, Nein	n.b.
Autismustyp	Autismus-Spektrum-Störung, Smith-Magenis-Syndrom	n.b.
Epilepsie	Ja, Nein	n.b.
Vorherige antiepileptische Behandlung	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Antidepressiva	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Betablockern	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Stimulanzien	Ja, Nein	n.b.
Vorherige ADHS-Behandlung	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Clonidin	Ja, Nein	n.b.
Kopfschmerzen		
Alle UE		
Geographische Region	Vereinigte Staaten, Europa	n.b.

Geschlecht	Männlich, Weiblich	n.b.
ADHS	2 bis ≤ 6 Jahre, 7 bis ≤ 12 Jahre, > 12 Jahre	n.b.
Alter	Ja, Nein	n.b.
Autismustyp	Autismus-Spektrum-Störung, Smith-Magenis-Syndrom	n.b.
Epilepsie	Ja, Nein	n.b.
Vorherige antiepileptische Behandlung	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Antidepressiva	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Betablockern	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Stimulanzien	Ja, Nein	n.b.
Vorherige ADHS-Behandlung	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Clonidin	Ja, Nein	n.b.
SUE		
Geographische Region	Vereinigte Staaten, Europa	n.b.
Geschlecht	Männlich, Weiblich	n.b.
ADHS	2 bis ≤ 6 Jahre, 7 bis ≤ 12 Jahre, > 12 Jahre	n.b.
Alter	Ja, Nein	n.b.
Autismustyp	Autismus-Spektrum-Störung, Smith-Magenis-Syndrom	n.b.
Epilepsie	Ja, Nein	n.b.
Vorherige antiepileptische Behandlung	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Antidepressiva	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Betablockern	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Stimulanzien	Ja, Nein	n.b.
Vorherige ADHS-Behandlung	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Clonidin	Ja, Nein	n.b.
UE, die zum Therapieabbruch führten		
Geographische Region	Vereinigte Staaten, Europa	n.b.
Geschlecht	Männlich, Weiblich	n.b.

ADHS	2 bis ≤ 6 Jahre, 7 bis ≤ 12 Jahre, > 12 Jahre	n.b.
Alter	Ja, Nein	n.b.
Autismustyp	Autismus-Spektrum-Störung, Smith-Magenis-Syndrom	n.b.
Epilepsie	Ja, Nein	n.b.
Vorherige antiepileptische Behandlung	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Antidepressiva	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Betablockern	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Stimulanzien	Ja, Nein	n.b.
Vorherige ADHS-Behandlung	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Clonidin	Ja, Nein	n.b.
UE, die zum Tod führten		
Geographische Region	Vereinigte Staaten, Europa	n.b.
Geschlecht	Männlich, Weiblich	n.b.
ADHS	2 bis ≤ 6 Jahre, 7 bis ≤ 12 Jahre, > 12 Jahre	n.b.
Alter	Ja, Nein	n.b.
Autismustyp	Autismus-Spektrum-Störung, Smith-Magenis-Syndrom	n.b.
Epilepsie	Ja, Nein	n.b.
Vorherige antiepileptische Behandlung	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Antidepressiva	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Betablockern	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Stimulanzien	Ja, Nein	n.b.
Vorherige ADHS-Behandlung	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Clonidin	Ja, Nein	n.b.
Sinusitis		
Alle UE		
Geographische Region	Vereinigte Staaten, Europa	n.b.
Geschlecht	Männlich, Weiblich	n.b.

ADHS	2 bis ≤ 6 Jahre, 7 bis ≤ 12 Jahre, > 12 Jahre	n.b.
Alter	Ja, Nein	n.b.
Autismustyp	Autismus-Spektrum-Störung, Smith-Magenis-Syndrom	n.b.
Epilepsie	Ja, Nein	n.b.
Vorherige antiepileptische Behandlung	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Antidepressiva	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Betablockern	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Stimulanzien	Ja, Nein	n.b.
Vorherige ADHS-Behandlung	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Clonidin	Ja, Nein	n.b.
SUE		
Geographische Region	Vereinigte Staaten, Europa	n.b.
Geschlecht	Männlich, Weiblich	n.b.
ADHS	2 bis ≤ 6 Jahre, 7 bis ≤ 12 Jahre, > 12 Jahre	n.b.
Alter	Ja, Nein	n.b.
Autismustyp	Autismus-Spektrum-Störung, Smith-Magenis-Syndrom	n.b.
Epilepsie	Ja, Nein	n.b.
Vorherige antiepileptische Behandlung	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Antidepressiva	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Betablockern	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Stimulanzien	Ja, Nein	n.b.
Vorherige ADHS-Behandlung	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Clonidin	Ja, Nein	n.b.
UE, die zum Therapieabbruch führten		
Geographische Region	Vereinigte Staaten, Europa	n.b.
Geschlecht	Männlich, Weiblich	n.b.
ADHS	2 bis ≤ 6 Jahre, 7 bis ≤ 12 Jahre, > 12 Jahre	n.b.

Alter	Ja, Nein	n.b.
Autismustyp	Autismus-Spektrum-Störung, Smith-Magenis-Syndrom	n.b.
Epilepsie	Ja, Nein	n.b.
Vorherige antiepileptische Behandlung	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Antidepressiva	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Betablockern	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Stimulanzien	Ja, Nein	n.b.
Vorherige ADHS-Behandlung	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Clonidin	Ja, Nein	n.b.
UE, die zum Tod führten		
Geographische Region	Vereinigte Staaten, Europa	n.b.
Geschlecht	Männlich, Weiblich	n.b.
ADHS	2 bis ≤ 6 Jahre, 7 bis ≤ 12 Jahre, > 12 Jahre	n.b.
Alter	Ja, Nein	n.b.
Autismustyp	Autismus-Spektrum-Störung, Smith-Magenis-Syndrom	n.b.
Epilepsie	Ja, Nein	n.b.
Vorherige antiepileptische Behandlung	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Antidepressiva	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Betablockern	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Stimulanzien	Ja, Nein	n.b.
Vorherige ADHS-Behandlung	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Clonidin	Ja, Nein	n.b.
Fatigue		
Alle UE		
Geographische Region	Vereinigte Staaten, Europa	0,2817
Geschlecht	Männlich, Weiblich	n.b.
ADHS	2 bis ≤ 6 Jahre, 7 bis ≤ 12 Jahre, > 12 Jahre	n.b.
Alter	Ja, Nein	n.b.

Autismustyp	Autismus-Spektrum-Störung, Smith-Magenis-Syndrom	n.b.
Epilepsie	Ja, Nein	n.b.
Vorherige antiepileptische Behandlung	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Antidepressiva	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Betablockern	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Stimulanzien	Ja, Nein	n.b.
Vorherige ADHS-Behandlung	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Clonidin	Ja, Nein	n.b.
SUE		
Geographische Region	Vereinigte Staaten, Europa	n.b.
Geschlecht	Männlich, Weiblich	n.b.
ADHS	2 bis ≤ 6 Jahre, 7 bis ≤ 12 Jahre, > 12 Jahre	n.b.
Alter	Ja, Nein	n.b.
Autismustyp	Autismus-Spektrum-Störung, Smith-Magenis-Syndrom	n.b.
Epilepsie	Ja, Nein	n.b.
Vorherige antiepileptische Behandlung	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Antidepressiva	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Betablockern	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Stimulanzien	Ja, Nein	n.b.
Vorherige ADHS-Behandlung	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Clonidin	Ja, Nein	n.b.
UE, die zum Therapieabbruch führten		
Geographische Region	Vereinigte Staaten, Europa	n.b.
Geschlecht	Männlich, Weiblich	n.b.
ADHS	2 bis ≤ 6 Jahre, 7 bis ≤ 12 Jahre, > 12 Jahre	n.b.
Alter	Ja, Nein	n.b.
Autismustyp	Autismus-Spektrum-Störung, Smith-Magenis-Syndrom	n.b.

Epilepsie	Ja, Nein	n.b.
Vorherige antiepileptische Behandlung	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Antidepressiva	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Betablockern	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Stimulanzien	Ja, Nein	n.b.
Vorherige ADHS-Behandlung	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Clonidin	Ja, Nein	n.b.
UE, die zum Tod führten		
Geographische Region	Vereinigte Staaten, Europa	n.b.
Geschlecht	Männlich, Weiblich	n.b.
ADHS	2 bis ≤ 6 Jahre, 7 bis ≤ 12 Jahre, > 12 Jahre	n.b.
Alter	Ja, Nein	n.b.
Autismustyp	Autismus-Spektrum-Störung, Smith-Magenis-Syndrom	n.b.
Epilepsie	Ja, Nein	n.b.
Vorherige antiepileptische Behandlung	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Antidepressiva	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Betablockern	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Stimulanzien	Ja, Nein	n.b.
Vorherige ADHS-Behandlung	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Clonidin	Ja, Nein	n.b.
Hangover		
Alle UE		
Geographische Region	Vereinigte Staaten, Europa	n.b.
Geschlecht	Männlich, Weiblich	n.b.
ADHS	2 bis ≤ 6 Jahre, 7 bis ≤ 12 Jahre, > 12 Jahre	n.b.
Alter	Ja, Nein	n.b.
Autismustyp	Autismus-Spektrum-Störung, Smith-Magenis-Syndrom	n.b.
Epilepsie	Ja, Nein	n.b.

Vorherige antiepileptische Behandlung	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Antidepressiva	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Betablockern	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Stimulanzien	Ja, Nein	n.b.
Vorherige ADHS-Behandlung	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Clonidin	Ja, Nein	n.b.
SUE		
Geographische Region	Vereinigte Staaten, Europa	n.b.
Geschlecht	Männlich, Weiblich	n.b.
ADHS	2 bis ≤ 6 Jahre, 7 bis ≤ 12 Jahre, > 12 Jahre	n.b.
Alter	Ja, Nein	n.b.
Autismustyp	Autismus-Spektrum-Störung, Smith-Magenis-Syndrom	n.b.
Epilepsie	Ja, Nein	n.b.
Vorherige antiepileptische Behandlung	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Antidepressiva	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Betablockern	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Stimulanzien	Ja, Nein	n.b.
Vorherige ADHS-Behandlung	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Clonidin	Ja, Nein	n.b.
UE, die zum Therapieabbruch führten		
Geographische Region	Vereinigte Staaten, Europa	n.b.
Geschlecht	Männlich, Weiblich	n.b.
ADHS	2 bis ≤ 6 Jahre, 7 bis ≤ 12 Jahre, > 12 Jahre	n.b.
Alter	Ja, Nein	n.b.
Autismustyp	Autismus-Spektrum-Störung, Smith-Magenis-Syndrom	n.b.
Epilepsie	Ja, Nein	n.b.
Vorherige antiepileptische Behandlung	Ja, Nein	n.b.

Vorherige Behandlung mit Antidepressiva	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Betablockern	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Stimulanzien	Ja, Nein	n.b.
Vorherige ADHS-Behandlung	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Clonidin	Ja, Nein	n.b.
UE, die zum Tod führten		
Geographische Region	Vereinigte Staaten, Europa	n.b.
Geschlecht	Männlich, Weiblich	n.b.
ADHS	2 bis ≤ 6 Jahre, 7 bis ≤ 12 Jahre, > 12 Jahre	n.b.
Alter	Ja, Nein	n.b.
Autismustyp	Autismus-Spektrum-Störung, Smith-Magenis-Syndrom	n.b.
Epilepsie	Ja, Nein	n.b.
Vorherige antiepileptische Behandlung	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Antidepressiva	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Betablockern	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Stimulanzien	Ja, Nein	n.b.
Vorherige ADHS-Behandlung	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Clonidin	Ja, Nein	n.b.
Epilepsie (Anfälle)		
Alle UE		
Geographische Region	Vereinigte Staaten, Europa	n.b.
Geschlecht	Männlich, Weiblich	n.b.
ADHS	2 bis ≤ 6 Jahre, 7 bis ≤ 12 Jahre, > 12 Jahre	n.b.
Alter	Ja, Nein	n.b.
Autismustyp	Autismus-Spektrum-Störung, Smith-Magenis-Syndrom	n.b.
Epilepsie	Ja, Nein	n.b.
Vorherige antiepileptische Behandlung	Ja, Nein	n.b.

Vorherige Behandlung mit Antidepressiva	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Betablockern	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Stimulanzien	Ja, Nein	n.b.
Vorherige ADHS-Behandlung	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Clonidin	Ja, Nein	n.b.
SUE		
Geographische Region	Vereinigte Staaten, Europa	n.b.
Geschlecht	Männlich, Weiblich	n.b.
ADHS	2 bis ≤ 6 Jahre, 7 bis ≤ 12 Jahre, > 12 Jahre	n.b.
Alter	Ja, Nein	n.b.
Autismustyp	Autismus-Spektrum-Störung, Smith-Magenis-Syndrom	n.b.
Epilepsie	Ja, Nein	n.b.
Vorherige antiepileptische Behandlung	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Antidepressiva	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Betablockern	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Stimulanzien	Ja, Nein	n.b.
Vorherige ADHS-Behandlung	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Clonidin	Ja, Nein	n.b.
UE, die zum Therapieabbruch führten		
Geographische Region	Vereinigte Staaten, Europa	n.b.
Geschlecht	Männlich, Weiblich	n.b.
ADHS	2 bis ≤ 6 Jahre, 7 bis ≤ 12 Jahre, > 12 Jahre	n.b.
Alter	Ja, Nein	n.b.
Autismustyp	Autismus-Spektrum-Störung, Smith-Magenis-Syndrom	n.b.
Epilepsie	Ja, Nein	n.b.
Vorherige antiepileptische Behandlung	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Antidepressiva	Ja, Nein	n.b.

Vorherige Behandlung mit Betablockern	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Stimulanzien	Ja, Nein	n.b.
Vorherige ADHS-Behandlung	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Clonidin	Ja, Nein	n.b.
UE, die zum Tod führten		
Geographische Region	Vereinigte Staaten, Europa	n.b.
Geschlecht	Männlich, Weiblich	n.b.
ADHS	2 bis ≤ 6 Jahre, 7 bis ≤ 12 Jahre, > 12 Jahre	n.b.
Alter	Ja, Nein	n.b.
Autismustyp	Autismus-Spektrum-Störung, Smith-Magenis-Syndrom	n.b.
Epilepsie	Ja, Nein	n.b.
Vorherige antiepileptische Behandlung	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Antidepressiva	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Betablockern	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Stimulanzien	Ja, Nein	n.b.
Vorherige ADHS-Behandlung	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Clonidin	Ja, Nein	n.b.
Atemnot		
Alle UE		
Geographische Region	Vereinigte Staaten, Europa	n.b.
Geschlecht	Männlich, Weiblich	n.b.
ADHS	2 bis ≤ 6 Jahre, 7 bis ≤ 12 Jahre, > 12 Jahre	n.b.
Alter	Ja, Nein	n.b.
Autismustyp	Autismus-Spektrum-Störung, Smith-Magenis-Syndrom	n.b.
Epilepsie	Ja, Nein	n.b.
Vorherige antiepileptische Behandlung	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Antidepressiva	Ja, Nein	n.b.

Vorherige Behandlung mit Betablockern	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Stimulanzien	Ja, Nein	n.b.
Vorherige ADHS-Behandlung	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Clonidin	Ja, Nein	n.b.
SUE		
Geographische Region	Vereinigte Staaten, Europa	n.b.
Geschlecht	Männlich, Weiblich	n.b.
ADHS	2 bis ≤ 6 Jahre, 7 bis ≤ 12 Jahre, > 12 Jahre	n.b.
Alter	Ja, Nein	n.b.
Autismustyp	Autismus-Spektrum-Störung, Smith-Magenis-Syndrom	n.b.
Epilepsie	Ja, Nein	n.b.
Vorherige antiepileptische Behandlung	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Antidepressiva	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Betablockern	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Stimulanzien	Ja, Nein	n.b.
Vorherige ADHS-Behandlung	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Clonidin	Ja, Nein	n.b.
UE, die zum Therapieabbruch führten		
Geographische Region	Vereinigte Staaten, Europa	n.b.
Geschlecht	Männlich, Weiblich	n.b.
ADHS	2 bis ≤ 6 Jahre, 7 bis ≤ 12 Jahre, > 12 Jahre	n.b.
Alter	Ja, Nein	n.b.
Autismustyp	Autismus-Spektrum-Störung, Smith-Magenis-Syndrom	n.b.
Epilepsie	Ja, Nein	n.b.
Vorherige antiepileptische Behandlung	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Antidepressiva	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Betablockern	Ja, Nein	n.b.

Vorherige Behandlung mit Stimulanzien	Ja, Nein	n.b.
Vorherige ADHS-Behandlung	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Clonidin	Ja, Nein	n.b.
UE, die zum Tod führten		
Geographische Region	Vereinigte Staaten, Europa	n.b.
Geschlecht	Männlich, Weiblich	n.b.
ADHS	2 bis ≤ 6 Jahre, 7 bis ≤ 12 Jahre, > 12 Jahre	n.b.
Alter	Ja, Nein	n.b.
Autismustyp	Autismus-Spektrum-Störung, Smith-Magenis-Syndrom	n.b.
Epilepsie	Ja, Nein	n.b.
Vorherige antiepileptische Behandlung	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Antidepressiva	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Betablockern	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Stimulanzien	Ja, Nein	n.b.
Vorherige ADHS-Behandlung	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Clonidin	Ja, Nein	n.b.
Nasenbluten		
Alle UE		
Geographische Region	Vereinigte Staaten, Europa	n.b.
Geschlecht	Männlich, Weiblich	n.b.
ADHS	2 bis ≤ 6 Jahre, 7 bis ≤ 12 Jahre, > 12 Jahre	n.b.
Alter	Ja, Nein	n.b.
Autismustyp	Autismus-Spektrum-Störung, Smith-Magenis-Syndrom	n.b.
Epilepsie	Ja, Nein	n.b.
Vorherige antiepileptische Behandlung	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Antidepressiva	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Betablockern	Ja, Nein	n.b.

Vorherige Behandlung mit Stimulanzien	Ja, Nein	n.b.
Vorherige ADHS-Behandlung	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Clonidin	Ja, Nein	n.b.
SUE		
Geographische Region	Vereinigte Staaten, Europa	n.b.
Geschlecht	Männlich, Weiblich	n.b.
ADHS	2 bis ≤ 6 Jahre, 7 bis ≤ 12 Jahre, > 12 Jahre	n.b.
Alter	Ja, Nein	n.b.
Autismustyp	Autismus-Spektrum-Störung, Smith-Magenis-Syndrom	n.b.
Epilepsie	Ja, Nein	n.b.
Vorherige antiepileptische Behandlung	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Antidepressiva	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Betablockern	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Stimulanzien	Ja, Nein	n.b.
Vorherige ADHS-Behandlung	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Clonidin	Ja, Nein	n.b.
UE, die zum Therapieabbruch führten		
Geographische Region	Vereinigte Staaten, Europa	n.b.
Geschlecht	Männlich, Weiblich	n.b.
ADHS	2 bis ≤ 6 Jahre, 7 bis ≤ 12 Jahre, > 12 Jahre	n.b.
Alter	Ja, Nein	n.b.
Autismustyp	Autismus-Spektrum-Störung, Smith-Magenis-Syndrom	n.b.
Epilepsie	Ja, Nein	n.b.
Vorherige antiepileptische Behandlung	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Antidepressiva	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Betablockern	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Stimulanzien	Ja, Nein	n.b.

Vorherige ADHS-Behandlung	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Clonidin	Ja, Nein	n.b.
UE, die zum Tod führten		
Geographische Region	Vereinigte Staaten, Europa	n.b.
Geschlecht	Männlich, Weiblich	n.b.
ADHS	2 bis ≤ 6 Jahre, 7 bis ≤ 12 Jahre, > 12 Jahre	n.b.
Alter	Ja, Nein	n.b.
Autismustyp	Autismus-Spektrum-Störung, Smith-Magenis-Syndrom	n.b.
Epilepsie	Ja, Nein	n.b.
Vorherige antiepileptische Behandlung	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Antidepressiva	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Betablockern	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Stimulanzien	Ja, Nein	n.b.
Vorherige ADHS-Behandlung	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Clonidin	Ja, Nein	n.b.
Verstopfung		
Alle UE		
Geographische Region	Vereinigte Staaten, Europa	n.b.
Geschlecht	Männlich, Weiblich	n.b.
ADHS	2 bis ≤ 6 Jahre, 7 bis ≤ 12 Jahre, > 12 Jahre	n.b.
Alter	Ja, Nein	n.b.
Autismustyp	Autismus-Spektrum-Störung, Smith-Magenis-Syndrom	n.b.
Epilepsie	Ja, Nein	n.b.
Vorherige antiepileptische Behandlung	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Antidepressiva	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Betablockern	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Stimulanzien	Ja, Nein	n.b.

Vorherige ADHS-Behandlung	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Clonidin	Ja, Nein	n.b.
SUE		
Geographische Region	Vereinigte Staaten, Europa	n.b.
Geschlecht	Männlich, Weiblich	n.b.
ADHS	2 bis ≤ 6 Jahre, 7 bis ≤ 12 Jahre, > 12 Jahre	n.b.
Alter	Ja, Nein	n.b.
Autismustyp	Autismus-Spektrum-Störung, Smith-Magenis-Syndrom	n.b.
Epilepsie	Ja, Nein	n.b.
Vorherige antiepileptische Behandlung	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Antidepressiva	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Betablockern	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Stimulanzien	Ja, Nein	n.b.
Vorherige ADHS-Behandlung	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Clonidin	Ja, Nein	n.b.
UE, die zum Therapieabbruch führten		
Geographische Region	Vereinigte Staaten, Europa	n.b.
Geschlecht	Männlich, Weiblich	n.b.
ADHS	2 bis ≤ 6 Jahre, 7 bis ≤ 12 Jahre, > 12 Jahre	n.b.
Alter	Ja, Nein	n.b.
Autismustyp	Autismus-Spektrum-Störung, Smith-Magenis-Syndrom	n.b.
Epilepsie	Ja, Nein	n.b.
Vorherige antiepileptische Behandlung	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Antidepressiva	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Betablockern	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Stimulanzien	Ja, Nein	n.b.
Vorherige ADHS-Behandlung	Ja, Nein	n.b.

Vorherige Behandlung mit Clonidin	Ja, Nein	n.b.
UE, die zum Tod führten		
Geographische Region	Vereinigte Staaten, Europa	n.b.
Geschlecht	Männlich, Weiblich	n.b.
ADHS	2 bis ≤ 6 Jahre, 7 bis ≤ 12 Jahre, > 12 Jahre	n.b.
Alter	Ja, Nein	n.b.
Autismustyp	Autismus-Spektrum-Störung, Smith-Magenis-Syndrom	n.b.
Epilepsie	Ja, Nein	n.b.
Vorherige antiepileptische Behandlung	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Antidepressiva	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Betablockern	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Stimulanzien	Ja, Nein	n.b.
Vorherige ADHS-Behandlung	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Clonidin	Ja, Nein	n.b.
Appetitlosigkeit		
Alle UE		
Geographische Region	Vereinigte Staaten, Europa	n.b.
Geschlecht	Männlich, Weiblich	n.b.
ADHS	2 bis ≤ 6 Jahre, 7 bis ≤ 12 Jahre, > 12 Jahre	n.b.
Alter	Ja, Nein	n.b.
Autismustyp	Autismus-Spektrum-Störung, Smith-Magenis-Syndrom	n.b.
Epilepsie	Ja, Nein	n.b.
Vorherige antiepileptische Behandlung	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Antidepressiva	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Betablockern	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Stimulanzien	Ja, Nein	n.b.
Vorherige ADHS-Behandlung	Ja, Nein	n.b.

Vorherige Behandlung mit Clonidin	Ja, Nein	n.b.
SUE		
Geographische Region	Vereinigte Staaten, Europa	n.b.
Geschlecht	Männlich, Weiblich	n.b.
ADHS	2 bis ≤ 6 Jahre, 7 bis ≤ 12 Jahre, > 12 Jahre	n.b.
Alter	Ja, Nein	n.b.
Autismustyp	Autismus-Spektrum-Störung, Smith-Magenis-Syndrom	n.b.
Epilepsie	Ja, Nein	n.b.
Vorherige antiepileptische Behandlung	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Antidepressiva	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Betablockern	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Stimulanzien	Ja, Nein	n.b.
Vorherige ADHS-Behandlung	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Clonidin	Ja, Nein	n.b.
UE, die zum Therapieabbruch führten		
Geographische Region	Vereinigte Staaten, Europa	n.b.
Geschlecht	Männlich, Weiblich	n.b.
ADHS	2 bis ≤ 6 Jahre, 7 bis ≤ 12 Jahre, > 12 Jahre	n.b.
Alter	Ja, Nein	n.b.
Autismustyp	Autismus-Spektrum-Störung, Smith-Magenis-Syndrom	n.b.
Epilepsie	Ja, Nein	n.b.
Vorherige antiepileptische Behandlung	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Antidepressiva	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Betablockern	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Stimulanzien	Ja, Nein	n.b.
Vorherige ADHS-Behandlung	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Clonidin	Ja, Nein	n.b.

UE, die zum Tod führten		
Geographische Region	Vereinigte Staaten, Europa	n.b.
Geschlecht	Männlich, Weiblich	n.b.
ADHS	2 bis ≤ 6 Jahre, 7 bis ≤ 12 Jahre, > 12 Jahre	n.b.
Alter	Ja, Nein	n.b.
Autismustyp	Autismus-Spektrum-Störung, Smith-Magenis-Syndrom	n.b.
Epilepsie	Ja, Nein	n.b.
Vorherige antiepileptische Behandlung	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Antidepressiva	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Betablockern	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Stimulanzien	Ja, Nein	n.b.
Vorherige ADHS-Behandlung	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Clonidin	Ja, Nein	n.b.
Anormales Verhalten		
Alle UE		
Geographische Region	Vereinigte Staaten, Europa	n.b.
Geschlecht	Männlich, Weiblich	n.b.
ADHS	2 bis ≤ 6 Jahre, 7 bis ≤ 12 Jahre, > 12 Jahre	n.b.
Alter	Ja, Nein	n.b.
Autismustyp	Autismus-Spektrum-Störung, Smith-Magenis-Syndrom	n.b.
Epilepsie	Ja, Nein	n.b.
Vorherige antiepileptische Behandlung	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Antidepressiva	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Betablockern	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Stimulanzien	Ja, Nein	n.b.
Vorherige ADHS-Behandlung	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Clonidin	Ja, Nein	n.b.
SUE		

Geographische Region	Vereinigte Staaten, Europa	n.b.
Geschlecht	Männlich, Weiblich	n.b.
ADHS	2 bis ≤ 6 Jahre, 7 bis ≤ 12 Jahre, > 12 Jahre	n.b.
Alter	Ja, Nein	n.b.
Autismustyp	Autismus-Spektrum-Störung, Smith-Magenis-Syndrom	n.b.
Epilepsie	Ja, Nein	n.b.
Vorherige antiepileptische Behandlung	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Antidepressiva	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Betablockern	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Stimulanzien	Ja, Nein	n.b.
Vorherige ADHS-Behandlung	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Clonidin	Ja, Nein	n.b.
UE, die zum Therapieabbruch führten		
Geographische Region	Vereinigte Staaten, Europa	n.b.
Geschlecht	Männlich, Weiblich	n.b.
ADHS	2 bis ≤ 6 Jahre, 7 bis ≤ 12 Jahre, > 12 Jahre	n.b.
Alter	Ja, Nein	n.b.
Autismustyp	Autismus-Spektrum-Störung, Smith-Magenis-Syndrom	n.b.
Epilepsie	Ja, Nein	n.b.
Vorherige antiepileptische Behandlung	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Antidepressiva	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Betablockern	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Stimulanzien	Ja, Nein	n.b.
Vorherige ADHS-Behandlung	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Clonidin	Ja, Nein	n.b.
UE, die zum Tod führten		
Geographische Region	Vereinigte Staaten, Europa	n.b.
Geschlecht	Männlich, Weiblich	n.b.

ADHS	2 bis ≤ 6 Jahre, 7 bis ≤ 12 Jahre, > 12 Jahre	n.b.
Alter	Ja, Nein	n.b.
Autismustyp	Autismus-Spektrum-Störung, Smith-Magenis-Syndrom	n.b.
Epilepsie	Ja, Nein	n.b.
Vorherige antiepileptische Behandlung	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Antidepressiva	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Betablockern	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Stimulanzien	Ja, Nein	n.b.
Vorherige ADHS-Behandlung	Ja, Nein	n.b.
Vorherige Behandlung mit Clonidin	Ja, Nein	n.b.

In der Studie NEU_CH_7911 ist BSC in Form von Placebo instrumentalisiert.

Alle Daten beziehen sich auf Analysen in der Safety-Set-Population.

a: Der Interaktions-p-Wert wurde anhand eines logistischen Regressionsmodells ermittelt. Das Modell schloss Faktoren für die Behandlung, das Subgruppenmerkmal und deren Interaktion sowie den Baseline-Wert ein. Nur Analysen mit mindestens n = 10 Fällen (total) in beiden Studienarmen wurden durchgeführt.

ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung-Komorbidität; BSC: Best-Supportive-Care; n.b.: nicht berechenbar; SUE: Schwerwiegende UE; UE: Unerwünschte Ereignisse

Quelle: InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH 2018 (Tabellen: 14.9.2.3; 14.9.3.3; 14.9.4.3; 14.9.5.3; 14.9.7.3; 14.9.8.3; 14.9.9.3; 14.9.10.3; 14.9.11.3; 14.9.12.3; 14.9.13.3; 14.9.14.3)

4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalyse für den Endpunkt TST

Bei der Subgruppenanalyse wird kein Beleg für eine Interaktion (Interaktions-p-Wert > 0,05) für den Endpunkt TST festgestellt. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen werden aufgrund dessen im Dossier nicht dargestellt.

4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalyse für den Endpunkt Schlaflatenz

Tabelle 4-74: Subgruppenanalyse der Responderanalyse für den Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Schlaflatenz um ≥ 15 Minuten nach 13 Wochen Doppelblindphase (mit der Imputationsmethode: Darstellung der Missings als Non-Responder) - RCT

Endpunkt	**Slenyto® (N = 58)**		**BSC (N = 61)**		**Slenyto® vs. BSC (N = 119)**		
	N*	**n (%)**	**N***	**n (%)**	**RR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**OR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[c]**
Schlaflatenz (Reduktion um ≥ 15 Minuten)							
Geografische Region, Interaktions-p-Wert[d] = 0,0207							
Vereinigte Staaten	42	28 (66,67)	46	27 (58,70)	1,14 [0,82; 1,57] p = 0,440	1,49 [0,60; 3,74] p = 0,392	0,08 [-0,12; 0,28] p = 0,438
Europa	16	13 (81,25)	15	4 (26,67)	3,05 [1,27; 7,28] p = 0,012	12,56 [2,22; 71,04] p = 0,004	0,55 [0,25; 0,84] p < 0,001

In der Studie NEU_CH_7911 ist BSC in Form von Placebo instrumentalisiert.

Alle Daten beziehen sich auf Analysen in der FAS-Population.

a: Basierend auf dem Chi-Quadrat-Test.

b: Ermittlung anhand eines logistischen Regressionsmodells. Das Modell schloss Faktoren für die Behandlung und den Baseline-Wert ein.

c: Basierend auf dem Student's t-Test.

d: Der Interaktions-p-Wert wurde anhand eines logistischen Regressionsmodells ermittelt. Das Modell schloss Faktoren für die Behandlung, das Subgruppenmerkmal und deren Interaktion sowie den Baseline-Wert ein.

BSC: Best-Supportive-Care; FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten im FAS; N*: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Subgruppe; n: Anzahl der Responder in der jeweiligen Subgruppe (nur Analysen mit mindestens n = 10 Fällen (total) in beiden Studienarmen wurden durchgeführt); OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Quelle: InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH 2018 (Tabelle: 14.5.6.1)

Für den Endpunkt Schlaflatenz wird ein Beleg für eine Interaktion (p = 0,021) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Geografische Region" festgestellt. Hinsichtlich dieses Merkmals ist der Effekt zu Woche 15 sowohl für Patienten aus den Vereinigten Staaten, als auch aus Europa gleichgerichtet. Unabhängig von der geografischen Region profitieren die Patienten von einer Behandlung mit Slenyto®. In Europa ist dieser Unterschied signifikant (siehe Tabelle 4-74).

4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalyse für den Endpunkt CSDI

Tabelle 4-75: Subgruppenanalyse für die mittlere Veränderung des CSDI ab der Baseline-Untersuchung nach 13 Wochen Doppelblindphase (MMRM) - RCT

	Slenyto® (N = 58)					**BSC (N = 61)**					**Slenyto® vs. BSC (N = 119)**	
Endpunkt Subskala	**Baseline (Woche 2)**		**Visite 4 (Woche 15)**		**Veränderung zu Baseline**	**Baseline (Woche 2)**		**Visite 4 (Woche 15)**		**Veränderung zu Baseline**	**Veränderung zu Baseline**	
	N*	**MW (SD)[a]**	**N***	**MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[b]**	**N***	**MW (SD)[a]**	**N***	**MW (SD)[b]**	**LS-Mean (SE)[c]**	**LS-Mean Differenz zu Baseline [95 %-KI] p-Wert[c]**	**SMD [95 %-KI] (Hedges'g) p-Wert[d]**
CSDI												
ADHS, Interaktions-p-Wert[e] = 0,0494												
Ja	16	6,88 (2,78)	15	5,27 (2,94)	-2,27 (0,68)	19	7,89 (2,38)	17	6,06 (2,79)	-1,72 (0,63)	-0,55 [-2,40; 1,30] p = 0,555	-0,19 [-1,22; 0,83] p = 0,774
Nein	42	8,02 (2,18)	40	5,43 (2,91)	-2,51 (0,42)	41	8,39 (2,64)	32	6,31 (2,43)	-1,44 (0,46)	-1,07 [-2,30; 0,17] p = 0,089	-0,39 [-1,03; 0,25] p = 0,966
Vorherige antiepileptische Behandlung, Interaktions-p-Wert[e] = 0,0376												
Ja	5	6,60 (2,19)	4	5,00 (3,16)	-2,48 (1,31)	3	8,67 (3,06)	2	4,00 (5,66)	-4,60 (1,78)	2,12 [-2,28; 6,52] p = 0,342	0,54 [-3,32; 4,40] p = 0,432
Nein	53	7,81 (2,40)	51	5,41 (2,90)	-2,44 (0,36)	57	8,21 (2,55)	47	6,32 (2,41)	-1,38 (0,38)	-1,06 [-2,10; -0,01] p = 0,047	-0,39 [-0,93; 0,14] p = 0,985
Vorherige ADHS-Behandlung, Interaktions-p-Wert[e] = 0,0208												
Ja	8	6,50 (2,93)	7	3,43 (2,15)	-4,00 (0,96)	5	7,40 (1,82)	4	3,75 (3,10)	-3,68 (1,25)	-0,32 [-3,44; 2,80] p = 0,838	-0,13 [-1,76; 1,51] p = 0,653

	Slenyto® (N = 58)					BSC (N = 61)					Slenyto® vs. BSC (N = 119)	
Endpunkt Subskala	Baseline (Woche 2)		Visite 4 (Woche 15)		Veränderung zu Baseline	Baseline (Woche 2)		Visite 4 (Woche 15)		Veränderung zu Baseline	Veränderung zu Baseline	
	N*	MW (SD)[a]	N*	MW (SD)[a]	LS-Mean (SE)[b]	N*	MW (SD)[a]	N*	MW (SD)[b]	LS-Mean (SE)[c]	LS-Mean Differenz zu Baseline [95 %-KI] p-Wert[c]	SMD [95 %-KI] (Hedges'g) p-Wert[d]
Nein	50	7,90 (2,27)	48	5,67 (2,89)	-2,23 (0,37)	55	8,31 (2,60)	45	6,44 (2,40)	-1,32 (0,38)	-0,91 [-1,95; 0,14] p = 0,089	-0,34 [-0,89; 0,21] p = 0,973

In der Studie NEU_CH_7911 ist BSC in Form von Placebo instrumentalisiert.

Alle Daten beziehen sich auf Analysen in der FAS-Population.

a: Deskriptive Analyse basierend auf beobachteten Fällen (N*).

b: Die Analysen basieren auf MMRM (fehlende Werte werden nicht imputiert, sondern alle Patienten werden in die Analyse einbezogen).

c: Basierend auf der Nullhypothese LS-MD = 0 (zweiseitig, α = 0,05); basierend auf MMRM.

d: Basierend auf der Nullhypothese SMD = 0,2 (zweiseitig, α = 0,05) basierend auf MMRM.

e: Basierend auf MMRM. Das Modell schließt die Faktoren für die Behandlung, das Subgruppenmerkmal und deren Interaktion sowie den Baseline-Wert ein.

ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung-Komorbidität; BSC: Best-Supportive-Care; CSDI: Composite Sleep Disturbance Index; FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; LS-Mean: Least Square-Mean; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: Mixed-effects Model for Repeated-Measures (Mixed-Models für wiederholte Messungen); MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten im FAS; N*: Anzahl der Patienten zu diesem Zeitpunkt/ Visite (beobachtete Fälle) SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler); SMD: Standardized Mean Difference (standardisierte Mittelwertdifferenz)

Quelle: InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH 2018 (Tabelle: 14.8.1.5)

Für den Endpunkt CSDI wird ein Beleg für eine Interaktion bzgl. der Subgruppenmerkmale „ADHS" (p = 0,049), „vorherige antiepileptische Behandlung" (p = 0,038), und „vorherige ADHS-Behandlung" (p = 0,021), festgestellt. Hinsichtlich dieser Merkmale sind die Effekte zu Woche 15 gleichgerichtet. Sowohl Patienten mit als auch ohne antiepileptische Behandlung profitieren von einer Behandlung mit Slenyto®. Des Weiteren ist ein positiver Effekt von Slenyto® erkennbar, unabhängig davon, ob die Patienten eine ADHS-Komorbidität aufweisen. Insgesamt profitieren die Kinder mit ADHS-Behandlung mehr, jedoch überwiegt der numerische Vorteil für Slenyto® im Vergleich zu BSC in beiden Subgruppen (siehe Tabelle 4-75).

4.3.1.3.2.5 Subgruppenanalyse für den Endpunkt CGAS

Tabelle 4-76: Subgruppenanalyse der Responderanalyse für den Anteil der Patienten mit Überschreitung des Schwellenwertes von ≥ 71 Punkten des CGAS nach 13 Wochen Doppelblindphase (mit der Imputationsmethode: Darstellung der Missings als Non-Responder) - RCT

Endpunkt	**Slenyto® (N = 58)**		**BSC (N = 61)**		**Slenyto® vs. BSC (N = 119)**		
	N*	**n (%)**	**N***	**n (%)**	**RR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**OR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[c]**
CGAS (Überschreitung des Schwellenwertes von ≥ 71 Punkten)							
Geografische Region, Interaktions-p-Wert[d] = 0,0340							
Vereinigte Staaten	42	6 (14,29)	46	7 (15,22)	0,94 [0,34; 2,57] p = 0,902	1,41 [0,29; 6,82] p = 0,672	-0,01 [-0,16; 0,14] p = 0,902
Europa	16	3 (18,75)	15	0 (0,00)	n.b.	n.b.	n.b.
ADHS, Interaktions-p-Wert[d] = 0,0355							
Ja	16	3 (18,75)	19	5 (26,32)	n.b.	n.b.	n.b.
Nein	42	6 (14,29)	42	2 (4,76)	n.b.	n.b.	n.b.
Vorherige Behandlung mit Antidepressiva, Interaktions-p-Wert[d] = 0,0148							
Ja	7	0 (0,00)	3	1 (33,33)	n.b.	n.b.	n.b.
Nein	51	9 (17,65)	58	6 (10,34)	1,71 [0,65; 4,46] p = 0,277	4,61 [0,83; 25,54] p = 0,080	0,07 [-0,06; 0,20] p = 0,274

In der Studie NEU_CH_7911 ist BSC in Form von Placebo instrumentalisiert.

Alle Daten beziehen sich auf Analysen in der FAS-Population.

a: Basierend auf dem Chi-Quadrat-Test.

b: Ermittlung anhand eines logistischen Regressionsmodells. Das Modell schloss Faktoren für die Behandlung und den Baseline-Wert ein.

Endpunkt	**Slenyto® (N = 58)**		**BSC (N = 61)**		**Slenyto® vs. BSC (N = 119)**		
	N*	**n (%)**	**N***	**n (%)**	**RR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**OR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[c]**
c: Basierend auf dem Student's t-Test. d: Der Interaktions-p-Wert wurde anhand eines logistischen Regressionsmodells ermittelt. Das Modell schloss Faktoren für die Behandlung, das Subgruppenmerkmal und deren Interaktion sowie den Baseline-Wert ein. BSC: Best-Supportive-Care; CGAS: Children's Global Assessment Scale; FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten im FAS; N*: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Subgruppe; n: Anzahl der Responder in der jeweiligen Subgruppe (nur Analysen mit mindestens n = 10 Fällen (total) in beiden Studienarmen wurden durchgeführt); n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH 2018 (Tabelle: 14.6.5.1)							

Für den Endpunkt CGAS wurde ein Beleg für eine Interaktion bzgl. der Subgruppenmerkmale „Geografische Region" (p = 0,034), „ADHS" (p = 0,036) sowie „vorherige Behandlung mit Antidepressiva" (p = 0,015) festgestellt. Bezüglich der Subgruppe „Geografische Region" lässt sich für Patienten der Gruppe Vereinigte Staaten kein Effekt erkennen. Für die Patienten aus Europa konnte aufgrund einer sehr geringen Responderanzahl aus beiden Studienarmen kein Effekt berechnet werden. Für die Subgruppe „ADHS" wurde aufgrund einer zu geringen Anzahl der Responder (n < 10) kein Effektschätzer berechnet. Für die Patienten, die nicht mit Antidepressiva vorbehandelt wurden, ergab sich eine numerische Verbesserung zugunsten von Slenyto®. Da nur ein Patient aus der BSC-Gruppe mit einer vorherigen Behandlung mit Antidepressiva eine Verbesserung zeigte, konnte kein Effektschätzer berechnet werden (siehe Tabelle 4-76).

4.3.1.3.2.6 Subgruppenanalyse für den Endpunkt SDQ

Tabelle 4-77: Subgruppenanalyse der Responderanalyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 0,5 Standardabweichungen des jeweiligen Baseline-Wertes des SDQ nach 13 Wochen Doppelblindphase (mit der Imputationsmethode: Darstellung der Missings als Non-Responder) - RCT

Endpunkt	**Slenyto® (N = 58)**		**BSC (N = 61)**		**Slenyto® vs. BSC (N = 119)**		
	N*	**n (%)**	**N***	**n (%)**	**RR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**OR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[c]**
SDQ – Gesamtproblemwert							
Vorherige Behandlung mit Clonidin, Interaktions-p-Wert[d] = 0,0271							
Ja	5	0	2	1 (50,00)	n.b.	n.b.	n.b.
Nein	53	24 (45,28)	59	15 (25,42)	1,78 [1,05; 3,02] p = 0,032	2,87 [1,23; 6,67] p = 0,014	0,20 [0,02; 0,37] p = 0,025
SDQ – Impact-Skala							
Vorherige Behandlung mit Clonidin, Interaktions-p-Wert[d] = 0,0454							
Ja	5	0	2	1 (50,00)	n.b.	n.b.	n.b.
Nein	53	18 (33,96)	59	13 (22,03)	1,54 [0,84; 2,83] p = 0,164	1,86 [0,79; 4,39] p = 0,154	0,12 [-0,05; 0,28] p = 0,158
SDQ – Externalizing Score							
Geschlecht, Interaktions-p-Wert[d] = 0,0153							
Männlich	44	25 (56,82)	44	10 (22,73)	2,50 [1,37; 4,57] p = 0,003	4,85 [1,90; 12,38] p = 0,001	0,34 [0,15; 0,53] p = 0,001
Weiblich	14	6 (42,86)	17	9 (52,94)	0,81 [0,38; 1,72] p = 0,582	0,58 [0,14; 2,49] p = 0,465	-0,10 [-0,45; 0,25] p = 0,574

Endpunkt	**Slenyto® (N = 58)**		**BSC (N = 61)**		**Slenyto® vs. BSC (N = 119)**		
	N*	**n (%)**	**N***	**n (%)**	**RR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**OR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[c]**
Vorherige Behandlung mit Antidepressiva, Interaktions-p-Wert[d] = 0,0246							
Ja	7	4 (57,14)	3	3 (100,00)	n.b.	n.b.	n.b.
Nein	51	27 (52,94)	58	16 (27,59)	1,92 [1,17; 3,13] p = 0,009	3,11 [1,38; 7,00] p = 0,006	0,25 [0,07; 0,43] p = 0,006
SDQ – Subskala Emotionale Symptome							
Geschlecht, Interaktions-p-Wert[d] = 0,0455							
Männlich	44	12 (27,27)	44	6 (13,64)	2,00 [0,82; 4,85] p = 0,125	2,94 [0,91; 9,51] p = 0,072	0,14 [-0,03; 0,30] p = 0,108
Weiblich	14	3 (21,43)	17	6 (35,29)	n.b.	n.b.	n.b.
SDQ – Subskala Verhaltensprobleme							
Geschlecht, Interaktions-p-Wert[d] = 0,0452							
Männlich	44	24 (54,55)	44	17 (38,64)	1,41 [0,89; 2,24] p = 0,142	2,39 [0,96; 5,93] p = 0,061	0,16 [-0,05; 0,36] p = 0,130
Weiblich	14	7 (50,00)	17	12 (70,59)	0,71 [0,39; 1,30] p = 0,266	0,35 [0,07; 1,64] p = 0,181	-0,21 [-0,55; 0,13] p = 0,235
Autismustyp, Interaktions-p-Wert[d] = 0,0425							
ASS	56	29 (51,79)	59	29 (49,15)	1,05 [0,73; 1,51] p = 0,778	1,29 [0,60; 2,79] p = 0,516	0,03 [-0,16; 0,21] p = 0,778
SMS	2	2 (100,00)	2	0	n.b.	n.b.	n.b.

