Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Lisdexamfetamindimesilat (Elvanse Adult®)

Shire Deutschland GmbH, jetzt Teil der Takeda Group

Modul 4 A

Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Erwachsenen

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 30.04.2019

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **5**
Eigene Tabellen **15**
Abbildungsverzeichnis **16**
Abkürzungsverzeichnis **17**
4 Modul 4 – allgemeine Informationen **20**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 21
4.2 Methodik 36
4.2.1 Fragestellung 36
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 38
4.2.3 Informationsbeschaffung 43
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 44
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 44
4.2.3.3 Suche in Studienregistern 45
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien 46
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 47
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 49
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 49
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 50
4.2.5.3 Meta-Analysen 65
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 66
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 66
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 69
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 73
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 73
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 73
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 73
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 74
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern 77
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 79
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 81
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 81
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 98
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 99
4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT 100
4.3.1.3.1.1 Responder Rate ADHD-RS für Erwachsene (Reduktion des Scores um ≥ 30 %) – RCT 101
4.3.1.3.1.2 Responder Rate CGI-I (Erreichen eines CGI-I Scores der Kategorien 1 oder 2) – RCT 107

4.3.1.3.1.3 Responder Rate Patienten-berichteter BRIEF-A (Erreichen eines Scores < 65) – RCT ... 112
4.3.1.3.1.4 Responder Rate PERMP (Zunahme des Scores um ≥ 0,5 SD) – RCT ... 117
4.3.1.3.1.5 Responder Rate CAARS-O:S (Reduktion des Scores um ≥ 0,5 SD) – RCT ... 121
4.3.1.3.1.6 Responder Rate PSQI (Reduktion des Scores um ≥ 3 Punkte) - RCT ... 125
4.3.1.3.1.7 Responder Rate AIM-A (Reduktion des Scores um ≥ 0,5 SD) – RCT ... 127
4.3.1.3.1.8 Responder Rate MIC (Reduktion des Scores um ≥ 0,5 SD)– RCT ... 131
4.3.1.3.1.9 Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit – RCT ... 135
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 145
4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalyse für den Endpunkt Responder Rate ADHD-RS für Erwachsene (Reduktion des Scores um ≥ 30 %) ... 146
4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalyse für den Endpunkt Responder Rate CGI-I (Erreichen eines CGI-I Scores der Kategorien 1 oder 2) ... 152
4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalyse für den Endpunkt Responder Rate Patienten-berichteter BRIEF-A (Erreichen eines Scores < 65) ... 154
4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalyse für den Endpunkt Responder Rate PERMP (Zunahme des Scores um ≥ 0,5 SD) ... 160
4.3.1.3.2.5 Subgruppenanalyse für den Endpunkt Responder Rate CAARS-O:S (Reduktion des Scores um ≥ 0,5 SD) ... 164
4.3.1.3.2.6 Subgruppenanalyse für den Endpunkt Responder Rate PSQI (Reduktion des Scores um ≥ 3 Punkte) ... 166
4.3.1.3.2.7 Subgruppenanalyse für den Endpunkt Responder Rate AIM-A (Reduktion des Scores um ≥ 0,5 SD) ... 168
4.3.1.3.2.8 Subgruppenanalyse für den Endpunkt Responder Rate MIC (Reduktion des Scores um ≥ 0,5 SD) ... 171
4.3.1.3.2.9 Subgruppenanalyse für die Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit ... 174
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 178
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 181
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 181
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 181
4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 181
4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 182
4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern ... 185
4.3.2.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 188
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 190
4.3.2.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 190
4.3.2.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 211
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 213
4.3.2.1.3.1 Endpunkt – indirekte Vergleiche aus RCT ... 213

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT 248
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien 248
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien 248
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien..... 248
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien 249
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien..... 249
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien 250
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen..... 251
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen 251
4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen 251
4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 252
4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern 253
4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 253
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen 254
4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 254
4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 258
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen 258
4.3.2.3.3.1 Veränderung zur Baseline im ADHD-RS Gesamtscore – weitere Untersuchungen 258
4.3.2.3.3.2 Responder Rate CGI-I (Erreichen eines CGI-I Scores der Kategorien 1 oder 2) – weitere Untersuchungen 263
4.3.2.3.3.3 Sicherheit und Verträglichkeit – weitere Untersuchungen..... 267
4.3.2.3.3.4 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen 273
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen 273
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens..... 276
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise 276
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß..... 281
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht 292
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte 292
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche..... 292
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen..... 294
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen 294
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten 294
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien..... 296
4.7 Referenzliste..... 297
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche 306
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern..... 334
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)..... 341

Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) 353
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 633
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 694

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 74

Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 74

Tabelle 4-3: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 78

Tabelle 4-4: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 80

Tabelle 4-5: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 82

Tabelle 4-6: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 86

Tabelle 4-7: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 87

Tabelle 4-8: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 98

Tabelle 4-9: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 99

Tabelle 4-10: Operationalisierung des Endpunkts Responder Rate ADHD-RS für Erwachsene (Reduktion des Scores um ≥ 30 %) 101

Tabelle 4-11: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Responder Rate ADHD-RS für Erwachsene (Reduktion des Scores um ≥ 30 %) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 103

Tabelle 4-12: Ergebnisse der Bestimmung der Anteile auswertbarer Patienten für die Analyse des Fragebogens ADHD-RS (Morbidität) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 104

Tabelle 4-13: Ergebnisse für den Endpunkt Responder Rate ADHD-RS für Erwachsene (Reduktion des Scores um ≥ 30 %) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 105

Tabelle 4-14: Operationalisierung des Endpunkts Responder Rate CGI-I (Erreichen eines Scores der Kategorien 1 oder 2) 108

Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Responder Rate CGI-I (CGI-I 1 oder 2) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 109

Tabelle 4-16: Ergebnisse der Bestimmung der Anteile auswertbarer Patienten für die Analyse des Fragebogens CGI-I (Morbidität) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 110

Tabelle 4-17: Ergebnisse für den Endpunkt Responder Rate CGI-I (Erreichen eines Scores der Kategorien 1 oder 2) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 111

Tabelle 4-18: Operationalisierung des Endpunkts Responder Rate Patienten-berichteter BRIEF-A (Erreichen eines Scores < 65) 112

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Patienten-berichteter BRIEF-A GEC T-Score (Erreichen eines Scores < 65) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 113

Tabelle 4-20: Ergebnisse der Bestimmung der Anteile auswertbarer Patienten für die Analyse des Fragebogens BRIEF-A (Morbidität) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 114

Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt Patienten-berichteter BRIEF-A GEC T-Score (Erreichen eines Scores < 65) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 114

Tabelle 4-22: Operationalisierung des Endpunkts Responder Rate PERMP (Zunahme des Scores um ≥ 0,5 SD) 117

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Responder Rate PERMP (Zunahme des Scores um ≥ 0,5 SD) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 118

Tabelle 4-24: Ergebnisse der Bestimmung der Anteile auswertbarer Patienten für die Analyse des Fragebogens PERMP (Morbidität) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 118

Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt Responder Rate PERMP (Zunahme des Scores um ≥ 0,5 D) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 119

Tabelle 4-26: Operationalisierung des Endpunkts Responder Rate CAARS-O:S (Reduktion des Scores um ≥ 0,5 SD) 121

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Responder Rate CAARS-O:S (Reduktion des Scores um ≥ 0,5 SD) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 122

Tabelle 4-28: Ergebnisse der Bestimmung der Anteile auswertbarer Patienten für die Analyse des Fragebogens CAARS-O:S (Morbidität) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 122

Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt Responder Rate CAARS-O:S (Reduktion des Scores um ≥ 0,5 SD) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 123

Tabelle 4-30: Operationalisierung des Endpunkts Responder Rate PSQI (Reduktion des Scores um ≥ 3 Punkte) 125

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Responder Rate PSQI (Reduktion des Scores um ≥ 3 Punkte) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 125

Tabelle 4-32: Ergebnisse der Bestimmung der Anteile auswertbarer Patienten für die Analyse des Fragebogens PSQI (gesundheitsbezogene Lebensqualität) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 126

Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt Responder Rate PSQI (Reduktion des Scores um ≥ 3 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 126

Tabelle 4-34: Operationalisierung des Endpunkts Responder Rate AIM-A (Reduktion des Scores um ≥ 0,5 SD) 128

Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Responder Rate AIM-A (Reduktion des Scores um ≥ 0,5 SD) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 128

Tabelle 4-36: Ergebnisse der Bestimmung der Anteile auswertbarer Patienten für die Analyse des Fragebogens AIM-A (gesundheitsbezogene Lebensqualität) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 129

Tabelle 4-37: Operationalisierung des Endpunkts Responder Rate MIC (Reduktion des Scores um ≥ 0,5 SD) ... 131

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Responder Rate MIC (Reduktion des Scores um ≥ 0,5 SD) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .. 132

Tabelle 4-39: Ergebnisse der Bestimmung der Anteile auswertbarer Patienten für die Analyse der MIC (gesundheitsbezogene Lebensqualität) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 133

Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt Responder Rate MIC (Reduktion des Scores um ≥ 0,5 SD) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 134