Endpunkt	**Slenyto® (N = 58)**		**BSC (N = 61)**		**Slenyto® vs. BSC (N = 119)**		
	N*	**n (%)**	**N***	**n (%)**	**RR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**OR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[c]**
SDQ – Subskala Hyperaktivität / Unaufmerksamkeit							
Vorherige Behandlung mit Clonidin, Interaktions-p-Wert[d] = 0,0010							
Ja	5	1 (20,00)	2	2 (100,00)	n.b.	n.b.	n.b.
Nein	53	32 (60,38)	59	9 (15,25)	3,96 [2,09; 7,50] p ≤ 0,001	9,16 [3,64; 23,01] p ≤ 0,001	0,45 [0,29; 0,61] p ≤ 0,001
SDQ – Subskala Beziehungsprobleme mit Gleichaltrigen							
Vorherige Behandlung mit Antidepressiva, Interaktions-p-Wert[d] = 0,0103							
Ja	7	0	3	2 (66,67)	n.b.	n.b.	n.b.
Nein	51	10 (19,61)	58	7 (12,07)	1,62 [0,67; 3,95] p = 0,285	1,93 [0,66; 5,68] p = 0,230	0,08 [-0,06; 0,21] p = 0,283
Vorherige Behandlung mit Clonidin, Interaktions-p-Wert[d] = 0,0477							
Ja	5	0	2	1 (50,00)	n.b.	n.b.	n.b.
Nein	53	10 (18,87)	59	8 (13,56)	1,39 [0,59; 3,26] p = 0,448	1,69 [0,59; 4,82] p = 0,326	0,05 [-0,08; 0,19] p = 0,447
SDQ – Subskala Prosoziales Verhalten							
Epilepsie, Interaktions-p-Wert[d] = 0,0466							
Ja	10	3 (30,00)	6	0	n.b.	n.b.	n.b.
Nein	48	9 (18,75)	55	12 (21,82)	0,86 [0,40; 1,86] p = 0,701	0,83 [0,31; 2,20] p = 0,707	-0,03 [-0,19; 0,12] p = 0,699

Endpunkt	**Slenyto® (N = 58)**		**BSC (N = 61)**		**Slenyto® vs. BSC (N = 119)**		
	N*	**n (%)**	**N***	**n (%)**	**RR [95 %-KI] p-Wert[a]**	**OR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[c]**
In der Studie NEU_CH_7911 ist BSC in Form von Placebo instrumentalisiert. Alle Daten beziehen sich auf Analysen in der FAS-Population. a: Basierend auf dem Chi-Quadrat-Test. b: Ermittlung anhand eines logistischen Regressionsmodells. Das Modell schloss Faktoren für die Behandlung und den Baseline-Wert ein. c: Basierend auf dem Student's t-Test. d: Der Interaktions-p-Wert wurde anhand eines logistischen Regressionsmodells ermittelt. Das Modell schloss Faktoren für die Behandlung, das Subgruppenmerkmal und deren Interaktion sowie den Baseline-Wert ein. ASS: Autismus-Spektrum-Störungen; BSC: Best-Supportive-Care; FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten im FAS; N*: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Subgruppe; n: Anzahl der Responder in der jeweiligen Subgruppe (nur Analysen mit mindestens n = 10 Fällen (total) in beiden Studienarmen wurden durchgeführt); n,b,: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SDQ: Strengths and Difficulties Questionnaire; SMS: Smith-Magenis-Syndrom Quelle: InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH 2018 (Tabellen: 14.7.6.1 - 14.7.6.8)						

Für den Endpunkt SDQ wird ein Beleg für eine Interaktion bzgl. des Subgruppenmerkmals „vorherige Behandlung mit Clonidin“ für den „Gesamtproblemwert“ (p = 0,027), die „Impact-Skala“ (p = 0,045), die Subskala „Hyperaktivität / Unaufmerksamkeit“ (p = 0,001) und die Subskala „Beziehungsprobleme mit Gleichaltrigen“ (p = 0,048) festgestellt. Für die Patienten, die nicht mit Clonidin vorbehandelt wurden, ergibt sich eine statistische Verbesserung zugunsten von Slenyto® für den „Gesamtproblemwert“ und die Subskala „Hyperaktivität / Unaufmerksamkeit“. Das Fehlen einer statistischen Signifikanz für die „Impact-Skala“ und die Subskala „Beziehungsprobleme mit Gleichaltrigen“ kann nicht als Beleg für das Fehlen eines Behandlungseffektes interpretiert werden. Patienten, die mit Clonidin vorbehandelt wurden, traten nur in sehr geringer Anzahl auf (n < 10) und somit konnte kein Effekt berechnet werden.

Ein Beleg für eine Interaktion ergibt sich bzgl. des Subgruppenmerkmals „Geschlecht“ für den „Externalizing Score“ (p = 0,015), die Subskala „Emotionale Symptome“ (p = 0,046) sowie für die Subskala „Verhaltensprobleme“ (p = 0,045). Für den „Externalizing Score“ und die Subskala „Verhaltensprobleme“ sind die Effekte nicht gleichgerichtet. Männliche Patienten zeigen hinsichtlich des „Externalizing Scores“ eine statistisch signifikante Verbesserung während bei weiblichen Patienten kein statistisch signifikanter Effekt erkennbar ist. Aufgrund unterschiedlicher Gruppengrößen kann an dieser Stelle kein signifikanter Unterschied des Behandlungseffektes zwischen Jungen und Mädchen interpretiert werden. Hinsichtlich der Subskala „Verhaltensprobleme“ ergeben sich keine signifikanten Effekte, sowohl für männliche als auch weibliche Patienten. Für männliche Patienten zeigt sich bei der Subskala „Emotionale Symptome“ ein numerischer Vorteil von Slenyto®. Weibliche Patienten mit einer Response traten nur in sehr geringer Anzahl auf und somit kann kein Effekt berechnet werden.

Des Weiteren wurde für das Subgruppenmerkmal „vorherige Behandlung mit Antidepressiva“ für den „Externalizing Score“ (p = 0,025) sowie für die Subskala „Beziehungsprobleme mit Gleichaltrigen“ (p = 0,010) ein Beleg für eine Interaktion festgestellt. Für die Patienten, die nicht mit Antidepressiva vorbehandelt wurden, ergibt sich eine statistisch signifikante Verbesserung zugunsten von Slenyto® für den „Externalizing Score“. Ein numerischer Effekt ist bei der Subskala „Beziehungsprobleme mit Gleichaltrigen“ erkennbar. Da nur eine geringe Anzahl von Patienten (n < 10) mit einer vorherigen Behandlung mit Antidepressiva eine Verbesserung zeigt, kann kein Effektschätzer berechnet werden.

Ein Beleg für eine Interaktion ergibt sich bzgl. des Subgruppenmerkmals „Autismustyp“ für die Subskala „Verhaltensprobleme“ (p = 0,043). Kinder mit Autismus-Spektrum-Störung unter Slenyto® zeigen eine statistisch signifikante Verbesserung gegenüber den Kindern unter BSC. Da nur vier Kinder mit Smith-Magenis-Syndrom in die Studie eingeschlossen wurden, kann für diese Subgruppe kein Effektschätzer berechnet werden.

Für das Subgruppenmerkmal „Epilepsie“ ergibt sich ein Beleg für eine Interaktion für die Subskala „Prosoziales Verhalten“ (p = 0,047). Für Kinder ohne Epilepsie zeigt sich ein numerischer Vorteil von Slenyto®. Für Kinder mit Epilepsie wird aufgrund einer sehr geringen Patientenanzahl (n < 10) in beiden Studienarmen kein Effekt berechnet.

4.3.1.3.2.7 Subgruppenanalyse für den Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit

Bei der Subgruppenanalyse wird kein Beleg für eine Interaktion (Interaktions-p-Wert > 0,05) für den Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit festgestellt. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen werden aufgrund dessen im Dossier nicht dargestellt.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Morbidität

TST

Insgesamt kam es in der Studie NEU_CH_7911 bei den Patienten unter Slenyto® zu einer signifikanten Verbesserung hinsichtlich der TST im Vergleich zu den Patienten unter BSC. Durch die Hauptanalyse (Responderanalyse für den Anteil der Patienten mit einem Anstieg der TST um ≥ 45 Minuten nach 13 Wochen Doppelblindphase) kann ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich der Verlängerung der TST und somit der positive Therapieeffekt von Slenyto® nachgewiesen werden (RR = 2,31; 95 %-KI [1,20; 4,46]; p = 0,012).

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse mit einem konservativeren Responsekriterium (für den Anteil der Patienten mit einem Anstieg der TST um ≥ 60 Minuten nach 13 Wochen Doppelblindphase) sind konsistent mit den Ergebnissen der Hauptanalyse und zeigen deren Robustheit (RR = 2,63; 95 %-KI [1,26; 5,49]; p = 0,010).

Durch die unterstützenden Analysen (mittlere Veränderung der TST ab der Baseline-Untersuchung in der Doppelblindphase und der Open-Label-Phase), lässt sich ein stabiler Therapieeffekt von Slenyto® bestätigen.

Bei den Subgruppenanalysen liegen keine Belege für Interaktionen vor.

Schlaflatenz

Insgesamt kam es in der Studie NEU_CH_7911 bei den Patienten unter Slenyto® zu einer signifikanten Verbesserung hinsichtlich der Schlaflatenz im Vergleich zu den Patienten unter BSC. Durch die Hauptanalyse (Responderanalyse für den Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Schlaflatenz um ≥ 15 Minuten nach 13 Wochen Doppelblindphase) kann ein

signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich der Reduktion der Schlaflatenz bestätigt werden (RR = 1,95; 95 %-KI [1,29; 2,93]; p = 0,001).

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse mit einem konservativeren Responsekriterium (für den Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Schlaflatenz um ≥ 30 Minuten nach 13 Wochen Doppelblindphase) sind konsistent mit den Ergebnissen der Hauptanalyse und zeigen deren Robustheit (RR = 1,94; 95 %-KI [1,10; 3,44]; p = 0,023).

Durch die unterstützenden Analysen (mittlere Veränderung der Schlaflatenz ab der Baseline-Untersuchung in der Doppelblindphase und der Open-Label-Phase), lässt sich ein stabiler Therapieeffekt von Slenyto® bestätigen.

Bei den Subgruppenanalysen liegen bezüglich einzelner Endpunkte Interaktionen vor, die jedoch stets gleichgerichtet sind.

CSDI

In der Studie NEU_CH_7911 zeigten die Patienten der Behandlungsgruppe mit Slenyto® zu Visite 4 (Woche 15) eine größere Reduktion des CSDI als die Patienten in der BSC-Gruppe. Durch die Hauptanalyse (mittlere Veränderung des CSDI ab der Baseline-Untersuchung in der Doppelblindphase anhand eines MMRM) kann eine numerische Verbesserung der Patienten unter Slenyto® im Vergleich zu den Patienten der BSC-Gruppe gezeigt werden (SMD = -0,34; 95 %-KI [-0,87; 0,20]; p = 0,976).

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse anhand ANCOVA mit der Imputationsmethode MI sind konsistent mit den Ergebnissen der Hauptanalyse (SMD = -0,28; 95 %-KI [-0,82; 0,25]; p = 0,963).

Durch die unterstützende Analyse, in der die mittlere Veränderung ab der Baseline-Untersuchung in der Open-Label-Phase deskriptiv dargestellt wird, kann der Vorteil von Slenyto® weiterhin nachgewiesen werden. Nach zwei Jahren kontinuierlicher Einnahme von Slenyto® zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung der Schlafqualität im Vergleich zur Baseline-Untersuchung.

Bei den Subgruppenanalysen liegen bezüglich einzelner Endpunkte Interaktionen vor, die jedoch stets gleichgerichtet sind.

CGAS

In der Studie NEU_CH_7911 ergibt die Hauptanalyse für den Endpunkt CGAS (Responderanalyse für den Anteil der Patienten mit Überschreitung des Schwellenwertes von ≥ 71 Punkten nach 13 Wochen Doppelblindphase) eine numerische Verbesserung unter Slenyto® im Vergleich zu den Patienten der BSC-Gruppe (RR = 1,68; 95 %-KI [0,58; 4,85]; p = 0,335).

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse mit den beobachteten Fällen ohne Imputation sind konsistent mit den Ergebnissen der Hauptanalyse (RR = 1,40; 95 %-KI [0,49; 3,98]; p = 0,532).

Durch die unterstützenden Analysen (mittlere Veränderung der CGAS ab der Baseline-Untersuchung) kann der numerische Vorteil von Slenyto® in der Doppelblindphase nachgewiesen werden. In der Open-Label-Phase zeigte sich eine langfristige, statistisch signifikante Verbesserung der CGAS im Vergleich zur Baseline-Untersuchung.

Bei den Subgruppenanalysen liegen bezüglich einzelner Endpunkte Interaktionen vor, die jedoch stets gleichgerichtet sind.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

SDQ

Der positive Therapieeffekt von Slenyto® vs. BSC wird weiterhin durch die signifikante Verbesserung hinsichtlich des Endpunktes SDQ belegt. Die Hauptanalyse (Responderanalysen für den Anteil der Patienten mit der Verbesserung des Schwellenwertes von ≥ 0,5 Standardabweichungen des jeweiligen Baseline-Wertes nach 13 Wochen Doppelblindphase) ergibt einen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich der Verbesserung des SDQ in den Skalen „Gesamtproblemwert“ (RR = 2,55; 95 %-KI [1,14; 5,70]; p = 0,022), „Externalizing Score“ (RR = 3,33; 95 %-KI [1,43; 7,75]; p = 0,005), „Emotionale Symptome“ (RR = 2,45; 95 %-KI [1,01; 5,95]; p = 0,047) und „Hyperaktivität / Unaufmerksamkeit“ (RR = 4,63; 95 %-KI [1,88; 11,4]; p = 0,001). Die weiteren Skalen „Impact-Skala“ (RR = 1,47; 95 %-KI [0,71; 3,05]; p = 0,297), Verhaltensprobleme (RR = 1,78; 95 %-KI [0,99; 3,19]; p = 0,053), „Beziehungsprobleme mit Gleichaltrigen“ (RR = 1,31; 95 %-KI [0,37; 4,66]; p = 0,672) oder „Prosoziales Verhalten“ (RR = 1,05; 95 %-KI [0,45; 2,46]; p = 0,908) zeigen insgesamt alle einen numerischen Vorteil für Slenyto®.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse mit den beobachteten Fällen ohne Imputation sind konsistent mit den Ergebnissen der Hauptanalyse für die Skalen „Externalizing Score“ (RR = 2,81; 95 %-KI [1,23; 6,46]; p = 0,015) sowie die Subskala „Hyperaktivität / Unaufmerksamkeit“ (RR = 3,91; 95 %-KI [1,61; 9,52]; p = 0,003) und zeigen deren Robustheit. Die Skalen „Gesamtproblemwert“ und „Emotionale Symptome“ zeigen weiterhin einen numerischen Vorteil für Slenyto®.

Durch die unterstützenden Analysen (mittlere Veränderung des SDQ ab der Baseline-Untersuchung in der Doppelblindphase und der Open-Label-Phase) lässt sich ein stabiler Therapieeffekt von Slenyto® bestätigen.

Bei den Subgruppenanalysen liegen vereinzelte Interaktionen vor, die nicht gleichgerichtet waren. Da die entsprechenden Subgruppen eine geringe Anzahl an Patienten aufwiesen, wird dies als Zufallsbefund gewertet und hat keinen Einfluss auf die für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Ergebnisse der Hauptanalysen.

Sicherheit und Verträglichkeit

Slenyto® und BSC zeigten in der Studie NEU_CH_7911 ein vergleichbares Sicherheitsprofil.

Bei den Inzidenzraten für UE, SUE und UE, die zum Therapieabbruch führten, bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Slenyto® und BSC. Es traten keine UE, die zum Tod führten, auf.

Hinsichtlich der UE von besonderem Interesse nach PT werden die Ereignisse berichtet, die mindestens einmal in einer der Behandlungsgruppen auftraten. Für den PT Somnolenz ergab sich ein signifikanter Nachteil für Slenyto® (RR = 2,17; 95 %-KI [1,06; 4,45]; p = 0,035). Da es sich bei Slenyto® um ein Arzneimittel zur Behandlung von Schlafstörungen handelt, ist dies jedoch entsprechend der therapeutischen Wirkung ein zu erwartendes UE. Für alle anderen UE von besonderem Interesse konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Slenyto® und BSC festgestellt werden.

Bei den Time-to-Event-Analysen zur Sicherheit und Verträglichkeit sind keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Slenyto® und BSC zu beobachten.

Bei den Subgruppenanalysen liegt kein Beleg für Interaktionen vor.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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 4-78: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

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

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

Tabelle 4-79: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-80: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-81: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-82: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 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.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-83: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-84: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-85: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-86: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

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

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Slenyto® ist laut Fachinformation zur Behandlung von Schlafstörungen bei Kindern und Jugendlichen von zwei bis 18 Jahren mit Autismus-Spektrum-Störung und / oder Smith-Magenis-Syndrom, wenn Schlafhygienemaßnahmen unzureichend waren, zugelassen (RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited 2018).

Zur Ableitung des Zusatznutzens von Slenyto® wird eine doppelblinde, multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase III-Studie (Evidenzstufe Ib) herangezogen (Studie NEU_CH_7911).

In die Studie NEU_CH_7911 wurden Kinder und Jugendliche von zwei bis 17,5 Jahren mit Autismus-Spektrum-Störung und / oder Smith-Magenis-Syndrom, bei denen mindestens

drei Monate lang Schlafstörungen bestanden und die unzureichend auf Schlafhygienemaßnahmen angesprochen hatten, eingeschlossen.

Die Studiendauer betrug insgesamt 108 Wochen, inklusive einer 13 Wochen andauernden Doppelblindphase für den Vergleich von Slenyto® zu BSC. Diese Dauer wurde im G-BA-Beratungsgespräch für eine randomisierte kontrollierte Studie bei den Kindern im AWG als angemessen bewertet (G-BA 2018a). Während der Doppelblindphase wurde in der Behandlungsgruppe Slenyto® in Form von kindgerechten 1 mg Mini-Retardtabletten in der Dosierung von 2 mg oder 5 mg entsprechend der Fachinformation verabreicht. In der Studie wurden validierte patientenrelevante Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit erhoben, die für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden (Neurim Pharmaceuticals Ltd. 2018).

Das sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene als niedrig bewertete Verzerrungspotenzial belegt die hohe Studienqualität sowie die Validität der Studie und der erhobenen Endpunkte. Die Ergebnissicherheit der Studie NEU_CH_7911 ist somit hoch und für eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Slenyto® geeignet.

Daher wird die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen von Slenyto® auf Basis der Studie NEU_CH_7911 als **Hinweis** bewertet.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

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

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

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

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*

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

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

Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Slenyto® im Vergleich zu BSC, wird für die Population von Kindern und Jugendlichen im Alter von zwei bis 18 Jahren mit Schlafstörungen bei Autismus-Spektrum-Störung und / oder Smith-Magenis-Syndrom und bei unzureichendem Ansprechen auf Schlafhygienemaßnahmen, bewertet.

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Slenyto® wurde als ZVT BSC festgelegt. BSC ist definiert als eine Therapie, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und zur Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Verhaltenstherapien (Schlafhygienemaßnahmen) wurden bereits durchgeführt, zeigten jedoch keine ausreichende Wirkung. Das unzureichende Ansprechen spiegelt sich im AWG von Slenyto® und folglich in der ZVT wider. In der Studie NEU_CH_7911 ist BSC in Form von Placebo instrumentalisiert.

Das Ausmaß des Zusatznutzens wird gemäß den in der AM-NutzenV festgelegten Kategorien bestimmt. Dabei wird zunächst für jeden Endpunkt das Ausmaß des Zusatznutzens anhand der Kriterien der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrads des entsprechenden Ereignisses hergeleitet (BMG 2017). Anhand der vom IQWiG in den Allgemeinen Methoden 5.0 definierten Schwellenwerten wird zusätzlich die Aussagesicherheit und das Ausmaß des Zusatznutzens abgeleitet (IQWiG 2017).

Abschließend erfolgt die Zusammenfassung der Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Slenyto® im Vergleich zu BSC.

Beschreibung des Zusatznutzens von Slenyto® einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß anhand der Studie NEU_CH_7911

Der Zusatznutzen von Slenyto® im Vergleich zu BSC wird auf Basis einer doppelblinden, multizentrischen, randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase III-Studie (Evidenzstufe Ib) (Studie NEU_CH_7911) bewertet.

Das Ausmaß des Zusatznutzens wird anhand der Ergebnisse der Responderanalysen sowie der mittleren Veränderung ab der Baseline-Untersuchung für die patientenrelevanten Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität nach 13 Wochen Doppelblindphase abgeleitet.

Morbidität

Slenyto® ist der ZVT BSC hinsichtlich der TST-Response und der Schlaflatenz-Response in der Kategorie Morbidität signifikant überlegen. Die TST und die Schlaflatenz sind patientenrelevante Endpunkte, welche die Schlafstörungen der Patienten qualitativ und

quantitativ beschreiben und in unmittelbarem Zusammenhang mit dem Gesundheitszustand der Kinder und Jugendlichen im AWG stehen.

Die Ergebnisse der Responderanalyse (mit der Imputationsmethode: Darstellung der Missings als Non-Responder) des Endpunkts TST zeigen nach 13 Wochen Doppelblindphase einen signifikanten Anstieg der TST für die Patienten unter Slenyto® im Vergleich zu den Patienten unter BSC. Dieser Unterschied ist signifikant, sowohl für den Anstieg der TST um ≥ 45 Minuten (RR = 2,31; 95 %-KI [1,20; 4,46]; p = 0,012) als auch für die Sensitivitätsanalyse mit einem Anstieg der TST um ≥ 60 Minuten (RR = 2,63; 95 %-KI [1,26; 5,49]; p = 0,010). Der positive Therapieeffekt von Slenyto® wird für den Endpunkt Schlaflatenz durch eine entsprechende Responderanalyse (ebenfalls mit der Imputationsmethode: Darstellung der Missings als Non-Responder) bestätigt. Die Patienten der beiden Behandlungsgruppen unterscheiden sich signifikant hinsichtlich der Reduktion (= Verbesserung) der Schlaflatenz um ≥ 15 Minuten (RR = 1,95; 95 %-KI [1,29; 2,93], p = 0,001). Die Sensitivitätsanalyse mit einem Schwellenwert von ≥ 30 Minuten bestätigt den Effekt (RR = 1,94; 95 %-KI [1,10; 3,44]; p = 0,023). Der positive Therapieeffekt von Slenyto® für die beiden patientenrelevanten Endpunkte TST und Schlaflatenz ist gemäß den IQWiG-Kriterien als beträchtlich einzustufen und wird durch die numerische Verbesserung der Ergebnisse der symptombezogenen Fragebögen CSDI und CGAS unterstützt (InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH 2018). Ferner zeigt die unterstützende deskriptive Darstellung des Therapieverlaufs in der Open-Label-Phase, dass eine kontinuierliche Einnahme von Slenyto® zu einer langfristigen, statistisch signifikanten Verbesserung des CSDI und der CGAS führt.

Eine Verlängerung der TST und der Schlaflatenz führt zu einer verbesserten Schlafqualität, die einen unmittelbaren Einfluss auf die Kernsymptome (z. B. soziale Schwierigkeiten oder Kommunikationsschwierigkeiten) von Patienten mit Autismus-Spektrum-Störungen und / oder Smith-Magenis-Syndrom hat. Das signifikant häufigere Erreichen einer Response und der damit einhergehenden nachhaltigen und gegenüber der ZVT bisher nicht erreichten relevanten Vermeidung von schwerwiegenden Symptomen und damit verbundenen Abschwächung von Folgekomplikationen wird als eine deutliche Verbesserung des therapierelevanten Zusatznutzens zugunsten von Slenyto® bewertet. Diese konsistenten und robusten Ergebnisse bestätigen im Hinblick auf die Endpunkt-Kategorie Morbidität insgesamt einen **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Slenyto® im Vergleich zu BSC.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der positive Therapieeffekt von Slenyto® vs. BSC wird durch die signifikante Verbesserung hinsichtlich des Endpunktes SDQ belegt. Durch den SDQ werden einzelne Komponenten des Verhaltens von Kindern und Jugendlichen bewertet, die das psychische und soziale Wohlbefinden und die Beeinträchtigungen in der Lebensqualität zum Ausdruck bringen.

Nach 13 Wochen Doppelblindphase zeigen die Ergebnisse der Responderanalysen (mit der Imputationsmethode: Darstellung der Missings als Non-Responder) des Endpunkts SDQ einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Die Patienten unter

Slenyto® erreichen im Vergleich zu den Patienten unter BSC eine signifikante Verbesserung von ≥ 0,5 Standardabweichungen des jeweiligen Baseline-Wertes hinsichtlich der Skalen „Gesamtproblemwert“ (RR = 2,55; 95 %-KI [1,14; 5,70]; p = 0,022), „Externalizing Score“ (RR = 3,33; 95 %-KI [1,43; 7,75]; p = 0,005), und der Subskalen „Emotionale Symptome“ (RR = 2,45; 95 %-KI [1,01; 5,95]; p = 0,047) und „Hyperaktivität / Unaufmerksamkeit“ (RR = 4,63; 95 %-KI [1,88; 11,4]; p = 0,001). Die Ergebnisse der Responderanalysen werden durch eine Sensitivitätsanalyse ohne Imputation (nur beobachtete Fälle) untermauert und sind deshalb als robust einzustufen (InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH 2018).

Insgesamt bestätigen die Ergebnisse zum SDQ eine nachhaltige und gegenüber der ZVT bisher nicht erreichte Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Gemäß den Kriterien des IQWiG zur Endpunkt-Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Slenyto® im Vergleich zu BSC.

Sicherheit und Verträglichkeit

In der Studie NEU_CH_7911 zeigte Slenyto® ein vergleichbares Sicherheitsprofil wie BSC.

Bei den Inzidenzraten für UEs, SUEs und UE, die zum Therapieabbruch führten, bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Slenyto® und BSC. Es traten keine UE, die zum Tod führten, auf. Hinsichtlich der UE von besonderem Interesse, ergibt sich für den PT Somnolenz ein geringer Nachteil für Slenyto® (RR = 2,17; 95 %-KI [1,06; 4,45]; p = 0,035). Da es sich bei Slenyto® um ein Arzneimittel zur Behandlung von Schlafstörungen handelt, ist dies jedoch entsprechend der Wirkung ein zu erwartendes UE. Für alle anderen UE von besonderem Interesse kann kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Slenyto® und BSC festgestellt werden. Somit wird der Zusatznutzen von Slenyto® im Vergleich zur ZVT BSC durch die Ergebnisse zu den Sicherheits-Endpunkten nicht geschmälert (InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH 2018).

Insgesamt zeigt sich **kein Hinweis für einen Schaden** bei der Einnahme von Slenyto® im Vergleich zu BSC im Hinblick auf das Auftreten von Nebenwirkungen.

Subgruppenanalysen

Eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes von Slenyto® kann für die Endpunkte der Kategorie Morbidität ausgeschlossen werden. Für die in den Subgruppenanalysen dargestellten demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika sowie die medizinische Vorgeschichte und aktuelle Diagnose der Patienten, liegen Interaktionen bezüglich einzelner Endpunkte vor, die jedoch stets gleichgerichtet sind (InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH 2018).

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen vereinzelte Interaktionen vor, die nicht gleichgerichtet sind. Da die entsprechenden Subgruppen nur eine geringe Anzahl an Patienten aufweisen, hat dies keinen Einfluss auf die herangezogenen Ergebnisse der Hauptanalysen und folglich auch keinen Einfluss für die Ableitung des Zusatznutzens (InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH 2018).

Insgesamt besteht somit der Zusatznutzen von Slenyto® ohne Einschränkung durch etwaige Effektmodifikatoren.

Zusammenfassung

Zusammengefasst zeigt Slenyto® im Vergleich zur ZVT BSC eine deutliche Überlegenheit bezüglich der Abschwächung schwerwiegender Symptome, einer relevanten Vermeidung von Folgekomplikationen und folglich eine für die Patientinnen und Patienten sowie Eltern bzw. betreuende Personen spürbare Linderung der Symptome der zugrundeliegenden Erkrankung.

Die Schlafstörungen bei den Patienten im AWG stellen eine erhebliche Beeinträchtigung für die betroffenen Kinder und Jugendlichen selbst dar und haben großen Einfluss auf deren – ohnehin durch die Grunderkrankung bereits eingeschränkte – psychosoziale und geistige Entwicklung. Die Ergebnisse der Studie NEU_CH_7911 zeigten sowohl hinsichtlich der durch die Kategorie Morbidität dargestellten Schlafstörungen (TST und Schlaflatenz) als auch hinsichtlich psychosozialer Symptome und der damit zusammenhängenden Lebensqualität (SDQ) eine signifikante Verbesserung unter Slenyto® im Vergleich zu BSC.

Es wird ein vergleichbares Sicherheitsprofil von Slenyto® und BSC und demzufolge kein Hinweis für einen Schaden festgestellt.

Insgesamt zeigen die konsistenten und robusten Ergebnisse in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit einen **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Slenyto® im Vergleich zu BSC.

Durch die nachfolgende Tabelle wird zusätzlich die Ableitung der Aussagesicherheit und des Ausmaßes des Zusatznutzens gemäß den im IQWiG-Methodenpapier (IQWiG Allgemeine Methoden 5.0) definierten Schwellenwerten dargestellt.

Tabelle 4-87: Zusammenfassung der Ergebnisse und des Zusatznutzens für die Studie NEU_CH_7911

Kategorie Endpunkte Zeitpunkt	**Studie**	**Effektschätzer (Slenyto® vs. BSC) [95 %-KI]; p-Wert**	**Aussagesicherheit / Ausmaß des Zusatznutzens**
Morbidität			
TST			
Anteil der Patienten mit einem Anstieg der TST um ≥ 45 Minuten			
Visite 4 (Woche 15)	NEU_CH_7911	RR = 2,31 [1,20; 4,46] p = 0,012	Hinweis / beträchtlich[a]
Schlaflatenz			
Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Schlaflatenz um ≥ 15 Minuten			
Visite 4 (Woche 15)	NEU_CH_7911	RR = 1,95 [1,29; 2,93] p = 0,001	Hinweis / beträchtlich[a]
CSDI			

Kategorie Endpunkte Zeitpunkt	**Studie**	**Effektschätzer (Slenyto® vs. BSC) [95 %-KI]; p-Wert**	**Aussagesicherheit / Ausmaß des Zusatznutzens**
Mittlere Veränderung des CSDI ab der Baseline-Untersuchung			
Visite 4 (Woche 15)	NEU_CH_7911	SMD = -0,34 [-0,87; 0,20] p = 0,976	Kein Beleg für einen Zusatznutzen
CGAS			
Anteil der Patienten mit Überschreitung des Schwellenwertes von ≥ 71 Punkten			
Visite 4 (Woche 15)	NEU_CH_7911	RR = 1,68 [0,58; 4,85] p = 0,335	Kein Beleg für einen Zusatznutzen[a]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
SDQ - Gesamtproblemwert			
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 0,5 Standardabweichungen des jeweiligen Baseline-Wertes			
Visite 4 (Woche 15)	NEU_CH_7911	RR = 2,55 [1,14; 5,70] p = 0,022	Hinweis / beträchtlich[a]
SDQ – Externalizing Score			
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 0,5 Standardabweichungen des jeweiligen Baseline-Wertes			
Visite 4 (Woche 15)	NEU_CH_7911	RR = 3,33 [1,43; 7,75] p = 0,005	Hinweis / erheblich[a]
SDQ – Subskala Emotionale Symptome			
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 0,5 Standardabweichungen des jeweiligen Baseline-Wertes			
Visite 4 (Woche 15)	NEU_CH_7911	RR = 2,45 [1,01; 5,95] p = 0,047	Hinweis / gering[a]
SDQ – Subskala Hyperaktivität / Unaufmerksamkeit			
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 0,5 Standardabweichungen des jeweiligen Baseline-Wertes			
Visite 4 (Woche 15)	NEU_CH_7911	RR = 4,63 [1,88; 11,4] p = 0,001	Hinweis / erheblich[a]
Sicherheit und Verträglichkeit			
Alle UE			
Ergebnisse der Inzidenzraten			
Visite 4 (Woche 15)	NEU_CH_7911	RR = 1,10 [0,95; 1,29] p = 0,203	Kein Hinweis für einen Schaden[b]
SUE			
Ergebnisse der Inzidenzraten			
Visite 4 (Woche 15)	NEU_CH_7911	n.b.	Nicht zutreffend
UE, die zum Therapieabbruch führten			

Kategorie Endpunkte Zeitpunkt	Studie	Effektschätzer (Slenyto® vs. BSC) [95 %-KI]; p-Wert	Aussagesicherheit / Ausmaß des Zusatznutzens
Ergebnisse der Inzidenzraten			
Visite 4 (Woche 15)	NEU_CH_7911	RR = 2,17 [0,20; 23,3] p = 0,523	Kein Hinweis für einen Schaden[b]
UE, die zum Tod führten			
Ergebnisse der Inzidenzraten			
Visite 4 (Woche 15)	NEU_CH_7911	n.b.	Nicht zutreffend
UE von besonderem Interesse			
Ergebnisse der Inzidenzraten			
Visite 4 (Woche 15)	NEU_CH_7911	n.s. bzw. n.b.	Kein Hinweis für einen Schaden[b] bzw. nicht zutreffend*

a: Feststellung des Ausmaßes des Zusatznutzens basierend auf den transformierten Schwellenwerten (Kehrwert) in der Zielgrößenkategorie schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität:
erheblich: 1,33 ≤ untere Grenze des 95 %-KI
beträchtlich: 1,11 ≤ untere Grenze des 95 %-KI <1,33
gering: untere Grenze des 95 %-KI < 1,11

b: Feststellung des Ausmaßes des Zusatznutzens basierend auf den Schwellenwerten in der Zielgrößenkategorie schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität:

gering: 0,9 ≤ obere Grenze des 95 %-KI

beträchtlich: 0,75 ≤ obere Grenze des 95 %-KI < 0,9

erheblich: obere Grenze des 95 %-KI < 0,75

* Für den PT „Somnolenz“ liegt ein signifikanter Effekt vor (RR = 2,17 [1,06; 4,45]; p = 0,035). Trotz Vorliegen eines Effekts, fällt das UE Somnolenz nicht unter die Zielgrößenkategorie schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen. Gemäß den in den IQWiG Methodenpapier definierten Schwellenwerten für nicht schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen ist kein Beleg für einen Schaden zu erkennen.

BSC: Best-Supportive-Care; CSDI: Composite Sleep Disturbance Index; CGAS: Children’s Global Assessment Scale; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; n.s.: nicht signifikant; PT: Preferred Term; RR: Relatives Risiko; SDQ: Strengths and Difficulties Questionnaire; SMD: Standardized Mean Difference (standardisierte Mittelwertdifferenz); SUE: Schwerwiegende UE; TST: Total Sleep Time (Gesamtschlafdauer); UE: Unerwünschte Ereignisse

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 4-88: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Kinder und Jugendliche im Alter von zwei bis 18 Jahren mit Schlafstörungen mit Autismus-Spektrum-Störung und / oder Smith-Magenis-Syndrom, bei unzureichendem Ansprechen auf Schlafhygienemaßnahmen	Hinweis / erheblich

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 2005[14], Molenberghs 2010[15]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[16]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[17]) 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

[14] *Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.*
[15] *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.*
[16] *Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.*
[17] *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.

Die in der Studie NEU_CH_7911 erhobenen Endpunkte sind als patientenrelevant zu bewerten, da sie aufgrund ihrer Operationalisierung den Gesundheitszustand der Patienten direkt widerspiegeln. Im Dossier werden keine Surrogatendpunkte dargestellt.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

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

Tabelle 4-89: Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	verfügbare Quellen[a]		
	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	**Registereintrag[c]** (ja/nein [Zitat])	**Publikation** (ja/nein [Zitat])
NEU_CH_7911	Ja (Neurim Pharmaceuticals Ltd. 2018)	Ja NCT01906866 (ClinicalTrials.gov 2016) EU CTR 2013-001832-23 (EU-Clinical Trials Register 2018) WHO ICTRP NCT01906866 (WHO ICTRP 2018)	Ja (Gringras 2017b; Maras 2018)

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), 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. Appleton R. E., Jones A. P., Gamble C. et al. 2012. *The use of Melatonin in children with Neurodevelopmental Disorders and impaired Sleep: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel study (MENDS).* Health technology assessment (Winchester, England) 16 (40), S. i-239.

2. Becker A., Hagenberg N., Roessner V. et al. 2004a. *Evaluation of the self-reported SDQ in a clinical setting: do self-reports tell us more than ratings by adult informants?* European child & adolescent psychiatry 13 (Suppl 2), S. II17-24.
3. Becker A., Woerner W., Hasselhorn M. et al. 2004b. *Validation of the parent and teacher SDQ in a clinical sample.* European child & adolescent psychiatry 13 Suppl 2, S. ii11-ii16.
4. Bundesminsterium für Gesundheit (BMG) 2017. *Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - Am-NutzenV)* Gesetz: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 3 des Gesetzes vom 4. Mai 2017 (BGBl. I S. 1050) geändert worden ist. Data on file.
5. Buysse D. J., Reynolds C. F., Monk T. H. et al. 1989. *The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research.* Psychiatry research 28 (2), S. 193–213.
6. ClinicalTrials.gov 2016. *Efficacy and Safety of Circadin® in the Treatment of Sleep Disturbances in Children with Neurodevelopment Disabilities*: *NCT01906866*. Sponsor: Neurim Pharmaceuticals Ltd. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01906866?term=NEU_CH_7911&rank=1, abgerufen am: 14.03.2018.
7. Cohen S., Conduit R., Lockley S. W. et al. 2014. *The relationship between sleep and behavior in autism spectrum disorder (ASD): a review.* Journal of neurodevelopmental disorders 6 (1), S. 44.
8. Cortesi F., Giannotti F., Sebastiani S. P. et al. 2012. *Controlled-release melatonin, singly and combined with cognitive behavioural therapy, for persistent insomnie in children with autism spectrum disirders: a randomized placebo-controlled trial.* Journal or Sleep Research 21 (6), S. 700–709.
9. Daley M., Morin C. M., LeBlanc M. et al. 2009. *The economic burden of insomnia: direct and indirect costs for individuals with insomnia syndrome, insomnia symptoms, and good sleepers.* Sleep 32 (1), S. 55–64.
10. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN), Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) et al. 2015. *S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression - Langfassung, 2. Auflage.* Verfügbar unter: https://www.dgppn.de/_Resources/Persistent/d689bf8322a5bf507bcc546eb9d61ca566527f2f/S3-NVL_depression-2aufl-vers5-lang.pdf, abgerufen am: 20.06.2018.
11. Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) 2007a. *Fachinformationen: Fragebögen*: *Epworth-Schläfrigkeitsskala*. Verfügbar unter: http://www.dgsm.de/fachinformationen_frageboegen_epworth.php?language=german, abgerufen am: 04.06.2018.

12. Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) 2007b. *Fachinformationen: Fragebögen*: *Schlaftagebücher in der Diagnostik von Insomnien*. Verfügbar unter: http://www.dgsm.de/fachinformationen_frageboegen_schlaftagebuecher.php, abgerufen am: 20.06.2018.
13. Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) 2007c. *Pittsburgh Schlafqualitätsindex (PSQI)*. Verfügbar unter: https://www.dgsm.de/fachinformationen_frageboegen_psqi.php, abgerufen am: 02.08.2018.
14. Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) 2009a. *Erläuterungen zum Polysomnographie-Protokoll*. Verfügbar unter: https://www.dgsm.de/downloads/akkreditierung_ergebnisqualitaet/neu/QS-Polysomnographie-Protokoll_Erlaeuterungen.pdf, abgerufen am: 26.07.2018.
15. Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM), Becker H. F., Ficker J. et al. 2009b. *S3-Leitlinie: Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen.* Somnologie 13 (1), S. 4–160.
16. Dewald J. F., Meijer A. M., Oort F. J. et al. 2010. *The influence of sleep quality, sleep duration and sleepiness on school performance in children and adolescents: A meta-analytic review.* Sleep Medicine Reviews 14 (3), S. 179–189.
17. Doi Y., Minowa M., Uchiyama M. et al. 2001. *Subjective sleep quality and sleep problems in the general Japanese adult population.* Psychiatry and clinical neurosciences 55 (3), S. 213–215.
18. Doo S. und Wing Y. K. 2006. *Sleep problems of children with pervasive developmental disorders: correlation with parental stress.* Developmental medicine and child neurology 48 (8), S. 650–655.
19. EU-Clinical Trials Register 2018. *A RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF CIRCADIN® TO ALLEVIATE SLEEP DISTURBANCES IN CHILDREN WITH NEURODEVELOPMENTAL DISABILITIES*: *2013-001832-23 / NEU_CH_7911*. Sponsor Name: Neurim Pharmaceuticals (1991) Ltd. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001832-23, abgerufen am: 19.11.2018.
20. Gemeinsamer Bundesauschuss (G-BA) 2018a. *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2018-B-048* Korrespondenz. Data on file.
21. Gemeinsamer Bundesauschuss (G-BA) 2018b. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1614/VerfO_2018-03-16_iK-2018-07-05.pdf, abgerufen am: 09.07.2018.
22. Goodman A. und Goodman R. 2009. *Strengths and difficulties questionnaire as a dimensional measure of child mental health.* Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 48 (4), S. 400–403.

23. Green B., Shirk S., Hanze D. et al. 1994. *The Children's Global Assessment Scale in clinical practice: an empirical evaluation.* Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 33 (8), S. 1158–1164.
24. Gringras P., Findling R. L., Nir T. et al. 2017a. *Short and long term prolonged release Melatonin treatment for sleep disorders in children with Autism Spectrum Disorders: Results of a Phase III randomized clinical trial.* Sleep medicine 40 (Abstracts), S. 119.
25. Gringras P., Gamble C., Jones A. P. et al. 2012. *Melatonin for sleep problems in children with neurodevelopmental disorders*: *Randomised double masked placebo controlled trial.* British Medical Journal (Clinical research ed.) 345 (e6664), S. 1–16.
26. Gringras P., Nir T., Breddy J. et al. 2017b. *Efficacy and Safety of Pediatric Prolonged-Release Melatonin for Insomnia in Children With Autism Spectrum Disorder.* Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 56 (11), S. 948–957.
27. Heussler H. S. 2016. *Management of sleep disorders in neurodevelopmental disorders and genetic syndromes.* Current opinion in psychiatry 29 (2), S. 138–143.
28. ICH Expert Working Group 1996. *Guideline for Good Clinical Practice E6(R1)*: *ICH Harmonised Tripartite Guideline*. Current Step 4 version. Verfügbar unter: https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R1_Guideline.pdf, abgerufen am: 20.06.2018.
29. InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH 2018. *Post-Hoc-Analysen zur Studie NEU_CH_7911*. Data on file.
30. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017. *Allgemeine Methoden*: *Version 5.0 vom 10.07.2017*. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html, abgerufen am: 14.03.2018.
31. Janssen K. C., Phillipson S., O'Connor J. et al. 2017. *Validation of the Epworth Sleepiness Scale for Children and Adolescents using Rasch analysis.* Sleep medicine 33, S. 30–35.
32. Johns M. W. 1992. *Reliability and factor analysis of the Epworth Sleepiness Scale.* Sleep 15 (4), S. 376–381.
33. Karst J. S. und van Hecke A. V. 2012. *Parent and family impact of autism spectrum disorders: a review and proposed model for intervention evaluation.* Clinical child and family psychology review 15 (3), S. 247–277.
34. Klasen H., Woerner W., Rothenberger A. et al. 2003. *Die deutsche Fassung des Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ-Deu) – Übersicht und Bewertung erster Validierungs- und Normierungsbefunde.* Praxis der Kinderpsychologie und Kinderpsychiatrie 52 (7), S. 491–502.
35. Koller M., Neugebauer E. A. M., Augustin M. et al. 2009. *Die Erfassung von Lebensqualität in der Versorgungsforschung - konzeptuelle, methodische und strukturelle*

Voraussetzungen. Gesundheitswesen (Bundesverband der Arzte des Offentlichen Gesundheitsdienstes (Germany)) 71 (12), S. 864–872.

36. Kyle S. D., Morgan K. und Espie C. A. 2010. *Insomnia and health-related quality of life.* Sleep Medicine Reviews 14 (1), S. 69–82.
37. Lohbeck A., Schultheiß J., Petermann F. et al. 2015. *Die deutsche Selbstbeurteilungsversion des Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ-Deu-S).* Diagnostica 61 (4), S. 222–235.
38. Malow B. A., Adkins K. W., Reynolds A. et al. 2014. *Parent-Based Sleep Education for Children with Autism Spectrum Disorders.* Journal of autism and developmental disorders 44 (1), S. 1–22.
39. Maras A., Schroder C. M., Malow B. A. et al. 2018. *Long-Term Efficacy and Safety of Pediatric Prolonged-Release Melatonin for Insomnia in Children with Autism Spectrum Disorder.* Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology 28 (Online Ahead of Print: October 11, 2018), S. 1-12.
40. Meltzer L. J. und Montgomery-Downs H. E. 2011. *Sleep in the family.* Pediatric clinics of North America 58 (3), S. 765–774.
41. Morin C. M., Hauri P. J., Espie C. A. et al. 1999. *Nonpharmacologic treatment of chronic insomnia. An American Academy of Sleep Medicine review.* Sleep 22 (8), S. 1134–1156.
42. Muris P., Meesters C. und van den Berg F. 2003. *The Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ)--further evidence for its reliability and validity in a community sample of Dutch children and adolescents.* European child & adolescent psychiatry 12 (1), S. 1–8.
43. Neurim Pharmaceuticals Ltd. 2016. *Statistical Analysis Plan (SAP): A Randomized, Placebo-controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of Circadin® to Alleviate Sleep Disturbances in Children with Neurodevelopmental Disabilities* Protocol: NEU_CH_7911. Data on file.
44. Neurim Pharmaceuticals Ltd. 2018. *Integrated clinical and statistical report - Final Version 5.0: A randomized, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of Circadin® to alleviate sleep disturbances in children with neurodevelopmental disabilities.* NEU_CH_7911. Data on file.
45. Norman G. R., Sloan J. A. und Wyrwich K. W. 2003. *Interpretation of changes in health-related quality of life: the remarkable universality of half a standard deviation.* Medical care 41 (5), S. 582–592.
46. Poisson A., Nicolas A., Cochat P. et al. 2015. *Behavioral disturbance and treatment strategies in Smith-Magenis syndrome.* Orphanet Journal of Rare Diseases 10, S. 111.
47. RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited 2017. *CTD-Abschnitt 2-7-3 (Summary of clinical efficacy).* Data on file.
48. RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited 2018. *Fachinformation Slenyto® - 1 mg/5 mg Retardtabletten*. Data on file.

49. Russell G., Rodgers L. R. und Ford T. 2013. *The Strengths and Difficulties Questionnaire as a Predictor of Parent-Reported Diagnosis of Autism Spectrum Disorder and Attention Deficit Hyperactivity Disorder.* PloS one 8 (12), S. 1–9.

50. Schorre B. E. H. und Vandvik I. H. 2004. *Global assessment of psychosocial functioning in child and adolescent psychiatry. A review of three unidimensional scales (CGAS, GAF, GAPD).* European child & adolescent psychiatry 13 (5), S. 273–286.

51. Shaffer D., Gould M. S., Brasic J. et al. 1985. *A children's global assessment scale (CGAS)*: *For Children 4 to 16 years of age.* Psychopharmacology Bulletin 4 (21), S. 747–748.

52. Souders M. C., Mason T. B. A., Valladares O. et al. 2009. *Sleep Behaviors and Sleep Quality in Children with Autism Spectrum Disorders.* Sleep 32 (12), S. 1566–1578.

53. Taylor D. J., Mallory L. J., Lichstein K. L. et al. 2007. *Comorbidity of chronic insomnia with medical problems.* Sleep 30 (2), S. 213–218.

54. Topp C. W., Østergaard S. D., Søndergaard S. et al. 2015. *The WHO-5 Well-Being Index: a systematic review of the literature.* Psychotherapy and psychosomatics 84 (3), S. 167–176.

55. Wade A. G., Crawford G., Ford I. et al. 2011. *Prolonged release melatonin in the treatment of primary insomnia: evaluation of the age cut-off for short- and long-term response.* Current medical research and opinion 27 (1), S. 87–98.

56. Wagner A., Lecavalier L., Arnold L. E. et al. 2007. *Developmental disabilities modification of the Children's Global Assessment Scale.* Biological psychiatry 61 (4), S. 504–511.

57. WHO ICTRP 2018. *Efficacy and Safety of Circadin® in the Treatment of Sleep Disturbances in Children With Neurodevelopment Disabilities*: *NCT01906866 / NEU_CH_7911*. Primary sponsor: Neurim Pharmaceuticals Ltd. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01906866, abgerufen am: 29.11.2018.

58. Wittchen H. U., Krause P., Höfler M. et al. 2001. *NISAS-2000: Die "Nationwide Insomnia Screening and Awareness Study." Prävalenz und Verschreibungsverhalten in der allgemeinärztlichen Versorgung.* Fortschritte der Medizin. Originalien 119 (1), S. 9–19.

59. Wong S. S.-L., Wilczynski N. L. und Haynes R. B. 2006. *Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE*.* Journal of the Medical Library Association 94 (4), S. 451–455.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

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

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[18]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

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

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

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	19.11.2018
Zeitsegment	1974 to 2018 November 16
Suchfilter	Filter für randomisierte Studien nach Wong 2006 - Strategy minimizing difference between sensitivity and specifity

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	sleep disorder.mp. or exp sleep disorder/	207171
2	insomnia.mp. or exp insomnia/	66363
3	(Sleep initiation and maintenance disorders).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading word, candidate term word]	568
4	impaired sleep.mp.	865
5	Sleep disturbance.mp.	11892
6	Sleeplessness.mp.	865
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	213723
8	exp autism/ or autism.mp.	66742
9	Autistic Disorder.mp.	2433
10	Smith Magenis syndrome.mp. or exp Smith Magenis syndrome/	639
11	8 or 9 or 10	67338
12	7 and 11	2455
13	melatonin.mp. or exp melatonin/	35134
14	Melato*.mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading word, candidate term word]	35392
15	N-Acetyl-5-methoxytryptamine.mp.	295
16	Slenyto.mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading word, candidate term word]	0
17	Circadin.mp.	173
18	NPC-15.mp.	6
19	melatonine.mp.	209
20	5-Methoxy-N-acetyltryptamine.mp.	31
21	exp pineal body hormone/	31987
22	Pineal Hormone.mp.	958
23	13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22	35761
24	placebo.mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading word, candidate term word]	421237

25	"random*".tw.	1351005
26	"double-blind*".tw.	192527
27	24 or 25 or 26	1594076
28	12 and 23 and 27	80
29	limit 28 to (children or children - focussed)	69
30	limit 28 to (child <unspecified age> or preschool child <1 to 6 years> or school child <7 to 12 years> or adolescent <13 to 17 years>)	37
31	29 or 30	69
32	limit 31 to human	**67**

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	19.11.2018	
Zeitsegment	1946 to November 16, 2018	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 - Strategy minimizing difference between sensitivity and specifity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	sleep disorder.mp. or Sleep Wake Disorders/	22214
2	insomnia.mp.	18247
3	exp "Sleep Initiation and Maintenance Disorders"/	11738
4	impaired sleep.mp.	499
5	Sleep disturbance.mp.	7031
6	Sleeplessness.mp.	605
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	45777
8	autism.mp.	37258
9	Autistic Disorder.mp. or exp Autistic Disorder/	19446
10	Smith-Magenis Syndrome.mp. or exp Smith-Magenis Syndrome/	424
11	8 or 9 or 10	42493
12	7 and 11	450
13	RECEPTOR, MELATONIN, MT1/ or exp MELATONIN/ or RECEPTORS, MELATONIN/ or Melatonin.mp. or RECEPTOR, MELATONIN, MT2/	24118
14	Melato*.mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, floating sub-heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms]	24232
15	N-Acetyl-5-methoxytryptamine.mp.	262

16	Slenyto.mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, floating sub-heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms]	0
17	circadin.mp.	29
18	NPC-15.mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, floating sub-heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms]	5
19	melatonine.mp.	139
20	5-Methoxy-N-acetyltryptamine.mp.	29
21	pineal body hormone.mp.	2
22	Pineal Hormone.mp.	872
23	13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22	24265
24	randomized.mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, floating sub-heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms]	762550
25	randomised.mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, floating sub-heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms]	92447
26	random.mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, floating sub-heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms]	336405
27	placebo.mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, floating sub-heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms]	199604
28	randomized controlled trial.pt.	471524
29	24 or 25 or 26 or 27 or 28	1125187
30	12 and 23 and 29	**15**

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Register of Controlled Trials (Clinical Trials)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	19.11.2018	
Zeitsegment	1991 - Oktober 2018	
Suchfilter	Keine Suchfilter verwendet	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp sleep disorders/	5638

2	insomnia.mp. [mp=ti, ot, ab, sh, hw, kw, tx, ct]	7676
3	exp "Sleep Initiation and Maintenance Disorders"/	2022
4	impaired sleep.mp. [mp=ti, ot, ab, sh, hw, kw, tx, ct]	93
5	Sleep disturbance.mp. [mp=ti, ot, ab, sh, hw, kw, tx, ct]	1560
6	Sleeplessness.mp. [mp=ti, ot, ab, sh, hw, kw, tx, ct]	94
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	12906
8	autism.mp. [mp=ti, ot, ab, sh, hw, kw, tx, ct]	2075
9	autism spectrum disorder.mp. [mp=ti, ot, ab, sh, hw, kw, tx, ct]	980
10	Autistic Disorder.mp. or exp Autistic Disorder/	854
11	Smith-Magenis Syndrome.mp. or exp Smith-Magenis Syndrome/	6
12	8 or 9 or 10 or 11	2189
13	7 and 12	69
14	melatonin.mp. or exp Melatonin/ or exp Receptors, Melatonin/	1939
15	Melato*.mp. [mp=ti, ot, ab, sh, hw, kw, tx, ct]	1957
16	N-Acetyl-5-methoxytryptamine.mp. [mp=ti, ot, ab, sh, hw, kw, tx, ct]	11
17	Slenyto.mp. [mp=ti, ot, ab, sh, hw, kw, tx, ct]	0
18	Circadin.mp. [mp=ti, ot, ab, sh, hw, kw, tx, ct]	25
19	NPC-15.mp. [mp=ti, ot, ab, sh, hw, kw, tx, ct]	2
20	melatonine.mp. [mp=ti, ot, ab, sh, hw, kw, tx, ct]	14
21	5-Methoxy-N-acetyltryptamine.mp. [mp=ti, ot, ab, sh, hw, kw, tx, ct]	0
22	pineal body hormone.mp. [mp=ti, ot, ab, sh, hw, kw, tx, ct]	5
23	Pineal Hormone.mp. [mp=ti, ot, ab, sh, hw, kw, tx, ct]	68
24	14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23	1961
25	13 and 24	**12**

Datenbankname	EMB Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	19.11.2018	
Zeitsegment	2005 to November 14, 2018	
Suchfilter	Keine Suchfilter verwendet	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	sleep disorders.mp. [mp=title, short title, abstract, full text, keywords, caption text]	114
2	insomnia.mp. [mp=title, short title, abstract, full text, keywords, caption text]	517

3	(Sleep Initiation and Maintenance Disorders).mp. [mp=title, short title, abstract, full text, keywords, caption text]	19
4	impaired sleep.mp. [mp=title, short title, abstract, full text, keywords, caption text]	7
5	Sleep disturbance.mp. [mp=title, short title, abstract, full text, keywords, caption text]	238
6	Sleeplessness.mp. [mp=title, short title, abstract, full text, keywords, caption text]	26
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	736
8	autism.mp. [mp=title, short title, abstract, full text, keywords, caption text]	113
9	autism spectrum disorder.mp. [mp=title, short title, abstract, full text, keywords, caption text]	44
10	autistic disorder.mp. [mp=title, short title, abstract, full text, keywords, caption text]	38
11	(Smith-Magenis Syndrome or Smith*magenis).mp. [mp=title, short title, abstract, full text, keywords, caption text]	2
12	8 or 9 or 10 or 11	115
13	7 and 12	21
14	melatonin.mp. [mp=title, short title, abstract, full text, keywords, caption text]	80
15	melato*.mp. [mp=title, short title, abstract, full text, keywords, caption text]	81
16	N-Acetyl-5-methoxytryptamine.mp. [mp=title, short title, abstract, full text, keywords, caption text]	5
17	Slenyto.mp. [mp=title, short title, abstract, full text, keywords, caption text]	0
18	Circadin.mp. [mp=title, short title, abstract, full text, keywords, caption text]	1
19	NPC-15.mp. [mp=title, short title, abstract, full text, keywords, caption text]	0
20	melatonine.mp. [mp=title, short title, abstract, full text, keywords, caption text]	0
21	5-Methoxy-N-acetyltryptamine.mp. [mp=title, short title, abstract, full text, keywords, caption text]	3
22	pineal body hormone.mp. [mp=title, short title, abstract, full text, keywords, caption text]	0
23	pineal hormone.mp. [mp=title, short title, abstract, full text, keywords, caption text]	2
24	14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23	81
25	13 and 24	**0**

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

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

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

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

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Link	https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Melatonin+OR+Melatonine+OR+N-Acetyl-5-methoxytryptamine+OR+5-Methoxy-N-acetyltryptamine+OR+Slenyto+OR+Circadin+OR+NPC-15+OR+%22pineal+hormone%22+OR+%E2%80%9Cpineal+body+hormone%E2%80%9D&term=&cntry=&state=&city=&dist=
Datum der Suche	19.11.2018
Suchstrategie	Melatonin OR Melatonine OR N-Acetyl-5-methoxytryptamine OR 5-Methoxy-N-acetyltryptamine OR Slenyto OR Circadin OR NPC-15 OR "pineal hormone" OR “pineal body hormone”
Treffer	298

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	19.11.2018
Suchstrategie	Melatonin OR Melatonine OR N-Acetyl-5-methoxytryptamine OR 5-Methoxy-N-acetyltryptamine OR Slenyto OR Circadin OR NPC-15 OR Pineal Hormone OR pineal body hormone
Treffer	612

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Link	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=%22Melatonin%22+OR+%22Melatonine%22+OR+%https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=%22Melatonin%22+OR+%22Melatonine%22+OR+%22N-Acetyl-5-methoxytryptamine%22+OR+%225-Methoxy-N-acetyltryptamine%22+OR+%22Slenyto%22+OR+%22Circadin%22+OR+%22NPC-15%22+OR+%22pineal+hormone%22+OR+%22pineal+body+hormone%22
Datum der Suche	19.11.2018
Suchstrategie	"Melatonin" OR "Melatonine" OR "N-Acetyl-5-methoxytryptamine" OR "5-Methoxy-N-acetyltryptamine" OR "Slenyto" OR "Circadin" OR "NPC-15" OR "pineal hormone" OR "pineal body hormone"
Treffer	64

Studienregister	PharmNetBund
Internetadresse	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	19.11.2018
Suchstrategie	Melatonin [Textfelder] OR Melatonine [Textfelder] OR N-Acetyl-5-methoxytryptamine [Textfelder] OR 5-Methoxy-N-acetyltryptamine [Textfelder] OR Slenyto [Textfelder] OR Circadin [Textfelder] OR NPC-15 [Textfelder] OR Pineal Hormone [Textfelder] OR pineal body hormone [Textfelder]
Treffer	3

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

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

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
1	Appleton 2012	A2 (Abweichende Intervention oder Dosierung oder nicht-retardiertes Melatonin)
2	Cortesi 2012	A2 (Abweichende Intervention oder Dosierung oder nicht-retardiertes Melatonin)
3	Garstang 2006	A5 (Studiendauer < 3 Monate)
4	Gringras 2017	A7 (Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation)
5	Guénolé 2011	A2 (Abweichende Intervention oder Dosierung oder nicht-retardiertes Melatonin)
6	NCT00506259 2007	A2 (Abweichende Intervention oder Dosierung oder nicht-retardiertes Melatonin)
7	NCT00927030 2009	A2 (Abweichende Intervention oder Dosierung oder nicht-retardiertes Melatonin)
8	NCT01993251 2013	A2 (Abweichende Intervention oder Dosierung oder nicht-retardiertes Melatonin)
9	Rossignol 2011	A2 (Abweichende Intervention oder Dosierung oder nicht-retardiertes Melatonin)
10	Wasdell 2008	A5 (Studiendauer < 3 Monate)
11	Wright 2011	A2 (Abweichende Intervention oder Dosierung oder nicht-retardiertes Melatonin)

1. Appleton R. E., Jones A. P., Gamble C. et al. 2012. *The use of Melatonin in children with Neurodevelopmental Disorders and impaired Sleep: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel study (MENDS).* Health technology assessment (Winchester, England) 16 (40), S. i-239.
2. Cortesi F., Giannotti F., Sebastiani S. P. et al. 2012. *Controlled-release melatonin, singly and combined with cognitive behavioural therapy, for persistent insomnie in children with*

autism spectrum disirders: a randomized placebo-controlled trial. Journal or Sleep Research 21 (6), S. 700–709.

3. Garstang J. und Wallis M. 2006. *Randomized controlled trial of melatonin for children with autistic spectrum disorders and sleep problems.* Child: care, health and development 32 (5), S. 585–589.
4. Gringras P., Findling R. L., Nir T. et al. 2017. *Short and long term prolonged release Melatonin treatment for sleep disorders in children with Autism Spectrum Disorders: Results of a Phase III randomized clinical trial.* Sleep medicine 40 (Abstracts), S. 119.
5. Guénolé, Godbout R., Nicolas A. et al. 2011. *Melatonin for disordered sleep in individuals with autism spectrum disorders: systematic review and discussion.* Sleep Medicine Reviews 15, S. 379–387.
6. NCT00506259 2007. *Treatment Strategies for Children With Smith-Magenis Syndrome*. Verfügbar unter: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01591897/full, abgerufen am: 27.11.2018.
7. NCT00927030 2009. *Melatonin for Sleep in Children With Autism*. Verfügbar unter: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01598578/full, abgerufen am: 27.11.2018.
8. NCT01993251 2013. *Does Melatonin Restore Sleep Architecture in Autistic Children*. Verfügbar unter: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01593805/full, abgerufen am: 27.11.2018.
9. Rossignol D. A. und Frye R. E. 2011. *Melatonin in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis.* Developmental medicine and child neurology 53 (9), S. 783–792.
10. Wasdell M. B., Jan J. E., Bomben M. M. et al. 2008. *A randomized, placebo-controlled trial of controlled release melatonin treatment of delayed sleep phase syndrome and impaired sleep maintenance in children with neurodevelopmental disabilities.* Journal of pineal research 44 (1), S. 57–64.
11. Wright B., Sims D., Smart S. et al. 2011. *Melatonin versus placebo in children with autism spectrum conditions and severe sleep problems not amenable to behaviour management strategies: a randomised controlled crossover trial.* Journal of autism and developmental disorders 41 (2), S. 175–184.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

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

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

1. ClinicalTrialsGOV 2005. *Study of Melatonin: Sleep Problems in Alzheimer's Disease*: *NCT00000171 / IA0006 3U01AG010483-08S2*. National Institute on Aging (NIA) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00000171, abgerufen am: 19.11.2018.
   Ausschlussgrund: A1.
2. ClinicalTrialsGOV 2005. *The Contribution of Melatonin Vs. Placebo in Benzodiazepine Withdrawal in Methadone Maintenance Treatment Patients*: *NCT00261183 / TASMC-05-SS-03186-CTIL*. Tel-Aviv Sourasky Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00261183, abgerufen am: 19.11.2018.
   Ausschlussgrund: A1.
3. ClinicalTrialsGOV 2006. *Melatonin Effects on Luteinizing Hormone*: *NCT00288262 / 03-101 (Scripps SOPRS #) NIH M01 RR00833 (in part)*. Scripps Health (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00288262, abgerufen am: 19.11.2018.
   Ausschlussgrund: A1.
4. ClinicalTrialsGOV 2006. *Melatonin Treatment and Inflammation, Oxidative Stress and Autonomic Function in Connection With Surgery*: *NCT00311259 / 2612-3108*. University Hospital, Gentofte, Copenhagen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00311259, abgerufen am: 19.11.2018.
   Ausschlussgrund: A1.
5. ClinicalTrialsGOV 2006. *Synchronization and Desynchronization Between Circadian Rhythms in Patients With Delayed Sleep Phase Syndrome (DSPS)*: *NCT00282061 / SHEBA-04-3497-YD-CTIL*. Sheba Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00282061, abgerufen am: 19.11.2018.
   Ausschlussgrund: A1.
6. ClinicalTrialsGOV 2007. *SThe Effects of Melatonin on GERD Symptoms*: *NCT00564590 / 004548*. Rabin Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00564590, abgerufen am: 19.11.2018.
   Ausschlussgrund: A1.
7. ClinicalTrialsGOV 2007. *The Effect of Melatonin on Cognitive Function in Patients Diagnosed With Mild Cognitive Impairment*: *NCT00544791 / 32/07*. Assaf-Harofeh

Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00544791, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

8. ClinicalTrialsGOV 2008. *Circadian Regulation of Sleep in Habitual Short Sleepers and Long Sleepers*: *NCT00001546 / 960087 96-M-0087*. National Institute of Mental Health (NIMH) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00001546, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.
9. ClinicalTrialsGOV 2008. *Circadian Rhythm of Erythropoietin And Melatonin in Renal Disease*: *NCT00698360 / CREAM 1 R-07.03M*. Meander Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00698360, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.
10. ClinicalTrialsGOV 2008. *Effects of Season on Melatonin Secretion in Healthy Men and Women and Patients With Seasonal Affective Disorder*: *NCT00001485 / 950149 95-M-0149*. National Institute of Mental Health (NIMH) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00001485, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.
11. ClinicalTrialsGOV 2008. *Effects of Sex Hormones on Circadian Rhythm in Men and Women*: *NCT00001285 / 910206 91-M-0206*. National Institute of Mental Health (NIMH) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00001285, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.
12. ClinicalTrialsGOV 2008. *Light Therapy for Elderly Depression*: *NCT00332670 / SOW 014-91-049 ZonMw SOW nr 014-91-049 ZonMw AGIKO nr 940-37-033*. GGZ Buitenamstel (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00332670, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.
13. ClinicalTrialsGOV 2008. *Melatonin Production Delay in Preterm Infants*: *NCT00775723 / 1673 0*. Tel Aviv University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00775723, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.
14. ClinicalTrialsGOV 2008. *Sleep Disturbances in Hospitalized Children*: *NCT00749814 / TASMC-08-YS-371-CTIL*. Tel-Aviv Sourasky Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00749814, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.
15. ClinicalTrialsGOV 2008. *The Efficacy of Melatonin in Sleep Problems of Hemodialysis and Peritoneal Dialysis Patients*: *NCT00404456 / EMSCAP*. Meander Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00404456, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

16. ClinicalTrialsGOV 2009. *A Study of the Efficacy of Prolonged-Release Melatonin Versus Placebo in Diabetic Patients Suffering From Insomnia*: *NCT00869128 / Neu951005*. Neurim Pharmaceuticals Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00869128, abgerufen am: 19.11.2018.
    Ausschlussgrund: A1.
17. ClinicalTrialsGOV 2009. *Efficacy and Safety of Circadin for Non-24 Hour Sleep-Wake Disorder in Totally Blind Subjects*: *NCT00972075 / CIRCADIN 1*. Neurim Pharmaceuticals Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00972075, abgerufen am: 19.11.2018.
    Ausschlussgrund: A1.
18. ClinicalTrialsGOV 2009. *Influence of Blue Light Filtering Intraocular Lenses on Daytime Levels of Melatonin*: *NCT00444249 / LBI-06-172-1006*. The Ludwig Boltzmann Institute of Retinology and Biomicroscopic Laser Surgery (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00444249, abgerufen am: 19.11.2018.
    Ausschlussgrund: A1.
19. ClinicalTrialsGOV 2009. *Light Exposure to Treat Sleep Disruption in Older People*: *NCT00427323 / AG0076 5R01AG006072-17*. National Institute on Aging (NIA) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00427323, abgerufen am: 19.11.2018.
    Ausschlussgrund: A1.
20. ClinicalTrialsGOV 2009. *Melatonin & Ulcerative Colitis*: *NCT00790478 / 8173 IBD-0223*. Emory University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00790478, abgerufen am: 19.11.2018.
    Ausschlussgrund: A1.
21. ClinicalTrialsGOV 2009. *Melatonin and Adiponectin in Hypertensive Kidney Transplant*: *NCT00498576 / SHEBA-07-4730-AL-CTIL*. Sheba Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00498576, abgerufen am: 19.11.2018.
    Ausschlussgrund: A1.
22. ClinicalTrialsGOV 2009. *Melatonin Supplementation for Delirium Prevention in Acutely Hospitalized Elderly*: *NCT00873379 / R-07-314 13426*. Lawson Health Research Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00873379, abgerufen am: 19.11.2018.
    Ausschlussgrund: A1.
23. ClinicalTrialsGOV 2009. *PraevoSkin Emulsion in the Prevention of Radiation Induced Dermatitis*: *NCT00840515 / SMC-5467 20080772*. Pharm Olam Pharmaceuticals Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00840515, abgerufen am: 19.11.2018.
    Ausschlussgrund: A1.
24. ClinicalTrialsGOV 2009. *Sleep Inducing And Maintaining Efficacy Of Circadin In Elderly Insomniacs*: *NCT00816673 / Neurim I*. Neurim Pharmaceuticals Ltd. (Hrsg.). Verfügbar

unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00816673, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

25. ClinicalTrialsGOV 2009. *The Potential Therapeutic Effect of Melatonin in Gastro-Esophageal Reflux Disease*: *NCT00915616 / Melatonin and reflux*. Mansoura University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00915616, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.
26. ClinicalTrialsGOV 2010. *Effects of Ramelteon (8mg) Alone and in Combination With Multi-Component Behavioral Therapy on Sleep and Circadian Phase in Patients With Chronic Insomnia*: *NCT01180855 / 06-046R*. University of Arizona (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01180855, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.
27. ClinicalTrialsGOV 2010. *Melatonin and Cardiac Outcome After Major Surgery*: *NCT00315926 / 2612-3109*. University Hospital, Gentofte, Copenhagen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00315926, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.
28. ClinicalTrialsGOV 2010. *Oral Melatonin in Critically Ill High-risk Patients*: *NCT00470821 / Mela-UniMi-0001*. University of Milan (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00470821, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.
29. ClinicalTrialsGOV 2010. *Ovarian Stimulation: Inositol and Melatonin*: *NCT01267604 / rFSH-INOPLUS*. AGUNCO Obstetrics and Gynecology Centre (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01267604, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.
30. ClinicalTrialsGOV 2010. *Perioperative Melatonin in Lumbar Laminectomy*: *NCT01126294 / 09-0172-B*. University Health Network, Toronto (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01126294, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.
31. ClinicalTrialsGOV 2011. *Antiinflammatoric and Antioxidative Effect of Melatonin in Human Endotoxaemia*: *NCT01087359 / H-2-2010-010*. Herlev Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01087359, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.
32. ClinicalTrialsGOV 2011. *Biological Clock Dysfunction in Optic Nerve Hypoplasia*: *NCT00825591 / 0804003699 TRSH-SAR*. Yale University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00825591, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.
33. ClinicalTrialsGOV 2011. *Circadian Sleep-wake Cycles and Light Therapy in Borderline Personality Disorder*: *NCT01311193 / Velux-425*. University Hospital, Basel, Switzerland

(Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01311193, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

34. ClinicalTrialsGOV 2011. *Comparing Treatment With Melatonin to Treatment With Stimulants (Methylphenidate) in Children With Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Sleep Difficulties*: *NCT01393574 / 83/11*. Assaf-Harofeh Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01393574, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

35. ClinicalTrialsGOV 2011. *Exploring the Mechanism of a Probiotic Combination VSL#3 in Irritable Bowel Syndrome*: *NCT00786123 / D/06/136*. National University Hospital, Singapore (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00786123, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

36. ClinicalTrialsGOV 2011. *Human Circadian Sensitivity to Very Short Light Pulses*: *NCT01330992 / NIH-RC2-HL101340*. Brigham and Women's Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01330992, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

37. ClinicalTrialsGOV 2011. *Investigation of Melatonin and Zolpidem Effect on Postural Instability in Healthy Adult Subjects*: *NCT01280734 / Neurim-PIS1 2010-023745-29*. Neurim Pharmaceuticals Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01280734, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

38. ClinicalTrialsGOV 2011. *Melatonin and Quality of Life in Dialysis Patients*: *NCT00388661 / R-06.31 M / Melody R-06.31 M*. Meander Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/showNCT00388661, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

39. ClinicalTrialsGOV 2011. *Melatonin Studies of Totally Blind Children*: *NCT00795236 / eIRB 4664 2R01HD042125-06*. Oregon Health and Science University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00795236, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

40. ClinicalTrialsGOV 2011. *Melatonin Versus Placebo in the Lennox-Gastaut Syndrome: Neurophysiological and Neuropsychological Effects*: *NCT01370486 / 25/10*. Institution de Lavigny (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01370486, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

41. ClinicalTrialsGOV 2011. *Myo-inositol Plus Melatonin in Perimenopausal Women*: *NCT01325389 / Myo+MEL_peri_women*. AGUNCO Obstetrics and Gynecology Centre (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01325389, abgerufen am:

19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

42. ClinicalTrialsGOV 2011. *Sleep and Nocturnal Melatonin in Adults With Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)*: *NCT01329510 / 106/05*. Assaf-Harofeh Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/showNCT01329510, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.
43. ClinicalTrialsGOV 2011. *Study on Hemodialysis: Illumination Effects*: *NCT01064544 / R-09.37 M / SHINE*. Meander Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01064544, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.
44. ClinicalTrialsGOV 2011. *Study to Investigate the Effects of Melatonin, Temazepam & Zolpidem on Sleep EEG in Men and Women*: *NCT00940550 / CRC 266*. University of Surrey (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/showNCT00940550, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.
45. ClinicalTrialsGOV 2011. *The Study of Serum Melatonin Rhythm Levels in Patients With Major Depressive Disorder*: *NCT01357083 / 9460 CCT-NAPN-21087*. Science & Research Islamic Azad University Branch Khozestan (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01357083, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.
46. ClinicalTrialsGOV 2012. *A Study of a Melatonin Receptor Agonist to Prevent Migraine*: *NCT00739024 / CRC 0690*. Swedish Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00739024, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.
47. ClinicalTrialsGOV 2012. *Association of Plasma Melatonin Levels With Delirium*: *NCT01570881 / Okamasui3130*. Okayama University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01570881, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.
48. ClinicalTrialsGOV 2012. *Blind Adult Melatonin Treatment Study*: *NCT00686907 / eIRB 1029 9R01EY018312-09A1*. National Eye Institute (NEI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00686907, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.
49. ClinicalTrialsGOV 2012. *Effect of Melatonin on Multiple Sclerosis Related Fatigue*: *NCT01718678 / ASD-12111*. Isfahan University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01718678, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.
50. ClinicalTrialsGOV 2012. *Effects of Melatonin and Oxygen Consumption and Choroidal Blood Flow*: *NCT00675181 / 087-KRK-2008-002*. University Hospital, Basel, Switzerland (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00675181, abgerufen am:

19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

51. ClinicalTrialsGOV 2012. *Effects of Metformin and Oral Hormonal Contraceptive in Adolescents With Polycystic Ovary Syndrome*: *NCT00988078 / CEP 2102/08*. Federal University of São Paulo (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00988078, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.
52. ClinicalTrialsGOV 2012. *Enteral Versus Intravenous Sedation in Critically Ill High-risk ICU Patients*: *NCT01360346 / SedaENvsIV*. University of Milan (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01360346, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.
53. ClinicalTrialsGOV 2012. *Evaluation of Anxiolysis and Pain Associated With Retrobulbar Eye Block for Cataract Surgery : Melatonin Versus Gabapentin*: *NCT01200641 / ACTRN12610000727044*. Qazvin University Of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01200641, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.
54. ClinicalTrialsGOV 2012. *Evaluation of Melatonin's Effect on Pain and Blood Loss After Cesarean Section*: *NCT01572805 / ACTRN12612000117819*. Qazvin University Of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01572805, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.
55. ClinicalTrialsGOV 2012. *Melatonin for Sleep in Children With Autism*: *NCT00927030 / 071269*. Vanderbilt University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00927030, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A2.
56. ClinicalTrialsGOV 2012. *Melatonin In Reduction of Chemotherapy-Induced Toxicity (MIRCIT) Trial*: *NCT01706627 / MIRCIT TRF*. Khon Kaen University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01706627, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.
57. ClinicalTrialsGOV 2012. *Melatonin Osteoporosis Prevention Study*: *NCT01152580 / 07-88*. Duquesne University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01152580, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.
58. ClinicalTrialsGOV 2012. *Melatonin Postoperative Sleep Study in Breast Cancer Patients*: *NCT00506064 / DM02-563*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00506064, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.
59. ClinicalTrialsGOV 2012. *Melatonin Versus Placebo and the Effect on Appetite in Advanced Cancer Patients*: *NCT00513357 / 2005-0901*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00513357, abgerufen am:

19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

60. ClinicalTrialsGOV 2012. *Myo-inositol and Melatonin in Pre-menopausal Women*: *NCT01115127 / Myo-Mela-2010*. University of Messina (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01115127, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

61. ClinicalTrialsGOV 2012. *Premedication With Melatonin and Alprazolam Combination Versus Alprazolam or Melatonin Alone*: *NCT01486615 / 2/18 (Acd. 796/067/068)*. B.P. Koirala Institute of Health Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01486615, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

62. ClinicalTrialsGOV 2012. *Role of Melatonin Supplementation in Follicular Fluid of in Vitro Fertilization (IVF) Patients With Polycystic Ovarian Syndrome*: *NCT01540747 / Mel_FF*. AGUNCO Obstetrics and Gynecology Centre (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01540747, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

63. ClinicalTrialsGOV 2012. *Tart Cherries and Melatonin Content*: *NCT01528202 / SLS_SUB60*. Northumbria University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01528202, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

64. ClinicalTrialsGOV 2012. *The Effect of Melatonin on Nocturnal Enuresis*: *NCT01575678 / EnuMel-11 2011-004138-33*. University of Aarhus (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01575678, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

65. ClinicalTrialsGOV 2013. *Efficacy of Melatonin in Patients With Severe Sepsis or Septic Shock*: *NCT01858909 / TRA-172*. Aragon Institute of Health Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01858909, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

66. ClinicalTrialsGOV 2013. *Examining the Biological Factors That Affect Sleep Duration*: *NCT00607204 / 559 R01HL077399*. Brigham and Women's Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00607204, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

67. ClinicalTrialsGOV 2013. *Impact of Melatonin in the Pretreatment of Organ Donor and the Influence in the Evolution of Liver Transplant*: *NCT01860716 / PI10/02877*. Aragon Institute of Health Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01860716, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

68. ClinicalTrialsGOV 2013. *Melatonin and Radiation Therapy in Treating Patients With Brain Metastases*: *NCT00031967 / RTOG-BR-0119 CDR0000069245 RTOG-DEV-1013*. Radiation Therapy Oncology Group (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00031967, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

69. ClinicalTrialsGOV 2013. *Melatonin Associated to Acid Inhibition for Chemoprevention in Barret Esophagus: a Pilot Study*: *NCT01566474 / ICS10/0273*. Aragon Institute of Health Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01566474, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

70. ClinicalTrialsGOV 2013. *Melatonin CR for the Treatment of Impaired Sleep Maintenance in 4-8 Year Old Children With Autism Spectrum Disorders*: *NCT01033565 / 401-09*. University of Nebraska (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01033565, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

71. ClinicalTrialsGOV 2013. *Melatonin Dose-effect Relation in Childhood Autism*: *NCT01780883 / ANSM A91245-56*. Rennes University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01780883, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

72. ClinicalTrialsGOV 2013. *Melatonin for Prevention of Metabolic Side Effects of Olanzapine*: *NCT01593774 / GUMS-9277*. Guilan University of Medical ScienceS (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/showNCT01593774, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

73. ClinicalTrialsGOV 2013. *Melatonin in Healthy Volunteers*: *NCT01724424 / 3/057/11*. University of Aberdeen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01724424, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

74. ClinicalTrialsGOV 2013. *Melatonin Levels in Preterm and Term Newborn Infants*: *NCT01340417 / P091108 2010-A01024-35*. Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01340417, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

75. ClinicalTrialsGOV 2013. *Melatonin Levels in Smith Magenis Syndrome (SMS)*: *NCT00691574 / eIRB 0668 n/a unfunded*. Oregon Health and Science University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00691574, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A6.

76. ClinicalTrialsGOV 2013. *Metabolic Effects of Melatonin in Patients Treated With Second Generation Antipsychotics*: *NCT01811160 / INPRF_144*. Instituto Nacional de Psiquiatría Dr. Ramón de la Fuente (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01811160, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

77. ClinicalTrialsGOV 2013. *Postoperative Melatonin Administration and Delirium Prevention in Patients Undergoing Vascular and Cardiac Surgery*: *NCT01198938 / UHN090334B*. University Health Network, Toronto (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01198938, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

78. ClinicalTrialsGOV 2013. *Safety Study of Melatonin in Stroke Patients*: *NCT01863277 / 0130-12*. Wolfson Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01863277, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

79. ClinicalTrialsGOV 2013. *The Sun Protective Effect of Melatonin*: *NCT01873430 / 2013-000629-30*. Herlev Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01873430, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

80. ClinicalTrialsGOV 2013. *Young Blind Child Melatonin Treatment Study*: *NCT00688935 / eIRB 0714 n/a unfunded*. Oregon Health and Science University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00688935, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

81. ClinicalTrialsGOV 2014. *Assessment of the Pharmacokinetics of Circadin(r) in Children With Neurodevelopmental Disorders and Sleep Disturbances*: *NCT01903681 / CHDR1219*. Neurim Pharmaceuticals Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01903681, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

82. ClinicalTrialsGOV 2014. *Blind Child Melatonin Treatment Study*: *NCT00691444 / eIRB 1251 R01HD042125*. Oregon Health and Science University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00691444, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

83. ClinicalTrialsGOV 2014. *Blind Elderly Melatonin Treatment Study*: *NCT00692094 / eIRB 0194 R01AG021826*. Oregon Health and Science University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00692094, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

84. ClinicalTrialsGOV 2014. *Circadian Rhythm of Melatonin in Burns*: *NCT01596101 / 08-07-21-03*. Shriners Hospitals for Children (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01596101, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

85. ClinicalTrialsGOV 2014. *Effects of Different Colors of Light on Human Physiology*: *NCT00200863 / R01AT002129-01*. Brigham and Women's Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00200863, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

86. ClinicalTrialsGOV 2014. *Efficacy and Safety Study of a Combination Product [Drug:BCI-024 (Buspirone) and Drug:BCI-049 (Melatonin)] to Treat Major Depressive Disorder*

(MDD): *NCT00705003 / CBM-IT-01*. Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00705003, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

87. ClinicalTrialsGOV 2014. *Functional Melatonin Replacement for Sleep Disruptions in Individuals With Tetraplegia*: *NCT00507546 / B6010-R 06-038R*. US Department of Veterans Affairs (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00507546, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

88. ClinicalTrialsGOV 2014. *Immune-Pineal Axis Function in Fibromyalgia*: *NCT02041455 / 09-261*. Hospital de Clinicas de Porto Alegre (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02041455, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

89. ClinicalTrialsGOV 2014. *Melatonin for Circadian Sleep Disorders in the Blind*: *NCT00911053 / R01EY018312*. Oregon Health and Science University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00911053, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

90. ClinicalTrialsGOV 2014. *Melatonin for Migraine Prevention*: *NCT00849511 / 270472*. Nordlandssykehuset HF (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00849511, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

91. ClinicalTrialsGOV 2014. *Melatonin for Neuroprotection Following Perinatal Asphyxia*: *NCT02071160 / 01012012*. Tanta University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02071160, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

92. ClinicalTrialsGOV 2014. *Melatonin Premedication in Children Undergoing Surgery*: *NCT02265822 / 797/2012*. Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "G. Martino" (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02265822, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

93. ClinicalTrialsGOV 2014. *Melatonin to Prevent Brain Injury in Unborn Growth Restricted Babies*: *NCT01695070 / U1111-1133-4541 ACTRN12612000858897*. Monash University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01695070, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

94. ClinicalTrialsGOV 2014. *Melatonin Treatment After Laparoscopic Cholecystectomy*: *NCT00113906 / 2004-003796-37*. University Hospital, Gentofte, Copenhagen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00113906, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

95. ClinicalTrialsGOV 2014. *Melatonin Versus Placebo for Benzodiazepine Discontinuation in Patients With Schizophrenia*: *NCT01431092 / 2010-024065-46*. Lone Baandrup (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01431092, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

96. ClinicalTrialsGOV 2014. *MELATOX: Evaluation of Percutaneous Dissolvement of Melatonin When Used as Sunscreen; a Randomized, Placebo Controlled, Double-blind Crossover Study on Healthy Volunteers*: *NCT02224937 / 2013-003023-10*. Zealand University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02224937, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

97. ClinicalTrialsGOV 2014. *Neuroplasticity:Melatonin and Transcranial Current Stimulation in Healthy Subjects*: *NCT02195271 / 130155*. Hospital de Clinicas de Porto Alegre (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02195271, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

98. ClinicalTrialsGOV 2014. *Pilot Study of Melatonin and Epilepsy*: *NCT00965575 / 2009-1042*. Children's Hospital Medical Center, Cincinnati (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00965575, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

99. ClinicalTrialsGOV 2014. *The Analgesic Effects of Melatonin*: *NCT01923974 / CPO-2013*. Lars Peter Holst Andersen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01923974, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

100. ClinicalTrialsGOV 2014. *The Effect of Melatonin on Depression, Anxiety, Cognitive Function and Sleep Disturbances in Breast Cancer Patients*: *NCT01355523 / MVH-03 2010-022460-12 2007-58-0015/HEH.750.89-12 H-4-2011-007*. Melissa Voigt Hansen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01355523, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

101. ClinicalTrialsGOV 2014. *The Effect of Neu-P11 on Symptoms in Patients With D-IBS*: *NCT01558284 / STO-010 2011-002657-60*. Ludwig-Maximilians - University of Munich (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01558284, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

102. ClinicalTrialsGOV 2014. *the Relationship of the Use of Eye Masks and Outcomes of Patients With Sepsis in Intensive Care Unit*: *NCT02304224 / 040114002*. Shanghai 10th People's Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02304224, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

103. ClinicalTrialsGOV 2014. *The Relative Bio-availability of Oral and Oromucosal Melatonin in Different Formulations in Healthy Human Volunteers*: *NCT02107079 / Melaform 2011-003068-61*. Utrecht University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02107079, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

104. ClinicalTrialsGOV 2014. *Trial of Melatonin to Improve Sleep in Children With Epilepsy and Neurodevelopmental Disabilities*: *NCT01161108 / 1000010842*. The Hospital for Sick Children (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01161108, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

105. ClinicalTrialsGOV 2015. *Association Between Cortisol, Cortisone, Cotinine, Nicotine, Caffeine, Melatonin Levels in Hair, Serum, Urine, Saliva and Chronic Stress*: *NCT02403921 / 201412205RINA*. National Taiwan University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02403921, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

106. ClinicalTrialsGOV 2015. *Effect of Melatonin on Body Composition, Glucose Metabolism and Lipid Metabolism*: *NCT02604095 / Melatonin*. Shanghai 10th People's Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02604095, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

107. ClinicalTrialsGOV 2015. *Effectiveness of Melatonin for Sleep Disturbances in Children With Atopic Dermatitis*: *NCT01638234 / 200902026M*. National Taiwan University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01638234, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

108. ClinicalTrialsGOV 2015. *Efficacy of Combination Therapy vs Placebo for Pediatric Functional Abdominal Pain*: *NCT01269671 / CHW 10/102*. Medical College of Wisconsin (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01269671, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

109. ClinicalTrialsGOV 2015. *Efficacy of Melatonin in Burning Mouth Syndrome (BMS)*: *NCT02580734 / BMS2013*. University of Milan (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02580734, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

110. ClinicalTrialsGOV 2015. *Fatigue, Sleep and Cytokines in Primary Brain Tumor (PBT) Patients*: *NCT00876499 / 2008-0747*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00876499, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

111. ClinicalTrialsGOV 2015. *Mechanisms of Sleep Latency and Health: The Effect of a Melatonin Receptor Agonist in Inflammation and Insulin Resistance*: *NCT02156271 / Pro00013501*. Duke University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02156271, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

112. ClinicalTrialsGOV 2015. *Melatonin Agonist Effects of Tasimelteon Versus Placebo in Patients With Major Depressive Disorder*: *NCT01428661 / VP-VEC-162-2301*. Vanda Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01428661, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

113. ClinicalTrialsGOV 2015. *Melatonin and Nighttime Blood Pressure in African Americans-8 mg Study*: *NCT01114360 / IRB00021300 1R21AT004509-01A2*. Emory University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01114360, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

114. ClinicalTrialsGOV 2015. *Melatonin and the Metabolic Syndrome*: *NCT01038921 / IRB00014784 R21AT004220-01A2*. Emory University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01038921, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

115. ClinicalTrialsGOV 2015. *Melatonin as Adjuvant Therapy in Breast Cancer Patients*: *NCT01557478 / MIQOL-B*. Khon Kaen University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01557478, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

116. ClinicalTrialsGOV 2015. *Melatonin for Delirium Prophylaxis*: *NCT02282241 / H13-02843*. University of British Columbia (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02282241, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

117. ClinicalTrialsGOV 2015. *Melatonin for Nocturia in Parkinson's Disease*: *NCT02359448 / 14/0382*. University College, London (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02359448, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

118. ClinicalTrialsGOV 2015. *Melatonin in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Patients*: *NCT01279876 / 8153-54-04-87*. Tehran University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01279876, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

119. ClinicalTrialsGOV 2015. *Melatonin Treatment for Newborn Infants With Moderate to Severe Hypoxic Ischemic Encephalopathy*: *NCT01904786 / SLU22484*. St. Louis University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01904786, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

120. ClinicalTrialsGOV 2015. *Melatonin Versus Placebo in Breast Cancer*: *NCT01805089 / 05-305*. Dana-Farber Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01805089, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

121. ClinicalTrialsGOV 2015. *Study With Amitriptylin to Evaluate the Efficacy of Melatonin in Treatment of Migraine*: *NCT01357031 / EDUMAP*. Hospital Israelita Albert Einstein (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01357031, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

122. ClinicalTrialsGOV 2015. *The Effect of Melatonin on Postoperative Delirium in Elderly ICU Patients*: *NCT02588742 / 4-2014-1038*. Yonsei University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02588742, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

123. ClinicalTrialsGOV 2015. *The Effectiveness of Circadin in Improving Quality of Sleep in Patients Aged 55 or Over*: *NCT02321449 / A-38-59010-001*. Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02321449, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

124. ClinicalTrialsGOV 2016. *Analgesic and Anxiolytic Effects of Melatonin: a Randomized, Double-blinded, Placebo-controlled Clinical Study*: *NCT02386319 / Melatonin1234*. Herlev Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02386319, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

125. ClinicalTrialsGOV 2016. *Bioavailability and Bioactivity of Red Wine Melatonin in Humans*: *NCT02767102 / Red Wine Melatonin*. University of Milan (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02767102, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

126. ClinicalTrialsGOV 2016. *Bringing Relief to Adolescents Naturally Using Melatonin for Migraine*: *NCT02344316 / 14-14251*. University of California, San Francisco (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02344316, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

127. ClinicalTrialsGOV 2016. *Comparison of Melatonin or Metformin and Dacarbazine Combination Versus Dacarbazine Alone in Disseminated Melanoma*: *NCT02190838 / MMM-1*. Petrov Research Institute of Oncology (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02190838, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

128. ClinicalTrialsGOV 2016. *Do Sleep and Circadian Rhythm Disturbances Impact the Cognitive and Behavioural Development of Children With Autism?*: *NCT02878499 / 5060*. University Hospital, Strasbourg, France (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02878499, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A2.

129. ClinicalTrialsGOV 2016. *Effect of Melatonin on Sleep Disturbances in Patients With Parkinson's Disease*: *NCT02768077 / Circadin-2015-07*. Kuhnil Pharmaceutical Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02768077, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

130. ClinicalTrialsGOV 2016. *Effects of Kuvan on Melatonin Secretion*: *NCT01617070 / USC Kuvan Melatonin*. University of Southern California (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01617070, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

131. ClinicalTrialsGOV 2016. *Effects of Melatonin in PCOS Women*: *NCT02663570 / Melatonina15*. Catholic University of the Sacred Heart (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02663570, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

132. ClinicalTrialsGOV 2016. *Effects of Oral Melatonin on Neurosensory Recovery Following Facial Osteotomies*: *NCT02889432 / UW 16-095*. The University of Hong Kong (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02889432, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

133. ClinicalTrialsGOV 2016. *Effects of Somnage(r) in the Management on Sleep and Mood in Cancer Patients*: *NCT02883790 / HF02-13-42*. Helsinn Healthcare SA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02883790, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

134. ClinicalTrialsGOV 2016. *Efficacy and Safety of Melatonin PR and Clonazepam in Patients With REM Sleep Behavior Disorder in Parkinson Disease*: *NCT02789592 / H-1604-134-757*. Seoul National University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02789592, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

135. ClinicalTrialsGOV 2016. *Evning Exposure to Computer Screen Disrupts Sleep, Attention and Biological Rhythms*: *NCT02957383 / 2014068*. Assuta Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02957383, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

136. ClinicalTrialsGOV 2016. *Impact of Melatonin on IVF/ICSI Outcomes in Prospective Poor Responders*: *NCT02993588 / Melatonin RCT*. Assiut University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02993588, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

137. ClinicalTrialsGOV 2016. *Melatonin and Nighttime Blood Pressure in African Americans--24 mg Study*: *NCT01114373 / IRB00021300a 3R21AT004509-01A2S1*. Emory University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01114373,

abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

138. ClinicalTrialsGOV 2016. *Melatonin for Prevention of Post- Operative Delirium Pilot Study Protocol*: *NCT02903901 / 206981*. Loyola University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02903901, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

139. ClinicalTrialsGOV 2016. *Melatonin in Smoke-induced Vascular Injury*: *NCT02591238 / 81470585*. Peking Union Medical College Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02591238, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

140. ClinicalTrialsGOV 2016. *Melatonin Supplementation and Performance*: *NCT02876770 / CNMSS1*. kais (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/showNCT02876770, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

141. ClinicalTrialsGOV 2016. *Melatonin Treatment for Tardive Dyskinesia in Schizophrenia*: *NCT01391390 / BJ-7072035*. Beijing HuiLongGuan Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01391390, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

142. ClinicalTrialsGOV 2016. *Multimodal Treatment Strategy for Cancer Cachexia*: *NCT00625742 / 2006-0739 NCI-2012-01744*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00625742, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

143. ClinicalTrialsGOV 2016. *Observational Study to Investigate the Melatonin and Cortisol Circadian Rhythms of Individuals With Smith-Magenis Syndrome (SMS)*: *NCT02180451 / VP-1401*. Vanda Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02180451, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A2.

144. ClinicalTrialsGOV 2016. *Pharmacokinetics of Melatonin Niosomes Oral Gel in Healthy Volunteers*: *NCT02845778 / IN58358*. Khon Kaen University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02845778, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

145. ClinicalTrialsGOV 2016. *Premedication With Melatonin in Lumbar Medial Branch Block Procedure*: *NCT02415309 / NMCSD.2015.0048*. United States Naval Medical Center, San Diego (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02415309, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

146. ClinicalTrialsGOV 2016. *Randomized Controlled Trial on the Treatment Effects of Melatonin and Light Therapy on Delayed Sleep Phase Syndrome*: *NCT00834886 /*

00834886. University of Bergen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00834886, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

147. ClinicalTrialsGOV 2016. *Randomized Controlled Trial to Assess Efficacy of Melatonin for Children During Burn Rehabilitation*: *NCT01598259 / 2012-1613*. Shriners Hospitals for Children (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01598259, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

148. ClinicalTrialsGOV 2016. *Study of the Efficacy and Safety of NPC-15 for Sleep Disorders of Children With Neurodevelopmental Disorders*: *NCT02757079 / NPC-15-6*. Nobelpharma (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02757079, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

149. ClinicalTrialsGOV 2016. *The Effect of Melatonin Upon Post-Acute Withdrawal Among Males in a Residential Treatment Program*: *NCT02431728 / DuquesneU*. Duquesne University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02431728, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

150. ClinicalTrialsGOV 2016. *The Effect of Melatonin on Early Signs of Hypertension in Teenagers With Diabetes Mellitus Type 1*: *NCT02644590 / 311080*. Sheba Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02644590, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

151. ClinicalTrialsGOV 2016. *The Melatonin Adjunct in the Acute myocaRdial Infarction Treated With Angioplasty*: *NCT00640094 / 2005-000821-49*. Alberto Domínguez Rodríguez (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/showNCT00640094, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

152. ClinicalTrialsGOV 2016. *The Preventative Role of Exogenous Melatonin Administration in Patients With Advanced Cancer Who Are at Risk of Delirium: a Feasibility Study*: *NCT02200172 / BRI-MELAT-2013*. Bruyere Research Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02200172, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

153. ClinicalTrialsGOV 2016. *Topical/Oral Melatonin for Preventing Concurrent Radiochemotherapy Induced Oral Mucositis/Xerostomia Cancer Patients*: *NCT02430298 / MLT-MX*. Khon Kaen University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02430298, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

154. ClinicalTrialsGOV 2016. *Transdermal Fentanyl and Melatonin Patches for Postoperative Pain Relief*: *NCT02726126 / 915*. Ain Shams University (Hrsg.). Verfügbar

unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02726126, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

155. ClinicalTrialsGOV 2016. *Transdermal Nicotine and Melatonin Patches for Postoperative Pain Relief*: *NCT02747628 / 942*. Ain Shams University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02747628, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

156. ClinicalTrialsGOV 2016. *Treatment of Osteopenia With Melatonin*: *NCT01690000 / 2011-AKA*. University of Aarhus (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01690000, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

157. ClinicalTrialsGOV 2016. *Understanding Sleep Problems in Children With Autism Spectrum Disorder*: *NCT00691080 / 2003*. Baylor College of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00691080, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A2.