Tabelle 4-41: Operationalisierung der Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit ... 135

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 138

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschtes Ereignis (UE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 139

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 140

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 141

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt schweres UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 142

Tabelle 4-47: Deskriptive Darstellung der UE nach SOC und PT in ≥ 10 % der Patienten pro Behandlungsarm ... 143

Tabelle 4-48: Ergebnisse des Tests auf Interaktion der Subgruppenanalysen für Responder Rate ADHD-RS für Erwachsene (Reduktion des Scores um ≥ 30 %) ... 146

Tabelle 4-49: Subgruppenanalyse: Ergebnisse für Responder Rate ADHD-RS für Erwachsene (Reduktion des Scores um ≥ 30 %) stratifiziert nach dem Subgruppenmerkmal ADHS-Vorbehandlung und stratifiziert nach den Subgruppenmerkmalen mit einem Beleg für Interaktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 148

Tabelle 4-50: Ergebnisse des Tests auf Interaktion der Subgruppenanalysen für Responder Rate CGI-I (Erreichen eines CGI-I Scores der Kategorien 1 oder 2) ... 152

Tabelle 4-51: Subgruppenanalyse: Ergebnisse für Responder Rate CGI-I (Erreichen eines CGI-I Scores der Kategorien 1 oder 2) stratifiziert nach dem Subgruppenmerkmal ADHS-Vorbehandlung und stratifiziert nach den Subgruppenmerkmalen mit einem Beleg für Interaktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 153

Tabelle 4-52: Ergebnisse des Tests auf Interaktion der Subgruppenanalysen für Responder Rate Patienten-berichteter BRIEF-A (Erreichen eines Scores < 65) 154

Tabelle 4-53: Subgruppenanalyse: Ergebnisse für Responder Rate Patienten-berichteter BRIEF-A (Erreichen eines Scores < 65) stratifiziert nach dem Subgruppenmerkmal ADHS--Vorbehandlung und stratifiziert nach den Subgruppenmerkmalen mit einem Beleg für Interaktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 157

Tabelle 4-54: Ergebnisse des Tests auf Interaktion der Subgruppenanalysen für Responder Rate PERMP (Zunahme des Scores um ≥ 0,5SD) 160

Tabelle 4-55: Subgruppenanalyse: Ergebnisse für Responder Rate PERMP (Zunahme des Scores um ≥ 0,5 SD) stratifiziert nach dem Subgruppenmerkmal ADHS-Vorbehandlung und stratifiziert nach den Subgruppenmerkmalen mit einem Beleg für Interaktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 162

Tabelle 4-56: Ergebnisse des Tests auf Interaktion der Subgruppenanalysen für Responder Rate CAARS-O:S (Reduktion des Scores um ≥ 0,5 SD)..... 164

Tabelle 4-57: Subgruppenanalyse: Ergebnisse für Responder Rate CAARS-O:S (Reduktion des Scores um ≥ 0,5 SD) stratifiziert nach dem Subgruppenmerkmal ADHS-Vorbehandlung und stratifiziert nach den Subgruppenmerkmalen mit einem Beleg für Interaktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 165

Tabelle 4-58: Ergebnisse des Tests auf Interaktion der Subgruppenanalysen für Responder Rate PSQI (Reduktion des Scores um ≥ 3 Punkte)..... 166

Tabelle 4-59: Subgruppenanalyse: Ergebnisse für Responder Rate PSQI (Reduktion des Scores um ≥ 3 Punkte) stratifiziert nach dem Subgruppenmerkmal ADHS-Vorbehandlung und stratifiziert nach den Subgruppenmerkmalen mit einem Beleg für Interaktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 167

Tabelle 4-60: Ergebnisse des Tests auf Interaktion der Subgruppenanalysen für Responder Rate AIM-A (Reduktion des Scores um ≥ 0,5 SD)..... 168

Tabelle 4-61: Subgruppenanalyse: Ergebnisse für Responder Rate AIM-A (Reduktion des Scores um ≥ 0,5 SD) stratifiziert nach dem Subgruppenmerkmal ADHS-Vorbehandlung und stratifiziert nach den Subgruppenmerkmalen mit einem Beleg für Interaktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 169

Tabelle 4-62: Ergebnisse des Tests auf Interaktion der Subgruppenanalysen für Responder Rate MIC (Reduktion des Scores um ≥ 0,5 SD) 171

Tabelle 4-63: Subgruppenanalyse: Ergebnisse für Responder Rate MIC (Reduktion des Scores um ≥ 0,5 SD) stratifiziert nach dem Subgruppenmerkmal ADHS-Vorbehandlung und stratifiziert nach den Subgruppenmerkmalen mit einem Beleg für Interaktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 172

Tabelle 4-64: Ergebnisse des Tests auf Interaktion der Subgruppenanalysen für die Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit 174

Tabelle 4-65: Subgruppenanalyse: Ergebnisse für Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit stratifiziert nach dem Subgruppenmerkmal ADHS-Vorbehandlung und stratifiziert nach den Subgruppenmerkmalen mit einem Beleg für Interaktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 175

Tabelle 4-66: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 178
Tabelle 4-67: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT für den adjustierten indirekten Vergleich 182
Tabelle 4-68: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT für den adjustierten indirekten Vergleich . 182
Tabelle 4-69: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für einen adjustierten indirekten Vergleich 186
Tabelle 4-70: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den adjustierten indirekten Vergleich 188
Tabelle 4-71: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT für adjustierte indirekte Vergleiche 191
Tabelle 4-72: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 195
Tabelle 4-73: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 198
Tabelle 4-74: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 211
Tabelle 4-75: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 213
Tabelle 4-76: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 214
Tabelle 4-77: Operationalisierung des Endpunkts Responder Rate ADHD-RS für Erwachsene (Reduktion des Scores um ≥ 30 %) 214
Tabelle 4-78: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Responder Rate ADHD-RS für Erwachsene (Reduktion des Scores um ≥ 30 %) in RCT für indirekte Vergleiche 215
Tabelle 4-79: Ergebnisse der Bestimmung der Anteile auswertbarer Patienten für die Analyse des Fragebogens ADHD-RS (Morbidität) aus RCT für indirekte Vergleiche 216
Tabelle 4-80: Ergebnisse der Studie NRP104.303 für den Endpunkt Responder Rate ADHD-RS für Erwachsene (Reduktion des Scores um ≥ 30 %) aus RCT für indirekte Vergleiche 217
Tabelle 4-81: Ergebnisse der Studie NCT01259492 für den Endpunkt Responder Rate ADHD-RS für Erwachsene (Reduktion des Scores um ≥ 30 %) aus RCT für indirekte Vergleiche 218
Tabelle 4-82: Ergebnisse der Studien NRP104.303 und NCT01259492 für den Endpunkt Responder Rate ADHD-RS für Erwachsene (Reduktion des Scores um ≥ 30 %) – LDX vs. MPH 219
Tabelle 4-83: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 220

Tabelle 4-84: Operationalisierung des Endpunkts Responder Rate CGI-I (Erreichen eines Scores der Kategorien 1 oder 2) ... 220

Tabelle 4-85: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Responder Rate CGI-I (Erreichen eines Scores der Kategorien 1 oder 2) in RCT für indirekte Vergleiche ... 221

Tabelle 4-86: Ergebnisse der Bestimmung der Anteile auswertbarer Patienten für die Analyse des Fragebogens CGI-I (Morbidität) aus RCT für indirekte Vergleiche ... 222

Tabelle 4-87: Ergebnisse für den Endpunkt Responder Rate CGI-I (Erreichen eines Scores der Kategorien 1 oder 2) aus RCT für indirekte Vergleiche ... 223

Tabelle 4-88: Ergebnisse der Studie NCT01259492 für den Endpunkt Responder Rate CGI-I (Erreichen eines Scores der Kategorien 1 oder 2) aus RCT für indirekte Vergleiche. 224

Tabelle 4-89: Ergebnisse der Studien NRP104.303 und NCT01259492 für den Endpunkt Responder Rate CGI-I (Erreichen eines Scores der Kategorien 1 oder 2) – LDX vs. MPH . 225

Tabelle 4-90: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden ... 225

Tabelle 4-91: Operationalisierung des Endpunkts Veränderung zur Baseline im CGI-S Score ... 226

Tabelle 4-92: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Veränderung zur Baseline im CGI-S Score in RCT für indirekte Vergleiche ... 227

Tabelle 4-93: Ergebnisse der Bestimmung der Anteile auswertbarer Patienten (18 bis 30 Jahre) für die Analyse des Fragebogens CGI-S (Morbidität) aus RCT für indirekte Vergleiche ... 228

Tabelle 4-94: Ergebnisse der Studie SPD489-403 für den Endpunkt Veränderung zur Baseline im CGI-S Score aus RCT für indirekte Vergleiche ... 228

Tabelle 4-95: Ergebnisse der Studie NCT00510276 für den Endpunkt Veränderung zur Baseline im CGI-S Score aus RCT für indirekte Vergleiche ... 229