158. ClinicalTrialsGOV 2016. *Verification of the Efficacy of NPC-15 for Sleep Disorders of Children With Autism Spectrum Disorders*: *NCT02757066 / NPC-15-5*. Nobelpharma (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02757066, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A2.

159. ClinicalTrialsGOV 2017. *Adjuvant Melatonin for Prevention of Lung Cancer Recurrence and Mortality*: *NCT00668707 / 2007077-01H*. The Canadian College of Naturopathic Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00668707, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

160. ClinicalTrialsGOV 2017. *Anti-proliferative Effects of Vitamin D and Melatonin in Breast Cancer*: *NCT01965522 / MELO-D*. Juravinski Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01965522, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

161. ClinicalTrialsGOV 2017. *Association Between Plasma Melatonin and No-reflow*: *NCT03306303 / MelandNR*. Chinese PLA General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03306303, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

162. ClinicalTrialsGOV 2017. *Blocking Blue Light in Pregnancy, Effects on Melatonin Profile and Sleep*: *NCT03114072 / 2016/1394/REK vest*. University of Bergen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03114072, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

163. ClinicalTrialsGOV 2017. *Cardiac Surgery and the Risk of Atrial Fibrillation: an Intervention Trial Evaluating Melatonin*: *NCT02099331 / NA_00090647*. Johns Hopkins University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02099331,

abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

164. ClinicalTrialsGOV 2017. *Circadian Phase Adjustment and Improvement of Metabolic Control in Night Shift Workers*: *NCT02108353 / EuRhythDia II*. Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02108353, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

165. ClinicalTrialsGOV 2017. *Circadian Phase in Bipolar Depression: Is it Delayed and Does it Normalize With Remission?*: *NCT01784341 / 47709*. Northwestern University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01784341, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

166. ClinicalTrialsGOV 2017. *Clinical Trial of Propranolol for Seasonal Affective Disorder*: *NCT00016666 / 010175 01-M-0175*. National Institute of Mental Health (NIMH) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00016666, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

167. ClinicalTrialsGOV 2017. *Different Doses of Oral Melatonin Supplements in Chronic Kidney Disease (CKD)-Associated Sleep Disorders*: *NCT01922999 / Melatonin*. Southeast Renal Research Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01922999, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

168. ClinicalTrialsGOV 2017. *Dose Assessment of Melatonin in Sepsis Trial*: *NCT02319265 / 3/035/14*. University of Aberdeen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02319265, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

169. ClinicalTrialsGOV 2017. *Effect of Melatonin on Sleep Quality in Patients Dementia*: *NCT03066518 / GE15-002*. Hospital Universitario Dr. Jose E. Gonzalez (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03066518, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

170. ClinicalTrialsGOV 2017. *Effect of Melatonin on Sleep Disturbances in Patients With Parkinson's Disease*: *NCT03258294 / 2015-09-098-010*. KIMJisun (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03258294, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

171. ClinicalTrialsGOV 2017. *Effect of Slow-release Melatonin (Circadin(r)) Therapy on Idiopathic RBD: a Pilot Study*: *NCT02836743 / 1505-084-673*. Seoul National University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02836743, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

172. ClinicalTrialsGOV 2017. *Effects and Mechanisms of Melatonin on Blood Pressure, Insulin Resistance, and Platelets*: *NCT03178396 / 15F.572 R01HL096593*. Thomas Jefferson University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03178396, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

173. ClinicalTrialsGOV 2017. *Effects of Melatonin as a Novel Antioxidant and Free Radicals Scavenger in Neonatal Sepsis*: *NCT03295162 / Pediatrics Dept-ASU*. Mohamed Hussein Metwally (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03295162, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

174. ClinicalTrialsGOV 2017. *Effects of Melatonin on Insomnia Symptoms in Older Adults*: *NCT00230737 / R01AT001521-01A1*. Nalaka Gooneratne (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00230737, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

175. ClinicalTrialsGOV 2017. *Effects of Melatonin on Reperfusion Injury*: *NCT03303378 / MelonRI*. Chinese PLA General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03303378, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

176. ClinicalTrialsGOV 2017. *Effects of Melatonin Supplementation on Renal Physiology in a Habitual Sleep Restricted Population*: *NCT02631148 / 2015P002161*. Brigham and Women's Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02631148, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

177. ClinicalTrialsGOV 2017. *Effects of Patient-Directed Interactive Music Therapy on Sleep, Delirium and Melatonin Levels is Critically Ill Elderly Patients*: *NCT03156205 / 4-2016-0873*. Yonsei University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03156205, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

178. ClinicalTrialsGOV 2017. *Effects of Sleep Quality on Melatonin Levels and Inflammatory Response After Major Abdominal Surgery*: *NCT02824770 / 2016-1309*. Eskisehir Osmangazi University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02824770, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

179. ClinicalTrialsGOV 2017. *Efficacy of Melatonin in Decreasing the Incidence of Delirium in End of Life Patients*: *NCT02536417 / FHREB 2015-048*. Fraser Health (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02536417, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

180. ClinicalTrialsGOV 2017. *Endogenous Melatonin Level and Pre- Postoperative Anxiety in Bariatric Surgery Patients*: *NCT03109054 / MAE4*. Inonu University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03109054, abgerufen am:

19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

181. ClinicalTrialsGOV 2017. *Examining the Association Between Physical Activity and Sleep Quality in Children With Autism Spectrum Disorder*: *NCT03348982 / 28602517*. The Hong Kong Polytechnic University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03348982, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A2.

182. ClinicalTrialsGOV 2017. *Exploratory Study of Melatonin Induced Sleep Regularization in Severe Brain Injury*: *NCT02732288 / NSC-0894*. Rockefeller University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02732288, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

183. ClinicalTrialsGOV 2017. *Individually Tailored Lighting System to Improve Sleep in Older Adults*: *NCT01855126 / R01AG042602*. Rensselaer Polytechnic Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01855126, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

184. ClinicalTrialsGOV 2017. *Investigating the Effects of Evening Light Exposure on Melatonin Suppression, Alertness and Nocturnal Sleep*: *NCT01586039 / 2011-P-002834*. Brigham and Women's Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01586039, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

185. ClinicalTrialsGOV 2017. *Melatonin 3mg and 5mg Compared to Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia (CBT-I) in the Treatment of Insomnia*: *NCT02798367 / ACH-MSZ-02-03(05/16)*. Ache Laboratorios Farmaceuticos S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/showNCT02798367, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

186. ClinicalTrialsGOV 2017. *Melatonin and Glucose Tolerance Among Individuals With a Variant of the MTNR1B Gene*: *NCT01705639 / EudraCT-2011-005360-22*. Helsinki University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01705639, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

187. ClinicalTrialsGOV 2017. *Melatonin and Sleep in Preventing Delirium in the Hospital*: *NCT02597231 / IRB-15-6639*. Scripps Health (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02597231, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

188. ClinicalTrialsGOV 2017. *Melatonin as a Circadian Clock Regulator, Neuromodulator and Myelo-protector in Adjuvant Breast Cancer Chemotherapy*: *NCT03205033 / 14-0701*. Hospital de Clinicas de Porto Alegre (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03205033, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

189. ClinicalTrialsGOV 2017. *Melatonin As A Novel Neuroprotectant In Preterm Infants-Dosage Study*: *NCT00649961 / CR0970 (MIND) 2007-007156-33*. Imperial College London (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00649961, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

190. ClinicalTrialsGOV 2017. *Melatonin as an Adjunctive Therapy for Chronic Periodontitis*: *NCT03368430 / DENT-2017*. Mansoura University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03368430, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

191. ClinicalTrialsGOV 2017. *Melatonin for Fatigue and Other Symptoms in Patients With Advanced Cancer*: *NCT00925899 / Feldt-01*. Bispebjerg Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00925899, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

192. ClinicalTrialsGOV 2017. *Melatonin for Prevention of Delirium in Critically Ill Patients*: *NCT02615340 / 4000145150*. Mount Sinai Hospital, Canada (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02615340, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

193. ClinicalTrialsGOV 2017. *Melatonin in Patients Under Carotid Endarterectomy*: *NCT03115034 / LCW-ZS1057*. Peking Union Medical College Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03115034, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

194. ClinicalTrialsGOV 2017. *Melatonin in Pregnancy Compared to Non-pregnant*: *NCT03014245 / 2/08/16*. University of Aberdeen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03014245, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

195. ClinicalTrialsGOV 2017. *Melatonin in Youth: N-of-1 Trials in a Stimulant-treated Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) Population*: *NCT02333149 / Pro00022025*. University of Alberta (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02333149, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

196. ClinicalTrialsGOV 2017. *Melatonin Level and Postoperative Analgesia Consumption in Bariatric Surgery Patients*: *NCT03107702 / MAE5*. Inonu University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03107702, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

197. ClinicalTrialsGOV 2017. *Melatonin Levels and the Relation to Obesity and the Metabolic Syndrome in Children and Adolescents*: *NCT03316989 / SHEBA-09-7461-OH-CTIL*. Sheba Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/showNCT03316989, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

198. ClinicalTrialsGOV 2017. *Melatonin Metabolism Abnormality in Patients With Schizophrenia or Schizoaffective Disorder Treated With Olanzapine*: *NCT00512070 / F1D-MC-X302*. Seattle Institute for Biomedical and Clinical Research (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00512070, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

199. ClinicalTrialsGOV 2017. *Melatonin Supplements for Improving Sleep in Individuals With Hypertension*: *NCT00238108 / R21AT002713*. Brigham and Women's Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00238108, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

200. ClinicalTrialsGOV 2017. *Melatonin Treatment for Induced Transient Insomnia*: *NCT00950885 / 1R01HL093279*. Brigham and Women's Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00950885, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

201. ClinicalTrialsGOV 2017. *Melatonin Use in the Intensive Care Elderly Population*: *NCT03013790 / MICE*. MICE Trial Group (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03013790, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

202. ClinicalTrialsGOV 2017. *Melatonin's Effects on Treatment Of Diabetes Mellitus*: *NCT02691897 / CT-93-7817*. Shiraz University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02691897, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

203. ClinicalTrialsGOV 2017. *Neoadjuvant FDC With Melatonin or Metformin for Locally Advanced Breast Cancer*: *NCT02506777 / MBC1*. Petrov Research Institute of Oncology (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02506777, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

204. ClinicalTrialsGOV 2017. *Neoadjuvant Toremifene With Melatonin or Metformin in Locally Advanced Breast Cancer*: *NCT02506790 / MBC 2*. Petrov Research Institute of Oncology (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02506790, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

205. ClinicalTrialsGOV 2017. *Out-patient Wake Therapy, Light Therapy and Sleep Phase Advance for Depression*: *NCT02750631 / 6938*. New York State Psychiatric Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02750631, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

206. ClinicalTrialsGOV 2017. *Pharmacotherapy and Mechanisms of Sleep Disturbance in Alcohol Dependence*: *NCT01014533 / HUM00010947 1R01AA016117-01A1*. Dr. Kirk Brower (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01014533,

abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

207. ClinicalTrialsGOV 2017. *Phase I Dose Finding Study for Melatonin in Pediatric Oncology Patients With Relapsed Solid Tumors*: *NCT01858155 / C17 MEL P1*. C17 Council (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01858155, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

208. ClinicalTrialsGOV 2017. *Plasma Melatonin AND Mortality After Acute Myocardial Infarction*: *NCT03230630 / melatonin-AMI*. Chinese PLA General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03230630, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

209. ClinicalTrialsGOV 2017. *PLAY GAME: Post-concussion Syndrome in Youth - Assessing the GABAergic Effects of Melatonin*: *NCT01874847 / TMT-127046*. University of Calgary (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/showNCT01874847, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

210. ClinicalTrialsGOV 2017. *Preoperative Melatonin or Vitamin C Administration on Postoperative Analgesia*: *NCT02639741 / HZLTNS99*. Cukurova University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02639741, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

211. ClinicalTrialsGOV 2017. *Seeing the World Through Assorted Glasses*: *NCT02483559 / 15-0389*. University of North Carolina, Chapel Hill (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02483559, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

212. ClinicalTrialsGOV 2017. *Sleep Wake and Melatonin Pattern in Craniopharyngioma*: *NCT01881854 / Cranio-sleep-melatonin*. Rigshospitalet, Denmark (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01881854, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

213. ClinicalTrialsGOV 2017. *Study of Melatonin on Sleep, Pain, and Confusion After Joint Replacement Surgery*: *NCT01505465 / 11152*. Hospital for Special Surgery, New York (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01505465, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

214. ClinicalTrialsGOV 2017. *The Effect of Melatonin on Gene Expression and Activity of the Sirt1 and Its Target Genes Catalase and MnSOD in Multiple Sclerosis Patients and Healthy Subjects*: *NCT02463318 / 91-01-30-17019*. Tehran University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/showNCT02463318, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

215. ClinicalTrialsGOV 2017. *The Effect of Melatonin on Ischemia-reperfusion Injury Following Acute Myocardial Infarction*: *NCT01172171 / NLH-01*. Herlev Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01172171, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

216. ClinicalTrialsGOV 2017. *The Effect of MElatonin on Depression, Anxiety, CIrcadian and Sleep Disturbances in Patients After Acute Myocardial Syndrome*: *NCT02451293 / MTM-03 2015-002116-32*. Zealand University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02451293, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

217. ClinicalTrialsGOV 2017. *The Effect of Premedication With Melatonin on Postoperative Recovery From Bariatric Surgery*: *NCT02424071 / SHEBA-2015-1841-HB-CTIL*. Sheba Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02424071, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

218. ClinicalTrialsGOV 2017. *The Effects of Melatonin on Elevated Liver Enzymes During Statins Treatment*: *NCT03121521 / NN 402 54 37/40 RNN/45/12/KB*. Medical Universtity of Lodz (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03121521, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

219. ClinicalTrialsGOV 2017. *The Impact of Ergonomic Circadian Light on Hospitalized Stroke Patients in a Rehabilitation Unit*: *NCT02186392 / H-4-2013-114*. Glostrup University Hospital, Copenhagen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02186392, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

220. ClinicalTrialsGOV 2017. *The Role of Melatonin in the Effective Attainment of Sleep Electroencephalograms (EEG) in Children*: *NCT02195661 / 070/2014*. University of Cape Town (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02195661, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

221. ClinicalTrialsGOV 2017. *The Role of Melatonin in the Regulation of Blood Coagulation*: *NCT01741389 / 2009/295*. University of Oslo (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01741389, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

222. ClinicalTrialsGOV 2018. *A SMART Design to Improve Sleep Disturbance in Adolescents With Neurodevelopmental Disorders*: *NCT03730194 / 775-18-FB*. University of Nebraska (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/showNCT03730194, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A2.

223. ClinicalTrialsGOV 2018. *Acute Metabolic Effects of Melatonin Treatment*: *NCT03204877 / Mel06062017*. University of Aarhus (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03204877, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

224. ClinicalTrialsGOV 2018. *An Observation Study on Neuropsychology and Serum Melatonin Level in Patinets With Medication Overuse Headache*: *NCT03655184 / 2018-SR-239*. The First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03655184, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

225. ClinicalTrialsGOV 2018. *Assessment of Immediate Implant Stability When Adding Mixture of Hyaluronic Acid and Melatonin*: *NCT03692026 / PERIO 1405*. Cairo University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03692026, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

226. ClinicalTrialsGOV 2018. *Association of Melatonin Levels and Light and Noise Isolation in ICU*: *NCT03659760 / EmineMelatonin*. Diskapi Yildirim Beyazit Education and Research Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03659760, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

227. ClinicalTrialsGOV 2018. *Biological Rhythms Impact of 12 Hours Shift Work*: *NCT03153917 / 69HCL16_0624*. Hospices Civils de Lyon (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03153917, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

228. ClinicalTrialsGOV 2018. *CHOCOlate MeLatonin for AdolescenT MigrainE*: *NCT03597529 / 17-22645*. University of California, San Francisco (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03597529, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

229. ClinicalTrialsGOV 2018. *Color-dependent Melatonin Suppression*: *NCT02936674 / IRB-10165*. VA Palo Alto Health Care System (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02936674, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

230. ClinicalTrialsGOV 2018. *Comparison Between Melatonin and Diazepam for Prevention of Recurrent Simple Febrile Seizures*: *NCT03631901 / TU2017*. Tanta University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03631901, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

231. ClinicalTrialsGOV 2018. *Diabetic Retinopathy: Effects of Melatonin Treatment on Visual Functions and Circadian Rhythm*: *NCT03478306 / DR2 2015-003955-23*. Glostrup University Hospital, Copenhagen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03478306, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

232. ClinicalTrialsGOV 2018. *Does Melatonin Affect Anesthetic MAC (Minimum Alveolar Concentration)?*: *NCT03241004 / E-17-705*. Englewood Hospital and Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03241004, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

233. ClinicalTrialsGOV 2018. *Does Melatonin Restore Sleep Architecture in Autistic Children*: *NCT01993251 / 2012-732 2013-001230-17*. Hospices Civils de Lyon (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01993251, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

234. ClinicalTrialsGOV 2018. *Effect of Melatonin on Cardiometabolic Risk- FULL*: *NCT02681887 / 2015P002524*. Brigham and Women's Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02681887, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

235. ClinicalTrialsGOV 2018. *Effect of Melatonin on Seizure Outcome, Neuronal Damage and Quality of Life in Patients With Generalized Seizure*: *NCT03590197 / IEC/AIIMSBBSR/PGTh/18-19/02*. All India Institute of Medical Sciences, Bhubaneswar (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03590197, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

236. ClinicalTrialsGOV 2018. *Effect of Ramelteon on Smoking Abstinence*: *NCT02560324 / 823286 R21DA040902*. University of Pennsylvania (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02560324, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A2.

237. ClinicalTrialsGOV 2018. *Effects of Hydrocortisone, Melatonin, and Placebo on Jet Lag*: *NCT00097474 / 050037 05-CH-0037*. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00097474, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

238. ClinicalTrialsGOV 2018. *Effects of Light on Melatonin and Contractions in Pregnant Women*: *NCT01863446 / 2012P002568 1R21HD086392-01*. Brigham and Women's Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/showNCT01863446, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

239. ClinicalTrialsGOV 2018. *Effects of Melatonin in Untreated Obstructive Sleep Apnea*: *NCT03492736 / 180013*. Naomi Deacon (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/showNCT03492736, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

240. ClinicalTrialsGOV 2018. *Effects of Melatonin on Sleep, Ventilatory Control and Cognition at Altitude*: *NCT03368352 / 170200*. University of California, San Diego (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03368352, abgerufen am:

19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

241. ClinicalTrialsGOV 2018. *Effects of Melatonin on Sleep, Ventilatory Control and Cognition at Altitude*: *NCT03588676 / UCSD170200*. Robert L. Owens (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03588676, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

242. ClinicalTrialsGOV 2018. *Effects of Melatonin to Reduce Nocturnal Hypertension in Patients With Neurogenic Orthostatic Hypotension*: *NCT02963181 / 010788*. Lawson Health Research Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02963181, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

243. ClinicalTrialsGOV 2018. *Efficacy and Safety of Circadin(r) 2 mg in the Treatment of Primary Insomnia Patients*: *NCT00397189 / NEU 112006*. Neurim Pharmaceuticals Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00397189, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

244. ClinicalTrialsGOV 2018. *Efficacy and Safety of Melatonin and Clonazepam for IRBD: Cross-over Study*: *NCT03255642 / 2017-03-011*. Kyung Hee University Hospital at Gangdong (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/showNCT03255642, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

245. ClinicalTrialsGOV 2018. *Efficacy of Circadin(r) 2 mg in Patients With Mild to Moderate Alzheimer Disease Treated With AChE Inhibitor*: *NCT00940589 / NEU AZ1*. Neurim Pharmaceuticals Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00940589, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

246. ClinicalTrialsGOV 2018. *Energy-efficient and Health Promoting Light for Elderly People*: *NCT02216318 / H-3-2013-085*. Glostrup University Hospital, Copenhagen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02216318, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

247. ClinicalTrialsGOV 2018. *Evaluation of Melatonin Application of Immediate Dental Implant*: *NCT03689998 / per21085*. Cairo University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03689998, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: 0.

248. ClinicalTrialsGOV 2018. *Exogenous Melatonin in Intensive Care Unit Chronodisruption*: *NCT03708341 / LPCQM/07/17*. Saint-Joseph University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03708341, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

249. ClinicalTrialsGOV 2018. *Impact of a Melatonin Supplementation on the Quality of Life in Elderly Metastatic Cancer Patients*: *NCT02454855 / PHRC-K13-170 2014-003505-14*. Centre Jean Perrin (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02454855, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

250. ClinicalTrialsGOV 2018. *Insulin Resistance in Patients After Carotid Revascularization*: *NCT03419767 / ZS-1468*. Peking Union Medical College Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NNCT03419767, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

251. ClinicalTrialsGOV 2018. *Interaction of Melatonin and MTNR1B Genotype on Glucose Control - Study 1*: *NCT02642640 / 2015P000857A R01DK102696*. Brigham and Women's Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02642640, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

252. ClinicalTrialsGOV 2018. *Interaction of Melatonin With MTNR1B Genotype on Glucose Control - Study 2*: *NCT03464084 / 2015P000857B R01DK102696*. Brigham and Women's Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03464084, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

253. ClinicalTrialsGOV 2018. *Investigation of Arrhythmogenic Effect of NPC-15 (NPC-15-7)*: *NCT03475459 / NPC-15-7*. Nobelpharma (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03475459, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

254. ClinicalTrialsGOV 2018. *Light Sensitization Study*: *NCT01327040 / 2010-P-000346 R01HL094654*. Brigham and Women's Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01327040, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

255. ClinicalTrialsGOV 2018. *Melatonin as a Neuroprotective Therapy in Neonates With HIE Undergoing Hypothermia*: *NCT02621944 / IRB201500886*. University of Florida (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02621944, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

256. ClinicalTrialsGOV 2018. *Melatonin as Adjuvant Treatment for ADHD in Adults*: *NCT03062839 / TDAHMEL*. Hospital Israelita Albert Einstein (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03062839, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

257. ClinicalTrialsGOV 2018. *Melatonin Cream Against Acute Radiation Dermatitis in Patients With Early Breast Cancer*: *NCT03716583 / 2018-001705-91*. Dennis Bregner Zetner (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03716583, abgerufen

am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

258. ClinicalTrialsGOV 2018. *Melatonin Decreases Eye Pressure in Normotensive Patients*: *NCT03193112 / KahramanmarasSIU*. Kahramanmaras Sutcu Imam University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03193112, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

259. ClinicalTrialsGOV 2018. *Melatonin Degradation Rate in Human Milk*: *NCT03591341 / CMC-17-0035-CTIL*. Carmel Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03591341, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

260. ClinicalTrialsGOV 2018. *Melatonin for Adolescent Migraine Prevention Study*: *NCT03150797 / 16-19623*. Amy Gelfand (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03150797, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

261. ClinicalTrialsGOV 2018. *Melatonin for Renal Protection in Patients Receiving Polymyxin B*: *NCT03725267 / 77374017.1.0000.5327*. Hospital de Clinicas de Porto Alegre (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03725267, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

262. ClinicalTrialsGOV 2018. *Melatonin in Adults With SMS*: *NCT03492970 / 2017-A02299-44*. Hôpital le Vinatier (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03492970, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

263. ClinicalTrialsGOV 2018. *Melatonin in Patients With Multiple Sclerosis (MS)*: *NCT03498131 / 2017000005*. Providence Health & Services (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03498131, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

264. ClinicalTrialsGOV 2018. *Melatonin in Pregnancy*: *NCT03609086 / 2-020-18*. University of Aberdeen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03609086, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

265. ClinicalTrialsGOV 2018. *Melatonin Intervention For Neurocognitive Deficits in the St. Jude Lifetime Cohort*: *NCT01700959 / MIND P30CA021765 NCI-2012-02053*. St. Jude Children's Research Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/showNCT01700959, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

266. ClinicalTrialsGOV 2018. *Melatonin Oral Gel for Oral Mucositis in Patients With Head and Neck Cancer Undergoing Chemoradiation*: *NCT02630004 / JAN13004-30*. Spherium Biomed (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02630004, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

267. ClinicalTrialsGOV 2018. *Melatonin Receptor Agonist and Peripheral Biological Markers*: *NCT03432091 / CMUH104-REC1-105*. National Science Council, Taiwan (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03432091, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

268. ClinicalTrialsGOV 2018. *Melatonin Secretion and Sleep Quality in Spinal Cord Injury Patients*: *NCT03167801 / 2016-A00605-46*. Centre d'Investigation Clinique et Technologique 805 (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03167801, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

269. ClinicalTrialsGOV 2018. *Melatonin Study Between Diminished and Normal Responder in IVF*: *NCT03117725 / 2016-07-013-008*. Bundang CHA Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03117725, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

270. ClinicalTrialsGOV 2018. *Melatonin Supplementation for Cancer-related Fatigue in Patients Receiving Radiotherapy*: *NCT02332928 / MCC-12-08248 HM20003275 NCI-2015-00345 P30CA016059*. Virginia Commonwealth University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02332928, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

271. ClinicalTrialsGOV 2018. *Melatonin Supplementation to Improve Sleep in Patients With Heart Failure*: *NCT00869869 / ASMF-Scheer*. Brigham and Women's Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00869869, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

272. ClinicalTrialsGOV 2018. *Melatonin Treatment for Night-Eating Syndrome*: *NCT02500017 / 1503015417*. Yale University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02500017, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

273. ClinicalTrialsGOV 2018. *Melatonin Use for Sleep Problems in Alcohol Dependent Patients*: *NCT03043443 / 099-2016*. Centre for Addiction and Mental Health (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03043443, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

274. ClinicalTrialsGOV 2018. *Melatonin-Micronutrients for Osteopenia Treatment Study*: *NCT01870115 / Grant Protocol Number 13-59*. Duquesne University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01870115, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

275. ClinicalTrialsGOV 2018. *Multimodal Therapy for the Treatment of Sleep Disturbance in Patients With Advanced Cancer*: *NCT01628029 / 2012-0120 NCI-2012-01352*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01628029, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

276. ClinicalTrialsGOV 2018. *Multiple Dose Study Of PF-05251749 In Healthy Volunteers*: *NCT02691702 / B8001002 MAD*. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02691702, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

277. ClinicalTrialsGOV 2018. *Neurobiological Effects of Light on MDD*: *NCT02940769 / PRITZ1*. University of Michigan (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02940769, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

278. ClinicalTrialsGOV 2018. *New Periodontitis Treatment Based on Hyaluronic Acid and Melatonin*: *NCT03656484 / CCDI-UEFISCDI 39/2018*. Concordia Dent Srl (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03656484, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

279. ClinicalTrialsGOV 2018. *Oral Melatonin as Premedication During MAC for Patients Undergoing Loco-regional Chronic Subdural Hematoma Evacuation*: *NCT03732963 / N 45-2018/Ms*. Cairo University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03732963, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

280. ClinicalTrialsGOV 2018. *Oral Melatonin Plus Zinc Supplementation in Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis (CFS/ME)*: *NCT03000777 / IC/LV/MEL-ZN/SFC*. Laboratorios Viñas, S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/showNCT03000777, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

281. ClinicalTrialsGOV 2018. *Pharmacokinetics of Intravenous, Rectal, Intravesical, Vaginal, and Transdermal Melatonin in Healthy Female Volunteers*: *NCT03519750 / 2017-000997-13*. Dennis Bregner Zetner (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03519750, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

282. ClinicalTrialsGOV 2018. *Pilot Study of Sleep Therapy and Biomarkers in Children With Autism Spectrum Disorders*: *NCT02487082 / 65708*. Stony Brook University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02487082, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A2.

283. ClinicalTrialsGOV 2018. *Prevention of Delirium in Inpatients Utilizing Melatonin*: *NCT02654314 / 1601017038*. Yale University (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02654314, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

284. ClinicalTrialsGOV 2018. *Prevention of Delirium in Intensive Care by Melatonin*: *NCT03524937 / P160942J*. Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03524937, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

285. ClinicalTrialsGOV 2018. *Relationship of Nocturnal Concentrations of Melatonin, ?-aminobutyric Acid and Total Antioxidants With Insomnia*: *NCT03202121 / ChinaRRC_01*. China Rehabilitation Research Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03202121, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

286. ClinicalTrialsGOV 2018. *Safety and Efficacy of Melatonin in Patients With Multiple Progressive Primary Sclerosis*: *NCT03540485 / MELATOMS-1 2018-001779-18*. Fundación Pública Andaluza para la gestión de la Investigación en Sevilla (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03540485, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

287. ClinicalTrialsGOV 2018. *Seasonal Affective Disorder and Visual Impairment*: *NCT03403959 / BlindSAD*. Psychiatric Centre Rigshospitalet (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03403959, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

288. ClinicalTrialsGOV 2018. *The Basel BOMP-AID Randomized Trial*: *NCT03438526 / EKNZ 2018-00161*. University Hospital, Basel, Switzerland (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/showNCT03438526, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

289. ClinicalTrialsGOV 2018. *The Circadian Rhythm in CusHing SyndrOme in Active Phase and dUring RemiSsion (TheHOURS)*: *NCT03343470 / Adrenal_2*. University of Roma La Sapienza (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/showNCT03343470, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

290. ClinicalTrialsGOV 2018. *The Effect of Melatonin on Sleep and Ventilatory Control in Obstructive Sleep Apnea*: *NCT02484300 / 150465 R01HL085188*. University of California, San Diego (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02484300, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

291. ClinicalTrialsGOV 2018. *The Effects of Acute vs. Chronic of Screen Illumination on: Sleep Efficacy and Architecture, Physiology, Emotion and Behavior: Possible Effect on Human Health*: *NCT02839395 / 0005-16-ASMC*. Assuta Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02839395, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

292. ClinicalTrialsGOV 2018. *The Influence of Melatonin Supplementation in the Group of Persons Performing Competitive Sport*: *NCT03505411 / KB 586/2009*. Nicolaus Copernicus University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03505411, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

293. ClinicalTrialsGOV 2018. *The Study of Combination Use of Melatonin Receptor Agonist for Dose Reduction or Interruptions of Benzodiazepine (BZD) and Non-BZD Hypnotics on Chronic Insomnia*: *NCT03461042 / 293/CR1-003 / TRIPSYCHI1407*. Translational Research Center for Medical Innovation, Kobe, Hyogo, Japan (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03461042, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

294. ClinicalTrialsGOV 2018. *Therapeutic Effects of Maternal Melatonin Administration on Brain Injury and White Matter Disease*: *NCT02395783 / P120113*. Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02395783, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

295. ClinicalTrialsGOV 2018. *Treatment of Nighttime Pruritus in Atopic Dermatitis*: *NCT03688464 / 197-18-FB*. University of Nebraska (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/showNCT03688464, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

296. ClinicalTrialsGOV 2018. *Treatment Strategies for Children With Smith-Magenis Syndrome*: *NCT00506259 / 070076 07-HG-0076*. National Human Genome Research Institute (NHGRI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00506259, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A2.

297. ClinicalTrialsGOV 2018. *Uterine Contractions Under Blue Light*: *NCT03691740 / Pro00031969*. University of South Florida (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03691740, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

298. EU-Clinical Trials Register 0. *A Double Blind, Parallel Group, Randomised, Placebo Controlled Study of Efficacy and Safety of CIRCADIN 2mg in the Treatment of Insomnia Patients with Low Endogenous Melatonin*: *2006-004193-27 / NEU 112006*. Neurim Pharmaceuticals (1991) Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004193-27, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

299. EU-Clinical Trials Register 0. *A double-blind, parallel group, randomized, placebo controlled study of the efficacy of Circadin(r) 2mg in alleviating sleep disturbances in patients with mild to moderate Alzheimer Disease (AD) treated with Acetylcholinesterase (AChE) inhibitor* : *2009-014388-38 / NEUAZ1*. Neurim Pharmaceuticals Ltd (Hrsg.).

Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014388-38, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

300. EU-Clinical Trials Register 0. A *double-blind, parallel group, randomised, placebo controlled study of the efficacy and safety of circadin(r) 2mg in the improvement of sleep quality in patients with insomnia aged 55-80 years*: *2004-000914-37 / NEU 1X*. Neurim Pharmaceuticals (1991) Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000914-37, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

301. EU-Clinical Trials Register 0. *A double-blind placebo controlled cross-over study to determine if 1.5 and 3mg of APL510 can normalise sleep patterns in elderly subjects with difficulty in maintenance of sleep and/or initiating sleep onset*: *2004-003939-32 / APL-510-008*. Alliance Pharmaceuticals Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-003939-32, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

302. EU-Clinical Trials Register 0. *A double-blind placebo-controlled cross-over study to determine if melatonin can improve the length of day time sleep in subjects with transient misalignment of the sleep-wake cycle as a result of working permanent night shifts*: *2005-000120-17 / APL-510-009*. Alliance Pharmaceuticals Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000120-17, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

303. EU-Clinical Trials Register 0. *A Multicenter, Randomized, Double-Mask, Placebo-Controlled, Parallel Study to Investigate the Efficacy and Safety of 20 mg Tasimelteon versus Placebo in Totally Blind Subjects with N24HSWD followed by an OLE Phase*: *2011-000281-35 / VP-VEC-162-3201*. Vanda Pharmaceuticals Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000281-35, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

304. EU-Clinical Trials Register 0. *A multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled study to evaluate the safety and efficacy of ramelteon compared to placebo with zopiclone as a reference arm in adults with chronic insomnia*: *2004-004350-91 / TAK-375/EC301*. Takeda Europe R&D Centre Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004350-91, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

305. EU-Clinical Trials Register 0. *A randomized, double blind, placebo controlled, cross over trial of Melatonin for the treatment of nocturia in adults with progressive multiple sclerosis, with an open label, single-arm extension study*: *2012-004183-21 / 2858*. North

Bristol NHS Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004183-21, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

306. EU-Clinical Trials Register 0. *A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Polysomnography plus Outpatient Study to Determine the Safety and Efficacy of 4 mg Ramelteon in Adults with Chronic Insomnia*: *2007-000403-15 / 01-06-TL-375-081*. Takeda Global Research & Development Centre (Europe) Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000403-15, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

307. EU-Clinical Trials Register 0. *A Single-Center, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy Placebo Controlled, Cross-Over Study to Investigate the Next Morning Effects of Ramelteon (8mg), Zopiclone (7.5mg) and Placebo on Actual Driving Performance, Memory Functioning, Psychomotor Performance in Adults with Chronic Insomnia*: *2007-002875-15 / TAK-375_107*. Takeda (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002875-15, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

308. EU-Clinical Trials Register 0. *Controlled-release melatonin in fast withdrawal of temazepam, zopiclone or zolpidem in elderly persons with insomnia*: *2008-006795-30 / Satauni*. Institute of Clinical Medicine, Family Medicine, University of Turku (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006795-30, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

309. EU-Clinical Trials Register 0. *Delayed sleep phase in adolescents - effects of melatonin treatment*: *2009-017075-24 / me-09*. Natural Pharma International Npi AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017075-24, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

310. EU-Clinical Trials Register 0. *Delayed sleep phase syndrome. Sleep, personality, developmental history, circadian rhythm and treatment*: *2007-005986-36 / 7977*. University of Bergen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005986-36, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

311. EU-Clinical Trials Register 0. *Diabetic retinopathy: Effects of melatonin treatment on visual functions and circadian rhythm*: *2015-003955-23 / DR2*. Dept. of Ophthalmology, Rigshospitalet - Glostrup (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003955-23, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

312. EU-Clinical Trials Register 0. *Does melatonin (CircadinR) worsen glucose tolerance in individuals with at (rs10830963) variant in the melatonin receptor 1B (MTNR1B) gene?*: *2011-005360-22 / 2*. Vasa HVC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005360-22, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

313. EU-Clinical Trials Register 0. *Dose assessment of melatonin in sepsis trial (DAMSEL 2)*: *2014-002840-42 / 3/035/14*. University of Aberdeen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002840-42, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

314. EU-Clinical Trials Register 0. *Double blind placebo controlled study on the efficacy of melatonin on sleep parameters and quality of life in hemodialysis patients*: *2006-005719-89 / 12440 / R-0631M / Melody*. Meander Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005719-89, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

315. EU-Clinical Trials Register 0. *Effects of melatonin treatment, light therapy, and sleep improvement on psychosocial, cognitive, and behavioural outcomes in children with Delayed Sleep Phase Syndrome and their parents*: *2012-000220-18 / C.2524.0472.01*. University of Amsterdam (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000220-18, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

316. EU-Clinical Trials Register 0. *Effekt af melatonin på forekomsten af postoperativ træthed og søvnforstyrrelser efter laparoskopisk kolecystektomi. En randomiseret dobbelt-blindet placebo kontrolleret undersøgelse*: *2004-003796-37 / MELMIS*. Dept. of surg.gastroent., Gentofte University Hospital, Copenhagen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-003796-37, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

317. EU-Clinical Trials Register 0. *Efficacy of agomelatine on sleep disturbance in Autism Spectrum Disorder (ASD)*: *2011-003313-42 / AGO-TEA*. Hospital General Universitario de Alicante (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003313-42, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

318. EU-Clinical Trials Register 0. *Etude de la relation dose-effet de la mélatonine dans l'autisme infantile*: *2008-001689-97 / LOC/07-11*. CHU de Rennes (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001689-97, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A8.

319. EU-Clinical Trials Register 0. *Evaluation of the efficiency of treatment by bumetanide on autistic children with a known etiology: multicenter and double-blind study with randomized parallel group, against placebo*: *2016-000106-11 / I14039*. Limoges Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000106-11, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A6.

320. EU-Clinical Trials Register 0. *Impact of melatonin in the pretreatment of organ donor and the influence in the evolution of liver transplant: a prospective, randomised double-blind study*: *2011-000991-33 / PI10/02877*. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000991-33, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

321. EU-Clinical Trials Register 0. *Influence of methylphenidate on sleep and circadian rhythm in children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)*: *2007-004664-46 / melmet*. No Sponsor (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004664-46, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

322. EU-Clinical Trials Register 0. *Intracoronary administration of melatonin for patients with acute myocardial infarction: a placebo controlled randomized study*: *2010-022400-53 / NLH-01*. Køge Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022400-53, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

323. EU-Clinical Trials Register 0. *La mélatonine restaure-t-elle l'architecture du sommeil chez les enfants avec autisme ? Etude de phase II*: *2013-001230-17 / 2012.732*. Hospices Civils de Lyon (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001230-17, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A2.

324. EU-Clinical Trials Register 0. *Looking into the eye of ADHD. Investigating the relationship between ADHD, the delayed circadian rhythm and the functioning of the eye*: *2013-005017-12 / EyeADHD-01*. Parnassia Bavo Groep - PsyQ (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005017-12, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

325. EU-Clinical Trials Register 0. *MELADERM-trial: Melatonin cream against acute radiation dermatitis in patients with early breast cancer: a pivotal phase 2, double-blind, randomized, placebo-controlled trial*: *2018-001705-91 / HEHDZ02*. Center for Perioperative Optimization, Department of Surgery, Herlev Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-

001705-91, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

326. EU-Clinical Trials Register 0. *Melatonin As A Novel Neuroprotectant In Preterm Infants-Trial Study*: *2008-004740-36 / MINT (CRO1834)*. Imperial College, London (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004740-36, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

327. EU-Clinical Trials Register 0. *Melatonin As A Novel Neuroprotectant in Preterm Infants- Dosage study*: *2007-007156-33 / CRO970 (MIND)*. Imperial College (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007156-33, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

328. EU-Clinical Trials Register 0. *Melatonin compared to sleep deprivation for sleep EEG recordings in children: impact on epileptiform discharges and sleep, contributing factors on the results and the influence on children's and parents' experiences of the investigation.*: *2016-000606-11 / 5502071979*. Region Ostergotland (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000606-11, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

329. EU-Clinical Trials Register 0. *Melatonin effects on visual and sleep patterns anomalies in subjects diagnosed with Retinitis Pigmentosa*: *2012-002436-82 / EC11-441*. Isabel Pinilla Lozano (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002436-82, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

330. EU-Clinical Trials Register 0. *Melatonin for træthed og andre symptomer hos patienter med fremskreden kræft*: *2008-008377-56 / 2008-249*. Palliativ medicinsk afdeling, Bispebjerg Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008377-56, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A8.

331. EU-Clinical Trials Register 0. *Melatonin in Acute Mania Investigation (MIAMI-UK)*: *2008-000281-23 / Oxford University(None)*. University of Oxford (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000281-23, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

332. EU-Clinical Trials Register 0. *Melatonin vs. placebo til nedtrapning af benzodiazepiner hos patienter med skizofreni: et randomiseret klinisk forsøg (SMART)*: *2010-024065-46 / 2010-379*. Lone Baandrup (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024065-46, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

333. EU-Clinical Trials Register 0. *Melatonina asociada a inhibición ácida como estrategia de quimioprevención en esófago de Barrett. Estudio piloto*: *2011-000264-10 / ICS10/0273*. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000264-10, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A8.

334. EU-Clinical Trials Register 0. *MELATOX: Pharmacodynamic evaluation of topical use of melatonin as sun protection: a randomized, double blinded, placebo controlled crossover study on healthy volunteers*: *2013-003023-10 / 03072013*. Department of Surgery, Herlev Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003023-10, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

335. EU-Clinical Trials Register 0. *MENDS: The use of MElatonin in children with Neuro-developmental Disorders and impaired Sleep; a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel study*: *2006-004025-28 / HTA 05-14-02*. Royal Liverpool Children's NHS Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004025-28, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

336. EU-Clinical Trials Register 0. *Multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled trial of 2 mg melatonin for circadian phase adjustment and improvement of metabolic control in night shift workers*: *2012-005254-30 / EuRhythDiaII*. University Medical Center Hamburg-Eppendorf (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005254-30, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

337. EU-Clinical Trials Register 0. *Multicentric, double-blind, placebo controlled clinical trial with 5-hydroxytryptophan (5-HTP) in patients with inflammatory bowel disease in clinical and biologic remission: effect on fatigue scores*: *2017-005059-10 / Trp-IBD*. Ghent University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005059-10, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

338. EU-Clinical Trials Register 0. *Open-label safety study of a 1-year 20 mg dose regimen of tasimelteon for the treatment of Non-24-Hour Sleep-Wake Disorder (N24HSWD) in blind individuals with no light perception*: *2010-020912-12 / VP-VEC-162-3202*. Vanda Pharmaceuticals Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020912-12, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

339. EU-Clinical Trials Register 0. *OxLith: Exploration of the short-term physical and psychological effects of lithium in mood instability*: *2014-002699-98 / CB001-OL*.

University of Oxford (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002699-98, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

340. EU-Clinical Trials Register 0. *Phase IB-II clinical trial of melatonin oral gel for the prevention and treatment of oral mucositis in patients with head and neck cancer undergoing chemoradiation*: *2015-001534-13 / JAN13004-30*. SPHERIUM BIOMED S.L. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001534-13, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

341. EU-Clinical Trials Register 0. *Phase shift in adult ADHD of sleep and apetite*: *2012-000320-18 / FASE01*. Parnassia Bavo Groep - PsyQ (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000320-18, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

342. EU-Clinical Trials Register 0. *Pilot study of the safety and tolerance of preoperative melatonin application in patients undergoing major liver resection*: *2006-005308-15 / n/a*. University Heidelberg, Department of General Surgery (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005308-15, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

343. EU-Clinical Trials Register 0. *Premedication in children: clonidine versus melatonin*: *2010-024018-71 / 2010-024018-71*. Azienda Universitaria Policlinico Umberto I Di Roma (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024018-71, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

344. EU-Clinical Trials Register 0. *Prevention MODS by modulating the inflammatory response through melatonin administration in surgical patients with severe sepsis*: *2008-006782-83 / EC08/00230*. Hospital Universitario Virgen de las Nieves (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006782-83, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

345. EU-Clinical Trials Register 0. *Prospective, randomised, double-blind study to evaluate the efficacy of treatment with melatonin in adult patients with severe sepsis or septic shock*: *2009-017825-21 / EC09/081*. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017825-21, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

346. EU-Clinical Trials Register 0. *Randomised, double-blind, 3-way crossover, single dose, placebo-controlled study investigating the effect on postural instability of melatonin and zolpidem in healthy elderly subjects*: *2008-002164-34 / 12495A*. H. Lundbeck A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-

search/search?query=eudract_number:2008-002164-34, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

347. EU-Clinical Trials Register 0. *Single-centre open label exploratory phase IIb pilot study of exogenous oral Melatonin for the treatment of Nocturia in adults with Parkinson's disease*: *2014-002697-37 / 14/0382*. University College London (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002697-37, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

348. EU-Clinical Trials Register 0. *The analgesic and anxiolytic effects of melatonin: A randomized, placebo-controlled, double-blinded clinical study*: *2014-003789-25 / mela1*. Department of Surgery, Herlev Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003789-25, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

349. EU-Clinical Trials Register 0. *The analgesic effects of melatonin: A randomized, placebo-controlled, double-blinded study on healthy volunteers*: *2013-000205-23 / 14012013*. Department of Surgery, Herlev Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000205-23, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

350. EU-Clinical Trials Register 0. *The effect of agomelatine on CLOCK gene expression in patients with major depressive disorder and healthy controls: an exploratory study*: *2010-021044-17 / CLOCK_depression*. Medizinische Universität Wien (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021044-17, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

351. EU-Clinical Trials Register 0. *The effect of melatonin on depression, anxiety, cogntive function and sleep disturbances in breast cancer patients*: *2010-022460-12 / MVH-03*. Herlev Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022460-12, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

352. EU-Clinical Trials Register 0. *The effect of melatonin on nocturnal enuresis*: *2011-004138-33 / EnuMel-11*. Søren Rittig (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004138-33, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

353. EU-Clinical Trials Register 0. *The effect of MElatonin on Depression, Anxiety, CIrcadian and Sleep disturbances in patients after acute myocardial syndrome*: *2015-002116-32 / MTM-04*. Køge Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-

002116-32, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

354. EU-Clinical Trials Register 0. *The effect of NEU-P11 on symptoms in patients with D-IBS*: *2011-002657-60 / STO-010*. Klinikum der Universität (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002657-60, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

355. EU-Clinical Trials Register 0. *The effects of melatonin the occurence of on post-operative delirium in hip fracture patients*: *2008-000996-57 / MAPLE A*. Academic Medical Centre (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000996-57, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

356. EU-Clinical Trials Register 0. *The effects of melatonin in the treatment of delirium*: *2008-006452-22 / maple b*. Academic Medical Centre (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006452-22, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

357. EU-Clinical Trials Register 0. *The MATCH study: Melatonin Against Temazepam in Comparing adverse events in vulnerable elderly Hospitalized patients with sleeping problems*: *2015-003368-35 / MATCH*. Academic Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003368-35, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

358. EU-Clinical Trials Register 0. *The sun protective effect of melatonin: a randomized, placebo-controlled, double-blinded study on healthy volunteers*: *2013-000629-30 / 06022013*. Department of Surgery, Herlev Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000629-30, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

359. EU-Clinical Trials Register 0. *Treatment of osteopenia with melatonin: Effects on BMD, muscle strength and quality of life*: *2011-004670-28 / 2011-AKA*. Aarhus University Hospital, Dept of Endocrinology and Internel Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004670-28, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

360. EU-Clinical Trials Register 0. *Whole body hypothermia + melatonin vs whole body hypothermia + placebo in asphyctic newborns. A multicentric, ramdomized, controlled and double blind clinical trial*: *2012-000184-24 / EC11-222*. ANTONIO JEREZ CALERO (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000184-24, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

361. PharmnetBund 0. *Multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled trial of 2 mg melatonin for circadian phase adjustment and improvement of metabolic control in night shift workers*: *2012-005254-30 / EuRhythDiaII*. University Medical Center Hamburg-Eppendorf (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

362. PharmnetBund 0. *Pilot study of the safety and tolerance of preoperative melatonin application in patients undergoing major liver resection*: *2006-005308-15 / n/a*. University Heidelberg, Department of General Surgery (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

363. PharmnetBund 0. *Randomised, double-blind, 3-way crossover, single dose, placebo-controlled study investigating the effect on postural instability of melatonin and zolpidem in healthy elderly subjects*: *2008-002164-34 / 12495A*. H. Lundbeck A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

364. WHO ICTRP 2012. *A double-blind, parallel group, randomized, placebo controlled study of the efficacy of Circadin(r) 2mg in alleviating sleep disturbances in patients with mild to moderate Alzheimer Disease (AD) treated with Acetylcholinesterase (AChE) inhibitor. - Sleep problems in patients with mild to moderate Alzheimers Disease*: *EUCTR2009-014388-38-GB / NEUAZ1*. Neurim Pharmaceuticals Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-014388-38-GB, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

365. WHO ICTRP 2012. *A double-blind, parallel group, randomised, placebo controlled study of the efficacy and safety of circadin(r) 2mg in the improvement of sleep quality in patients with insomnia aged 55-80 years*: *EUCTR2004-000914-37-GB / NEU1X*. Neurim Pharmaceuticals (1991) Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-000914-37-GB, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

366. WHO ICTRP 2012. *A double-blind placebo controlled cross-over study to determine if 1.5 and 3mg of APL510 can normalise sleep patterns in elderly subjects with difficulty in maintenance of sleep and/or initiating sleep onset. - N/A*: *EUCTR2004-003939-32-GB / APL-510-008 Notavailable*. Alliance Pharmaceuticals Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-003939-32-GB, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

367. WHO ICTRP 2012. *A double-blind placebo-controlled cross-over study to determine if melatonin can improve the length of day time sleep in subjects with transient misalignment of the sleep-wake cycle as a result of working permanent night shifts*:

EUCTR2005-000120-17-GB / APL-510-009 Notavailable. Alliance Pharmaceuticals Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-000120-17-GB, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

368. WHO ICTRP 2012. *Assessment of Safety and Single-Dose Pharmacokinetics in Children*: *EUCTR2011-002348-28-Outside-EU/EEA / 0462-083*. Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002348-28-Outside-EU/EEA, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A6.