Tabelle 4-96: Ergebnisse der Studien SPD489-403 und NCT00510276 für den Endpunkt Veränderung zur Baseline im CGI-S Score – LDX vs. ATX ... 230

Tabelle 4-97: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden ... 231

Tabelle 4-98: Operationalisierung des Endpunkts Veränderung zur Baseline im BRIEF-A GEC T-Score ... 231

Tabelle 4-99: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Veränderung zur Baseline im Patienten-berichteten BRIEF-A GEC T-Score in RCT für indirekte Vergleiche ... 233

Tabelle 4-100: Ergebnisse der Bestimmung der Anteile auswertbarer Patienten (18 bis 30 Jahre) für die Analyse des Fragebogens BRIEF-A (Morbidität) aus RCT für indirekte Vergleiche ... 234

Tabelle 4-101: Ergebnisse der Studie SPD489-403 für den Endpunkt Veränderung zur Baseline im Patienten-berichteten BRIEF-A GEC T-Score aus RCT für indirekte Vergleiche ... 234

Tabelle 4-102: Ergebnisse der Studie NCT00510276 für den Endpunkt Veränderung zur Baseline im Patienten-berichteten BRIEF-A GEC T-Score aus RCT für indirekte Vergleiche ... 235

Tabelle 4-103: Ergebnisse der Studien SPD489-403 und NCT00510276 für den Endpunkt Veränderung zur Baseline im Patienten-berichteten BRIEF-A GEC T-Score – LDX vs. ATX ... 236

Tabelle 4-104: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden ... 237

Tabelle 4-105: Operationalisierung der Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit ... 238

Tabelle 4-106: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit in RCT für indirekte Vergleiche ... 240

Tabelle 4-107: Ergebnisse der Studien NRP104.303 und SPD489-403 (18 bis 30 Jahre) für den Endpunkt unerwünschtes Ereignis (UE) aus RCT für indirekte Vergleiche ... 242

Tabelle 4-108: Ergebnisse der Studie NRP104.303 für den Endpunkt schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) aus RCT für indirekte Vergleiche ... 242

Tabelle 4-109: Ergebnisse der Studie NRP104.303 für den Endpunkt Therapieabbruch wegen UE, aus RCT für indirekte Vergleiche ... 243

Tabelle 4-110: Ergebnisse der Studie NCT01259492 für den Endpunkt unerwünschtes Ereignis (UE) aus RCT für indirekte Vergleiche ... 244

Tabelle 4-111: Ergebnisse der Studie NCT01259492 für den Endpunkt schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) aus RCT für indirekte Vergleiche ... 244

Tabelle 4-112: Ergebnisse der Studie NCT01259492 für den Endpunkt Therapieabbruch wegen UE aus RCT für indirekte Vergleiche ... 245

Tabelle 4-113: Ergebnisse der Studie NCT00510276 für den Endpunkt unerwünschtes Ereignis (UE) aus RCT für indirekte Vergleiche ... 245

Tabelle 4-114: Ergebnisse der Studien NRP104.303 und NCT01259492 für die Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit – LDX vs. MPH ... 246

Tabelle 4-115: Ergebnisse der Studien SPD489-403 und NCT00510276 für die Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit – LDX vs. ATX ... 247

Tabelle 4-116: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien ... 249

Tabelle 4-117: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 249

Tabelle 4-118: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 250

Tabelle 4-119: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen ... 251

Tabelle 4-120: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen ... 251

Tabelle 4-121: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen ... 253

Tabelle 4-122: Studienpool – weitere Untersuchungen ... 253

Tabelle 4-123: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 255
Tabelle 4-124: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 256
Tabelle 4-125: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 256
Tabelle 4-126: Operationalisierung des Endpunkts Veränderung zur Baseline im ADHD-RS Gesamtscore 258
Tabelle 4-127: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung zur Baseline im ADHD-RS Gesamtscore – Weitere Untersuchungen 259
Tabelle 4-128: Operationalisierung des Endpunkts Responder Rate CGI-I (Erreichen eines Scores der Kategorien 1 oder 2) 263
Tabelle 4-129: Ergebnisse für den Endpunkt Responder Rate CGI-I (Erreichen eines Scores der Kategorien 1 oder 2) – Weitere Untersuchungen 264
Tabelle 4-130: Operationalisierung der Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit – Weitere Untersuchungen 267
Tabelle 4-131: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschtes Ereignis (UE) – Weitere Untersuchungen 269
Tabelle 4-132: Ergebnisse für den Endpunkt schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) – Weitere Untersuchungen 269
Tabelle 4-133: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen UE – Weitere Untersuchungen 270
Tabelle 4-134: Ergebnisse für den Endpunkt schweres UE – Weitere Untersuchungen 271
Tabelle 4-135: Deskriptive Darstellung der UE nach SOC und PT in ≥ 10 % der Patienten pro Behandlungsarm 271
Tabelle 4-136: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 292
Tabelle 4-137: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 296
Tabelle 4-138 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE (mit dem zu bewertenden Arzneimittel) 307
Tabelle 4-139 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE (mit dem zu bewertenden Arzneimittel) 309
Tabelle 4-140 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane Central Register of Controlled Trials (mit dem zu bewertenden Arzneimittel) 311
Tabelle 4-141 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane Database of Systematic Reviews (mit dem zu bewertenden Arzneimittel) 313
Tabelle 4-142 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE (für indirekte Vergleiche) 315
Tabelle 4-143 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE (für indirekte Vergleiche) 318