369. WHO ICTRP 2012. *Controlled-release melatonin in fast withdrawal of temazepam, zopiclone or zolpidem in elderly persons with insomnia - Satauni*: *EUCTR2008-006795-30-FI / Satauni*. Institute of Clinical Medicine, Family Medicine, University of Turku (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-006795-30-FI, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

370. WHO ICTRP 2012. *Delayed sleep phase in adolescents - effects of melatonin treatment*: *EUCTR2009-017075-24-SE / me-09*. Natural Pharma International Npi AB (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-017075-24-SE, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

371. WHO ICTRP 2012. *Double blind placebo controlled study on the efficacy of melatonin on sleep parameters and quality of life in hemodialysis patients - Melody*: *EUCTR2006-005719-89-NL / 12440/R-0631M/Melody*. Meander Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-005719-89-NL, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

372. WHO ICTRP 2012. *Effekt af melatonin på forekomsten af postoperativ træthed og søvnforstyrrelser efter laparoskopisk kolecystektomi. En randomiseret dobbelt-blindet placebo kontrolleret undersøgelse. - MEL-MIS*: *EUCTR2004-003796-37-DK / MELMIS*. Dept. of surg.gastroent., Gentofte University Hospital, Copenhagen (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-003796-37-DK, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

373. WHO ICTRP 2012. *Etude de la relation dose-effet de la mélatonine dans l'autisme infantile. - MELADOSE*: *EUCTR2008-001689-97-FR / LOC/07-11*. CHU de Rennes (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001689-97-FR,

abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

374. WHO ICTRP 2012. *Hererditary effects of melatonin treatmen on glucose toleranse*: *EUCTR2011-005360-22-FI / no secondary ID*. Vasa HVC (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005360-22-FI, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

375. WHO ICTRP 2012. *Impact of melatonin in the pretreatment of organ donor and the influence in the evolution of liver transplant: a prospective, randomised double-blind study*: *EUCTR2011-000991-33-ES / PI10/02877*. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000991-33-ES, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

376. WHO ICTRP 2012. *Melatonin As A Novel Neuroprotectant in Preterm Infants-Dosage study - MIND-Melatonin Neuroprotection Dosage Study*: *EUCTR2007-007156-33-GB / CRO970(MIND)*. Imperial College (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-007156-33-GB, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

377. WHO ICTRP 2012. *Melatonin As A Novel Neuroprotectant In Preterm Infants-Trial Study - MINT- Melatonin Neuroprotection Trial Study -Ver 1*: *EUCTR2008-004740-36-GB / MINT(CRO1834)*. Imperial College, London (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-004740-36-GB, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

378. WHO ICTRP 2012. *Premedication in children: clonidine versus melatonin*: *EUCTR2010-024018-71-IT / 2010-024018-71*. AZIENDA UNIVERSITARIA POLICLINICO UMBERTO I DI ROMA (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-024018-71-IT, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

379. WHO ICTRP 2012. *Randomised, double-blind, 3-way crossover, single dose, placebo-controlled study investigating the effect on postural instability of melatonin and zolpidem in healthy elderly subjects*: *EUCTR2008-002164-34-DE / 12495A*. H. Lundbeck A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-002164-34-DE, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

380. WHO ICTRP 2012. *Taste Assessment of Maxalt Oral Disintegrating Tablets in Children*: *EUCTR2011-002349-36-Outside-EU/EEA / 0462-107*. Merck & Co., Inc.

(Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002349-36-Outside-EU/EEA, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

381. WHO ICTRP 2012. *The effects of melatonin the occurence of on post-operative delirium in hip fracture patients*: *EUCTR2008-000996-57-NL / MAPLEA is applied for*. Academic Medical Centre (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000996-57-NL, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

382. WHO ICTRP 2013. *A clinical study into the effectiveness of the Mobile Lumbar Traction Unit in the reduction of pain and neurological symptoms in patients with radicular low back pain*: *ACTRN12612000165886 / no secondary ID*. Individual Hanniel Han Rong LIM (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12612000165886, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

383. WHO ICTRP 2013. *A clinical trial of melatonin for the study of abdominal surgery patients with sepsis.05.develop multiorgan failure*: *EUCTR2008-006782-83-ES / EC08/00230*. Hospital Universitario Virgen de las Nieves (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-006782-83-ES, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

384. WHO ICTRP 2013. *Altered Circadian Rhythm of Melatonin Secretion and Circadian Gene Expression in the Early Stage of Sepsis*: *ACTRN12612000494831 / no secondary ID*. Hospital the First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical College (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12612000494831, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

385. WHO ICTRP 2013. *Circadian disruption after anaesthesia and surgery in patients undergoing cardiac surgery*: *ACTRN12608000640303 / no secondary ID*. University University of Auckland (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12608000640303, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

386. WHO ICTRP 2013. *Effects of melatonin treatment, light therapy, and sleep improvement in children with sleep onset problems*: *EUCTR2012-000220-18-NL / C.2524.0472.01*. University of Amsterdam (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000220-18-NL, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

387. WHO ICTRP 2013. *Efficacy of melatonin for postoperative pain relief and reduced blood loss after cesarean section*: *ACTRN12612000117819 / no secondary ID*. University Qazvin Medical Science University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12612000117819, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

388. WHO ICTRP 2013. *Evaluation of Anxiolysis and Pain Associated with Retrobulbar Eye Block for Cataract Surgery : Melatonin versus Gabapentin (A randomized, double-blind, placebo-controlled study)*: *ACTRN12610000727044 / no secondary ID*. University Qazvin university of medical science (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12610000727044, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

389. WHO ICTRP 2013. *Exogenous Melatonin to Improve Sleep in Critically Ill Patients*: *ACTRN12610000008022 / no secondary ID*. Hospital The Alfred (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12610000008022, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

390. WHO ICTRP 2013. *Melatonin and Cognitive-Behaviour Therapy for the treatment of insomnia in individuals with schizophrenia*: *ACTRN12613000970741 / no secondary ID*. University The University of Western Australia (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12613000970741, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

391. WHO ICTRP 2013. *Melatonin effects on visual and sleep patterns anomalies in subjects diagnosed with Retinitis Pigmentosa*: *EUCTR2012-002436-82-ES / EC11-441*. Isabel Pinilla Lozano (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002436-82-ES, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

392. WHO ICTRP 2013. *Melatonin for Nocturia in patients with Multiple Sclerosis*: *EUCTR2012-004183-21-GB / 2858*. North Bristol NHS Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004183-21-GB, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

393. WHO ICTRP 2013. *Pilot study of the safety and tolerance of preoperative melatonin application in patients undergoing major liver resection. - PORTAL*: *EUCTR2006-005308-15-DE / no secondary ID*. University Heidelberg, Department of General Surgery (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-005308-15-DE,

abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

394. WHO ICTRP 2013. *Prospective, randomised, double-blind study to evaluate the efficacy of treatment with melatonin in adult patients with severe sepsis or septic shock*: *EUCTR2009-017825-21-ES / EC09/081*. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-017825-21-ES, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

395. WHO ICTRP 2013. *Sleep and circadian rhythm disruption in patients undergoing laparoscopic donor nephrectomy*: *ACTRN12611001194954 / no secondary ID*. Individual Dr Andrew Kennedy-Smith (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12611001194954, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

396. WHO ICTRP 2013. *Sleep disruption in quadriplegia, its hormonal basis and a randomized controlled trial (RCT) of melatonin supplementation*: *ACTRN12609000714280 / H2009/03579*. Hospital Austin Health (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12609000714280, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

397. WHO ICTRP 2013. *The effect of melatonin on depression, anxiety, cogntive function and sleep disturbances in breast cancer patients - MELODY*: *EUCTR2010-022460-12-DK / MVH-03*. Herlev Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-022460-12-DK, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

398. WHO ICTRP 2014. *Melatonin for træthed og andre symptomer hos patienter med fremskreden kræft*: *EUCTR2008-008377-56-DK / 2008-249*. Palliativ medicinsk afdeling, Bispebjerg Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-008377-56-DK, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A8.

399. WHO ICTRP 2014. *Melatonin to prevent brain injury in unborn growth restricted babies*: *ACTRN12612000858897 / no secondary ID*. University Monash University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12612000858897, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

400. WHO ICTRP 2014. *Melatonina asociada a inhibición ácida como estrategia de quimioprevención en esófago de Barrett. Estudio piloto*: *EUCTR2011-000264-10-ES /*

ICS10/0273. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000264-10-ES, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A8.

401. WHO ICTRP 2014. *Study on the best treatment for the Delayed Sleep Phase Syndrome in adults with ADHD*: *EUCTR2012-000320-18-NL / FASE01*. Parnassia Bavo Groep - PsyQ (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000320-18-NL, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

402. WHO ICTRP 2014. *The analgesic effects of melatonin. A study on healthy volunteers*: *EUCTR2013-000205-23-DK / 14012013*. Department of Surgery, Herlev Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000205-23-DK, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

403. WHO ICTRP 2015. *A blinded randomised cross-over study of the effect of melatonin treatment of sleep disturbances on hypothalamic-pituitary-gonadal axis and leptin in pubertal children*: *ISRCTN31542578 / N0263107732*. Record provided by the NHS Trusts Clinical Trials Register - Department of Health (UK) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN31542578, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

404. WHO ICTRP 2015. *A double-blind, placebo-controlled trial of methylphenidate in children with hyperkinetic disorder and moderate-severe learning disabilities*: *ISRCTN68384912 / CT2004-1*. King's College London (UK) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN68384912, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A2.

405. WHO ICTRP 2015. *An open-label study followed by a double-blind randomised comparison of the effect of sedation versus melatonin combined with sedation in children undergoing magnetic resonance imaging (MRI)*: *ISRCTN13459412 / N0012128200*. Record Provided by the NHSTCT Register - 2004 Update - Department of Health (UK) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN13459412, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

406. WHO ICTRP 2015. *Antiinflammatoric and Antioxidative Effect of Melatonin in Human Endotoxaemia*: *NCT01087359 / H-2-2010-010*. Herlev Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01087359, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

407. WHO ICTRP 2015. *Assessment of the Pharmacokinetics of Circadin(r) in Children With Neurodevelopmental Disorders and Sleep Disturbances*: *NCT01903681 / CHDR1219*. Neurim Pharmaceuticals Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01903681, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A6.

408. WHO ICTRP 2015. *Association Between Cortisol, Cortisone, Cotinine, Nicotine, Caffeine, Melatonin Levels in Hair, Serum, Urine, Saliva and Chronic Stress*: *NCT02403921 / 201412205RINA*. National Taiwan University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02403921, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

409. WHO ICTRP 2015. *Association of Plasma Melatonin Levels With Delirium*: *NCT01570881 / Okamasui3130*. Okayama University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01570881, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

410. WHO ICTRP 2015. *Biological Clock Dysfunction in Optic Nerve Hypoplasia*: *NCT00825591 / TRSH-SAR 0804003699*. Yale University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00825591, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

411. WHO ICTRP 2015. *Blind Adult Melatonin Treatment Study*: *NCT00686907 / 9R01EY018312-09A1 eIRB1029*. National Eye Institute (NEI) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00686907, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

412. WHO ICTRP 2015. *Blind Child Melatonin Treatment Study*: *NCT00691444 / R01HD42125 eIRB1251*. Oregon Health and Science University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00691444, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

413. WHO ICTRP 2015. *Blind Elderly Melatonin Treatment Study*: *NCT00692094 / R01AG21826 eIRB0194*. Oregon Health and Science University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00692094, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

414. WHO ICTRP 2015. *Chronotherapy in children and adolescents with depression and affective dysregulation*: *ISRCTN89305231 / no secondary ID*. Ruhr University Bochum (Germany) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN89305231, abgerufen am:

19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

415. WHO ICTRP 2015. *Circadian Rhythm of Erythropoietin And Melatonin in Renal Disease*: *NCT00698360 / R-07.03M CREAM1*. Meander Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00698360, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

416. WHO ICTRP 2015. *Circadian Rhythm of Melatonin in Burns*: *NCT01596101 / 08-07-21-03*. Shriners Hospitals for Children (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01596101, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

417. WHO ICTRP 2015. *Combined Drug Approach to Prevent Ischemia-reperfusion Injury During Transplantation of Livers (CAPITL)*: *NCT02251041 / CAPITLRCT*. Universitaire Ziekenhuizen Leuven (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02251041, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

418. WHO ICTRP 2015. *Combined Drug Approach to Prevent Ischemia-reperfusion Injury During Transplantation of Livers*: *NCT01886443 / CAPITLsafety*. Universitaire Ziekenhuizen Leuven (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01886443, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

419. WHO ICTRP 2015. *Comparative assessment of the absorption of a generic formulation of melatonin prolonged release tablet against the innovator melatonin prolonged release tablet conducted under fasting conditions and at steady state in healthy male and female volunteers*: *ACTRN12615000143527 / no secondary ID*. Commercial sector/Industry Zenith Technology Corp Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615000143527, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

420. WHO ICTRP 2015. *Comparative assessment of the absorption of a generic formulation of melatonin prolonged release tablet against the innovator melatonin prolonged release tablet conducted under fed conditions in healthy male and female volunteers*: *ACTRN12614001249640 / no secondary ID*. Commercial sector/Industry Zenith Technology Corp Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614001249640, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

421. WHO ICTRP 2015. *Comparative assessment of the absorption of a generic formulation of melatonin prolonged release tablet against the innovator melatonin prolonged release tablet conducted under fasting conditions in healthy male and female volunteers*: *ACTRN12615000141549 / no secondary ID*. Commercial sector/Industry Zenith Technology Corp Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615000141549, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

422. WHO ICTRP 2015. *Comparing Treatment With Melatonin to Treatment With Stimulants (Methylphenidate) in Children With Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Sleep Difficulties*: *NCT01393574 / 83/11*. Assaf-Harofeh Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01393574, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

423. WHO ICTRP 2015. *Double-blind randomised controlled cross-over trial to determine the effect of low dose melatonin on sleep disorders in the elderly*: *ISRCTN14134844 / RDC00970*. NHS R&D Regional Programme Register - Department of Health (UK) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN14134844, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

424. WHO ICTRP 2015. *Effect of Melatonin on Body Composition, Glucose Metabolism and Lipid Metabolism*: *NCT02604095 / Melatonin*. Shanghai 10th People's Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02604095, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

425. WHO ICTRP 2015. *Effect of Melatonin on Multiple Sclerosis Related Fatigue*: *NCT01718678 / ASD-12111*. Isfahan University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01718678, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

426. WHO ICTRP 2015. *Effectiveness of Combining Light and Non-Light Treatments for Jet Lag and Sleep Disorders*: *NCT00387179 / M01RR000051 R01HL081761 406*. National Heart, Lung, and Blood Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00387179, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

427. WHO ICTRP 2015. *Effectiveness of Melatonin for Sleep Disturbances in Children With Atopic Dermatitis*: *NCT01638234 / 200902026M*. National Taiwan University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter:

http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01638234, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

428. WHO ICTRP 2015. *Effects of Melatonin and Oxygen Consumption and Choroidal Blood Flow*: *NCT00675181 / 087-KRK-2008-002*. University Hospital, Basel, Switzerland (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00675181, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

429. WHO ICTRP 2015. *Effects of Metformin and Oral Hormonal Contraceptive in Adolescents With Polycystic Ovary Syndrome*: *NCT00988078 / CEP2102/08*. Federal University of São Paulo (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00988078, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

430. WHO ICTRP 2015. *Effects of Season on Melatonin Secretion in Healthy Men and Women and Patients With Seasonal Affective Disorder*: *NCT00001485 / 95-M-0149 950149*. National Institute of Mental Health (NIMH) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00001485, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

431. WHO ICTRP 2015. *Efficacy and Safety of Circadin for Non-24 Hour Sleep-Wake Disorder in Totally Blind Subjects*: *NCT00972075 / CIRCADIN1*. Neurim Pharmaceuticals Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00972075, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

432. WHO ICTRP 2015. *Efficacy of Combination Therapy vs Placebo for Pediatric Functional Abdominal Pain*: *NCT01269671 / CHW10/102*. Medical College of Wisconsin (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01269671, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

433. WHO ICTRP 2015. *Efficacy of Melatonin in Burning Mouth Syndrome (BMS)*: *NCT02580734 / BMS2013*. University of Milan (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02580734, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

434. WHO ICTRP 2015. *Efficacy of Melatonin in Patients With Severe Sepsis or Septic Shock*: *NCT01858909 / TRA-172*. Aragon Institute of Health Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01858909, abgerufen am:

19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

435. WHO ICTRP 2015. *Efficacy of prolonged-release melatonin versus placebo in a three-week treatment of diabetic patients suffering from insomnia*: *ISRCTN55944464 / Neu951005*. Neurim Pharmaceuticals Ltd. (Israel) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN55944464, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

436. WHO ICTRP 2015. *Evaluation of melatonin therapy on sleep and delirium in intensive care patients*: *ISRCTN47578325 / N0059122216*. Record provided by the NHS Trusts Clinical Trials Register - Department of Health (UK) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN47578325, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

437. WHO ICTRP 2015. *Fatigue, Sleep and Cytokines in Primary Brain Tumor (PBT) Patients*: *NCT00876499 / 2008-0747*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00876499, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

438. WHO ICTRP 2015. *Follow up After Survived Therapy With Mild Induced Hypothermia (MIH) After Restoration of Spontaneous Circulation (ROSC)*: *NCT01083069 / Cool-TrialFollowup*. University of Leipzig (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01083069, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

439. WHO ICTRP 2015. *Immune-Pineal Axis Function in Fibromyalgia*: *NCT02041455 / 09-261*. Hospital de Clinicas de Porto Alegre (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02041455, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

440. WHO ICTRP 2015. *Impact of Melatonin in the Pretreatment of Organ Donor and the Influence in the Evolution of Liver Transplant*: *NCT01860716 / PI10/02877*. Aragon Institute of Health Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01860716, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

441. WHO ICTRP 2015. *Indian Instrumental Music in Hypertension*: *NCT02147366 / 2010-13440*. MS Ramaiah Medical College & Hospitals (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02147366, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

442. WHO ICTRP 2015. *Influence of Blue Light Filtering Intraocular Lenses on Daytime Levels of Melatonin*: *NCT00444249 / LBI-06-172-1006*. The Ludwig Boltzmann Institute of Retinology and Biomicroscopic Laser Surgery (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00444249, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

443. WHO ICTRP 2015. *Intratympanic dexamethasone plus melatonin versus melatonin in the treatment of acute idiopathic tinnitus*: *ISRCTN39221710 / 864/20.09.2013*. Iuliu Hatieganu University of Medicine and Pharmacy Cluj-Napoca (Romania) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN39221710, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

444. WHO ICTRP 2015. *Investigation of Melatonin and Zolpidem Effect on Postural Instability in Healthy Adult Subjects*: *NCT01280734 / 2010-023745-29 Neurim-PIS1*. Neurim Pharmaceuticals Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01280734, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

445. WHO ICTRP 2015. *Is melatonin a natural sleep promoter and antidepressant?*: *ISRCTN82912246 / 00/05A*. The Sir Jules Thorn Charitable Trust (UK) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN82912246, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

446. WHO ICTRP 2015. *Kan melatonin gøre det nemmere for patienter med skizofreni at trappe ud af langvarig benzodiazepinbehandling?*: *EUCTR2010-024065-46-DK / 2010-379*. Lone Baandrup (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-024065-46-DK, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

447. WHO ICTRP 2015. *Maxalt 10mg Plus Caffeine 75mg in the Acute Treatment of Migraine Headache*: *NCT00471952 / DHC09*. Diamond Headache Clinic (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00471952, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

448. WHO ICTRP 2015. *Melatonin & Ulcerative Colitis*: *NCT00790478 / IBD-0223 8173*. Emory University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00790478, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

449. WHO ICTRP 2015. *Melatonin and Adiponectin in Hypertensive Kidney Transplant*: *NCT00498576 / SHEBA-07-4730-AL-CTIL*. Sheba Medical Center (Hrsg.). Verfügbar

unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00498576, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

450. WHO ICTRP 2015. *Melatonin and Cardiac Outcome After Major Surgery*: *NCT00315926 / 2612-3109*. University Hospital, Gentofte, Copenhagen (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00315926, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

451. WHO ICTRP 2015. *Melatonin and Quality of Life in Dialysis Patients*: *NCT00388661 / R-06.31M R-06.31M/Melody*. Meander Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00388661, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

452. WHO ICTRP 2015. *Melatonin and Radiation Therapy in Treating Patients With Brain Metastases*: *NCT00031967 / CDR0000069245 RTOG-DEV-1013 RTOG-BR-0119*. Radiation Therapy Oncology Group (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00031967, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

453. WHO ICTRP 2015. *Melatonin and Vitamin D in Breast Cancer*: *NCT02288806 / MELO-D*. Hamilton Health Sciences Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02288806, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

454. WHO ICTRP 2015. *Melatonin as Adjuvant Therapy in Breast Cancer Patients*: *NCT01557478 / MIQOL-B*. Khon Kaen University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01557478, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

455. WHO ICTRP 2015. *Melatonin Associated to Acid Inhibition for Chemoprevention in Barret Esophagus: a Pilot Study*: *NCT01566474 / ICS10/0273*. Aragon Institute of Health Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01566474, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

456. WHO ICTRP 2015. *Melatonin Dose-effect Relation in Childhood Autism*: *NCT01780883 / ANSMA91245-56*. Rennes University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01780883, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

457. WHO ICTRP 2015. *Melatonin Effects on Luteinizing Hormone*: *NCT00288262 / NIHM01RR00833(inpart) 03-101(ScrippsSOPRS#)*. Scripps Health (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00288262, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

458. WHO ICTRP 2015. *MELatonin for children with idiopathic chronic sleep onset insomnia, with or without attention deficit hyperkinesia disorder - a DOSe finding trial: a randomised placebo-controlled double-blind parallel group trial*: *ISRCTN20033346 / MELDOSVERSION2.0*. Hospital Pharmacy of the Valley of Gelderland (Ziekenhuisapotheek Gelderse Vallei) (The Netherlands) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN20033346, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

459. WHO ICTRP 2015. *Melatonin for Circadian Sleep Disorders in the Blind*: *NCT00911053 / R01EY018312*. Oregon Health and Science University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00911053, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

460. WHO ICTRP 2015. *Melatonin for Delirium Prophylaxis*: *NCT02282241 / H13-02843*. University of British Columbia (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02282241, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

461. WHO ICTRP 2015. *Melatonin for Migraine Prevention*: *NCT00849511 / 270472*. Nordlandssykehuset HF (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00849511, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

462. WHO ICTRP 2015. *Melatonin for Neuroprotection Following Perinatal Asphyxia*: *NCT02071160 / 01012012*. Tanta University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02071160, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

463. WHO ICTRP 2015. *Melatonin for Nocturia in Parkinson's Disease*: *NCT02359448 / 14/0382*. University College, London (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02359448, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

464. WHO ICTRP 2015. *Melatonin for Prevention of Metabolic Side Effects of Olanzapine*: *NCT01593774 / GUMS-9277*. Guilan University of Medical ScienceS (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01593774, abgerufen am:

19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

465. WHO ICTRP 2015. *Melatonin for Sleep in Children With Autism*: *NCT00927030 / 071269*. Vanderbilt University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00927030, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A2.

466. WHO ICTRP 2015. *Melatonin in Healthy Volunteers*: *NCT01724424 / 3/057/11*. University of Aberdeen (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01724424, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

467. WHO ICTRP 2015. *Melatonin in Intensive Therapy Unit (ITU) patients*: *ISRCTN23173759 / N0227109607*. Record provided by the NHS Trusts Clinical Trials Register - Department of Health (UK) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN23173759, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

468. WHO ICTRP 2015. *Melatonin In Reduction of Chemotherapy-Induced Toxicity (MIRCIT) Trial*: *NCT01706627 / TRF MIRCIT*. Khon Kaen University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01706627, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

469. WHO ICTRP 2015. *Melatonin in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Patients*: *NCT01279876 / 8153-54-04-87*. Tehran University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01279876, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

470. WHO ICTRP 2015. *Melatonin Levels in Preterm and Term Newborn Infants*: *NCT01340417 / 2010-A01024-35 P091108*. Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01340417, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

471. WHO ICTRP 2015. *Melatonin Levels in Smith Magenis Syndrome (SMS)*: *NCT00691574 / n/aunfunded eIRB0668*. Oregon Health and Science University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00691574, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A6.

472. WHO ICTRP 2015. *Melatonin Premedication in Children Undergoing Surgery*: *NCT02265822 / 797/2012*. Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "G. Martino"

(Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02265822, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

473. WHO ICTRP 2015. *Melatonin Production Delay in Preterm Infants*: *NCT00775723 / 0 1673*. Tel Aviv University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00775723, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

474. WHO ICTRP 2015. *Melatonin Studies of Totally Blind Children*: *NCT00795236 / 2R01HD042125-06 eIRB4664*. Oregon Health and Science University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00795236, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

475. WHO ICTRP 2015. *Melatonin Supplementation for Delirium Prevention in Acutely Hospitalized Elderly*: *NCT00873379 / 13426 R-07-314*. Lawson Health Research Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00873379, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

476. WHO ICTRP 2015. *Melatonin Treatment and Inflammation, Oxidative Stress and Autonomic Function in Connection With Surgery*: *NCT00311259 / 2612-3108*. University Hospital, Gentofte, Copenhagen (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00311259, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

477. WHO ICTRP 2015. *Melatonin Treatment for Newborn Infants With Moderate to Severe Hypoxic Ischemic Encephalopathy*: *NCT01904786 / SLU22484*. St. Louis University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01904786, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

478. WHO ICTRP 2015. *Melatonin treatment for sleep problems in children with autism: a randomised controlled crossover trial*: *ISRCTN77884120 / no secondary ID*. North Yorkshire and York Primary Care Trust (UK) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN77884120, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A2.

479. WHO ICTRP 2015. *Melatonin Versus Placebo in the Lennox-Gastaut Syndrome: Neurophysiological and Neuropsychological Effects*: *NCT01370486 / 25/10*. Institution de Lavigny (Hrsg.). Verfügbar unter:

http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01370486, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

480. WHO ICTRP 2015. *Melatonin versus placebo for prevention of delirium in inpatients with advanced cancer*: *ACTRN12612000931875 / no secondary ID*. University Flinders University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12612000931875, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

481. WHO ICTRP 2015. *MELATOX: Pharmacodynamic evaluation of topical use of melatonin as sun protection: a study on healthy volunteers*: *EUCTR2013-003023-10-DK / 03072013*. Department of Surgery, Herlev Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003023-10-DK, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

482. WHO ICTRP 2015. *Metabolic Effects of Melatonin in Patients Treated With Second Generation Antipsychotics*: *NCT01811160 / INPRF_144*. Instituto Nacional de Psiquiatría Dr. Ramón de la Fuente (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01811160, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

483. WHO ICTRP 2015. *Myo-inositol and Melatonin in Pre-menopausal Women*: *NCT01115127 / Myo-Mela-2010*. University of Messina (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01115127, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

484. WHO ICTRP 2015. *Myo-inositol Plus Melatonin in Perimenopausal Women*: *NCT01325389 / Myo+MEL_peri_women*. AGUNCO Obstetrics and Gynecology Centre (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01325389, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

485. WHO ICTRP 2015. *Neuroplasticity:Melatonin and Transcranial Current Stimulation in Healthy Subjects*: *NCT02195271 / 130155*. Hospital de Clinicas de Porto Alegre (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02195271, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

486. WHO ICTRP 2015. *Oral Melatonin in Critically Ill High-risk Patients*: *NCT00470821 / Mela-UniMi-0001*. University of Milan (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00470821, abgerufen am:

19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

487. WHO ICTRP 2015. *Ovarian Stimulation: Inositol and Melatonin*: *NCT01267604 / rFSH-INOPLUS*. AGUNCO Obstetrics and Gynecology Centre (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01267604, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

488. WHO ICTRP 2015. *Perioperative Melatonin in Lumbar Laminectomy*: *NCT01126294 / 09-0172-B*. University Health Network, Toronto (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01126294, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

489. WHO ICTRP 2015. *Pilot Study of Melatonin and Epilepsy*: *NCT00965575 / 2009-1042*. Children's Hospital Medical Center, Cincinnati (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00965575, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

490. WHO ICTRP 2015. *Postoperative Melatonin Administration and Delirium Prevention in Patients Undergoing Vascular and Cardiac Surgery*: *NCT01198938 / UHN090334B*. University Health Network, Toronto (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01198938, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

491. WHO ICTRP 2015. *PraevoSkin Emulsion in the Prevention of Radiation Induced Dermatitis*: *NCT00840515 / 20080772 SMC-5467*. Pharm Olam Pharmaceuticals Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00840515, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

492. WHO ICTRP 2015. *Quality of Sleep in Patients With Rheumatoid Arthritis*: *NCT00287794 / sshiozawah180206*. Kobe University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00287794, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

493. WHO ICTRP 2015. *Role of Melatonin Supplementation in Follicular Fluid of in Vitro Fertilization (IVF) Patients With Polycystic Ovarian Syndrome*: *NCT01540747 / Mel_FF*. AGUNCO Obstetrics and Gynecology Centre (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01540747, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

494. WHO ICTRP 2015. *Safety Study of Melatonin in Stroke Patients*: *NCT01863277 / 0130-12*. Wolfson Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01863277, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

495. WHO ICTRP 2015. *Sleep and melatonin secretion in women with severe premenstrual disorder*: *ISRCTN96702191 / MOP-38064*. Douglas Mental Health University Institute (Canada) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN96702191, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

496. WHO ICTRP 2015. *Sleep and Nocturnal Melatonin in Adults With Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)*: *NCT01329510 / 106/05*. Assaf-Harofeh Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01329510, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

497. WHO ICTRP 2015. *Sleep disruption in quadriplegia - A pilot study exploring whether 3mg melatonin induces sleep*: *ACTRN12608000504314 / H2010*. Hospital Austin Health (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12608000504314, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

498. WHO ICTRP 2015. *Sleep Disturbances in Hospitalized Children*: *NCT00749814 / TASMC-08-YS-371-CTIL*. Tel-Aviv Sourasky Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00749814, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

499. WHO ICTRP 2015. *Sleep Inducing And Maintaining Efficacy Of Circadin In Elderly Insomniacs*: *NCT00816673 / NeurimI*. Neurim Pharmaceuticals Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00816673, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

500. WHO ICTRP 2015. *SThe Effects of Melatonin on GERD Symptoms*: *NCT00564590 / 004548*. Rabin Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00564590, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

501. WHO ICTRP 2015. *Study of Melatonin: Sleep Problems in Alzheimer's Disease*: *NCT00000171 / 3U01AG10483-08S2 IA0006*. National Institute on Aging (NIA) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00000171,

abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

502. WHO ICTRP 2015. *Study on Hemodialysis: Illumination Effects*: *NCT01064544 / R-09.37M/SHINE*. Meander Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01064544, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

503. WHO ICTRP 2015. *Study to Investigate the Effects of Melatonin, Temazepam & Zolpidem on Sleep EEG in Men and Women*: *NCT00940550 / CRC266*. University of Surrey (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00940550, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

504. WHO ICTRP 2015. *Synchronization and Desynchronization Between Circadian Rhythms in Patients With Delayed Sleep Phase Syndrome (DSPS)*: *NCT00282061 / SHEBA-04-3497-YD-CTIL*. Sheba Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00282061, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

505. WHO ICTRP 2015. *Tart Cherries and Melatonin Content*: *NCT01528202 / SLS_SUB60*. Northumbria University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01528202, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

506. WHO ICTRP 2015. *The Analgesic Effects of Melatonin*: *NCT01923974 / CPO-2013*. Lars Peter Holst Andersen (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01923974, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

507. WHO ICTRP 2015. *The Compliance Project Concerning People With Schizophrenia*: *NCT00497848 / MIH,Denmark*. Ministry of the Interior and Health, Denmark (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00497848, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

508. WHO ICTRP 2015. *The Contribution of Melatonin Vs. Placebo in Benzodiazepine Withdrawal in Methadone Maintenance Treatment Patients*: *NCT00261183 / TASMC-05-SS-03186-CTIL*. Tel-Aviv Sourasky Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00261183, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

509. WHO ICTRP 2015. *The Effect of Melatonin on Postoperative Delirium in Elderly ICU Patients*: *NCT02588742 / 4-2014-1038*. Yonsei University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02588742, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

510. WHO ICTRP 2015. *The Effect of Melatonin on Cognitive Function in Patients Diagnosed With Mild Cognitive Impairment*: *NCT00544791 / 32/07*. Assaf-Harofeh Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00544791, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

511. WHO ICTRP 2015. *The Effectiveness of Circadin in Improving Quality of Sleep in Patients Aged 55 or Over*: *NCT02321449 / A-38-59010-001*. Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02321449, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

512. WHO ICTRP 2015. *The Efficacy of Melatonin in Sleep Problems of Hemodialysis and Peritoneal Dialysis Patients*: *NCT00404456 / EMSCAP*. Meander Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00404456, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

513. WHO ICTRP 2015. *The Potential Therapeutic Effect of Melatonin in Gastro-Esophageal Reflux Disease*: *NCT00915616 / Melatoninandreflux*. Mansoura University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00915616, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

514. WHO ICTRP 2015. *The Relative Bio-availability of Oral and Oromucosal Melatonin in Different Formulations in Healthy Human Volunteers*: *NCT02107079 / 2011-003068-61 Melaform*. Utrecht University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02107079, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

515. WHO ICTRP 2015. *The Study of Serum Melatonin Rhythm Levels in Patients With Major Depressive Disorder*: *NCT01357083 / CCT-NAPN-21087 9460*. Science & Research Islamic Azad University Branch Khozestan (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01357083, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

516. WHO ICTRP 2015. *Trial of Melatonin to Improve Sleep in Children With Epilepsy and Neurodevelopmental Disabilities*: *NCT01161108 / 1000010842*. The Hospital for Sick

Children (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01161108, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

517. WHO ICTRP 2015. *Young Blind Child Melatonin Treatment Study*: *NCT00688935 / n/aunfunded eIRB0714*. Oregon Health and Science University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00688935, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

518. WHO ICTRP 2016. *1.5 versus 3.0 mg APL510 to normalise sleep patterns in elderly subjects with insomnia*: *ISRCTN82088636 / APL510-008*. Alliance Pharmaceuticals Ltd (UK) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN82088636, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

519. WHO ICTRP 2016. *Analgesic and Anxiolytic Effects of Melatonin: a Randomized, Double-blinded, Placebo-controlled Clinical Study*: *NCT02386319 / Melatonin1234*. Herlev Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02386319, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

520. WHO ICTRP 2016. *Are Patients Suffering From DSPS Show Compromising in Everyday Functions and Abilities Before Handling the Disorder?*: *NCT02962037 / 0092-16-ASMC*. Lilach Kemer (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02962037, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

521. WHO ICTRP 2016. *Bioavailability and Bioactivity of Red Wine Melatonin in Humans*: *NCT02767102 / RedWineMelatonin*. University of Milan (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02767102, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

522. WHO ICTRP 2016. *Bringing Relief to Adolescents Naturally Using Melatonin for Migraine*: *NCT02344316 / 14-14251*. University of California, San Francisco (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02344316, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

523. WHO ICTRP 2016. *Combined wake and light therapy in children and adolescents with depression and affective dysregulation*: *ISRCTN64183687 / no secondary ID*. Ruhr University Bochum (Germany) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN64183687, abgerufen am:

19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

524. WHO ICTRP 2016. *Dose escAlation study of Melatonin in Sepsis: healthy voLunteers*: *ISRCTN17088991 / 3/057/11*. University of Aberdeen (UK) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN17088991, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

525. WHO ICTRP 2016. *Effect of melatonin on preventing emergence agitation after general anesthesia: systematic review and meta-analysis*: *JPRN-UMIN000011841 / no secondary ID*. Kanagawa Children&#39 s Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011841, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

526. WHO ICTRP 2016. *Effect of Melatonin on Sleep Disturbances in Patients With Parkinson's Disease*: *NCT02768077 / Circadin-2015-07*. Kuhnil Pharmaceutical Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02768077, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

527. WHO ICTRP 2016. *Effect of melatonin receptor agonist on treatment of nCPAP*: *JPRN-UMIN000009511 / no secondary ID*. Keio university school of medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009511, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

528. WHO ICTRP 2016. *Effect of melatonin receptor agonist on hypertension/endocrine disorders*: *JPRN-UMIN000009509 / no secondary ID*. Keio university school of medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009509, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

529. WHO ICTRP 2016. *Effect of melatonin receptor agonist(ramelteon) for sleep disorder with type 2 diabetes mellitus*: *JPRN-UMIN000012271 / no secondary ID*. Machida Municipal Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012271, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

530. WHO ICTRP 2016. *Effect of tart cherry juice on recovery and next day performance in well-trained Water Polo players*: *ACTRN12616001080415 / no secondary ID*. Western Australian Institute of Sport (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616001080415, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

531. WHO ICTRP 2016. *Effects of Melatonin in PCOS Women*: *NCT02663570 / Melatonina15*. Catholic University of the Sacred Heart (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02663570, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

532. WHO ICTRP 2016. *Effects of nonbenzodiazepine, melatonin receptor agonist, and Kampo medication on sleep disturbances in perimenopausal and postmenopausal women*: *JPRN-UMIN000005882 / no secondary ID*. Tokyo Medical and Dental University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005882, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

533. WHO ICTRP 2016. *Effects of Oral Melatonin on Neurosensory Recovery Following Facial Osteotomies*: *NCT02889432 / UW16-095*. The University of Hong Kong (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02889432, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

534. WHO ICTRP 2016. *Effects of Somnage(r) in the Management on Sleep and Mood in Cancer Patients*: *NCT02883790 / HF02-13-42*. Helsinn Healthcare SA (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02883790, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

535. WHO ICTRP 2016. *Efficacy and Safety of Melatonin PR and Clonazepam in Patients With REM Sleep Behavior Disorder in Parkinson Disease*: *NCT02789592 / H-1604-134-757*. Seoul National University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02789592, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

536. WHO ICTRP 2016. *Melatonin agonist for prevention of postoperative delirium*: *JPRN-UMIN000006746 / no secondary ID*. Yokohama city university school of medicine, department of anesthesiology and critical care medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006746, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

537. WHO ICTRP 2016. *Melatonin associated to acid inhibition for chemoprevention in Barret esophagus (Melatonina asociada a inhibición ácida como estrategia de quimiprevención en esófago de Barrett)*: *ISRCTN95230916 / ICS10/0273*. Aragon Institute of Health Sciences (Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud) (Spain) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN95230916, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

538. WHO ICTRP 2016. *Melatonin for Prevention of Post- Operative Delirium Pilot Study Protocol*: *NCT02903901 / 206981*. Loyola University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02903901, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

539. WHO ICTRP 2016. *Melatonin Supplementation and Performance*: *NCT02876770 / CNMSS1*. kais (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02876770, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

540. WHO ICTRP 2016. *Melatonin Treatment for Tardive Dyskinesia in Schizophrenia*: *NCT01391390 / BJ-7072035*. Beijing HuiLongGuan Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01391390, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

541. WHO ICTRP 2016. *Melatonin vs. placebo for the symptoms of delirium in elderly medical inpatients*: *ACTRN12614000101684 / no secondary ID*. The Royal Melbourne Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614000101684, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

542. WHO ICTRP 2016. *Observational Study to Investigate the Melatonin and Cortisol Circadian Rhythms of Individuals With Smith-Magenis Syndrome (SMS)*: *NCT02180451 / VP-1401*. Vanda Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02180451, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A2.

543. WHO ICTRP 2016. *Pharmacokinetics of Melatonin Niosomes Oral Gel in Healthy Volunteers*: *NCT02845778 / IN58358*. Khon Kaen University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02845778, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

544. WHO ICTRP 2016. *Premedication With Melatonin in Lumbar Medial Branch Block Procedure*: *NCT02415309 / NMCSD.2015.0048*. United States Naval Medical Center, San Diego (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02415309, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

545. WHO ICTRP 2016. *Ramelteon(melatonin receptor agonist)for neuromuscular degenerative disease and neuroimmunological disease;examination for safety*: *JPRN-UMIN000006298 / no secondary ID*. Yokohama city University Graduate School of

Medical Science (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006298, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

546. WHO ICTRP 2016. *Randomised Controlled Trial of Melatonin for Delayed Sleep Phase Disorder*: *ACTRN12612000425897 / no secondary ID*. A/Prof Shantha Rajaratnam (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12612000425897, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

547. WHO ICTRP 2016. *Randomized Controlled Trial to Assess Efficacy of Melatonin for Children During Burn Rehabilitation*: *NCT01598259 / 2012-1613*. Shriners Hospitals for Children (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01598259, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

548. WHO ICTRP 2016. *Study of the Efficacy and Safety of NPC-15 for Sleep Disorders of Children With Neurodevelopmental Disorders*: *NCT02757079 / NPC-15-6*. Nobelpharma (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02757079, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

549. WHO ICTRP 2016. *Study With Amitriptylin to Evaluate the Efficacy of Melatonin in Treatment of Migraine*: *NCT01357031 / EDUMAP*. Hospital Israelita Albert Einstein (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01357031, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

550. WHO ICTRP 2016. *The effect of melatonin on bedwetting*: *EUCTR2011-004138-33-DK / EnuMel-11*. Søren Rittig (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004138-33-DK, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

551. WHO ICTRP 2016. *The Effect of Melatonin Upon Post-Acute Withdrawal Among Males in a Residential Treatment Program*: *NCT02431728 / DuquesneU*. Duquesne University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02431728, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

552. WHO ICTRP 2016. *The Effect of Melatonin on Early Signs of Hypertension in Teenagers With Diabetes Mellitus Type 1*: *NCT02644590 / 311080*. Sheba Medical Center

(Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02644590, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

553. WHO ICTRP 2016. *The effect of melatonin or ramelteon for patients with circadian rhythm sleep disorder*: *JPRN-UMIN000005744 / no secondary ID*. National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005744, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

554. WHO ICTRP 2016. *The effect of melatonin receptor agonist on patients with atopic dermatitis*: *JPRN-UMIN000009707 / no secondary ID*. Yokohama City University Graduate School of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009707, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

555. WHO ICTRP 2016. *The Melatonin Adjunct in the Acute myocaRdial Infarction Treated With Angioplasty*: *NCT00640094 / 2005-000821-49*. Alberto Domínguez Rodríguez (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00640094, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

556. WHO ICTRP 2016. *The Preventative Role of Exogenous Melatonin Administration in Patients With Advanced Cancer Who Are at Risk of Delirium: a Feasibility Study*: *NCT02200172 / BRI-MELAT-2013*. Bruyere Research Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02200172, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

557. WHO ICTRP 2016. *The Role of Sleep-modulating Drugs in the Recovery of Patients With Disorders of Consciousness*: *NCT02948660 / 81571262*. Xijing Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02948660, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

558. WHO ICTRP 2016. *The survival and quality of life benefits of melatonin when administered to cancer patients at the optimal time of day*: *ISRCTN16419921 / CTCA01-07*. Cancer Treatment Centers of America(r) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN16419921, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

559. WHO ICTRP 2016. *The trial of the influence of circadian rhythms of melatonin by losartan*: *JPRN-UMIN000005661 / no secondary ID*. Tokyo Heart Center, Dept of

Clinical Pharmacology Laboratory (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005661, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

560. WHO ICTRP 2016. *The use of APL510 to improve the length of day time sleep in subjects working permanent night-shifts*: *ISRCTN15733268 / APL510-009*. Alliance Pharmaceuticals Ltd (UK) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN15733268, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

561. WHO ICTRP 2016. *The use of melatonin in children with neuro-developmental disorders and impaired sleep; a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel study*: *ISRCTN05534585 / 2006-004025-28 HTA05/14/02*. Alder Hey Children's NHS Foundation Trust (UK) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN05534585, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

562. WHO ICTRP 2016. *Topical/Oral Melatonin for Preventing Concurrent Radiochemotherapy Induced Oral Mucositis/Xerostomia Cancer Patients*: *NCT02430298 / MLT-MX*. Khon Kaen University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02430298, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

563. WHO ICTRP 2016. *Transdermal Fentanyl and Melatonin Patches for Postoperative Pain Relief*: *NCT02726126 / 915*. Ain Shams University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02726126, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

564. WHO ICTRP 2016. *Transdermal Nicotine and Melatonin Patches for Postoperative Pain Relief*: *NCT02747628 / 942*. Ain Shams University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02747628, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

565. WHO ICTRP 2016. *Treatment of osteopenia with melatonin: Effects on bone mineral density, muscle strength, and quality of life*: *EUCTR2011-004670-28-DK / 2011-AKA*. Aarhus University Hospital, Dept of Endocrinology and Internel Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004670-28-DK, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

566. WHO ICTRP 2016. *Treatment with melatonin to patients with heart infarction*: *EUCTR2010-022400-53-DK / NLH-01*. Køge Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter:

http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-022400-53-DK, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

567. WHO ICTRP 2016. *Understanding Sleep Problems in Children With Autism Spectrum Disorder*: *NCT00691080 / 2003*. Baylor College of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00691080, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A2.

568. WHO ICTRP 2016. *Verification of the Efficacy of NPC-15 for Sleep Disorders of Children With Autism Spectrum Disorders*: *NCT02757066 / NPC-15-5*. Nobelpharma (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02757066, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A2.

569. WHO ICTRP 2017. *A Double Blind, Parallel Group, Randomised, Placebo Controlled Study of Efficacy and Safety of CIRCADIN 2mg in the Treatment of Insomnia Patients with Low Endogenous Melatonin. - Improvement in sleep latency in patients with primary insomnia*: *EUCTR2006-004193-27-GB / NEU112006*. Neurim Pharmaceuticals (1991) Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-004193-27-GB, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

570. WHO ICTRP 2017. *A pilot study of antenatal maternally administered melatonin to decrease the level of oxidative stress in human pregnancies affected by preeclampsia (PAMPR Trial)*: *ACTRN12613000476730 / no secondary ID*. Monash Health Research Directorate (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12613000476730, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

571. WHO ICTRP 2017. *A placebo controlled pilot study to explore the affects of GABA tea on children with autistic spectrum conditions*: *ISRCTN72571312 / P25753*. Coventry University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN72571312, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A2.