Tabelle 4-144 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane Central Register of Controlled Trials (für indirekte Vergleiche) ... 321
Tabelle 4-145 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane Central Register of Systematic Reviews (für indirekte Vergleiche) ... 324
Tabelle 4-146 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE (mit dem zu bewertenden Arzneimittel) ... 326
Tabelle 4-147 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE (mit dem zu bewertenden Arzneimittel) ... 328
Tabelle 4-148 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane Central Register of Controlled Trials (mit dem zu bewertenden Arzneimittel) ... 330
Tabelle 4-149 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane Database of Systematic Reviews (mit dem zu bewertenden Arzneimittel) ... 332
Tabelle 4-150 (Anhang): Studienregisterrecherche in clinicaltrials.gov (mit dem zu bewertenden Arzneimittel) ... 334
Tabelle 4-151 (Anhang): Studienregisterrecherche in WHO ICTRP (mit dem zu bewertenden Arzneimittel) ... 334
Tabelle 4-152 (Anhang): Studienregisterrecherche in EU-CTR (mit dem zu bewertenden Arzneimittel) ... 335
Tabelle 4-153 (Anhang): Studienregisterrecherche in PharmNetBund (mit dem zu bewertenden Arzneimittel) ... 335
Tabelle 4-154 (Anhang): Studienregisterrecherche in clinicaltrials.gov (für indirekte Vergleiche mit ATX) ... 336
Tabelle 4-155 (Anhang): Studienregisterrecherche in clinicaltrials.gov (für indirekte Vergleiche mit MPH) ... 336
Tabelle 4-156 (Anhang): Studienregisterrecherche in WHO ICTRP (für indirekte Vergleiche mit ATX) ... 336
Tabelle 4-157 (Anhang): Studienregisterrecherche in WHO ICTRP (für indirekte Vergleiche mit MPH) ... 336
Tabelle 4-158 (Anhang): Studienregisterrecherche in EU-CTR (für indirekte Vergleiche mit ATX) ... 337
Tabelle 4-159 (Anhang): Studienregisterrecherche in EU-CTR (für indirekte Vergleiche mit MPH) ... 337
Tabelle 4-160 (Anhang): Studienregisterrecherche in PharmNetBund (für indirekte Vergleiche mit ATX) ... 337
Tabelle 4-161 (Anhang): Studienregisterrecherche in PharmNetBund (für indirekte Vergleiche mit MPH) ... 338
Tabelle 4-162 (Anhang): Studienregisterrecherche in clinicaltrials.gov (mit dem zu bewertenden Arzneimittel) ... 338
Tabelle 4-163 (Anhang): Studienregisterrecherche in WHO ICTRP (mit dem zu bewertenden Arzneimittel) ... 339

Tabelle 4-164 (Anhang): Studienregisterrecherche in EU-CTR (mit dem zu bewertenden Arzneimittel) ... 339
Tabelle 4-165 (Anhang): Studienregisterrecherche in PharmNetBund (mit dem zu bewertenden Arzneimittel) ... 339
Tabelle 4-166 (Anhang): Aus der Bewertung ausgeschlossene, im Volltext gesichtete Dokumente bei der bibliografischen Literaturrecherche mit Ausschlussgrund (mit dem zu bewertenden Arzneimittel) ... 341
Tabelle 4-167 (Anhang): Aus der Bewertung ausgeschlossene, im Volltext gesichtete Dokumente bei der bibliografischen Literaturrecherche mit Ausschlussgrund (für indirekte Vergleiche) ... 344
Tabelle 4-168 (Anhang): Aus der Bewertung ausgeschlossene, im Volltext gesichtete Dokumente bei der bibliografischen Literaturrecherche mit Ausschlussgrund (mit dem zu bewertenden Arzneimittel) ... 349
Tabelle 4-169 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NRP104.303 ... 633
Tabelle 4-170 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SPD489-316 ... 643
Tabelle 4-171 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SPD489-403 ... 654
Tabelle 4-172 (Anhang): Studiendesign und –methodik für Studie NRP104.304 ... 667
Tabelle 4-173 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NCT00510276 ... 676
Tabelle 4-174 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NCT01259492 ... 683
Tabelle 4-175 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie NRP104.303 ... 695
Tabelle 4-176 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SPD489-316 ... 703
Tabelle 4-177 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SPD489-403 ... 710
Tabelle 4-178 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie NCT00510276 ... 721
Tabelle 4-179 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie NCT01259492 ... 727
Tabelle 4-180 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie NRP104.304 ... 733