572. WHO ICTRP 2017. *A Study of a Melatonin Receptor Agonist to Prevent Migraine*: *NCT00739024 / CRC0690*. Swedish Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00739024, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

573. WHO ICTRP 2017. *A study of the effectiveness of small dose and early phase administration of ramelteon for delayed slepp phase disorder(DSPD)*: *JPRN-UMIN000024228 / no secondary ID*. FUJITA HEALTH UNIVERSITY (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024228, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

574. WHO ICTRP 2017. *A Study of the Efficacy of Prolonged-Release Melatonin Versus Placebo in Diabetic Patients Suffering From Insomnia*: *NCT00869128 / Neu951005*. Neurim Pharmaceuticals Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00869128, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

575. WHO ICTRP 2017. *A Study of the Relationship between Early IgA Nephropathy and Plasma Melatonin Level*: *ChiCTR-COC-16009126 / no secondary ID*. the Fifth Affiliated Hospital of SUN Yat-sen University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-COC-16009126, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

576. WHO ICTRP 2017. *Adjustment and improvement of metabolic control in night shift workers after administration of melatonin*: *EUCTR2012-005254-30-DE / EuRhythDiaII*. University Medical Center Hamburg-Eppendorf (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-005254-30-DE, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

577. WHO ICTRP 2017. *Adjuvant Melatonin for Prevention of Lung Cancer Recurrence and Mortality*: *NCT00668707 / 2007077-01H*. The Canadian College of Naturopathic Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00668707, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

578. WHO ICTRP 2017. *Anti-proliferative Effects of Vitamin D and Melatonin in Breast Cancer*: *NCT01965522 / MELO-D*. Juravinski Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01965522, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

579. WHO ICTRP 2017. *Association Between Plasma Melatonin and No-reflow*: *NCT03306303 / MelandNR*. Chinese PLA General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03306303, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

580. WHO ICTRP 2017. *Blocking Blue Light in Pregnancy, Effects on Melatonin Profile and Sleep*: *NCT03114072 / 2016/1394/REKvest*. University of Bergen (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03114072, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

581. WHO ICTRP 2017. *Cardiac Surgery and the Risk of Atrial Fibrillation: an Intervention Trial Evaluating Melatonin*: *NCT02099331 / NA_00090647*. Johns Hopkins University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02099331, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

582. WHO ICTRP 2017. *Circadian Phase Adjustment and Improvement of Metabolic Control in Night Shift Workers*: *NCT02108353 / EuRhythDiaII*. Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02108353, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

583. WHO ICTRP 2017. *Circadian Rhythm in Kidney Transplantation*: *NTR2974 / 210/253//NL31617.029.10*. VU University Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR2974, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

584. WHO ICTRP 2017. *Clinical Trial of Propranolol for Seasonal Affective Disorder*: *NCT00016666 / 01-M-0175 010175*. National Institute of Mental Health (NIMH) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00016666, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

585. WHO ICTRP 2017. *Comparison of melatonin, temazepam and placebo for the treatment of sleep problems in hospitalized older patients*: *EUCTR2015-003368-35-NL / MATCH*. Academic Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003368-35-NL, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

586. WHO ICTRP 2017. *Comparison of Melatonin or Metformin and Dacarbazine Combination Versus Dacarbazine Alone in Disseminated Melanoma*: *NCT02190838 / MMM-1*. Petrov Research Institute of Oncology (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02190838, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

587. WHO ICTRP 2017. *Controlled study of the effects on glucose metabolism and gut microbiome by the treatment of sleep disorders*: *JPRN-UMIN000029999 / no secondary ID*. Wakayama Medical University (Hrsg.). Verfügbar unter:

http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000029999, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

588. WHO ICTRP 2017. *Delayed sleep phase syndrome. Sleep, personality, developmental history, circadian rhythm and treatment - DSPS in youth*: *EUCTR2007-005986-36-NO / 7977*. University of Bergen (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-005986-36-NO, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

589. WHO ICTRP 2017. *Different Doses of Oral Melatonin Supplements in Chronic Kidney Disease (CKD)-Associated Sleep Disorders*: *NCT01922999 / Melatonin*. Southeast Renal Research Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01922999, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

590. WHO ICTRP 2017. *Dose Assessment of Melatonin in Sepsis Trial*: *NCT02319265 / 3/035/14*. University of Aberdeen (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02319265, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

591. WHO ICTRP 2017. *Effect of blue light from electronic devices on melatonin and sleep/wake rhythms in high school children*: *NTR6701 / METC_2016_327*. Academic Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR6701, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

592. WHO ICTRP 2017. *Effect of Melatonin on Sleep Disturbances in Patients With Parkinson's Disease*: *NCT03258294 / 2015-09-098-010*. KIMJisun (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03258294, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

593. WHO ICTRP 2017. *Effect of Melatonin on Sleep Quality in Patients Dementia*: *NCT03066518 / GE15-002*. Hospital Universitario Dr. Jose E. Gonzalez (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03066518, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

594. WHO ICTRP 2017. *Effect of oral melatonin and wearing earplugs and eye masks on nocturnal sleep in healthy subjects in a simulated intensive care unit environment*: *ChiCTR-IPR-14005458 / no secondary ID*. Fuzhou Children's Hospital of Fujian Province (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IPR-14005458, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

595. WHO ICTRP 2017. *Effect of Slow-release Melatonin (Circadin(r)) Therapy on Idiopathic RBD: a Pilot Study*: *NCT02836743 / 1505-084-673*. Seoul National University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02836743, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

596. WHO ICTRP 2017. *Effectiveness of a combined strategy for methamphetamine dependence: A randomized controlled pilot trial*: *ChiCTR-IOR-17010313 / no secondary ID*. School of Public Health, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IOR-17010313, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

597. WHO ICTRP 2017. *Effectiveness of a relapse prevention strategy for methamphetamine dependence: A randomized controlled pilot trial*: *ChiCTR-IOR-16008408 / no secondary ID*. School of Public Health, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IOR-16008408, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

598. WHO ICTRP 2017. *Effects and Mechanisms of Melatonin on Blood Pressure, Insulin Resistance, and Platelets*: *NCT03178396 / R01HL096593 15F.572*. Thomas Jefferson University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03178396, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

599. WHO ICTRP 2017. *Effects of Kuvan on Melatonin Secretion*: *NCT01617070 / USCKuvanMelatonin*. University of Southern California (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01617070, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

600. WHO ICTRP 2017. *Effects of Melatonin as a Novel Antioxidant and Free Radicals Scavenger in Neonatal Sepsis*: *NCT03295162 / PediatricsDept-ASU*. Mohamed Hussein Metwally (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03295162, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

601. WHO ICTRP 2017. *Effects of Melatonin on Insomnia Symptoms in Older Adults*: *NCT00230737 / R01AT001521-01A1*. Nalaka Gooneratne (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00230737, abgerufen am:

19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

602. WHO ICTRP 2017. *Effects of Melatonin on Reperfusion Injury*: *NCT03303378 / MelonRI*. Chinese PLA General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03303378, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

603. WHO ICTRP 2017. *Effects of Melatonin Supplementation on Renal Physiology in a Habitual Sleep Restricted Population*: *NCT02631148 / 2015P002161*. Brigham and Women's Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02631148, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

604. WHO ICTRP 2017. *Effects of melatonin treatment, light therapy, and sleep improvement in children with Delayed Sleep Phase Syndrome*: *NTR4045 / NL38852.018.12*. Research Institute of Child Development and Education, University of Amsterdam (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR4045, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

605. WHO ICTRP 2017. *Effects of non-pharmacological intervention on sleep, melatonin and cortisol in ICU patients*: *ChiCTR-IOR-14005511 / no secondary ID*. School of Nursing, Fujian Medical University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IOR-14005511, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

606. WHO ICTRP 2017. *Effects of Patient-Directed Interactive Music Therapy on Sleep, Delirium and Melatonin Levels is Critically Ill Elderly Patients*: *NCT03156205 / 4-2016-0873*. Yonsei University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03156205, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

607. WHO ICTRP 2017. *Effects of Sleep Quality on Melatonin Levels and Inflammatory Response After Major Abdominal Surgery*: *NCT02824770 / 2016-1309*. Eskisehir Osmangazi University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02824770, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

608. WHO ICTRP 2017. *Efficacy and Safety Study of a Combination Product [Drug:BCI-024 (Buspirone) and Drug:BCI-049 (Melatonin)] to Treat Major Depressive Disorder (MDD)*: *NCT00705003 / CBM-IT-01*. Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00705003, abgerufen am:

19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

609. WHO ICTRP 2017. *Efficacy of Melatonin for Sleep Disturbance Following Acquired Brain Injury*: *ACTRN12611000734965 / no secondary ID*. Monash University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12611000734965, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

610. WHO ICTRP 2017. *Efficacy of Melatonin in Decreasing the Incidence of Delirium in End of Life Patients*: *NCT02536417 / FHREB2015-048*. Fraser Health (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02536417, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

611. WHO ICTRP 2017. *Endogenous Melatonin Level and Pre- Postoperative Anxiety in Bariatric Surgery Patients*: *NCT03109054 / MAE4*. Inonu University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03109054, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

612. WHO ICTRP 2017. *Examination of the efficacy of melatonin receptor agonist, ramelteon to the sleep disturbance*: *JPRN-UMIN000007737 / no secondary ID*. St. Marianna University School Of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007737, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

613. WHO ICTRP 2017. *Examining the Association Between Physical Activity and Sleep Quality in Children With Autism Spectrum Disorder*: *NCT03348982 / 28602517*. The Hong Kong Polytechnic University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03348982, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A2.

614. WHO ICTRP 2017. *Functional Melatonin Replacement for Sleep Disruptions in Individuals With Tetraplegia*: *NCT00507546 / 06-038R B6010-R*. VA Office of Research and Development (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00507546, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

615. WHO ICTRP 2017. *Immediate or Delayed Naturopathic Medicine in Combination With Neo-Adjuvant Chemotherapy for Breast Cancer*: *NCT02486796 / MZ2014018*. Christina Shannon (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02486796, abgerufen am:

19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

616. WHO ICTRP 2017. *Impact of Melatonin on IVF/ICSI Outcomes in Prospective Poor Responders*: *NCT02993588 / MelatoninRCT*. Assiut University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02993588, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

617. WHO ICTRP 2017. *Impact of multicomponent nonpharmacologic interventions on perioperative cortisol and melatonin levels and postoperative delirium in elderly oral cancer patients*: *ChiCTR-IPR-15006321 / no secondary ID*. Shanghai Jiao Tong University Affiliated Sixth People's Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IPR-15006321, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

618. WHO ICTRP 2017. *Improving Sleep and Daytime Functioning Among Children Diagnosed With Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)*: *NCT00867451 / CCHMCIRB#2008-1287*. Children's Hospital Medical Center, Cincinnati (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00867451, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

619. WHO ICTRP 2017. *Investigating the best treatment for the Delayed Sleep Phase Syndrome in adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and it's effect on health and appetite*: *NTR3999 / NL39579.058.12*. Director PsyQ The Hague (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR3999, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

620. WHO ICTRP 2017. *Investigating the Effects of Evening Light Exposure on Melatonin Suppression, Alertness and Nocturnal Sleep*: *NCT01586039 / 2011-P-002834*. Brigham and Women's Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01586039, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

621. WHO ICTRP 2017. *La mélatonine restaure-t-elle l'architecture du sommeil chez les enfants avec autisme ? Etude de phase II*: *EUCTR2013-001230-17-FR / 2012.732*. Hospices Civils de Lyon (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001230-17-FR, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

622. WHO ICTRP 2017. *Long term effects on sleep quality and adverse effects related to (continued) melatonin use since early childhood*: *NTR5930 / 16/046*. Faculty of Veterinary Medicine, Pharmacy Department, Utrecht University (Hrsg.). Verfügbar unter:

http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR5930, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

623. WHO ICTRP 2017. *MAPLE A*: *NTR1576 / EudraCT*. Academic Medical Center (AMC) - Internal Geriatric Department (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR1576, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

624. WHO ICTRP 2017. *Mechanisms of Sleep Latency and Health: The Effect of a Melatonin Receptor Agonist in Inflammation and Insulin Resistance*: *NCT02156271 / Pro00013501*. Duke University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02156271, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

625. WHO ICTRP 2017. *Melatonin 3mg and 5mg Compared to Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia (CBT-I) in the Treatment of Insomnia*: *NCT02798367 / ACH-MSZ-02-03(05/16)*. Ache Laboratorios Farmaceuticos S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02798367, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

626. WHO ICTRP 2017. *Melatonin Agonist Effects of Tasimelteon Versus Placebo in Patients With Major Depressive Disorder*: *NCT01428661 / VP-VEC-162-2301*. Vanda Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01428661, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

627. WHO ICTRP 2017. *Melatonin and Nighttime Blood Pressure in African Americans-8 mg Study*: *NCT01114360 / 1R21AT004509-01A2 IRB00021300*. Emory University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01114360, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

628. WHO ICTRP 2017. *Melatonin and Nighttime Blood Pressure in African Americans--24 mg Study*: *NCT01114373 / 3R21AT004509-01A2S1 IRB00021300a*. Emory University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01114373, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

629. WHO ICTRP 2017. *Melatonin and Sleep in Preventing Delirium in the Hospital*: *NCT02597231 / IRB-15-6639*. Scripps Health (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02597231, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

630. WHO ICTRP 2017. *Melatonin and the Metabolic Syndrome*: *NCT01038921 / R21AT004220-01A2 IRB00014784*. Emory University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01038921, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

631. WHO ICTRP 2017. *Melatonin as a Circadian Clock Regulator, Neuromodulator and Myelo-protector in Adjuvant Breast Cancer Chemotherapy*: *NCT03205033 / 14-0701*. Hospital de Clinicas de Porto Alegre (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03205033, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

632. WHO ICTRP 2017. *Melatonin as an Adjunctive Therapy for Chronic Periodontitis*: *NCT03368430 / DENT-2017*. Mansoura University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03368430, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

633. WHO ICTRP 2017. *Melatonin CR for the Treatment of Impaired Sleep Maintenance in 4-8 Year Old Children With Autism Spectrum Disorders*: *NCT01033565 / 401-09*. University of Nebraska (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01033565, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

634. WHO ICTRP 2017. *Melatonin for children with idiopathic chronic sleep onset insomnia, with or without attention deficit hyperkinesia disorder - A dosefinding trial*: *NTR200 / MELDOS,VERSIE2.0*. Ziekenhuisapotheek Gelderse Vallei (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR200, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

635. WHO ICTRP 2017. *Melatonin for Fatigue and Other Symptoms in Patients With Advanced Cancer*: *NCT00925899 / Feldt-01*. Bispebjerg Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00925899, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

636. WHO ICTRP 2017. *Melatonin for Prevention of Delirium in Critically Ill Patients*: *NCT02615340 / 4000145150*. Mount Sinai Hospital, Canada (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02615340, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

637. WHO ICTRP 2017. *Melatonin in Patients Under Carotid Endarterectomy*: *NCT03115034 / LCW-ZS1057*. Peking Union Medical College Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03115034,

abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

638. WHO ICTRP 2017. *Melatonin in Pregnancy Compared to Non-pregnant*: *NCT03014245 / 2/08/16*. University of Aberdeen (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03014245, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

639. WHO ICTRP 2017. *Melatonin in Smoke-induced Vascular Injury*: *NCT02591238 / 81470585*. Peking Union Medical College Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02591238, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

640. WHO ICTRP 2017. *Melatonin in the treatment of the ICU sleep deprivation: a single-center, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel study*: *ChiCTR-TRC-14004319 / no secondary ID*. Beijing Fuxing Hospital, Capital Medical University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-14004319, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

641. WHO ICTRP 2017. *Melatonin in Youth: N-of-1 Trials in a Stimulant-treated Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) Population*: *NCT02333149 / Pro00022025*. University of Alberta (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02333149, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

642. WHO ICTRP 2017. *Melatonin Level and Postoperative Analgesia Consumption in Bariatric Surgery Patients*: *NCT03107702 / MAE5*. Inonu University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03107702, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

643. WHO ICTRP 2017. *Melatonin Levels and the Relation to Obesity and the Metabolic Syndrome in Children and Adolescents*: *NCT03316989 / SHEBA-09-7461-OH-CTIL*. Sheba Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03316989, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

644. WHO ICTRP 2017. *Melatonin Metabolism Abnormality in Patients With Schizophrenia or Schizoaffective Disorder Treated With Olanzapine*: *NCT00512070 / F1D-MC-X302*. Seattle Institute for Biomedical and Clinical Research (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00512070, abgerufen am:

19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

645. WHO ICTRP 2017. *Melatonin Osteoporosis Prevention Study*: *NCT01152580 / 07-88*. Duquesne University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01152580, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

646. WHO ICTRP 2017. *Melatonin Postoperative Sleep Study in Breast Cancer Patients*: *NCT00506064 / DM02-563*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00506064, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

647. WHO ICTRP 2017. *Melatonin rhythm in older ICU patients*: *NTR4438 / NL49735.018.14*. Academic Medical Center , Amsterdam (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR4438, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

648. WHO ICTRP 2017. *Melatonin Supplements for Improving Sleep in Individuals With Hypertension*: *NCT00238108 / R21AT002713*. Brigham and Women's Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00238108, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

649. WHO ICTRP 2017. *Melatonin Treatment for Induced Transient Insomnia*: *NCT00950885 / 1R01HL093279*. Brigham and Women's Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00950885, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

650. WHO ICTRP 2017. *Melatonin Use in the Intensive Care Elderly Population*: *NCT03013790 / MICE*. MICE Trial Group (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03013790, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

651. WHO ICTRP 2017. *Melatonin Versus Placebo and the Effect on Appetite in Advanced Cancer Patients*: *NCT00513357 / 2005-0901*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00513357, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

652. WHO ICTRP 2017. *Melatonin Versus Placebo in Breast Cancer*: *NCT01805089 / 05-305*. Dana-Farber Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01805089, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

653. WHO ICTRP 2017. *Melatonin's Effects on Treatment Of Diabetes Mellitus*: *NCT02691897 / CT-93-7817*. Shiraz University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02691897, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

654. WHO ICTRP 2017. *MIART: Can melatonin improve the live birth rate in infertile couples undergoing assisted reproductive technologies?*: *ACTRN12613001317785 / no secondary ID*. Monash University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12613001317785, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

655. WHO ICTRP 2017. *Multimodal Treatment Strategy for Cancer Cachexia*: *NCT00625742 / NCI-2012-01744 2006-0739*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00625742, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

656. WHO ICTRP 2017. *Neoadjuvant FDC With Melatonin or Metformin for Locally Advanced Breast Cancer*: *NCT02506777 / MBC1*. Petrov Research Institute of Oncology (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02506777, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

657. WHO ICTRP 2017. *Neoadjuvant Toremifene With Melatonin or Metformin in Locally Advanced Breast Cancer*: *NCT02506790 / MBC2*. Petrov Research Institute of Oncology (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02506790, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

658. WHO ICTRP 2017. *Phase I Dose Finding Study for Melatonin in Pediatric Oncology Patients With Relapsed Solid Tumors*: *NCT01858155 / C17MELP1*. C17 Council (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01858155, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

659. WHO ICTRP 2017. *Plasma Melatonin AND Mortality After Acute Myocardial Infarction*: *NCT03230630 / melatonin-AMI*. Chinese PLA General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03230630, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

660. WHO ICTRP 2017. *PLAY GAME: Post-concussion Syndrome in Youth - Assessing the GABAergic Effects of Melatonin*: *NCT01874847 / TMT-127046*. University of Calgary (Hrsg.). Verfügbar unter:

http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01874847, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

661. WHO ICTRP 2017. *Premedication With Melatonin and Alprazolam Combination Versus Alprazolam or Melatonin Alone*: *NCT01486615 / 2/18(Acd.796/067/068)*. B.P. Koirala Institute of Health Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01486615, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

662. WHO ICTRP 2017. *Preoperative Melatonin or Vitamin C Administration on Postoperative Analgesia*: *NCT02639741 / HZLTNS99*. Cukurova University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02639741, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

663. WHO ICTRP 2017. *Prevelance of Molar Incisor Hypomineralization Among a Group of Egyptian Children*: *NCT03067064 / Ryoussef*. Cairo University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03067064, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

664. WHO ICTRP 2017. *Preventive effect of dexmedetomidine on postoperative delirium in elderly oral cancer patients and its impact on postoperative inflammatory cytokines, cortisol and melatonin*: *ChiCTR-IPR-15006101 / no secondary ID*. Shanghai Ninth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IPR-15006101, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

665. WHO ICTRP 2017. *Randomized Controlled Trial on the Treatment Effects of Melatonin and Light Therapy on Delayed Sleep Phase Syndrome*: *NCT00834886 / 00834886*. University of Bergen (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00834886, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

666. WHO ICTRP 2017. *Sleep and biorhythm in the ICU*: *NTR5345 / METC2015.134*. University Medical Center Groningen (UMCG) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR5345, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

667. WHO ICTRP 2017. *Sleep health management for healthcare workers*: *ACTRN12616000369426 / no secondary ID*. Austin Health (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616000369426, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

668. WHO ICTRP 2017. *Sleep Wake and Melatonin Pattern in Craniopharyngioma*: *NCT01881854 / Cranio-sleep-melatonin*. Rigshospitalet, Denmark (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01881854, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

669. WHO ICTRP 2017. *Study of Melatonin on Sleep, Pain, and Confusion After Joint Replacement Surgery*: *NCT01505465 / 11152*. Hospital for Special Surgery, New York (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01505465, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

670. WHO ICTRP 2017. *The clinical research of melatonin combined with oligosaccharide on improving insomnia*: *ChiCTR-TRC-13003997 / no secondary ID*. Shanghai Jiao Tong University Affiliated Sixth People's Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-13003997, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

671. WHO ICTRP 2017. *The clinical trial of combined treatment of melatonin plus DHEA in Diminished Ovarian Reserve (DOR) patients on oocyte/embryo quality and pregnancy outcome in IVF cycles*: *ChiCTR-INC-16009306 / no secondary ID*. Reproductive Medicine Institude, Xiangya First Hospital , Central South University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-INC-16009306, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

672. WHO ICTRP 2017. *The effect of light and/or melatonin on sleep, mood, cognition and behavior in demented elderly*: *NTR83 / ZON-MWno:28-3003 ISRCTN93133646*. Netherlands Institute for Brain Research (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR83, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

673. WHO ICTRP 2017. *The Effect of Melatonin on Ischemia-reperfusion Injury Following Acute Myocardial Infarction*: *NCT01172171 / NLH-01*. Herlev Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01172171, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

674. WHO ICTRP 2017. *The Effect of Melatonin on Gene Expression and Activity of the Sirt1 and Its Target Genes Catalase and MnSOD in Multiple Sclerosis Patients and Healthy Subjects*: *NCT02463318 / 91-01-30-17019*. Tehran University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02463318, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

675. WHO ICTRP 2017. *The Effect of MElatonin on Depression, Anxiety, CIrcadian and Sleep Disturbances in Patients After Acute Myocardial Syndrome*: *NCT02451293 / 2015-002116-32 MTM-03*. Zealand University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02451293, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

676. WHO ICTRP 2017. *The effect of melatonin receptor agonist on hemodialysis patients with sleep disturbance*: *JPRN-UMIN000010909 / no secondary ID*. Saiseikai Kumamoto Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010909, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

677. WHO ICTRP 2017. *The Effect of Premedication With Melatonin on Postoperative Recovery From Bariatric Surgery*: *NCT02424071 / SHEBA-2015-1841-HB-CTIL*. Sheba Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02424071, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

678. WHO ICTRP 2017. *The effect of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) on the circadian light response*: *ACTRN12614000807651 / no secondary ID*. Monash University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614000807651, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

679. WHO ICTRP 2017. *The effect of tryptophan-supplement intake at breakfast on melatonin secretion at night*: *JPRN-UMIN000024121 / no secondary ID*. Fukuoka Women&#39 s University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024121, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

680. WHO ICTRP 2017. *The effects of melatonin versus placebo on post-operative delirium (POD) in hip fracture patients*: *NTR1225 / no secondary ID*. Academic Medical Center (AMC) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR1225, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

681. WHO ICTRP 2017. *The effects of melatonin in the treatment of delirium-*: *NTR1657 / 2008-006452-22*. Academic Medical Center (AMC) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR1657, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

682. WHO ICTRP 2017. *The Effects of Melatonin on Elevated Liver Enzymes During Statins Treatment*: *NCT03121521 / RNN/45/12/KB NN4025437/40*. Medical Universtity of

Lodz (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03121521, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

683. WHO ICTRP 2017. *The efficacy and safety of melatonin treatment in children with ADHD and chronic sleep onset insomnia*: *NTR69 / ISRCTN47283236*. Epilepsy Centre Kempenhaeghe (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR69, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

684. WHO ICTRP 2017. *The efficacy of ramelteon, selective melatonin receptor agonist, during the critical care: MELIt Trial (Melatonin Evaluation of Lowered Inflammation in ICU Trial)*: *JPRN-UMIN000016541 / no secondary ID*. The emergency and critical care department, Nagoya university hospital. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016541, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

685. WHO ICTRP 2017. *The intervention and follow-up study of the combined intervention strategy including MI, integrated desensitization therapy (IDT) and Melatonin supplies on improving abstinence for methamphetamine dependence patients*: *ChiCTR-IOR-17012091 / no secondary ID*. School of Public Health, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IOR-17012091, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

686. WHO ICTRP 2017. *The Role of Melatonin in the Effective Attainment of Sleep Electroencephalograms (EEG) in Children*: *NCT02195661 / 070/2014*. University of Cape Town (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02195661, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

687. WHO ICTRP 2017. *The Role of Melatonin in the Regulation of Blood Coagulation*: *NCT01741389 / 2009/295*. University of Oslo (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01741389, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

688. WHO ICTRP 2017. *The sun protective effect of melatonin: a study on healthy volunteers*: *EUCTR2013-000629-30-DK / 06022013*. Department of Surgery, Herlev Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000629-30-DK, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

689. WHO ICTRP 2017. *Treatment of Osteopenia With Melatonin*: *NCT01690000 / 2011-AKA*. University of Aarhus (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01690000, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

690. WHO ICTRP 2017. *Urinary 6-sulfatoxymelatonin levels in the patients with obstructive sleep apnea syndrome: Pilot study*: *JPRN-UMIN000027194 / no secondary ID*. Tokyo Medical and Dental University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000027194, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

691. WHO ICTRP 2017. *Use of melatonin and sleep deprvation in Children for EEG recordings*: *EUCTR2016-000606-11-SE / 5502071979*. Region Ostergotland (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000606-11-SE, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

692. WHO ICTRP 2017. *Whole body hypothermia + melatonin vs whole body hypothermia + placebo in asphyctic newborns. A multicentric, ramdomized, controlled and double blind clinical trial*: *EUCTR2012-000184-24-ES / EC11-222 AJerez*. ANTONIO JEREZ CALERO (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000184-24-ES, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

693. WHO ICTRP 2018. *A clinical study to compare the efficay and safety of Instavit oral spray for the Occassional Sleeplessness*: *CTRI/2017/09/009834 / ProtocolNo:ICBio/CR/INS/0207/70Version01*. Instavit Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/09/009834, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

694. WHO ICTRP 2018. *A clinical study to evaluate the safety and blood concentration of Melatonin sublingual in healthy male research participants*: *RBR-8hc3zf / 2.466.714 CAAE-81645618.0.0000.5572*. Instituto de Ciências Farmacêuticas - Aparecida de Goiânia, GO, Brazil (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-8hc3zf, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

695. WHO ICTRP 2018. *A clinical study to evaluate the safety and blood concentration of melatonin nasal suspension in healthy male research participants*: *RBR-3t7fcy / 2.259.649 74368517.4.0000.5572-CAAE*. Cosmed Indústria de Cosméticos e Medicamentos S.A. - Barueri, SP, Brazil (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-3t7fcy, abgerufen am:

19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

696. WHO ICTRP 2018. *A clinical trial of comparing the effect of melatonin and placebo on improving the neurological complications, infarct size and sleep and cognitive impairments in patients with ischemic stroke*: *IRCT201609059566N2 / no secondary ID*. Shiraz University of Medical Science (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201609059566N2, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

697. WHO ICTRP 2018. *A clinical trial to study the effects of pre operative tablet melatonin in patients undergoing infra umbilical surgeries under spinal anaesthesia*: *CTRI/2018/08/015192 / no secondary ID*. Sagar Srinivas K (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/08/015192, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

698. WHO ICTRP 2018. *A Comparative study between midazolam ,dexmedetomidine and melatonin ?as oral premedication for pediatric sedation and ease of separation from ?their parents before anesthesia ?*: *IRCT20141209020258N77 / no secondary ID*. Arak University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20141209020258N77, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

699. WHO ICTRP 2018. *A feasibility trial comparing a behavioural intervention, melatonin and usual care for people with dementia and sleep disturbance*: *ACTRN12617000056392 / no secondary ID*. Flinders University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000056392, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

700. WHO ICTRP 2018. *A multicenter, double-blind, ranzomiced, phase 3 study to compare the efficacy and safety of intravenus cxa-201 with that of meropenem in complicated intraabdominal infections*: *PER-010-12 / CXA-CIAI-10-08*. Cubist Pharmaceuticals, Inc, (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-010-12, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

701. WHO ICTRP 2018. *A randomised controlled trial of antenatal melatonin supplementation in fetal growth restriction for fetal neuroprotection*: *ACTRN12617001515381 / no secondary ID*. Monash Health (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617001515381, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

702. WHO ICTRP 2018. *A randomised trial of the pro-phylactic use of melatonin in critically ill patients to evaluate if this leads to a reduction in incidence of delirium (Pro-MEDIC study)*: *ACTRN12616000436471 / no secondary ID*. Sir Charles Gairdner Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616000436471, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

703. WHO ICTRP 2018. *A SMART Design to Improve Sleep Disturbance in Adolescents With Neurodevelopmental Disorders*: *NCT03730194 / 775-18-FB*. University of Nebraska (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03730194, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A2.

704. WHO ICTRP 2018. *A trial for melatonin effect on postprandial glucose elevation*: *JPRN-UMIN000027950 / no secondary ID*. Graduate School of Life and Medical Sciences,Doshisha University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000027950, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

705. WHO ICTRP 2018. *Acute Metabolic Effects of Melatonin Treatment*: *NCT03204877 / Mel06062017*. University of Aarhus (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03204877, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

706. WHO ICTRP 2018. *Aging Program Project Grant 6*: *NCT03490825 / STU00206014*. Northwestern University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03490825, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

707. WHO ICTRP 2018. *Amitriptyline and melatonin in prophylaxis of of migraine in children*: *IRCT201305292639N12 / no secondary ID*. Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201305292639N12, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

708. WHO ICTRP 2018. *An assessment of effects of melatonin on metabolic effects of olanzapine in patients with schizophrenia*: *IRCT201107187049N1 / no secondary ID*. Guilan University of Medical ScienceS (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201107187049N1, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

709. WHO ICTRP 2018. *An Observation Study on Neuropsychology and Serum Melatonin Level in Patinets With Medication Overuse Headache*: *NCT03655184 / 2018-SR-239*. The First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03655184, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

710. WHO ICTRP 2018. *analgesic role of premative Oral Melatonin before thoracic epidural in bilateral multiple fracture ribs*: *PACTR201711002741378 / no secondary ID*. tana university hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PACTR201711002741378, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

711. WHO ICTRP 2018. *Analysis of dental biofilm's proteins and its relation with the effectiveness of the resin infiltration technique to prevent tooth breakdown in children who present molar-incisor hypomineralization (MIH)*: *RBR-5bphrt / 57632416.0.0000.0030-CAAE Númerodoparecer:1.748.219*. Faculdade de Ciências da Saúde - Universidade de Brasília - Brasilia, DF, Brazil (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-5bphrt, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

712. WHO ICTRP 2018. *Art treatment as a option to restorative approach to Molar Incisor Hypominerlisation*: *RBR-8drccq / 39518314.4.0000.0030 CEP:999.923*. Universidade de Brasília - Brasília, DF, Brazil (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-8drccq, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

713. WHO ICTRP 2018. *Assessment of Immediate Implant Stability When Adding Mixture of Hyaluronic Acid and Melatonin*: *NCT03692026 / PERIO1405*. Cairo University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03692026, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

714. WHO ICTRP 2018. *Assessment on the effect of Melatonin on Pain control after Abdominal Hystrectomy*: *IRCT2015090816325N3 / no secondary ID*. Vice Chancellor for Research-Guilan University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2015090816325N3, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

715. WHO ICTRP 2018. *Association of Melatonin Levels and Light and Noise Isolation in ICU*: *NCT03659760 / EmineMelatonin*. Diskapi Yildirim Beyazit Education and Research Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter:

http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03659760, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

716. WHO ICTRP 2018. *Biological Rhythms Impact of 12 Hours Shift Work*: *NCT03153917 / 69HCL16_0624*. Hospices Civils de Lyon (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03153917, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

717. WHO ICTRP 2018. *Can consuming caffeine after a nap improve productivity, alertness and safety?*: *ACTRN12617001486314 / no secondary ID*. Assoc Prof Siobhan Banks (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617001486314, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

718. WHO ICTRP 2018. *Can enhanced insomnia phenotyping aid prediction of treatment response?*: *ACTRN12615000751572 / no secondary ID*. Woolcock Institute of Medical Research (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615000751572, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

719. WHO ICTRP 2018. *Can music and a drug (melatonin)help in decreasing nervousness before operation?*: *CTRI/2018/02/011895 / no secondary ID*. Department of Anaesthesia and Intensive Care (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/02/011895, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

720. WHO ICTRP 2018. *Clinical trial evaluation the effect of melatonin on analgesia and intraocular pressure in patient with cataract surgery under topical anesthesia*: *IRCT20160430027677N8 / no secondary ID*. Oroumia University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20160430027677N8, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

721. WHO ICTRP 2018. *Clinical Trial of Antioxidant Therapy in Patients With Septic Shock*: *NCT03557229 / ABC-18-19*. American British Cowdray Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03557229, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

722. WHO ICTRP 2018. *Color-dependent Melatonin Suppression*: *NCT02936674 / IRB-10165*. VA Palo Alto Health Care System (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02936674, abgerufen am:

19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

723. WHO ICTRP 2018. *Comparasion of oral melatonin and clonidine for attenuation of increase BP and Pulse rate due to tube placement in trachea for anaesthesia posted for surgery*: *CTRI/2018/07/015112 / no secondary ID*. RNT Medical college (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/07/015112, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

724. WHO ICTRP 2018. *Comparative evaluation of cast metal and indirect composite inlays for first permanent molars affected with molar incisor hypomineralization*: *CTRI/2016/10/007379 / no secondary ID*. Post Graduation Institute of Medical Education and Research (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2016/10/007379, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

725. WHO ICTRP 2018. *comparing oral melatonin with oral clonidine as a drug given before anaesthesia, on anaesthetic usage and post operative pain in patients undergoing general anaesthesia*: *CTRI/2018/02/012032 / no secondary ID*. Dr Ranjitha Gangadharaiah (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/02/012032, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

726. WHO ICTRP 2018. *Comparing the effect of single dose of rectal Indomethacin and oral Melatonin on prevention of post ERCP pancreatitis*: *IRCT20121021011192N6 / no secondary ID*. Shahid Beheshti University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20121021011192N6, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

727. WHO ICTRP 2018. *Comparison Between Melatonin and Diazepam for Prevention of Recurrent Simple Febrile Seizures*: *NCT03631901 / TU2017*. Tanta University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03631901, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

728. WHO ICTRP 2018. *Comparison Between Melatonin and Zolpidem in Improving Sleep quality, Anxiety and Depression*: *IRCT201602147202N10 / no secondary ID*. Vice chancellor for research, Tehran University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201602147202N10, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

729. WHO ICTRP 2018. *Comparison of cuff pressure of endotracheal tube in patients undergoing surgeries under general anesthesia*: *CTRI/2018/05/014005 / no secondary ID*. Department of Anaesthesia (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/05/014005, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

730. WHO ICTRP 2018. *Comparison of Effects of melatonin and gabapentin on pain and anxiety following lumbar spine surgery*: *IRCT2017100436566N1 / no secondary ID*. Ahvaz Jundishapor University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2017100436566N1, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

731. WHO ICTRP 2018. *Comparison of melatonin, temazepam and placebo for the treatment of sleep problems in hospitalized older patients*: *NTR6908 / ABR*. Prof. dr. S.E.J.A. de Rooij (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR6908, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

732. WHO ICTRP 2018. *Comparison of melatonin and acetaminophen in cataract surgery*: *IRCT2015012315963N4 / no secondary ID*. Guilan University of Medical ScienceS (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2015012315963N4, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

733. WHO ICTRP 2018. *Comparison of oral Midazolam, Clonidin and Melatonin with Chloral hydrate for recording sleep EEG in children*: *IRCT201106286907N1 / no secondary ID*. Tehran University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201106286907N1, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

734. WHO ICTRP 2018. *Comparison of sleep quality and anxiety after acute myocardial infarction*: *IRCT201206277202N6 / no secondary ID*. Tehran University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201206277202N6, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

735. WHO ICTRP 2018. *Comparison of therapeutic effect of Melatonin, Metformin and Ursodeoxycholic acid with placebo in treatment of patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)*: *IRCT201407201155N21 / no secondary ID*. Vice chancellor for research of Guilan University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201407201155N21, abgerufen

am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

736. WHO ICTRP 2018. *Comparison of two separate dose of Melatonin as a drug used before anesthesia in cancer patient*: *CTRI/2018/10/015917 / no secondary ID*. Department of Anesthesiology kidwai Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/10/015917, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

737. WHO ICTRP 2018. *Computerized tests for evaluation of sedative drugs on attention and mental function of study participants*: *CTRI/2014/10/005102 / CPT/SER/01*. Nizams Institute of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2014/10/005102, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

738. WHO ICTRP 2018. *Control of chronic nonbacterial prostatitis symptoms*: *IRCT2016071025507N4 / no secondary ID*. Vice Chancellor for Research of Arak University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2016071025507N4, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

739. WHO ICTRP 2018. *Determining the effect of dim regulation by devices radiating according to natural circadian sunlight shifts*: *IRCT20161112030846N2 / no secondary ID*. Bagheiat-allah University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20161112030846N2, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

740. WHO ICTRP 2018. *Diabetic Retinopathy: Effects of Melatonin Treatment on Visual Functions and Circadian Rhythm*: *NCT03478306 / 2015-003955-23 DR2*. Glostrup University Hospital, Copenhagen (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03478306, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

741. WHO ICTRP 2018. *Does Melatonin Affect Anesthetic MAC (Minimum Alveolar Concentration)?*: *NCT03241004 / E-17-705*. Englewood Hospital and Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03241004, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

742. WHO ICTRP 2018. *Does melatonin help children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) sleep better?*: *ACTRN12614000542695 / no secondary ID*. The University of Queensland (Hrsg.). Verfügbar unter:

http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614000542695, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

743. WHO ICTRP 2018. *Does Melatonin Restore Sleep Architecture in Autistic Children*: *NCT01993251 / 2013-001230-17 2012-732*. Hospices Civils de Lyon (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01993251, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

744. WHO ICTRP 2018. *Dose assessment of melatonin in sepsis trial*: *ISRCTN70688534 / 3/035/14*. University of Aberdeen/NHS Grampian (UK) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN70688534, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

745. WHO ICTRP 2018. *Effect of a drug on blood pressure and heart rate on placement of a tube in trachea and dose requirement of propofol during induction of anaesthesia*: *CTRI/2018/03/012416 / no secondary ID*. King Georges Medical University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/03/012416, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

746. WHO ICTRP 2018. *Effect of blue light from electronic devices on melatonin and sleep/wake rhythms in high school children*: *NTR6722 / METC_2016_327*. Academic Medical Center , Amsterdam (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR6722, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

747. WHO ICTRP 2018. *Effect of blue light from electronic devices on melatonin and sleep/wake rhythms in high school children*: *NTR6712 / METC_2016_327*. Academic Medical Center , Amsterdam (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR6712, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

748. WHO ICTRP 2018. *Effect of illumination on salivary melatonin and mental health in elderly people*: *IRCT201203299014N10 / no secondary ID*. Vic-Chancellor of Research and Technology, Hamadan University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201203299014N10, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

749. WHO ICTRP 2018. *Effect of Melatonin on the Daytime Sleepiness side-effect of Gabapentin in Patients With Neuropathic Pain*: *ACTRN12618000522213 / no secondary ID*. Basak Altiparmak (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618000522213, abgerufen

am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

750. WHO ICTRP 2018. *Effect of Melatonin on the incidence of agitation and delirium*: *IRCT2014071016917N2 / no secondary ID*. Vice chancellor for research of Guilan University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2014071016917N2, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

751. WHO ICTRP 2018. *Effect of Melatonin on the components of metabolic syndrome in adolescent bipolarpatients taking risperidone plus lithium carbonate*: *IRCT201208071556N44 / no secondary ID*. Tehran University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201208071556N44, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

752. WHO ICTRP 2018. *Effect of melatonin and vitamin E on working shift nurses' sleep in ValiAsr Hospital located in Arak*: *IRCT2015040621626N1 / no secondary ID*. Research and Technology Vice Chancellor, Arak University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2015040621626N1, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

753. WHO ICTRP 2018. *Effect of Melatonin Drug in Decreasing Fatigue Caused by Radiotherapy and Chemotherapy*: *IRCT20180426039421N1 / no secondary ID*. Hamedan University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20180426039421N1, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

754. WHO ICTRP 2018. *Effect of melatonin in post operative sleep disorder (POSD), and cardiac biomarckers after coronary artery bypass graft (CABG)*: *IRCT201303148698N11 / no secondary ID*. Tehran university of medical sience (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201303148698N11, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

755. WHO ICTRP 2018. *Effect of Melatonin in side effects of second-generation antipsychotic medications*: *IRCT2016051027832N1 / no secondary ID*. Kashan University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2016051027832N1, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

756. WHO ICTRP 2018. *Effect of melatonin on anxiety and pain in patient undergoing eye surgery*: *CTRI/2018/04/012960 / no secondary ID*. Sri Devaraj Urs Academy of Higher

Education and Research (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/04/012960, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

757. WHO ICTRP 2018. *Effect of Melatonin on Cardiometabolic Risk- FULL*: *NCT02681887 / 2015P002524*. Brigham and Women's Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02681887, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

758. WHO ICTRP 2018. *Effect of melatonin on cortisol and sleep quality of Hemodialysis Patients*: *IRCT20180117038418N1 / no secondary ID*. Gorgan University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20180117038418N1, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

759. WHO ICTRP 2018. *Effect of melatonin on diabetes*: *IRCT2016010520219N2 / no secondary ID*. Mashhad University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2016010520219N2, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

760. WHO ICTRP 2018. *Effect of melatonin on fertility in women with loss of ovarian reserve*: *IRCT2014041417264N1 / no secondary ID*. Vice Chancellor for research?Shiraz of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2014041417264N1, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

761. WHO ICTRP 2018. *Effect of melatonin on interleukin 17A & interleukin 17F and interleukin 21 in patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery*: *IRCT20141009019470N73 / no secondary ID*. Shiraz University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20141009019470N73, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

762. WHO ICTRP 2018. *Effect of melatonin on pain intensity after lumbar disc surgery*: *IRCT201701304365N20 / no secondary ID*. Sari University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201701304365N20, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

763. WHO ICTRP 2018. *effect of melatonin on prevention of delirium in admitted patients*: *IRCT2017061234482N1 / no secondary ID*. Vice chancellor for research, Kermanshah

University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2017061234482N1, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

764. WHO ICTRP 2018. *Effect of Melatonin on Seizure Outcome, Neuronal Damage and Quality of Life in Patients With Generalized Seizure*: *NCT03590197 / IEC/AIIMSBBSR/PGTh/18-19/02*. All India Institute of Medical Sciences, Bhubaneswar (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03590197, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

765. WHO ICTRP 2018. *Effect of melatonin on sleep in sulfur mustard exposed patients*: *IRCT2015092924267N1 / no secondary ID*. Chemical Injuries Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2015092924267N1, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

766. WHO ICTRP 2018. *Effect of melatonin on sleep quality in breast cancer patients during chemotherapy*: *IRCT20150726023349N4 / no secondary ID*. Tehran University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20150726023349N4, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

767. WHO ICTRP 2018. *Effect of melatonin on subjective sleep quality in patients with chronic obstructive pulmonary disease*: *IRCT201110237872N1 / no secondary ID*. Shahid Sadoughi University of Medical Sciences and Health Services (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201110237872N1, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

768. WHO ICTRP 2018. *Effect of melatonin premedication on propofol consumption in GA*: *CTRI/2018/08/015537 / no secondary ID*. Bangalore medical college and research institute (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/08/015537, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

769. WHO ICTRP 2018. *effect of melatonin supplement on oxidative stress*: *IRCT2012110411361N1 / no secondary ID*. Vice-chancellor for research -Tehran University of Medical Science (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2012110411361N1, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

770. WHO ICTRP 2018. *Effect of melatonin supplementation in treatment of patients with polycystic ovary syndrome*: *IRCT2017090533941N23 / no secondary ID*. Vice Chancellor for research of Shahid Beheshti University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2017090533941N23, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

771. WHO ICTRP 2018. *Effect of melatonin supplementation in treatment of atopic dermatitis*: *IRCT2017082733941N12 / no secondary ID*. Vice chancellor for research, Kashan University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2017082733941N12, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

772. WHO ICTRP 2018. *Effect of melatonin supplementation in treatment of diabetic hemodialysis patients*: *IRCT20170513033941N31 / no secondary ID*. Kashan University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20170513033941N31, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

773. WHO ICTRP 2018. *Effect of melatonin supplementation in treatment of patients with Parkinson's disease*: *IRCT20170513033941N29 / no secondary ID*. Kashan University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20170513033941N29, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

774. WHO ICTRP 2018. *Effect of melatonin supplementation in treatment of maintenance methadone treatment patients*: *IRCT2017072933551N3 / no secondary ID*. Vice chancellor for research, Kashan University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2017072933551N3, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

775. WHO ICTRP 2018. *Effect of melatonin supplementation in treatment of women with polycystic ovary syndrome*: *IRCT2017082733941N9 / no secondary ID*. Vice chancellor for research, Arak University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2017082733941N9, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

776. WHO ICTRP 2018. *Effect of Melatonin supplementation on obesity*: *IRCT2015020120891N1 / no secondary ID*. National Nutritional Research Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2015020120891N1, abgerufen

am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

777. WHO ICTRP 2018. *Effect of oral melatonin premedication with gabapentin on pain and anxiety of patients in the phaco cataract surgery under local anesthesia with topical block*: *IRCT2015031121436N1 / no secondary ID*. Vice chancellor for research of Guilan University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2015031121436N1, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

778. WHO ICTRP 2018. *Effect of Ramelteon on Smoking Abstinence*: *NCT02560324 / R21DA040902 823286*. University of Pennsylvania (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02560324, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

779. WHO ICTRP 2018. *Effect of Ritalin with and without Melatonin on the quality of sleep and the severity of clinical symptoms in children with attention deficit hyperactivity disorder*: *IRCT20120215009014N235 / no secondary ID*. Hamedan University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20120215009014N235, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A2.

780. WHO ICTRP 2018. *Effect of scaling and root planing on salivary melatonin level*: *IRCT2013050613239N1 / no secondary ID*. Development Deputy of Avaz University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2013050613239N1, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

781. WHO ICTRP 2018. *Effect of sertraline and melatonin on tinnitus*: *IRCT2017011412782N13 / no secondary ID*. Vice chancellor for research,Isfahan University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2017011412782N13, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

782. WHO ICTRP 2018. *Effect of supplementation in treatment of Coronary Heart Disease*: *IRCT2017051333941N1 / no secondary ID*. Vice chancellor for research, Kashan University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2017051333941N1, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

783. WHO ICTRP 2018. *Effect of supplementation with melatonin (a hormone secreted by the gland in the human body that regulates the sleep cycle) in obese patients on a diet with*

reduced caloric intake: *CTRI/2017/07/009093 / KB184/2015*. Karolina Szewczyk Golec (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/07/009093, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

784. WHO ICTRP 2018. *Effectiveness preemptive of melatonin on acute postoperative analgesia in patients undergoing abdominal hysterectomy with or without ovarian surgery*: *TCTR20140516001 / 428/56*. Ratchadapisek Somphot fund (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20140516001, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

785. WHO ICTRP 2018. *Effects of carnosine supplementation on autism disorder*: *IRCT2016061711689N5 / no secondary ID*. Deputy of research and technology of Tabriz university of medical science (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2016061711689N5, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A2.