Eigene Tabellen

Seite

Tabelle 4-A: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für einen direkten oder indirekten Vergleich 22

Tabelle 4-B: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach Studien für einen indirekten Vergleich zwischen LDX und ATX bzw. MPH über den Brückenkomparator Placebo 23

Tabelle 4-C: Übersicht der Ergebnisse des Nutzens und Zusatznutzens von LDX 26

Tabelle 4-D: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für einen direkten oder indirekten Vergleich 41

Tabelle 4-E: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach Studien für einen indirekten Vergleich zwischen LDX und ATX bzw. MPH über den Brückenkomparator Placebo 42

Tabelle 4-F: Demografische und Patientencharakteristika zu Baseline der Studien NRP104.303, NRP104-304, SPD489-316 und SPD489-403..... 51

Tabelle 4-G: Übersicht der durchgeführten Subgruppenanalysen für die Studien NRP104.303, SPD489-316 und SPD489-403 (LDX vs. Placebo)..... 67

Tabelle 4-H: Übersicht der Ergebnisse des Nutzens und Zusatznutzens von LDX..... 283

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 77

Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den adjustierten indirekten Vergleich 185

Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – weitere Untersuchungen 252

Abbildung 4: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung zur Baseline im ADHD-RS Gesamtscore – Weitere Untersuchungen 262

Abbildung 5: Ergebnisse für den Endpunkt Responder Rate CGI-I (Erreichen eines Scores der Kategorien 1 oder 2) – Weitere Untersuchungen 266

Abbildung 6: Flow Chart für Studie NRP104.303 642

Abbildung 7: Flow Chart Studie SPD489-316 653

Abbildung 8: Flow Chart Studie SPD489-403 666

Abbildung 9: Flow Chart für Studie NRP104.304 675

Abbildung 10: Flow Chart für Studie NCT00510276 682

Abbildung 11: Flow Chart für Studie NCT01259492 693

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AAQoL	Adult ADHD Quality of Life
ADHS bzw. ADHD	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (Attention-Deficit Hyperactivity Disorder, ADHD)
ADHD-RS	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen Rating Scale (Attention Deficit Hyperactivitiy Disorder Rating Scale)
AIM-A	Adult ADHD Impact Module
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Kovarianzanalyse (analysis of covariance)
ASRS	Adult Self-Reporting Scale
ATX	Atomoxetin
AWE	Adult Workplace Environment
AWG	Anwendungsgebiet
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BAADS	Brown Attention-Deficit Disorder Scale
BAI	Beck Anxiety Inventory
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BMI	Body-Mass-Index
BRI	Verhaltensregulations-Index (Behavorial regulation Index)
BRIEF-A	Behavior Rating Inventory of Executive Function – Adult Version
bzgl.	Bezüglich
bzw.	Beziehungsweise
ca.	Circa
CAARS-O:S	Conners' Adult ADHD Rating Scale-Observer: Short Version
CAARS-S:SV	Conners' Adult ADHD Rating Scale-Self Reported: Short Version
CGI-ADHD-S	Clinical Global Impression – ADHD – Severity
CGI-I	Clinical Global Impression – Improvement
CGI-S	Clinical Global Impression – Severity
cm	Centimeter
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information

Abkürzung	**Bedeutung**
DSM-IV-TR	Diagnostisches und Statistisches Handbuch Psychischer Störungen - 4. Auflage (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition – Text Revision)
d.h.	Das heißt
EKG	Elektrokardiogramm
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
ESS	Epworth Sleepiness Scale
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register
FTND	Fagerstrom Test for Nicotine Dependence
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEC	Global Executive Composite
GLM	Generalized linear model
HI	Hyperaktivität / Impulsivität (Hyperactivity / Impulsivity)
IA	Unaufmerksamkeit (Inattention)
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
ITT	Intention-to-treat
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IWRS	Interactive Web Response System
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
LDX	Lisdexamfetamindimesilat
LS	Least Square
MADRS	Montgomery Asberg Depression Rating Scale
MCID	Minimal Clinically Important Change Score
MedDRA	Medical Dicitionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
MI	Kognitiver Regulationsindex (Metacognition Index)
MIC	Marital Impact Checklist
MPH	Methylphenidat
MTC	Mixed Treatment Comparison
MSQ	Medication Satisfaction Questionnaire