786. WHO ICTRP 2018. *Effects of different anesthesia methods on the circadian rhythm of melatonin in elderly patients and its correlation with postoperative delirium*: *ChiCTR1800016304 / no secondary ID*. Department of Anesthesiology, Peking University Third Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800016304, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

787. WHO ICTRP 2018. *Effects of Hydrocortisone, Melatonin, and Placebo on Jet Lag*: *NCT00097474 / 05-CH-0037 050037*. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00097474, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

788. WHO ICTRP 2018. *Effects of Light on Melatonin and Contractions in Pregnant Women*: *NCT01863446 / 1R21HD086392-01 2012P002568*. Brigham and Women's Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01863446, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

789. WHO ICTRP 2018. *Effects of Melatonin on the incidence of Delirium*: *IRCT20150928024236N5 / no secondary ID*. Yazd University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20150928024236N5, abgerufen

am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

790. WHO ICTRP 2018. *Effects of melatonin alone and with vitamin C in the treatment of periodontitis*: *IRCT2014112410155N2 / no secondary ID*. Tabriz University of Medical Sciences, School of Dentistry, Tabriz, gum disease and tooth Research C (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2014112410155N2, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

791. WHO ICTRP 2018. *Effects of melatonin and zolpidem compared with placebo on sleep disorders in premenopause and menopause women*: *IRCT2014010216035N1 / no secondary ID*. Guilan University of Medical ScienceS (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2014010216035N1, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

792. WHO ICTRP 2018. *Effects of melatonin in systemic lupus erythematosus*: *IRCT20110708006975N6 / no secondary ID*. Connective Tissue Diseases Research Center, Tabriz Unversity of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20110708006975N6, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

793. WHO ICTRP 2018. *Effects of Melatonin in Untreated Obstructive Sleep Apnea*: *NCT03492736 / 180013*. Naomi Deacon (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03492736, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

794. WHO ICTRP 2018. *Effects of Melatonin on? radiological changes of multiple sclerosis patient ?*: *IRCT2017072520258N56 / no secondary ID*. Vice chancellor for research, Arak University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2017072520258N56, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

795. WHO ICTRP 2018. *Effects of Melatonin on clinical manifestations, inflammation and sleep quality in patients with Rheumatoid Arthritis*: *RBR-8pjqh2 / 27390014.3.0000.5041 562.792*. Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará - Fortaleza, CE, Brazil (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-8pjqh2, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

796. WHO ICTRP 2018. *Effects of Melatonin on Cognitive Dysfunction After Electroconvulsive Therapy (ECT)*: *IRCT2015103124793N1 / no secondary ID*. Anesthesiology Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences (Hrsg.).

Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2015103124793N1, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

797. WHO ICTRP 2018. *Effects of Melatonin on incidence of delirium in the critically ill patients in ICU Maharaj Nakorn Chiang Mai hospital, A randomized control trial*: *TCTR20180504002 / no secondary ID*. Faculty of medicine, Chiang Mai University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20180504002, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

798. WHO ICTRP 2018. *Effects of Melatonin on injury caused by transplant process in renal transplant patients*: *IRCT201610203812N5 / no secondary ID*. Vice Chancellor for Research of Tabriz University of Medical Sciences, Biotechnology Research Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201610203812N5, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

799. WHO ICTRP 2018. *Effects of Melatonin on Metabolic Syndrome disease*: *IRCT2016111016123N11 / no secondary ID*. Vice Chancellor for Research and Technology, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2016111016123N11, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

800. WHO ICTRP 2018. *Effects of Melatonin on Non-alcoholic fatty liver disease*: *IRCT2016061516123N8 / no secondary ID*. Vice Chancellor for Research and Technology, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2016061516123N8, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

801. WHO ICTRP 2018. *Effects of Melatonin on Sleep, Ventilatory Control and Cognition at Altitude*: *NCT03588676 / UCSD170200*. Robert L. Owens (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03588676, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

802. WHO ICTRP 2018. *Effects of Melatonin on Sleep, Ventilatory Control and Cognition at Altitude*: *NCT03368352 / 170200*. University of California, San Diego (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03368352, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

803. WHO ICTRP 2018. *Effects of Melatonin to Reduce Nocturnal Hypertension in Patients With Neurogenic Orthostatic Hypotension*: *NCT02963181 / 010788*. Lawson Health Research Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02963181, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

804. WHO ICTRP 2018. *Effects of trazodone and melatonin on sleep in depressed patients receiving sertraline*: *IRCT201411297202N9 / no secondary ID*. Tehran University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201411297202N9, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

805. WHO ICTRP 2018. *Efficacy and Safety of Circadin(r) 2 mg in the Treatment of Primary Insomnia Patients*: *NCT00397189 / NEU112006*. Neurim Pharmaceuticals Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00397189, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

806. WHO ICTRP 2018. *Efficacy and Safety of Melatonin and Clonazepam for IRBD: Cross-over Study*: *NCT03255642 / 2017-03-011*. Kyung Hee University Hospital at Gangdong (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03255642, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

807. WHO ICTRP 2018. *Efficacy of Circadin(r) 2 mg in Patients With Mild to Moderate Alzheimer Disease Treated With AChE Inhibitor*: *NCT00940589 / NEUAZ1*. Neurim Pharmaceuticals Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00940589, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

808. WHO ICTRP 2018. *Efficacy of melatonin as an adjunct in the treatment of acute mania*: *IRCT201705181556N98 / no secondary ID*. Tehran University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201705181556N98, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

809. WHO ICTRP 2018. *Efficacy of melatonin in idiopathic rapid eye movement (REM) sleep behaviour disorder*: *ACTRN12613000647730 / no secondary ID*. The Woolcock Institute of Medical Research (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12613000647730, abgerufen

am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

810. WHO ICTRP 2018. *Efficacy of melatonin in rapid eye movement (REM sleep) behaviour disorder with coexisting Parkinsonism*: *ACTRN12613000648729 / no secondary ID*. The Woolcock Institute of Medical Research (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12613000648729, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

811. WHO ICTRP 2018. *Efficacy of melatonin reducing weight gain in patients with schizophrenia using second generation antipsychotic drugs*: *TCTR20160907002 / no secondary ID*. Faculty of Medicine, Khonkaen University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20160907002, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

812. WHO ICTRP 2018. *Efficacy of melatonin to increase cognitive function in depressed patients(Pilot study)*: *TCTR20161219004 / no secondary ID*. Faculty of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20161219004, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

813. WHO ICTRP 2018. *Efficacy of premedication with melatonin versus oral midazolam in pediartic patients*: *IRCT2016101616106N2 / no secondary ID*. Vice Chancellor of Research, Shahid Beheshti University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2016101616106N2, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

814. WHO ICTRP 2018. *Evaluating the effects of melatonin on weight and depression*: *IRCT2014020316465N1 / no secondary ID*. Tehran University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2014020316465N1, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

815. WHO ICTRP 2018. *Evaluating the possible effect of melatonin on oxaliplatin-induced peripheral neuropathy*: *IRCT20170326033139N1 / no secondary ID*. Shiraz University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20170326033139N1, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

816. WHO ICTRP 2018. *evaluation and comparison the effectiveness of oral melatonin and midazolam as premedication on sedation and post operative complications of candidate children for dental treatment under general anesthesia with contral group*: *IRCT201602074224N36 / no secondary ID*. Vice chancellor for research- Esfahan

university of medical sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201602074224N36, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

817. WHO ICTRP 2018. *Evaluation of anti-pruritus effect of melatonin in liver disease*: *IRCT20180519039718N1 / no secondary ID*. Tehran University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20180519039718N1, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

818. WHO ICTRP 2018. *Evaluation of effect of melatonin on the duration of mechanical ventilation in patients requiring hospitalization in the intensive care unit*: *IRCT20170729035360N1 / no secondary ID*. Deputy of Research and Technology Development of the ?Ahvaz Jundishapur University of Medical Scienc (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20170729035360N1, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

819. WHO ICTRP 2018. *Evaluation of Melatonin Application of Immediate Dental Implant*: *NCT03689998 / per21085*. Cairo University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03689998, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

820. WHO ICTRP 2018. *"Evaluation of melatonin effect on uremic pruritus"*: *IRCT20180714040462N1 / no secondary ID*. Tehran University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20180714040462N1, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

821. WHO ICTRP 2018. *Evaluation of melatonin's effect on pain and blood loss after cesarean section*: *IRCT2012120411665N1 / ACTRN12612000117819*. Qazvin University Of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2012120411665N1, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: 0.

822. WHO ICTRP 2018. *Evaluation of nephroprotective effects of Melatonin*: *IRCT20171225038073N1 / no secondary ID*. Tehran University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20171225038073N1, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

823. WHO ICTRP 2018. *Evaluation of the effect of Melatonin in Sepsis*: *IRCT20171104037228N1 / no secondary ID*. Tehran University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20171104037228N1, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

824. WHO ICTRP 2018. *Evaluation of the effect of Melatonin on prevention of postpartum bleeding*: *IRCT2015050919037N9 / no secondary ID*. Investigator (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2015050919037N9, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

825. WHO ICTRP 2018. *Evaluation of the effect of Passiflora Incarnata and Melatonine in post operative cognitive disfunction*: *IRCT2015110824909N5 / no secondary ID*. Vice Chancellor of Research & Technology, Iran University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2015110824909N5, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

826. WHO ICTRP 2018. *Evaluation of the Effect of Melatonin and Valerian in Treatment of Tinitus*: *IRCT2016011825083N3 / no secondary ID*. Deputy of Research and Technology of Hamedan University Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2016011825083N3, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

827. WHO ICTRP 2018. *Evaluation of the MonaLisa Touch procedure in the treatment of postmenopausal vulvovavaginal symptoms*: *ACTRN12616001403426 / no secondary ID*. GRACE Unit - School of Women's and Children's Health, UNSW Sydney, Australia (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616001403426, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

828. WHO ICTRP 2018. *Evaluation of the Preventive Effect of Pain by the Use of Melatonin During Female Sterilization Surgery*: *RBR-2685h6 / 81955318.3.0000.5411-CAAE 2.512.023*. Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" - Botucatu, SP, Brazil (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-2685h6, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

829. WHO ICTRP 2018. *Examination of day-night cycle and the effect of medication with the neurohormone melatonin on visual functions in patients with diabetic retinopathy*: *EUCTR2015-003955-23-DK / DR2*. Dept. of Ophthalmology, Rigshospitalet - Glostrup

(Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003955-23-DK, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

830. WHO ICTRP 2018. *Exploratory Study of Melatonin Induced Sleep Regularization in Severe Brain Injury*: *NCT02732288 / NSC-0894*. Rockefeller University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02732288, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

831. WHO ICTRP 2018. *Follow-up of Molar and Incisive Teeth With Yellowish or Brown Smears of Hipomineralization After Receiving Preventive Treatments*: *RBR-8wwk3n / NúmerodoCAAE:49473415.0.0000.5416 NúmerodoParecerdoCEP:1.363.428*. Faculdade de Odontologia de Araraquara - FOAr/UNESP - Araraquara, SP, Brazil (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-8wwk3n, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

832. WHO ICTRP 2018. *Honey to Improve Sleep Quality: a Feasibility Study*: *NCT03567395 / BIO018-31*. University of Saskatchewan (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03567395, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

833. WHO ICTRP 2018. *Impact of a Melatonin Supplementation on the Quality of Life in Elderly Metastatic Cancer Patients*: *NCT02454855 / 2014-003505-14 PHRC-K13-170*. Centre Jean Perrin (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02454855, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

834. WHO ICTRP 2018. *Influence of additive bright light treatment considering chronotype on sleep and circadian rhythms, state of health, pain experience and cognition in elderly depressed patients*: *DRKS00010397 / FF7/2016*. Vitos - Klinikum Gießen und MarburgÄrztlicher Direktor (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00010397, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

835. WHO ICTRP 2018. *Interaction of Melatonin and MTNR1B Genotype on Glucose Control - Study 1*: *NCT02642640 / R01DK102696 2015P000857A*. Brigham and Women's Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02642640, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

836. WHO ICTRP 2018. *Interaction of Melatonin With MTNR1B Genotype on Glucose Control - Study 2*: *NCT03464084 / R01DK102696 2015P000857B*. Brigham and Women's Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03464084, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

837. WHO ICTRP 2018. *Investigation into Influence of hypermineralized teeth on oral hygiene and caries prevalence for children and youth dependent on the severity of the disease*: *DRKS00012993 / 187/17-ek*. Kinderzahnarztpraxis Leo Löwenzahn (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00012993, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

838. WHO ICTRP 2018. *Investigation of Arrhythmogenic Effect of NPC-15 (NPC-15-7)*: *NCT03475459 / NPC-15-7*. Nobelpharma (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03475459, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

839. WHO ICTRP 2018. *investigation of melatonin in sleep quality in patients with cancer*: *IRCT2016051027840N1 / no secondary ID*. Vice chancellor for research, Kermanshah University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2016051027840N1, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

840. WHO ICTRP 2018. *Is melatonin useful in patients whom underwent coronary angiography*: *IRCT201012105359N1 / no secondary ID*. Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201012105359N1, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

841. WHO ICTRP 2018. *Laser Used in the Treatment of Hypomineralized Occlusal Lesions in Teeth Enamel Affected by MIH*: *NCT03614819 / MIHForp*. University of Sao Paulo (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03614819, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

842. WHO ICTRP 2018. *Magnesium sulfate as an adjuvant therapy in neonatal hypoxia*: *TCTR20180720002 / no secondary ID*. Tanta university hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20180720002, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

843. WHO ICTRP 2018. *MELADERM-trial: Melatonin cream against acute radiation dermatitis in patients with breast cancer*: *EUCTR2018-001705-91-DK / HEHDZ02*. Center for Perioperative Optimization, Department of Surgery, Herlev Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001705-91-DK, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

844. WHO ICTRP 2018. *Melatonin and Epilepsy*: *IRCT2015013117811N7 / no secondary ID*. Arak University of Medical Sciences , Office of Vice Chancellor for Research (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2015013117811N7, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

845. WHO ICTRP 2018. *Melatonin and gabapentin in pain of lumbar puncture in children*: *IRCT201112032639N7 / no secondary ID*. Deputy of research -Shaheed Sadoughi University of Medical Sciences ,Yazd,Iran (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201112032639N7, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

846. WHO ICTRP 2018. *Melatonin and oral midazolam in sedation for electroencephalography of children*: *IRCT201107182639N5 / no secondary ID*. Deputy of research -Shahid Sadoughi University of Medical Sciences , Yazd, Iran (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201107182639N5, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

847. WHO ICTRP 2018. *Melatonin and Stroke*: *IRCT2015012917811N6 / no secondary ID*. Arak University of Medical Sciences , Office of Vice Chancellor for Research (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2015012917811N6, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

848. WHO ICTRP 2018. *Melatonin as a Neuroprotective Therapy in Neonates With HIE Undergoing Hypothermia*: *NCT02621944 / IRB201500886*. University of Florida (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02621944, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

849. WHO ICTRP 2018. *Melatonin as Adjuvant Treatment for ADHD in Adults*: *NCT03062839 / TDAHMEL*. Hospital Israelita Albert Einstein (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03062839, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

850. WHO ICTRP 2018. *Melatonin Cream Against Acute Radiation Dermatitis in Patients With Early Breast Cancer*: *NCT03716583 / 2018-001705-91*. Dennis Bregner Zetner (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03716583, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

851. WHO ICTRP 2018. *Melatonin Decreases Eye Pressure in Normotensive Patients*: *NCT03193112 / KahramanmarasSIU*. Kahramanmaras Sutcu Imam University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03193112, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

852. WHO ICTRP 2018. *Melatonin Degradation Rate in Human Milk*: *NCT03591341 / CMC-17-0035-CTIL*. Carmel Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03591341, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

853. WHO ICTRP 2018. *Melatonin effect in Stroke patients*: *IRCT201610225073N2 / no secondary ID*. Tehran University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201610225073N2, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

854. WHO ICTRP 2018. *Melatonin Effect on Fertility*: *IRCT2017021132489N1 / no secondary ID*. Tehran University of Medical Sciences, Deputy of Research, School of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2017021132489N1, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

855. WHO ICTRP 2018. *Melatonin Effects in Ritalin Treated Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder*: *IRCT201203167462N4 / no secondary ID*. Tehran University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201203167462N4, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

856. WHO ICTRP 2018. *Melatonin for Adolescent Migraine Prevention Study*: *NCT03150797 / 16-19623*. Amy Gelfand (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03150797, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

857. WHO ICTRP 2018. *Melatonin for nocturia in multiple sclerosis (MS)*: *ISRCTN38687869 / 2012-004183-21 13586*. North Bristol NHS Trust (UK) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN38687869,

abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

858. WHO ICTRP 2018. *Melatonin for Renal Protection in Patients Receiving Polymyxin B*: *NCT03725267 / 77374017.1.0000.5327*. Hospital de Clinicas de Porto Alegre (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03725267, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

859. WHO ICTRP 2018. *Melatonin In Acute Mania Investigation (MIAMI-uk)*: *ISRCTN28988273 / 2008-000281-23*. University of Oxford (UK) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN28988273, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

860. WHO ICTRP 2018. *Melatonin in Adults With SMS*: *NCT03492970 / 2017-A02299-44*. Hôpital le Vinatier (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03492970, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

861. WHO ICTRP 2018. *Melatonin in doctors and nurses working nightshifts*: *ISRCTN15529655 / 2015-004106-42 3-047-15*. University of Aberdeen/NHS Grampian (UK) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN15529655, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

862. WHO ICTRP 2018. *Melatonin in Patients With Multiple Sclerosis (MS)*: *NCT03498131 / 2017000005*. Providence Health & Services (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03498131, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

863. WHO ICTRP 2018. *Melatonin in patients with sepsis*: *EUCTR2014-002840-42-GB / 3/035/14 ISRCTN70688534*. University of Aberdeen (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002840-42-GB, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

864. WHO ICTRP 2018. *Melatonin in Pregnancy*: *NCT03609086 / 2-020-18*. University of Aberdeen (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03609086, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

865. WHO ICTRP 2018. *Melatonin in type 2 diabetes*: *IRCT20121021011192N4 / no secondary ID*. Deputy of Research, Shahid Beheshti Universty of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter:

http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20121021011192N4, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

866. WHO ICTRP 2018. *Melatonin in women with endometriosis*: *IRCT20170612034489N2 / no secondary ID*. Islamic Azad University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20170612034489N2, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

867. WHO ICTRP 2018. *Melatonin Intervention For Neurocognitive Deficits in the St. Jude Lifetime Cohort*: *NCT01700959 / P30CA021765 NCI-2012-02053 MIND*. St. Jude Children's Research Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01700959, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

868. WHO ICTRP 2018. *Melatonin on sleep architecture in COPD patients*: *CTRI/2018/04/013444 / no secondary ID*. Artemis Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/04/013444, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

869. WHO ICTRP 2018. *Melatonin Oral Gel for Oral Mucositis in Patients With Head and Neck Cancer Undergoing Chemoradiation*: *NCT02630004 / JAN13004-30*. Spherium Biomed (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02630004, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

870. WHO ICTRP 2018. *Melatonin Receptor Agonist and Peripheral Biological Markers*: *NCT03432091 / CMUH104-REC1-105*. National Science Council, Taiwan (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03432091, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

871. WHO ICTRP 2018. *Melatonin Secretion and Sleep Quality in Spinal Cord Injury Patients*: *NCT03167801 / 2016-A00605-46*. Centre d'Investigation Clinique et Technologique 805 (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03167801, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

872. WHO ICTRP 2018. *Melatonin Study Between Diminished and Normal Responder in IVF*: *NCT03117725 / 2016-07-013-008*. Bundang CHA Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03117725, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

873. WHO ICTRP 2018. *Melatonin Supplementation for Cancer-related Fatigue in Patients Receiving Radiotherapy*: *NCT02332928 / HM20003275 NCI-2015-00345 P30CA016059 MCC-12-08248*. Virginia Commonwealth University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02332928, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

874. WHO ICTRP 2018. *Melatonin Supplementation to Improve Sleep in Patients With Heart Failure*: *NCT00869869 / ASMF-Scheer*. Brigham and Women's Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00869869, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

875. WHO ICTRP 2018. *Melatonin Therapy in Heart Failure*: *IRCT201109147560N1 / no secondary ID*. Vice Chancellor For Research of Isfahan Medical School (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201109147560N1, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

876. WHO ICTRP 2018. *Melatonin to improve induction of labour: a double blind, randomised, placebo controlled trial*: *ACTRN12616000311459 / no secondary ID*. Monash Health (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616000311459, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

877. WHO ICTRP 2018. *Melatonin to treat Delirium in Older People*: *ACTRN12617001537347 / CTN04006-1*. Alfred Health (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617001537347, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

878. WHO ICTRP 2018. *Melatonin Treatment for Night-Eating Syndrome*: *NCT02500017 / 1503015417*. Yale University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02500017, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

879. WHO ICTRP 2018. *Melatonin Use for Sleep Problems in Alcohol Dependent Patients*: *NCT03043443 / 099-2016*. Centre for Addiction and Mental Health (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03043443, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

880. WHO ICTRP 2018. *Melatonin vs. placebo for prevention of delirium in hospital in people with advanced cancer*: *ACTRN12616001618448 / ProtocolNumber035/16v1.1*. University Technology Sydney (Hrsg.). Verfügbar unter:

http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616001618448, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

881. WHO ICTRP 2018. *Melatonin-Micronutrients for Osteopenia Treatment Study*: *NCT01870115 / GrantProtocolNumber13-59*. Duquesne University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01870115, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

882. WHO ICTRP 2018. *Micropulse Laser Trabeculoplasty (MLT) Versus Selective Laser Trabeculoplasty (SLT) for Treatment of Open Angle Glaucoma*: *NCT01956942 / 041310*. David Belyea (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01956942, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

883. WHO ICTRP 2018. *Mino-Lok Therapy (MLT) for the Treatment of CRBSI/CLABSI*: *NCT02901717 / MDA-2013-0039*. Leonard-Meron Biosciences, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02901717, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

884. WHO ICTRP 2018. *Modulated Light Therapy in Participants with Pattern Hair Loss*: *ACTRN12617000775314 / REV-01*. Five Corners Pty Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000775314, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

885. WHO ICTRP 2018. *Multimodal Therapy for the Treatment of Sleep Disturbance in Patients With Advanced Cancer*: *NCT01628029 / NCI-2012-01352 2012-0120*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01628029, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

886. WHO ICTRP 2018. *Multiple Dose Study Of PF-05251749 In Healthy Volunteers*: *NCT02691702 / MAD B8001002*. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02691702, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

887. WHO ICTRP 2018. *New Periodontitis Treatment Based on Hyaluronic Acid and Melatonin*: *NCT03656484 / CCDI-UEFISCDI39/2018*. Concordia Dent Srl (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03656484, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

888. WHO ICTRP 2018. *Oral Melatonin as Premedication During MAC for Patients Undergoing Loco-regional Chronic Subdural Hematoma Evacuation*: *NCT03732963 / N45-2018/Ms*. Cairo University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03732963, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

889. WHO ICTRP 2018. *Oral Melatonin Plus Zinc Supplementation in Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis (CFS/ME)*: *NCT03000777 / IC/LV/MEL-ZN/SFC*. Laboratorios Viñas, S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03000777, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

890. WHO ICTRP 2018. *Pathophyisiology of nocturnal gastro-esophageal reflux events and the effects of sleep medications and proton pump inhibitor on nocturnal gastro-esophageal reflux events*: *JPRN-UMIN000013480 / no secondary ID*. Gunma University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013480, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

891. WHO ICTRP 2018. *Pharmacovigilance in Gerontopsychiatric Patients*: *NCT02374567 / GAP-2014*. Hannover Medical School (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02374567, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

892. WHO ICTRP 2018. *Phase IB-II clinical trial of melatonin oral gel for the prevention and treatment of oral mucositis in patients with head and neck cancer undergoing chemoradiation*: *EUCTR2015-001534-13-ES / JAN13004-30*. SPHERIUM BIOMED S.L. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001534-13-ES, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

893. WHO ICTRP 2018. *Pilot Study of Sleep Therapy and Biomarkers in Children With Autism Spectrum Disorders*: *NCT02487082 / 65708*. Stony Brook University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02487082, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A2.

894. WHO ICTRP 2018. *Predicting Resting Energy Expenditure in Critically Ill Patients by Measuring Lean Body Mass by US*: *NCT03193632 / LBM_REE*. Eslam Ayman Mohamed Shawki (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03193632, abgerufen am:

19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

895. WHO ICTRP 2018. *Premedication with oral clonidine,dexmedetomidine or melatonin in children undergoing surgery*: *CTRI/2017/01/007682 / no secondary ID*. Himalayan Institute of Medical SciencesSwami Ram University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/01/007682, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

896. WHO ICTRP 2018. *Preoperative consumption of N-Acetyl Cysteine and melatonin during CABGS*: *IRCT201304178129N3 / no secondary ID*. Deputy of Research,Bushehr University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201304178129N3, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

897. WHO ICTRP 2018. *Prevalence of Molar Incisor Hypomineralization Among a Group of Egyptian Children From 8 to 12 Years Old in Dakahlia*: *NCT03583671 / CEBD-CU-2018-06-22*. Cairo University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03583671, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

898. WHO ICTRP 2018. *Prevalence of Molar Incisor Hypomineralization Among a Group of Egyptian Children in Giza Governorate*: *NCT03233464 / ARefaat*. Cairo University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03233464, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

899. WHO ICTRP 2018. *Prevalence of Molar Incisor Hypominerlization (MIH) Among a Group of Egyptian Children*: *NCT03498209 / prevalenceofMIH*. Cairo University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03498209, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

900. WHO ICTRP 2018. *Prevention of Delirium in Inpatients Utilizing Melatonin*: *NCT02654314 / 1601017038*. Yale University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02654314, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

901. WHO ICTRP 2018. *Prevention of Delirium in Intensive Care by Melatonin*: *NCT03524937 / P160942J*. Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03524937, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

902. WHO ICTRP 2018. *Primary Dysmenorreh pain severity*: *IRCT2015031521475N1 / no secondary ID*. Vice chancellor for reserch of Kermanshah University Of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2015031521475N1, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

903. WHO ICTRP 2018. *Radioprotective effect of melatonin for hyperthyroidism treatment with iodine-131*: *IRCT2014090419045N1 / no secondary ID*. Babol University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2014090419045N1, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

904. WHO ICTRP 2018. *Radioprotective effect of melatonin in patient with rectal cancer*: *IRCT2016021626586N1 / no secondary ID*. Babol University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2016021626586N1, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

905. WHO ICTRP 2018. *Reduction of agitation associated with ketamine*: *IRCT20180129038549N8 / no secondary ID*. Esfahan University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20180129038549N8, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

906. WHO ICTRP 2018. *Relationship between IL6 and fatigue induced by radiotherapy and chemotherapy in patients treated with Melatonin drug*: *IRCT20180426039421N2 / no secondary ID*. Hamedan University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20180426039421N2, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

907. WHO ICTRP 2018. *Relationship of Nocturnal Concentrations of Melatonin, ?-aminobutyric Acid and Total Antioxidants With Insomnia*: *NCT03202121 / ChinaRRC_01*. China Rehabilitation Research Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03202121, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

908. WHO ICTRP 2018. *Restorative treatments for teeth with Hipomineralization of Molars and Incisors*: *RBR-2pcrzy / CAEE:78747417.8.3001.0105 2.414.056*. Universidade Federal do Paraná - Curitiba, PR, Brazil (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-2pcrzy, abgerufen am:

19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

909. WHO ICTRP 2018. *Safety and Efficacy of Melatonin in Patients With Multiple Progressive Primary Sclerosis*: *NCT03540485 / 2018-001779-18 MELATOMS-1*. Fundación Pública Andaluza para la gestión de la Investigación en Sevilla (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03540485, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

910. WHO ICTRP 2018. *Shifting the Risk Study (Investigating meal timing and heart health in shift workers)*: *ACTRN12617000791336 / no secondary ID*. A/Prof Maxine Bonham (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000791336, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

911. WHO ICTRP 2018. *Strengthening Circadian Signals*: *NCT03490864 / STU00206038*. Northwestern University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03490864, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

912. WHO ICTRP 2018. *study of possible beneficial effects of melatonin and gabapentin on patients blood pressure during anesthesia*: *CTRI/2017/08/009245 / no secondary ID*. sree balaji medical college (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/08/009245, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

913. WHO ICTRP 2018. *Study on the relationship between arthritis and sleep disturbance*: *JPRN-UMIN000018816 / no secondary ID*. Shunichi Shiozawa (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000018816, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

914. WHO ICTRP 2018. *Study to Evaluate Improvements of the Quality of Sleep With NOVANUIT(r) Triple Action in Healthy Volunteers With Sleep Disorders*: *NCT03514732 / U1111-1195-6610 MELATL07959*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03514732, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

915. WHO ICTRP 2018. *The Basel BOMP-AID Randomized Trial*: *NCT03438526 / EKNZ2018-00161*. University Hospital, Basel, Switzerland (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03438526, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

916. WHO ICTRP 2018. *The Circadian Rhythm in CusHing SyndrOme in Active Phase and dUring RemiSsion (TheHOURS)*: *NCT03343470 / Adrenal_2*. University of Roma La Sapienza (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03343470, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

917. WHO ICTRP 2018. *The Clinical Utility of Measuring the Circadian Clock in Treatment of Delayed Sleep-Wake Phase Disorder*: *NCT03715465 / HUM00145052*. University of Michigan (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03715465, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

918. WHO ICTRP 2018. *The effect of adding melatonin to tamsulosin to cure BPH*: *IRCT2015011314333N27 / no secondary ID*. Kermanshah University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2015011314333N27, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

919. WHO ICTRP 2018. *The effect of bright light on circadian rhythm changes*: *IRCT2016121331395N1 / no secondary ID*. Vice chancellor for research of University of Social Welfare and Rehabilitation Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2016121331395N1, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

920. WHO ICTRP 2018. *The effect of combination therapy with buspirone and melatonin in the treatment of adults with Major Depressive Disorder (MDD) with Treatment-Resistant Depression (TRD)*: *IRCT201505271743N13 / no secondary ID*. Hamadan University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201505271743N13, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

921. WHO ICTRP 2018. *The effect of Environmental Light on Sleep and Level of Urinary Melatonin in women who gave birth*: *RBR-6vg875 / NúmerodoCAAE:79352017.2.0000.5505 ParecerCEP:2.408.101*. Escola Paulista de Enfermagem da Universidade Federal de São Paulo - São Paulo, SP, Brazil (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-6vg875, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

922. WHO ICTRP 2018. *the effect of Melatonin on sphincter disorder in multiple sclerosis*: *IRCT2017022620258N34 / no secondary ID*. Vice chancellor for research, Arak University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter:

http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2017022620258N34, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

923. WHO ICTRP 2018. *The effect of melatonin, clonidine, and gabapentin on reducing the preoperative anxiety and postoperative pain in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy*: *IRCT2014041217231N1 / no secondary ID*. Tehran University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2014041217231N1, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

924. WHO ICTRP 2018. *The effect of melatonin on pediateric drug resistant epilepcy*: *IRCT2016100730187N1 / no secondary ID*. Mashhad University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2016100730187N1, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

925. WHO ICTRP 2018. *The effect of melatonin in patients with gum disease*: *CTRI/2018/07/014725 / no secondary ID*. Christeena Abraham (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/07/014725, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

926. WHO ICTRP 2018. *The effect of melatonin on interleukin 6 & interleukin 9 in coronary artery bypass grafting surgery*: *IRCT20141009019470N72 / no secondary ID*. Shiraz University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20141009019470N72, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

927. WHO ICTRP 2018. *The effect of melatonin on delirium prophylaxis*: *IRCT2015022421159N1 / no secondary ID*. Vice chancellor for research, Isfahan University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2015022421159N1, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

928. WHO ICTRP 2018. *The effect of melatonin on night sleep quality in Emergency Medicine Residents*: *IRCT2015112925286N1 / no secondary ID*. Vice chancellor for research, Tehran University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2015112925286N1, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

929. WHO ICTRP 2018. *The effect of melatonin in children insomnia*: *IRCT20180719040526N1 / no secondary ID*. Qazvin University Of Medical Sciences

(Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20180719040526N1, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

930. WHO ICTRP 2018. *The effect of melatonin on patients with hemorrhagic stroke*: *IRCT2016100530164N1 / 162.9*. Vice chancellor for research, Tehran university of medical sience (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2016100530164N1, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

931. WHO ICTRP 2018. *The effect of melatonin as an anesthetic premedicant*: *KCT0000213 / no secondary ID*. Asan Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0000213, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

932. WHO ICTRP 2018. *The effect of melatonin on the eradication of Helicobacter pylori*: *IRCT2016082111192N5 / no secondary ID*. Vice chancellor for research, Shahid Beheshti University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2016082111192N5, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

933. WHO ICTRP 2018. *The effect of melatonin on the quality of sleep*: *IRCT2017081010340N18 / no secondary ID*. Golestan University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2017081010340N18, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

934. WHO ICTRP 2018. *The effect of melatonin on the lipid levels*: *IRCT2012090810774N1 / no secondary ID*. Vice chancellery of research,Shiraz University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2012090810774N1, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

935. WHO ICTRP 2018. *The effect of melatonin on sleep disturbances of hemodialysis patients*: *IRCT201108077253N1 / no secondary ID*. Office of Vice Chancellor for Research of Arak Medical Science University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201108077253N1, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

936. WHO ICTRP 2018. *The effect of Melatonin on the disability of multiple sclerosis patients*: *IRCT2017072520258N55 / no secondary ID*. Vice chancellor for research, Arak

University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2017072520258N55, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

937. WHO ICTRP 2018. *The effect of Melatonin on Fatigue in Multiple sclerosis patients*: *IRCT2017030120258N35 / no secondary ID*. Vice chancellor for research, Arak University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2017030120258N35, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

938. WHO ICTRP 2018. *The effect of Melatonin on climactric symptoms and sexual disfunction*: *IRCT201201041548N13 / no secondary ID*. Shiraz University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201201041548N13, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

939. WHO ICTRP 2018. *The Effect of Melatonin on Osseointegration Of immediate Loading Implant supported Mandibular Overdentures*: *PACTR201307000557125 / no secondary ID*. faculty of oral and d (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PACTR201307000557125, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

940. WHO ICTRP 2018. *The Effect of Melatonin on Aerobic Capacity and Time of Exhaustion in Girls*: *IRCT20180325039147N1 / no secondary ID*. Shahid Chamran University of Ahvaz (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20180325039147N1, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

941. WHO ICTRP 2018. *The Effect of Melatonin on Sleep and Ventilatory Control in Obstructive Sleep Apnea*: *NCT02484300 / R01HL085188 150465*. University of California, San Diego (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02484300, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

942. WHO ICTRP 2018. *The Effect of Melatonin on interleukin in patients undergoing Coronary Artery Bypass Graft Surgery*: *IRCT20141009019470N71 / no secondary ID*. Shiraz University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20141009019470N71, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

943. WHO ICTRP 2018. *The effect of melatonin supplementation on obesity management*: *IRCT2012122411867N1 / no secondary ID*. Vice-Chancellor for Research, Tabriz University of Medical Sciences- Nutrition Research Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2012122411867N1, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

944. WHO ICTRP 2018. *The effect of melatonin supplementation in the treatment of type 2 diabetic patients*: *IRCT2017030831993N4 / no secondary ID*. Vice Chancellor for Research of Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2017030831993N4, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

945. WHO ICTRP 2018. *The effect of melatonin supplementation in the treatment of type 2 diabetic patients with chronic periodontitis disorder*: *IRCT2017011631993N1 / no secondary ID*. Vice Chancellor for Research of Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2017011631993N1, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

946. WHO ICTRP 2018. *The effect of melatonin tablet on sleep disorders in patients in cardiac surgery intensive care unit*: *IRCT2015082523760N1 / no secondary ID*. Zanjan University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2015082523760N1, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

947. WHO ICTRP 2018. *The effect of melatonin treatment in patients with Irritable Bowel Syndrome*: *IRCT2017012532186N1 / no secondary ID*. Vice chancellor for research, Arak University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2017012532186N1, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

948. WHO ICTRP 2018. *The effect of Melatonin treatment on primary school aged children suffering from insomnia*: *IRCT2015111225008N1 / no secondary ID*. Vice chancellor for research, Qazvin University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2015111225008N1, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

949. WHO ICTRP 2018. *The Effects of Dexmedetomidine on Postoperative Agitation and Plasma NGAL and Melatonin Concentrations in Patients with Abdominal Surgery*: *ChiCTR1800016059 / no secondary ID*. Affiliated Hospital of Nantong University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800016059,

abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

950. WHO ICTRP 2018. *The effects of melatonin and branched-chain amino acids supplementation in cardiac cachexia*: *IRCT20121028011288N14 / no secondary ID*. Tabriz University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20121028011288N14, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

951. WHO ICTRP 2018. *The effects of melatonin on anxiety and pain scores of patients, intraocular pressure and operating conditions during cataract surgery under topical anesthesia*: *IRCT201102223051N3 / no secondary ID*. vice-chancellor for research of Qazvin university of medical sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201102223051N3, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

952. WHO ICTRP 2018. *The effects of melatonin on glucose and lipids profile in type II diabetic patients*: *IRCT2012062610115N1 / no secondary ID*. Arak University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2012062610115N1, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

953. WHO ICTRP 2018. *The effects of melatonin supplementation during resistance training on antioxidant, inflammatory and as a predictor of cardiovascular disease factors*: *IRCT2017031333064N1 / no secondary ID*. Islamic Azad University, Science and Research Branch (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2017031333064N1, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

954. WHO ICTRP 2018. *The Healthy Heart-Mind Trial: Efficacy of melatonin for decreasing the incidence and severity of delirium following cardiac surgery*: *ACTRN12615000819527 / no secondary ID*. University of Western Australia (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615000819527, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

955. WHO ICTRP 2018. *The impact of molar-incisor hypomineralization (MIH) on the child's oral health-related quality of life in children before and after dental management*: *DRKS00011882 / EA2/104/16*. Charité - Universitätsmedizin BerlinCC 03, CharitéCentrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde / CBFAbt. für Kieferorthopädie, Orthodontie und Kinderzahnmedizin (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00011882, abgerufen am:

19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

956. WHO ICTRP 2018. *The Influence of Melatonin Supplementation in the Group of Persons Performing Competitive Sport*: *NCT03505411 / KB586/2009*. Nicolaus Copernicus University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03505411, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

957. WHO ICTRP 2018. *The melatonin analgesic effect in a human pain model*: *RBR-7m3mnd / CAAE0432.0.001.000-07*. Hospital de Clínicas de Porto Alegre - Porto Alegre, RS, Brazil (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-7m3mnd, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

958. WHO ICTRP 2018. *The placebo controlled randomized double blind multicenter study to investigate effectiveness and safety of combination use of melatonin receptor agonist for dose reduction or interruptions of BZD and non-BZD hypnotics on chronic insomnia*: *JPRN-UMIN000026332 / no secondary ID*. Yoyogi Sleep Disorder Clinic (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026332, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

959. WHO ICTRP 2018. *The relation between sleep quality and plasma and salivary melatonin in patients with gum diseases*: *CTRI/2018/06/014548 / no secondary ID*. Sankari R Saveetha dental college (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/06/014548, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

960. WHO ICTRP 2018. *The Study of Combination Use of Melatonin Receptor Agonist for Dose Reduction or Interruptions of Benzodiazepine (BZD) and Non-BZD Hypnotics on Chronic Insomnia*: *NCT03461042 / 293/CR1-003/TRIPSYCHI1407*. Translational Research Center for Medical Innovation, Kobe, Hyogo, Japan (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03461042, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

961. WHO ICTRP 2018. *The study of efficacy of melatonin, and zolpidem on the sleep quality, and severity of pain in the patients with chronic non-specific low back pain*: *IRCT20111109008035N4 / no secondary ID*. Kermanshah University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20111109008035N4, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

962. WHO ICTRP 2018. *The survey effect of Melatonin pill to relieve the pain of endometriosis in patients with endometriosis*: *IRCT2016052523684N1 / no secondary ID*. Iran University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2016052523684N1, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

963. WHO ICTRP 2018. *The therapeutic effect of Melatonin, Metformin and Vitamin E in patients with non-alcoholic fatty liver disease*: *IRCT2016040318124N3 / no secondary ID*. Vice chancellor for research, Qazvin University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2016040318124N3, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

964. WHO ICTRP 2018. *Therapeutic Effects of Maternal Melatonin Administration on Brain Injury and White Matter Disease*: *NCT02395783 / P120113*. Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02395783, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

965. WHO ICTRP 2018. *To assess the effect of oral melatonin administration on clinical outcomes in women undergoing in-vitro fertilisation (IVF)*: *IRCT2015042912307N4 / no secondary ID*. Tehran University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2015042912307N4, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

966. WHO ICTRP 2018. *To study the effect of a drug called Propranolol on Melatonin (Melatonin is secreted by a gland in human body which regulates Sleep Cycle)*: *CTRI/2016/09/007251 / VIC/2016/001*. Global Health Private Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2016/09/007251, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

967. WHO ICTRP 2018. *To Study the Effect of Plant Formulation on sleep in Patients with Depression*: *CTRI/2016/02/006681 / no secondary ID*. Interdisciplinary Institute of Indian System of Medicine University Building Fourth Floor (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2016/02/006681, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

968. WHO ICTRP 2018. *To study the role of oxygen byproducts in the blood in the causation of facial pigmentation or melasma*: *CTRI/2018/05/013910 / no secondary ID*. Indian Association of Dermatologists Venereolologists and LeprologistsIADVLLoreal Research Grant (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/05/013910, abgerufen am:

19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

969. WHO ICTRP 2018. *Treatment of hypersensivity in pacientes with Molar-Incisor Hypomineralization*: *RBR-9vk7gt / 85717118.3.0000.5214 2.563.656*. Universidade federal do Piauí - Teresina, PI, Brazil (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-9vk7gt, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

970. WHO ICTRP 2018. *Treatment of Nighttime Pruritus in Atopic Dermatitis*: *NCT03688464 / 197-18-FB*. University of Nebraska (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03688464, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

971. WHO ICTRP 2018. *Treatment of Orthostatic Intolerance*: *NCT00262470 / UL1TR000445 008397*. Satish R. Raj (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00262470, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

972. WHO ICTRP 2018. *Treatment Strategies for Children With Smith-Magenis Syndrome*: *NCT00506259 / 07-HG-0076 070076*. National Human Genome Research Institute (NHGRI) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00506259, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A2.

973. WHO ICTRP 2018. *use of melatonin to decrease the hemodynamic responses to laryngoscopy and intubation*: *CTRI/2018/05/013835 / no secondary ID*. Sri Ramachandra University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/05/013835, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

974. WHO ICTRP 2018. *Using N-of-1 tests to identify responders to melatonin for sleep disturbance in Parkinson's Disease*: *ACTRN12617001103358 / no secondary ID*. University of Queensland (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617001103358, abgerufen am: 19.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-90 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 4-90 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-90 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NEU_CH_7911

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Studienziel:** Das primäre Studienziel war der Nachweis des Behandlungseffekts von PedPR Melatonin (2 / 5 mg) im Vergleich zu Placebo hinsichtlich der Gesamtschlafdauer (Total Sleep Time, TST), die durch ein Schlaftagebuch (Sleep and Nap Diary, SND) nach einer 13-wöchigen Doppelblindphase erhoben wurde. Unter dem Begriff PedPR Melatonin wird pädiatrisch verzögert freisetzendes Melatonin verstanden. **Hypothesen:** Nullhypothese: Es gibt keinen Unterschied zwischen PedPR Melatonin und Placebo hinsichtlich der mittleren Veränderung der TST nach einer 13-wöchigen Doppelblindphase. versus Alternativhypothese: Die mittlere Veränderung der TST unterscheidet sich in beiden Behandlungsarmen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Die vorliegende Studie war eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie mit Parallelgruppen (Zuteilungsverhältnis 1:1) zur Bewertung der Wirksamkeit und der Sicherheit von PedPR Melatonin bei Kindern und Jugendlichen, diagnostiziert mit Autismus-Spektrum-Störungen und / oder neurologischen Entwicklungsstörungen, hervorgerufen durch neurogenetische Erkrankungen (Smith-Magenis-Syndrom, Angelman-Syndrom, Bourneville-Syndrom (tuberöse Sklerose)). Die Studie war in fünf Phasen unterteilt: <u>Screening / Wash-out-Phase / Schlafhygiene (Woche -4 bis 0):</u> • Absetzung aller evtl. eingenommenen Hypnotika. Die durch das Studienprotokoll verbotenen Medikamente wurden erst zwei Wochen lang schrittweise und dann

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		zwei Wochen vor der Randomisierung vollständig abgesetzt. • Kinder, die zum Zeitpunkt des Screenings noch keine Schlafhygiene oder Verhaltenstherapie erhalten hatten, erhielten eine vierwöchige Basis-Schlafhygiene sowie eine Verhaltenstherapie. • Das Screening der Kinder wurde vier Wochen vor der Randomisierung durchgeführt (Woche -2). <u>Placebo-Run-in-Phase (Woche 0 bis 2):</u> • Zweiwöchige, einfach verblindete Placebo-Phase für alle Studienteilnehmer. <u>Doppelblindphase (Woche 3 bis 15):</u> • 13-wöchige, doppelverblindete, randomisierte, und zweiarmige Behandlungsphase (PedPR Melatonin vs. Placebo). • Nach drei Wochen Doppelblindphase wurden am letzten Tag der Woche 5 ± 3 Tage (Visite 3) die Schlafparameter bewertet, um festzustellen, ob eine Dosisänderung (Erhöhung von 2 mg auf 5 mg) erforderlich war. • Patienten nahmen für die weiteren zehn Wochen der Doppelblindphase entweder 2 oder 5 mg PedPR Melatonin oder Placebo ein. Die Wirksamkeit wurde bei Visite 4 (Woche 15) kontrolliert. • PedPR Melatonin (2 / 5 mg) und Placebo wurden einmal täglich postprandial, zwischen 0,5 bis 1 Stunde vor der geplanten Schlafenszeit, oral verabreicht. <u>Open-Label-Phase (Woche 16 bis 106):</u> • 91-wöchige Behandlungsphase mit PedPR Melatonin (2 / 5 / 10 mg). • Nach 13 Wochen Behandlung in der Open-Label-Phase, wurden am letzten Tag der Woche 28 ± 3 Tage (Visite 5) die Schlafparameter bewertet und die Notwendigkeit einer Dosisänderung geprüft; falls notwendig, wurde die Dosis auf 5 mg (für Patienten, die 2 mg erhalten hatten) oder auf 10 mg (für Patienten, die 5 mg erhalten hatten) erhöht und für weitere 78 Wochen eingenommen. <u>Placebo-Run-out-Phase (Woche 107 bis 108):</u> • Zweiwöchige, einfach verblindete Placebo-Phase für alle Studienteilnehmer.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschluss-kriterien), mit Begründung	Es wurden fünf Veränderungen und zwei Nachträge am Protokoll vorgenommen. Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn sind unter dem Punkt 6b aufgeführt.

		Änderung 1 (global), 01.08.2013: • Klärung der Zeit, zu der das Kind das Aktigraphiegerät tragen sollte. Änderung 2a (global), 19.11.2013: • Ausschluss von stillenden Frauen. Änderung 2b (Frankreich), 28.01.2014: • Ausschluss von Kindern mit bekannter Nieren- und / oder Leberinsuffizienz. Änderung 2c (Niederlande), 04.03.2014: • Ausschluss von schwangeren Frauen. Änderung 3 (global), 18.06.2014: • Kinder, die nicht auf das Training zur Schlafhygiene ansprachen, mussten an dieser Therapie im weiteren Studienverlauf nicht teilnehmen. • Klärung der Definition von Autismus-Spektrum-Störung (Einschlusskriterium 3). • Beschränkung von Betablockern zur morgendlichen Verabreichung nur für das Einschlusskriterium 5. • Verhütung war nur für Frauen erforderlich, die sexuell aktiv waren (Ausschlusskriterium 7). • Ausschluss von schwangeren Frauen und Patienten mit Nieren- und / oder Leberinsuffizienz. • Vorkehrungen zur erneuten Untersuchung von Patienten, die nicht randomisiert wurden. • Anweisungen zur Erhöhung der Dosis. • Bereitstellung von Umschlägen mit den Informationen zur Entblindung für alle Standorte. • Aktualisierung zur Berechnung der Therapie-Compliance, um Medikamentenverluste zu berücksichtigen. • Ergänzung des Studienplans um wöchentliche Telefonate und außerplanmäßige Studienvisiten. • Zusätzliche Klärung zur Kausalität und Bewertung Unerwünschter Ereignisse (UE). • Hinzufügen von Sicherheitsinformationen über den Abbruch aufgrund von UE, Überwachung von Patienten mit UE, körperlicher Untersuchung und Vitalparameter, Behandlung von Überdosierungen mit PedPR Melatonin und der Meldung von Schwangerschaften. • Erweiterung um einen Schwangerschaftstest am Ende der Studie für Frauen im gebärfähigen Alter. • Ergänzungen zum Datenmanagement, zum Statistischen Analyse Plan (SAP), zur Randomisierung, zur Studienpopulation, zur Patientenzuteilung, zu demografischen und Baseline-Charakteristika, zu den Studienendpunkten und den statistischen Methoden,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		zu den explorativen Endpunkten und zum Umgang mit fehlenden Daten sowie mit Therapieabbrechern. • Ergänzungen zu den elektronischen Fallberichtsformularen, zur Datenerfassung, Dokumentenpflege, Aktenpflege, Vertraulichkeit und Medikamentenverantwortung. • Zusätzliche Informationsbroschüren für die Eltern bzw. betreuenden Personen zum Umgang mit dem Schlaftagebuch. • Bereitstellung der Fragebogenvorlagen als Anhang des Protokolls. • Erweiterung der Liste der in der Studie ausgeschlossenen Medikamente. • Erweiterte Verfahrenshinweise zum Umgang bei einer Überdosierung von PedPR Melatonin. <u>Änderung 4 (global), 29.01.2015:</u> • Klarstellung über die Notwendigkeit einer vierwöchigen Schulung zur Schlafhygiene und Verhaltenstherapie und einer zweiwöchigen Wash-out-Phase (für Patienten, die durch die Studie ausgeschlossene Medikamente einnahmen). • Änderung der Liste der ausgeschlossenen Medikamente und Zusatz einer Erklärung, dass diese Liste eine fortlaufende ist und ohne die Notwendigkeit einer Protokolländerung aktualisiert werden konnte. • Aufklärung über die Verwendung einer Aktigraphie-Uhr. <u>Änderung 5 (global), 19.05.2015:</u> • Lockerung der Einschluss- und Dosisänderungskriterien für Schlafstörungen, um Patienten eine Dosiserhöhung zu ermöglichen, wenn sie eines der aufgeführten Kriterien (nicht beide, wie zuvor festgelegt) erfüllt hatten.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> • Kinder im Alter von zwei bis 17,5 Jahren (zum Zeitpunkt Visite 2), die bezüglich einer Einnahme der Studienmedikation als compliant bewertet wurden. • Schriftliche Einwilligungserklärung durch ein Elternteil bzw. eine betreuende Person und Zustimmung [des Kindes] (falls erforderlich). • Dokumentierte Diagnose einer Autismus-Spektrum-Störung gemäß ICD-10-Kriterien oder DSM-5 / 4-Kriterien oder einer neurologischen Entwicklungsstörung, die durch eine neurogenetische Erkrankung (Smith-Magenis-Syndrom, Angelman-Syndrom, Bourneville-Syndrom (tuberöse Sklerose)) verursacht

		wird. Die Diagnose wurde durch einen Kinderarzt, einen Kinderneurologen oder andere in der Diagnose erfahrene medizinische Fachkräfte getroffen. • Aktuell bestehende Schlafprobleme, definiert als: mindestens drei Monate Schlafstörungen, mit ≤ 6 Stunden Durchschlafzeit und / oder einer Schlaflatenz von ≥ 0,5 Stunden nachdem das Licht ausgeschaltet wurde (in drei von fünf Nächten), basierend auf den Berichten der Eltern bzw. betreuenden Personen und der Krankengeschichte. Dabei müssen die Ein- und / oder Durchschlafstörungen nicht notwendigerweise an den gleichen drei Tagen der Woche auftreten. • Erlaubt war die Einnahme einer durch das Studienprotokoll nicht-ausgeschlossenen Begleitmedikation bei gleichbleibender Dosierung seit drei Monaten. Diese schloss Antiepileptika, Antidepressiva (selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, SSRI), Stimulanzien, stimmungsverändernde Medikamente und Betablocker (erlaubt nur als morgendliche Einnahme, da Betablocker in der Nacht den körpereigenen Melatonin-Spiegel senken und so Schlafstörungen verursachen können) ein. • Schlafstörungen waren nicht auf die direkte physiologische Wirkung von Begleitmedikamenten wie SSRIs, Stimulanzien usw. zurückzuführen. Nach Abschluss von vier Wochen Schlafhygienetraining (wenn benötigt) [Kinder, die zuvor noch keine dokumentierte Verhaltenstherapie (Schlafhygienemaßnahmen) zum Zeitpunkt des Screenings erhalten hatten] und einer zweiwöchigen Placebo-Run-in-Phase, waren die Patienten berechtigt, die Studie fortzusetzen, wenn sie die folgenden Bedingungen erfüllten: • Weiterhin wurden der Kriterien für Schlafstörungen (siehe Einschlusskriterium 4) auf der Grundlage des Schlaftagebuchs, das in das elektronische Fallberichtsformular (eCRF) eingegeben wurde, erfüllt. • Compliance der Eltern bzw. betreuenden Personen beim Ausfüllen des Schlaftagebuchs (in mindestens fünf von sieben Nächten pro Woche (insgesamt zwei Wochen vor jeder geplanten Visite) wurden alle Pflichtfragen beantwortet). • Weiterhin bestehende Erfüllung aller Einschlusskriterien. <u>Ausschlusskriterien:</u> • Behandlung mit Melatonin, in jeglicher Darreichungsform, innerhalb von zwei Wochen vor Visite 1. • Bekannte Allergie gegen Melatonin oder Laktose. • Bekannte moderate oder schwere Schlafapnoe.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Eine unbehandelte oder nicht ausreichend behandelte Erkrankung, welche die Ursache für die Schlafstörung sein könnte. • Kein Ansprechen auf frühere Therapien mit retardiertem Melatonin basierend auf der Krankengeschichte in den letzten zwei Jahren. • Die Einnahme von durch das Studienprotokoll ausgeschlossenen Medikamenten innerhalb von zwei Wochen vor Visite 1. • Weibliche Studienteilnehmerinnen im gebärfähigen Alter, die keine Verhütung anwendeten und / oder Frauen in der Stillphase und die sexuell aktiv waren (Abstinenz ist eine anerkannte Methode der Verhütung). • Schwangere Frauen. • Derzeitige Teilnahme oder vergangene Teilnahme an einer klinischen Studie mit einem Arzneimittel innerhalb der letzten drei Monate vor Beginn der Studie (dies betrifft nicht Patienten, die bereits an der pharmakokinetischen Phase-I-Studie teilgenommen hatten und bereits in die Studie aufgenommen werden konnten). • Bekannte Nieren- oder Leberinsuffizienz.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde an 24 Studienzentren durchgeführt: Vereinigte Staaten (14), Großbritannien (4), Frankreich (2), Niederlande (3) und Finnland (1). Zusätzlich waren weitere Zentren aufgenommen worden, jedoch konnten dort jeweils keine Patienten rekrutiert werden: Vereinigte Staaten (8), Niederlande (1) und Finnland (1). <u>Leitende Prüfer:</u> • USA: Robert L. Findling (Child & Adolescent Psychiatry, Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, The Johns Hopkins Hospital, Baltimore) • Europe: Paul Gringras (Paediatric Sleep and Neurodisability, Paediatric Neurosciences, St Thomas Hospital, Großbritannien) Sponsor der Studie: Neurim Pharmaceuticals Ltd.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die Patienten wurden nach einem 1:1 Randomisierungsschema einer von zwei Behandlungsgruppen zugeteilt: • Behandlungsgruppe 1: PedPR Melatonin verbreicht als zwei Mini-Retardtabletten (1 mg/ Tablette) in der Anfangsdosis 2 mg (in den ersten drei Wochen), anschließende Erhöhung auf 5 bzw. 10 mg in Form von 1 mg Retardtabletten (wenn nötig).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Behandlungsgruppe 2: Zwei Mini-Retardtabletten (je 1 mg Placebo) als Anfangsdosis (in den ersten drei Wochen) mit der Option der Dosiserhöhung auf fünf bzw. zehn Placebo-Mini-Retardtabletten.
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	<u>Primäre Zielkriterien:</u> • Die TST, berechnet aus dem Schlaftagebuch nach einer 13-wöchigen Doppelblindphase. (Dieses sollte im ersten Jahr jeden Morgen durch die Eltern bzw. betreuenden Personen zu Hause in den 14 Tagen vor jeder Studienvisite ausgefüllt werden. Jeder Tagebucheintrag sollte vorzugsweise zwei bis drei Stunden nach dem Aufwachen des Kindes erfolgen.) <u>Sekundäre Zielkriterien (basierend auf dem Schlaftagebuch nach einer 13-wöchigen Doppelblindphase):</u> • Die Schlaflatenz. • Die Wachdauer nach Einsetzen des Schlafes. • Die Anzahl der Aufwach-Episoden. • Die Dauer der längsten Schlafphase (Durchschlafen). <u>Weitere sekundäre Zielkriterien (nach einer 13-wöchigen Doppelblindphase):</u> • Das soziale Funktionieren der Kinder zu Hause, in der Schule und in der Gemeinschaftsumgebung, bewertet durch die Children's Global Assessment Scale (CGAS). • Das Verhalten der Kinder zu Hause und in der Schule, bewertet durch den Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ). • Die Abbruchquote innerhalb der 13-wöchigen Doppelblindphase. • Schlafparameter gemessen anhand von Aktigrafie. • Bewertung der UE während der gesamten Studie und UE, die zum Therapieabbruch führen mit Hilfe des Treatment Emergent Signs and Symptoms (TESS) Fragebogens. • Vitalparameter und körperliche Untersuchung. • Schlafstörungen, bewertet durch Composite Sleep Disturbance Index (CSDI)-Score. • Körperliche Untersuchung bei jedem Besuch einschließlich der Placebo-Run-out-Phase. • Verkürzung der Latenzzeit im Vergleich zur Erhöhung der Schlafdauer nach der Schlaflatenz auf den primären Endpunkt TST.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Explorative Zielkriterien: • Schlafparameter, erhoben durch das Schlaftagebuch im Vergleich zur Baseline-Untersuchung (Woche 2), nach drei Wochen Doppelblindphase sowie nach 13, 26 und 39 Wochen Open-Label-Phase. • Schlafstörungen, bewertet durch den CSDI-Score bei der Baseline-Untersuchung (Woche 2), nach drei Wochen Doppelblindphase sowie nach 13, 26, 39 und 91 Wochen Open-Label-Phase. • Das soziale Verhalten der Kinder zu Hause, in der Schule und in der Gemeinschaft, bewertet durch den CGAS) nach einer 13-wöchigen Doppelblindphase. • Das Verhalten der Kinder zu Hause und in der Schule, bewertet durch den SDQ nach einer 13-wöchigen Doppelblindphase. • Tagesschläfrigkeit der betreuenden Personen, gemessen durch die Epworth Sleepiness Scale (ESS), während der Studie (Woche 0, 2, 5, 15, 28, 41, 54, 106 und 108). • Nächtliche Schlafqualität der betreuenden Personen, gemessen durch den Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)-Score (Woche 0, 2, 5, 15, 28, 41, 54, 106 und 108). • Lebensqualität der betreuenden Personen, gemessen durch den World Health Organization Well-Being Index (WHO-5) Fragebogen (Woche 0, 2, 5, 15, 28, 41, 54, 106 und 108). • Body-Mass-Index (BMI) und Z-Score nach drei und 13 Wochen in der Behandlungs- und Placebogruppe zu Baseline, zum Ende der Open-Label-Phase und zum Ende der Run-out-Phase. • Pubertäre Bewertung anhand der Tanner-Stadien während der Studie. Die Tanner-Stadien wurden verwendet, um die körperliche Entwicklung der Kinder im Alter von ≥ acht Jahren einzustufen. Für Kinder ≤ fünf Jahre wurden nur die Größe und der Kopfumfang verwendet, um die Entwicklung der Kinder zu beurteilen. Zwischen dem fünften und achten Lebensjahr wurde die körperliche Entwicklung anhand des BMI bestimmt. • Bei Kindern mit Epilepsie wurde die Anzahl und Schwere der Anfälle durch standardisierte Tagebücher dokumentiert.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<u>Änderung (global), 01.08.2013:</u> • Aufnahme des CSDI-Score in die explorativen Ziele, der den PSQI ersetzt. <u>Änderungen der geplanten Analyse:</u> • Die folgende sekundäre Zielgröße wurde hinzugefügt: Subanalyse, ob für den primären Endpunkt TST die verkürzte Schlaflatenz oder die Erhöhung der Schlafzeit nach Schlafbeginn relevant waren. • Schlafstörungen, die durch den CSDI bewertet wurden (nach 13 Wochen Doppelblindphase), wurden von einem explorativen Endpunkt (im Protokoll) zu einem sekundären Endpunkt abgeändert (im SAP), um diesem Endpunkt eine größere Bedeutung zu geben. • Der Endpunkt Zubettgehzeit („Time to going to bed“ abgeleitet aus dem Schlaftagebuch) wurde im Protokoll nicht beschrieben. Dieser wurde als explorativer Endpunkt in den SAP mit aufgenommen, bevor die Daten entblindet wurden. <u>Änderungen nach Entblindung und der Post-hoc-Analysen:</u> • Die im Bett verbrachte Zeit („Total Time in bed“ abgeleitet aus dem Schlaftagebuch), wurde weder im Protokoll noch im SAP beschrieben. Dieser Endpunkt wurde zur Vollständigkeit als sekundärer Wirksamkeitsendpunkt aufgenommen. • Da während der Studie nur ein epileptischer Anfall verzeichnet wurde, fand keine statistische Auswertung statt.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Um für den primären Endpunkt eine 95 % Power zu einem Signifikanzniveau von 5 % zu erreichen (unter der Annahme einer 0,72-stündigen Veränderung in der Behandlungsgruppe und einer 0,27-stündigen Veränderung in der Placebogruppe, bei einer Standardabweichung von 0,69 in der Behandlungs-gruppe und 0,45 in der Placebogruppe), wurden pro Gruppe 45 Studienteilnehmer benötigt. Somit mussten 90 Probanden die Visite 5 der Studie abschließen. Diese Schätzungen basierten auf früheren Studien, die mit retardiertem Melatonin durchgeführt wurden. Bei Visite 1 sollte eine ausreichende Anzahl an geeigneten männlichen und weiblichen Kindern im Alter von zwei bis 17,5 Jahren für die Studienteilnahme gescreent werden, um eine Anzahl von 120 Patienten in einem 1:1 Verhältnis zu randomisieren. Mindestens 90 Kinder sollten die Doppelblind-phase und erste Open-Label-Phase (bis Woche 28) durchlaufen. Es wurde angenommen, dass mindestens 50 Kinder die zweite Open-Label-Phase für die Sicherheitsbewertung durchlaufen würden.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Alle Ergebnisse wurden zum Ende der Open-Label-Phase zusammengefasst. Dies stellt die endgültige Auswertung der Daten bis zur Woche 28 dar, es ist keine statistische Anpassung der Signifikanzprüfungen erforderlich. Die Daten aus der zweiten Open-Label-Phase werden nach Abschluss der Studie zusammengefasst und als Anhang zum CSR berichtet. Nachträglicher Ausschluss von Patienten aus der Studie • Rücknahme der Zustimmung der Eltern bzw. betreuenden Personen. • Ansicht des Studienarztes, dass es aus Sicherheitsgründen im besten Interesse des Patienten sei, diesen aus der Studie auszuschließen. • Eine Protokollverletzung oder das Auftreten zwischenzeitlicher Erkrankungen, die nach klinischer Prüfung oder nach Diskussion mit dem Sponsor, die Studie durch Interferenzen mit dem Prüfpräparat beeinträchtigen könnten. • Feststellung, dass ein Patient unter Verstoß gegen das Protokoll in die Studie aufgenommen wurde. • Eine signifikante Protokollverletzung während der Studie. • Verletzung des Randomisierungscodes für diesen Patienten von einem Mitarbeiter der klinischen Prüfstelle. • Einnahme eines nicht erlaubten Medikamentes durch den Patienten. • Der Patient ist nicht mehr zu erreichen (Lost-to-follow-up).
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder PedPR Melatonin 2 mg (zwei Mini-Retardtabletten mit je 1 mg PedPR Melatonin) oder Placebo (zwei Mini-Retardtabletten mit 1 mg Placebo).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Es wurde eine permutierte Blockrandomisierung (Blockgröße: 4) mit einem Verhältnis von 1:1 durchgeführt. Die Zuteilung auf die Behandlungsgruppen erfolgte durch ein zentralisiertes eCRF-System.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung	Bei Einreichung einer Randomisierungsseite im eCRF, wurde über das System die nächste verfügbare Randomisierungsnummer für den Standort zugewiesen. Durch das Randomisierungsschema sollte sichergestellt werden, dass die Patienten, die eine Erhöhung der Dosis benötigt hatten, weiterhin die gleiche Behandlung erhielten (PedPR Melatonin oder Placebo).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierungsliste wurde ursprünglich von dem Auftragsforschungsinstitut (Clinical Research Organization, CRO) *Research in Pharmaceutical Science (RPS)*, heute *Pharmaceutical Research Associates (PRA)*, erstellt. Das Auftragsforschungsinstitut führte auch das Monitoring der Studie durch.
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?	<u>Verblindung in den einzelnen Phasen der Studie:</u> • Screening / Wash-out-Phase / Schlafhygiene: keine Verblindung • Placebo-Run-in-Phase: einfache Verblindung der Patienten • Behandlungsphase: doppelte Verblindung der Patienten und Studienärzte • Open-Label-Phase: keine Verblindung • Placebo-Run-out-Phase: einfache Verblindung der Patienten Außer in einem Notfall wurde die Verblindung nicht aufgehoben, bis alle vollständigen elektronischen Daten-erhebungsbögen bei dem Datenmanagement eingegangen waren und die Datenbank gesperrt wurde. An allen Studienorten waren Umschläge mit den Informationen zur Entblindung vorhanden, um im Notfall eine schnelle Entblindung vornehmen zu können.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	PedPR Melatonin und das Placebo waren in Aussehen und Formulierung identisch.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Datensätze:</u> • All-Enrolled-Set: Umfasste alle Probanden, die eine schriftliche Einverständniserklärung abgegeben hatten. Dieses Set wurde für die Probandendisposition und demografischen Charakteristika sowie für die Disposition, die Eignung und die demografischen Listen verwendet. • All-Randomized-Set: Umfasste Probanden aus dem All-Enrolled-Subset, die randomisiert wurden. Die

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Probanden wurden nach dem Zufallsprinzip klassifiziert. Dieses Set wurde für die Zusammenfassungen der Baseline-Charakteristika sowie für alle Auflistungen mit Ausnahme von Disposition, Zulässigkeit und demografischen Auflistungen verwendet. Darüber hinaus wurde das Set für die Sensitivitätsanalyse fehlender Wirksamkeitsdaten verwendet. • Safety-Set: Umfasste alle Probanden, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis PedPR Melatonin erhalten hatten. Die Probanden wurden nach der Behandlung klassifiziert. Dieses Analyseset wurde für alle Analysen der Sicherheitsendpunkte verwendet. • Full-Analysis-Set (FAS): Umfasste alle Probanden des Safety-Sets, die alle wichtigen Eignungskriterien (Einschlusskriterien 1-5) erfüllten und für die zu Baseline ein gültiger TST-Mittelwert und mindestens ein TST-Wert während der Doppelblindphase erfasst wurde. Die Probanden wurden nach der Randomisierung klassifiziert. Dieses Analyseset wurde für alle Wirksamkeitsanalysen verwendet. • Per Protocol (PP) Set: Subset des FAS, das alle Probanden mit schwerwiegenden Verstößen gegen das Protokoll ausschloss. Die Probanden wurden nach der Randomisierung klassifiziert. Dieses Analyseset wurde für die Sensitivitätsanalysen des primären Endpunkts und für ausgewählte sekundäre Endpunkte verwendet. <u>Analyse des primären Endpunkts (TST):</u> • Für jeden Patienten wurde der TST-Mittelwert der letzten 14 Tage vor der jeweiligen Visite berechnet. Ein Patient musste TST-Werte für mindestens drei Nächte pro Woche (sechs Nächte) aufweisen, um einen gültigen TST-Mittelwert zu erhalten. Für den TST-Mittelwert bei der Baseline-Untersuchung wurden TST-Werte für mindestens sechs Nächte über die zwei Wochen zu Grunde gelegt. • Die TST-Mittelwerte und deren Veränderung im Vergleich zur Baseline wurden bei jeder Visite mit Hilfe von deskriptiven Statistiken zusammengefasst. Die Veränderungen im Vergleich zur Baseline-Untersuchung wurden über die Zeit geplottet. Empirische kumulative Verteilungsfunktionen nach Behandlungsgruppe wurden für die Veränderung der TST-Mittelwerte zu Visite 4 (Woche 15) geplottet. • Die mittlere Veränderung der TST-Werte im Vergleich zur Baseline-Untersuchung wurde mit Hilfe eines gemischten Modells für wiederholte Messungen (mixed model with repeated measures; MMRM) analysiert. Das Modell schloss unter Berücksichtigung des Zusammenhangs zwischen dem TST-Mittelwert

		zu Baseline und der randomisierten Behandlung pro Visite die folgenden Parameter ein: o Der TST-Wert zu Visite 3 (Woche 5) und zu Visite 4 (Woche 15) als Zielgröße. o Die Visite als festen Effekt, der unabhängig von den Zeitpunkten war. o Der TST-Mittelwert zu Baseline als erklärenden Parameter. o Die randomisierte Behandlung als erklärenden Parameter. Zur Schätzung des Zusammenhangs wurde eine allgemeine (unstrukturierte) Kovarianzstruktur unterstellt. Standardfehler und Freiheitsgrade wurden mithilfe der Kenward-Rogers-Methode abgeleitet. • Durch das MMRM wurde die adjustierte mittlere Veränderung der TST-Werte im Vergleich zur Baseline (inkl. Standardfehler) nach 13 Wochen Behandlung für jede Behandlungsgruppe berechnet und die zugehörigen 95 %-Konfidenzintervalle (KI) bestimmt. Außerdem wurde die Differenz (inkl. Standardfehler) zwischen den Behandlungen geschätzt, das dazugehörige 95 %-KI präsentiert und die Nullhypothese, dass es keinen Unterschied zwischen den Behandlungen gibt, getestet. • Zusätzlich wurde die Effektgröße auf Basis von Cohens d (mittlere Differenz zwischen den Behandlungsgruppen / gepoolte Standardabweichung) berechnet, wobei die mittlere Differenz für andere Modellfaktoren mittels MMRM angepasst und die gepoolte Standardabweichung anhand der Modellstandardabweichungen bewertet wurde. <u>Analyse der sekundären Endpunkte:</u> • Jeder sekundäre Endpunkt wurde mit Hilfe von deskriptiven Statistiken zusammengefasst. Für jeden der sekundären Endpunkte wurde, wie für TST beschrieben, die Veränderung im Vergleich zur Baseline analysiert. • Der Anteil der Patienten, die während der Doppelblindphase ausschieden, wurde mit einem Chi-Quadrat-Test mit Kontinuitätskorrektur zwischen den Behandlungsgruppen verglichen. <u>Analyse der explorativen Endpunkte:</u> <u>Schlaftagebuch:</u> • Die Veränderung im Vergleich zur Baseline-Untersuchung nach der dreiwöchigen bzw. der 13-wöchigen Doppelblindphase wurde mit dem gleichen Modell analysiert. Ausgehend von diesem Modell wurde der adjustierte TST-Mittelwert nach drei Wochen der Behandlung für jede Behandlungsgruppe berechnet sowie in einem 95 %-KI dargestellt. Die Differenz (und der Standardfehler)

		zwischen den Behandlungsgruppen wurde geschätzt, das damit verbundene 95 %-KI wurden dargestellt und die Nullhypothese (gleiche Mittelwerte) wurde getestet. • In der Open-Label-Phase wurde die geschätzte Veränderung des TST-Mittelwerts im Vergleich zur Baseline-Untersuchung berechnet und das zugehörige 95 %-KI für die Veränderung bei jeder Visite dargestellt. Durchgeführt wurde ein gepaarter t-Test, bei dem die TST-Mittelwerte bei den Visiten mit dem bei Baseline verglichen wurden. • Diese Analysen wurden für alle Schlafparameter aus dem Schlaftagebuch wiederholt. • Ein Patient wurde als TST-Responder definiert, wenn die durchschnittliche Veränderung des TST-Mittelwerts im Vergleich zur Baseline 45 Minuten (während der 14 Tage vor jeder Visite) betrug. Ein Patient wurde als Schlaflatenz-Responder definiert, wenn die durchschnittliche Veränderung des Schlaflatenzzeit-Mittelwerts 15 Minuten oder mehr betrug (Reduktion in Schlaflatenz) (während der 14 Tage vor jeder Visite). • Für die Visite 3 und 4 wurden die TST-Response Rate und die Schlaflatenz-Response Rate durch eine logistische Regression analysiert. Patienten, für die kein TST-Mittelwert (oder mittlere Schlaflatenz) errechnet werden konnte, wurden als Non-Responder klassifiziert. Aus dem Modell wurden die geschätzten Odds berechnet, ebenso wie die geschätzte Odds Ratio (OR), die zugehörigen 95 %-KI und p-Werte zum Testen der Nullhypothese (OR = 1). • Die Responder-Analyse wurde bei allen nicht fehlenden Daten wiederholt, d.h. Patienten ohne TST-Mittelwert (oder mittlere Schlaflatenz) wurden nicht in die Analyse mit einbezogen. <u>Weitere:</u> • Um die Schlafstörungen zu messen, wurde der CSDI-Score nach drei Wochen Doppelblindphase sowie während der Open-Label-Behandlung analysiert (wie bei der Analyse der TST). • Der CGAS-Score und der SDQ-Score wurden nach drei Wochen Doppelblindphase sowie während der Open-Label-Behandlung analysiert (wie bei der Analyse der TST). • Die Schläfrigkeit der betreuenden Personen wurde durch die ESS und den PSQI gemessen. Der ESS-Gesamtwert und PSQI-Score wurde nach drei Wochen Doppelblindphase sowie während der Open-Label-Behandlung analysiert (wie bei der Analyse der TST).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Die Lebensqualität der betreuenden Personen wurde durch den WHO-5 gemessen. Dieser wurde nach drei Wochen Doppelblindphase sowie während der Open-Label-Behandlung analysiert (wie bei der Analyse der TST). • Andere Wirksamkeitsvariablen (Schlafqualität, gegenwärtige Aufmerksamkeit, das Gefühl beim Aufwachen, Anzahl der Aufwachepisoden und die Wachdauer nach Einsetzen des Schlafes, Schlafstörungen (CSDI Einzelfragen)) sollten durch einen geplanten Besuch mit Hilfe von deskriptiven Statistiken zusammengefasst werden (Mittelwert und Veränderung gegenüber dem Ausgangswert). Die Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zur Baseline wurden wie für die TST analysiert.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<u>Subgruppenanalyse – Aufnahme zusätzlicher Faktoren in die MMRM-Analyse:</u> • Die Wirkung der Behandlung in ausgewählten Subgruppen sollte durch Wiederholung der Analyse des primären Wirksamkeitsendpunkts und Einbeziehung der folgenden Faktoren in das Modell bewertet werden: o Geografische Region (USA, Europa) o Studienzentrum o Alter (2 bis < 6 Jahre, 6 bis < 12 Jahre, > 12 Jahre) o Geschlecht o Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) (Ja, Nein) o Autismus-Typ (Autismus-Spektrum-Störung; Smith-Magenis-Syndrom) o Epilepsie (Ja, Nein) o Vorherige antiepileptische Behandlung (Ja, Nein) o Vorherige Behandlung mit Antidepressiva (Ja, Nein) o Vorherige Behandlung mit Beta-Blocker (Ja, Nein) o Vorherige Behandlung mit Stimulanzien (Ja, Nein) o Vorherige ADHS-Behandlung (Ja, Nein) o Vorherige Behandlung mit Clonidin (Ja, Nein) Aus diesem Modell wurde innerhalb jeder Subgruppe die angepasste Veränderung des TST-Mittelwerts im Vergleich zur Baseline-Untersuchung und nach 13 Wochen Behandlung für jede Behandlungsgruppe berechnet und das damit verbundene 95 %-KI dargestellt. Darüber hinaus wurde für jede Untergruppe die Differenz zwischen den Behandlungen geschätzt, das damit verbundene 95 %-KI dargestellt und die Nullhypothese, dass die

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Mittelwerte gleich sind, getestet. Die obige Analyse wurde für CSDI, CGAS und SDQ nach 13 Wochen wiederholt.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildung 19
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	a) Anzahl aller randomisierten Patienten: n = 125 • PedPR Melatonin: n = 60 • Placebo: n = 65 b) Anzahl der Patienten, die tatsächlich die geplante Behandlung erhalten haben: n = 119 • PedPR Melatonin: n = 58 • Placebo: n = 61 c) Anzahl der Patienten, die in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden: n = 119 • PedPR Melatonin: n = 58 • Placebo: n = 61
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Patienten, die die Studienteilnahme vor Erhalt der ersten Studienmedikation vorzeitig beendeten: Behandlungsgruppe: n = 2 (3,3 %) von n_{gesamt} = 60 • Rückzug der Zustimmung der Eltern bzw. betreuenden Personen: n = 2 (3,3 %) Placebogruppe: n = 4 (6,2 %) von n_{gesamt} = 65 • Rückzug der Zustimmung der Eltern bzw. betreuenden Personen: n = 4 (6,2 %) Patienten, die nach Erhalt der ersten Studienmedikation die Studienteilnahme während der Doppelblindphase vorzeitig beendeten: Behandlungsgruppe: n = 7 (12 %) von n_{gesamt} = 58 • Nicht-Einhaltung des Protokolls: n = 2 (3,4 %) • Lost-to-follow-up: n = 2 (3,4 %) • UE: n = 1 (1,7 %) • Entscheidung des Untersuchers: n = 1 (1,7 %) • Rückzug der Zustimmung: n = 1 (1,7 %) Placebogruppe: n = 17 (27,9 %) von n_{gesamt} = 61:

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>

Rückzug der Zustimmung der Eltern bzw. betreuenden Personen: n = 8 (13,1 %)
Lost-to-follow-up: n = 5 (8,1 %)
Sonstige: n = 2 (3,3 %)
Entscheidung des Untersuchers: n = 1 (1,6 %)
Rückzug der Zustimmung: n = 1 (1,6 %)

</td></tr>
<tr><td>14</td><td>Aufnahme / Rekrutierung</td><td></td></tr>
<tr><td>14a</td><td>Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung</td><td>

Beginn der Studie (Rekrutierung): Oktober 2013
Erste Patientenaufnahme: 06. Januar 2014
Studienende: 28. März 2018

Die Studiendauer betrug 108 Wochen (bestehend aus einer zweiwöchigen Placebo-Run-in-Phase, einer 13-wöchigen Doppelblindphase, einer 91-wöchigen Open-Label-Phase und einer zweiwöchigen Placebo-Run-out-Phase).
<table>
<tr><td>Phase</td><td>Screening / Wash-out / Schlafhygiene</td><td>Run-In</td><td colspan="2">Doppelblind-behandlung</td><td>Open-Label</td><td>Run-Out</td></tr>
<tr><td>Woche</td><td>-4 bis 0</td><td>1 bis 2</td><td colspan="2">3 bis 15</td><td>16 bis 106</td><td>107 bis 108</td></tr>
<tr><td>Visite</td><td>Screening und Randomisierung</td><td>1 und 2</td><td colspan="2">3 und 4</td><td>5 bis 8</td><td>Ende der Studie</td></tr>
<tr><td>Behandlung</td><td>Keine Intervention bzw. Schlafhygiene für alle Patienten, die noch keine Schlafhygiene erhalten hatten</td><td>Placebo</td><td>PedPR Melatonin</td><td>Placebo</td><td>PedPR Melatonin</td><td>Placebo</td></tr>
<tr><td>Verblindung</td><td>Keine</td><td>Einfach</td><td colspan="2">Doppelt</td><td>Keine</td><td>Einfach</td></tr>
<tr><td>Patientenzahl</td><td>n=267</td><td>n=125</td><td>n=58</td><td>n=61</td><td>n=95</td><td>n=95</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>14b</td><td>Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde</td><td>Die Studie wurde wie geplant beendet.</td></tr>
<tr><td colspan="3">a: nach CONSORT 2010.</td></tr>
</table>

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

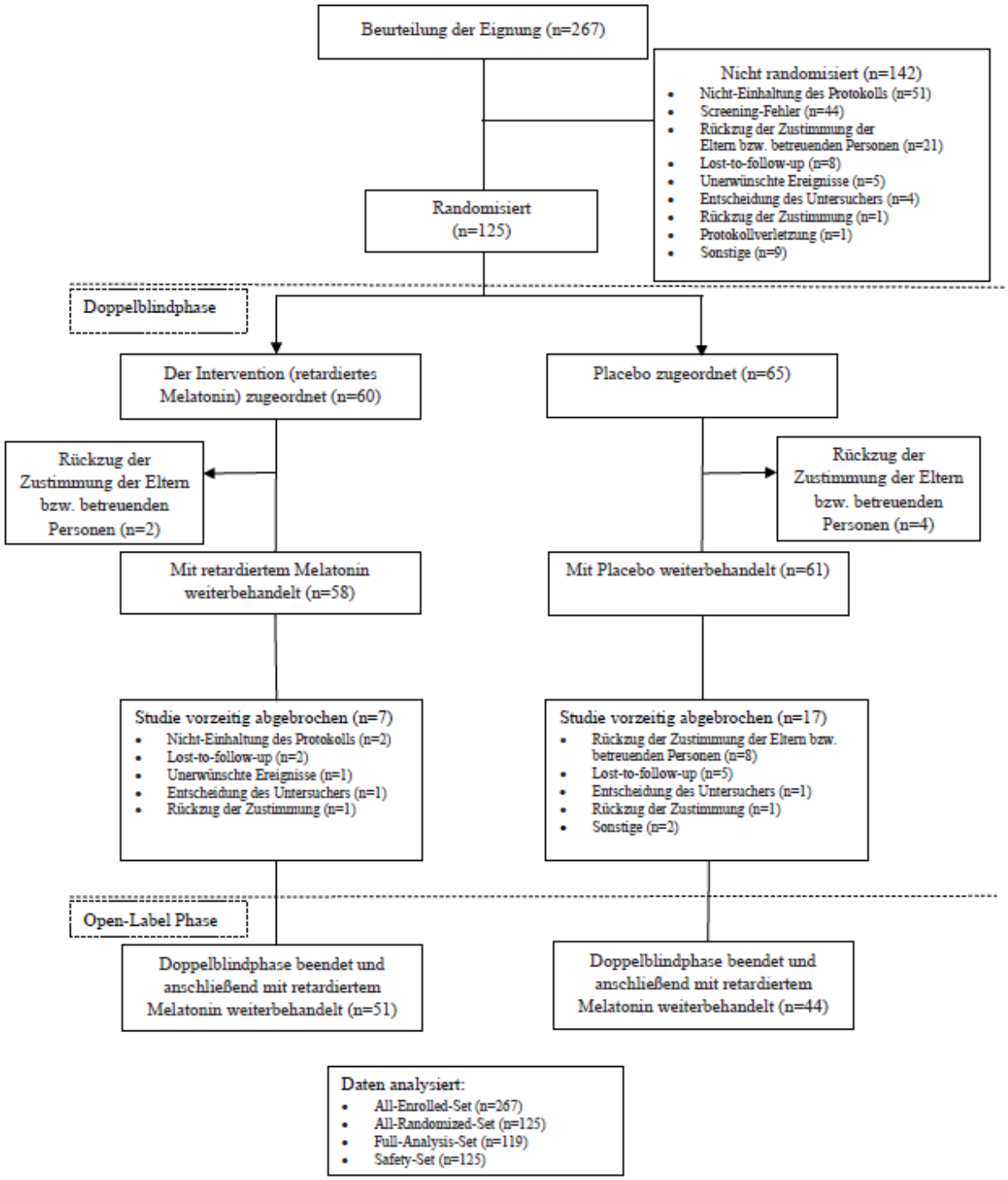


Abbildung 19: Flow Chart Studie NEU_CH_7911

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-91 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie NEU_CH_7911

Studie: NEU_CH_7911

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht Studie NEU_CH_7911 – A randomized, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of Circadin® to alleviate sleep disturbances in children with neurodevelopmental disabilities. Data on file: Neurim Pharmaceuticals Ltd 2018	A
Statistical Analysis Plan Studie NEU_CH_7911 – A randomized, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of Circadin® to alleviate sleep disturbances in children with neurodevelopmental disabilities. Data on file: Neurim Pharmaceuticals Ltd 2016	B

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:

Es handelt sich um eine (zentral) randomisierte Studie (mit Parallelzuordnung) (A).

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (A).

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es wurde eine permutierte Blockrandomisierung (Blockgröße: 4) mit einem Verhältnis von 1:1 durchgeführt. Die Zuteilung auf die Behandlungsgruppen erfolgte durch ein zentralisiertes computergestütztes Randomisierungssystem (eCRF-System). Jedem Patienten wurde ein individueller Behandlungscode zugewiesen.

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

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Doppelblindstudie, daher erfolgte die Verblindung der Patienten sowie der Eltern bzw. betreuenden Personen (A).

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Doppelblindstudie, daher erfolgte die Verblindung der behandelnden Personen (A).

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (A, B).

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B).

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5, wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Studie wurde anhand adäquater Randomisierungsmethoden durchgeführt. Die Randomisierung erfolgte zentral mithilfe eines eCRF-Systems, bei dem jedem Patienten ein spezifischer Behandlungscode zugewiesen wurde. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses ist aufgrund der doppelten Verblindung weder durch die Patienten oder die Eltern bzw. betreuenden Personen noch durch die behandelnden Personen zu erwarten. Die Analyse erfolgt gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten, für die ein Baseline-Wert und mindestens ein Post-Baseline-Wert vorliegt, entsprechend ihrer Zuteilung analysiert werden. Randomisierte Kinder, die die Studie abgebrochen hatten bevor Daten erhoben werden konnten, sind nicht in relevanter Anzahl aufgetreten (< 5 %). Somit wird das ITT-Prinzip eingehalten. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studienebene als niedrig eingestuft (A, B).

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtschlafdauer (TST)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die Patienten, die Eltern bzw. betreuenden Personen sowie die Endpunkterheber waren verblindet (A).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Für die Auswertung wurde die ITT-Population berücksichtigt. Diese schloss alle Patienten ein, die randomisiert wurden und für die ein Baseline-Wert und mindestens ein Post-Baseline-Wert vorlag. Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten (< 5 %). Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten (A, B).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Der Endpunkt wurde anhand adäquater und valider Methoden erhoben, daher finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts (A, B).

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B).

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte B.1 bis B.4 wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts TST als niedrig eingestuft. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses ist aufgrund der doppelten Verblindung weder durch die Patienten oder die Eltern bzw. betreuenden Personen noch durch die behandelnden Personen zu erwarten. Die Analyse erfolgt gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten aufgenommen werden, für die ein Baseline-Wert und mindestens ein Post-Baseline-Wert vorliegt. Der Anteil nichtberücksichtigter Patienten in der Auswertung liegt unter 5 %. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts TST als niedrig eingestuft (A, B).

Endpunkt: Schlaflatenz

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die Patienten, die Eltern bzw. betreuenden Personen sowie die Endpunkterheber waren verblindet (A).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Für die Auswertung wurde die ITT-Population berücksichtigt. Diese schloss alle Patienten ein, die randomisiert wurden und für die ein Baseline-Wert und mindestens ein Post-Baseline-Wert vorlag. Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten (< 5 %). Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten (A, B).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Der Endpunkt wurde anhand adäquater und valider Methoden erhoben, daher finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts (A, B).

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B).

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte B.1 bis B.4 wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Schaflatenz (Sleep Latency) als niedrig eingestuft. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses ist aufgrund der doppelten Verblindung weder durch die Patienten oder die Eltern bzw. betreuenden Personen noch durch die behandelnden Personen zu erwarten. Die Analyse erfolgt gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten aufgenommen werden, für die ein Baseline-Wert und mindestens ein Post-Baseline-Wert vorliegt. Der Anteil nichtberücksichtigter Patienten in der Auswertung liegt unter 5 %. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Schaflatenz (Sleep Latency) als niedrig eingestuft (A, B).

Endpunkt: Composite Sleep Disturbance Index (CSDI)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die Patienten, die Eltern bzw. betreuenden Personen sowie die Endpunkterheber waren verblindet (A).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Für die Auswertung wurde die ITT-Population berücksichtigt. Diese schloss alle Patienten ein, die randomisiert wurden und für die ein Baseline-Wert und mindestens ein Post-Baseline-Wert vorlag. Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten (< 5 %). Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten (A, B).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Der Endpunkt wurde anhand adäquater und valider Methoden erhoben, daher finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts (A, B).

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B).

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte B.1 bis B.4 wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts CSDI als niedrig eingestuft. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses ist aufgrund der doppelten Verblindung weder durch die Patienten oder die Eltern bzw. betreuenden Personen noch durch die behandelnden Personen zu erwarten. Die Analyse erfolgt gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten aufgenommen werden, für die ein Baseline-Wert und mindestens ein Post-Baseline-Wert vorliegt. Der Anteil nichtberücksichtigter Patienten in der Auswertung liegt unter 5 %. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts CSDI als niedrig eingestuft (A, B).

Endpunkt: Strength and Difficulties Questionnaire (SDQ)-Score

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die Patienten, die Eltern bzw. betreuenden Personen sowie die Endpunkterheber waren verblindet (A).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Für die Auswertung wurde die ITT-Population berücksichtigt. Diese schloss alle Patienten ein, die randomisiert wurden und für die ein Baseline-Wert und mindestens ein Post-Baseline-Wert vorlag. Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten (< 5 %). Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten (A, B).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Der Endpunkt wurde anhand adäquater und valider Methoden erhoben, daher finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts (A, B).

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B).

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte B.1 bis B.4 wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts SDQ als niedrig eingestuft. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses ist aufgrund der doppelten Verblindung weder durch die Patienten oder die Eltern bzw. betreuenden Personen noch durch die behandelnden Personen zu erwarten. Die Analyse erfolgt gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten aufgenommen werden, für die ein Baseline-Wert und mindestens ein Post-Baseline-Wert vorliegt. Der Anteil nichtberücksichtigter Patienten in der Auswertung liegt unter 5 %. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts SDQ als niedrig eingestuft (A, B).

Endpunkt: Children's Global Assessment Scale (CGAS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die Patienten, Eltern bzw. betreuenden Personen sowie die Endpunkterheber waren verblindet (A).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Für die Auswertung wurde die ITT-Population berücksichtigt. Diese schloss alle Patienten ein, die randomisiert wurden. Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten (< 5 %). Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten (A, B).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Der Endpunkt wurde anhand adäquater und valider Methoden erhoben, daher finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts (A, B).

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B).

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte B.1 bis B.4 wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts CGAS als niedrig eingestuft. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses ist aufgrund der doppelten Verblindung weder durch die Patienten oder die Eltern bzw. betreuenden Personen noch durch die behandelnden Personen zu erwarten. Die Analyse erfolgt gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten aufgenommen werden, für die ein Baseline-Wert und mindestens ein Post-Baseline-Wert vorliegt. Der Anteil nichtberücksichtigter Patienten in der Auswertung liegt unter 5 %. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts CGAS als niedrig eingestuft (A, B).

Endpunkt: Sicherheit und Verträglichkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die Patienten, die Eltern bzw. betreuenden Personen sowie die Endpunkterheber waren verblindet (A).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Für die Auswertung wurde die Population des Safety-Sets berücksichtigt. Dieses schloss alle Patienten ein, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten (< 5 %). Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten (A, B).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Der Endpunkt wurde anhand objektiver und adäquater Methoden erhoben, daher finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts (A, B).

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B).

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte B.1 bis B.4 wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Sicherheit und Verträglichkeit als niedrig eingestuft. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses ist aufgrund der doppelten Verblindung weder durch die Patienten oder die Eltern bzw. betreuenden Personen noch durch die behandelnden Personen zu erwarten. Die Analyse erfolgt gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten aufgenommen werden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Der Anteil nichtberücksichtigter Patienten in der Auswertung liegt unter 5 %. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Sicherheit und Verträglichkeit als niedrig eingestuft (A, B).

Endpunkt: Epworth Sleepiness Scale (ESS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die Eltern bzw. betreuenden Personen sowie die Endpunkterheber waren verblindet (A).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Für die Auswertung wurde die ITT-Population berücksichtigt. Diese schloss alle Patienten ein, die randomisiert wurden und für die ein Baseline-Wert und mindestens ein Post-Baseline-Wert vorlag. Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten (< 5 %). Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten (A, B).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Der Endpunkt wurde anhand adäquater und valider Methoden erhoben, daher finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts (A, B).

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B).

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt ESS basiert auf einem Selbstbewertungsfragebogen. Dieser wurde durch den Studienkoordinator / Arzt ausgefüllt, indem die Fragen an Eltern bzw. betreuende Personen gestellt und deren Antworten eingetragen wurden. Aufgrund des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist auch das Verzerrungspotential des Endpunktes ESS in der Studie NEU_CH_7911 als niedrig einzustufen. Auf Endpunktebene ist eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses aufgrund der doppelten Verblindung weder durch die Eltern bzw. betreuenden Personen noch durch die behandelnden Personen zu erwarten. Die Analyse erfolgt gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten aufgenommen werden, für die ein Baseline-Wert und mindestens ein Post-Baseline-Wert vorliegt. Der Anteil nichtberücksichtigter Patienten in der Auswertung liegt unter 5 %. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts ESS als niedrig eingestuft (A, B).

Endpunkt: Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die Eltern bzw. betreuenden Personen sowie die Endpunkterheber waren verblindet (A).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Für die Auswertung wurde die ITT-Population berücksichtigt. Diese schloss alle Patienten ein, die randomisiert wurden und für die ein Baseline-Wert und mindestens ein Post-Baseline-Wert vorlag. Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten (< 5 %). Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten (A, B).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Der Endpunkt wurde anhand adäquater und valider Methoden erhoben, daher finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts (A, B).

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B).

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt PSQI basiert auf einem Selbstbewertungsfragebogen. Dieser wurde durch den Studienkoordinator / Arzt ausgefüllt, indem die Fragen an Eltern bzw. betreuende Personen gestellt und deren Antworten eingetragen wurden. Aufgrund des niedrigen Verzerrungs-potenzials auf Studienebene ist auch das Verzerrungspotential des Endpunktes PSQI in der Studie NEU_CH_7911 als niedrig einzustufen. Auf Endpunktebene ist eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses aufgrund der doppelten Verblindung weder durch die Eltern bzw. betreuenden Personen noch durch die behandelnden Personen zu erwarten. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzips, da alle randomisierten Patienten aufgenommen werden, für

die ein Baseline-Wert und mindestens ein Post-Baseline-Wert vorliegt. Der Anteil nichtberücksichtigter Patienten in der Auswertung liegt unter 5 %. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten (A, B).

Endpunkt: World Health Organization Well-Being Index (WHO-5)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die Eltern bzw. betreuenden Personen sowie die Endpunkterheber waren verblindet (A).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Für die Auswertung wurde die ITT-Population berücksichtigt. Diese schloss alle Patienten ein, die randomisiert wurden und für die ein Baseline-Wert und mindestens ein Post-Baseline-Wert vorlag. Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten (< 5 %). Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten (A, B).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Der Endpunkt wurde anhand adäquater und valider Methoden erhoben, daher finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts (A, B).

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B).

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt WHO-5 basiert auf einem Selbstbewertungsfragebogen. Dieser wurde durch den Studienkoordinator / Arzt ausgefüllt, indem die Fragen an Eltern bzw. betreuende Personen gestellt und deren Antworten eingetragen wurden. Aufgrund des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist auch das Verzerrungspotential des Endpunktes WHO-5 in der Studie NEU_CH_7911 als niedrig einzustufen. Auf Endpunktebene ist eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses aufgrund der doppelten Verblindung weder durch die Eltern bzw. betreuenden Personen noch durch die behandelnden Personen zu erwarten. Die Analyse erfolgt gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten aufgenommen werden, für die ein Baseline-Wert und mindestens ein Post-Baseline-Wert vorliegt. Der Anteil nichtberücksichtigter Patienten in der Auswertung liegt unter 5 %. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts WHO-5 als niedrig eingestuft (A, B).