Abkürzung	Bedeutung
MW	Mittelwert
OR	Odds Ratio
OROS	Osmotic Release Oral System
PERMP	Permanent Product Measure of Performance
PGI-I	Patient Global Impression – Improvement
PSQI	Pittsburgh Sleep Quality Index
PT	Preferred Term
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
SAS	Statistical Analysis System
SASS	Social Adaptation Self-Evaluation Scale
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SE	Standardfehler (standard error)
SDS	Sheehan Disability Scale
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SNRI	Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
SOC	System Organ Classes
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TLFB	Timeline Followback
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentralnervensystem
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

Lisdexamfetamindimesilat (LDX) (Elvanse Adult®) ist in Deutschland seit dem 26.02.2019 im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Erwachsenen indiziert (Shire 2019c).

Fragestellung: Wie ist die quantitative und qualitative Evidenz aus randomisierte(n) kontrollierte(n) Studie(n) (Randomized Controlled Trial(s), RCT(s)) hinsichtlich eines Zusatznutzens von LDX, zur Behandlung von ADHS bei Erwachsenen, im Vergleich zu Atomoxetin (ATX) und Methylphenidat (MPH), hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie der patientenrelevanten Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit zu bewerten?

Datenquellen

Eine systematische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 04.02.2019 entsprechend der Vorgaben in den folgenden Datenbanken (jeweils über die Suchoberfläche Ovid) durchgeführt:

- MEDLINE
- EMBASE
- Cochrane Central Register of Controlled Trials
- Cochrane Database of Systematic Reviews

Die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde vom 11.02.2019 bis zum 13.02.2019 entsprechend der Vorgaben in den folgenden Datenbanken durchgeführt:

- 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)
- International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: http://apps.who.int/trialsearch/)

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Übersichten der Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von Studien für die Nutzenbewertung sind in Tabelle 4-A und Tabelle 4-B dargestellt.

Tabelle 4-A: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für einen direkten oder indirekten Vergleich

Kriterium	**Einschlusskriterien**		**Ausschlusskriterien**	
Population	E1	• Erwachsene Patienten mit ADHS (Behandlung im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie; retrospektive Bestätigung bereits seit der Kindheit vorliegender Symptome der ADHS; ADHS von mindestens moderat ausgeprägter Schwere, die sich in einer mindestens moderaten Funktionsbeeinträchtigung in zwei oder mehr Situationen äußert und mehrere Aspekte des Lebens beeinflusst)	A1	• Patienten < 18 Jahre • Patienten, die nicht E1 entsprechen
Intervention	E2	• Lisdexamfetamindimesilat (LDX) in den Dosierungen 30 mg, 50 mg oder 70 mg pro Tag	A2	• LDX in nicht zulassungskonformer Gabe • Entzug von LDX
Vergleichstherapie	E3	• Studien für einen direkten Vergleich: Atomoxetin oder Methylphenidat in zugelassener Tagesdosis • Studien für einen indirekten Vergleich: Placebo	A3	• Atomoxetin oder Methylphenidat in nicht zugelassener Tagesdosis
Patientenrelevante Endpunkte	E4	• Patientenrelevante Endpunkte wie Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit	A4	• Andere Endpunkte als in E4
Studientypen	E5	• RCT • Studie zur Langzeitsicherheit	A5	• Alle anderen Studientypen
Studiendauer	E6	• Keine Einschränkung bezüglich der Studiendauer	A6	• Keine Einschränkung bezüglich der Studiendauer
Sprache	E7	• Englisch oder Deutsch	A7	• Andere als Englisch oder Deutsch
Publikationstyp	E8	• RCT mit vorliegenden Studienergebnissen in Form eines Studienberichts oder einer Publikation • Erweiterungstudie zur Langzeitsicherheit und/oder -Wirksamkeit mit vorliegenden Studienergebnissen in Form eines Studienberichts oder einer Publikation	A8	• Studien, für die weder eine Volltextpublikation noch ein Studienbericht oder ein ausführlicher Ergebnisbericht in einem Studienregister verfügbar sind oder für die noch keine Ergebnisse vorliegen, sowie Sekundärpublikation ohne neue Daten, Review, Comment, Konferenzabstract, Survey, Note, Editorial, Letter, Erratum, News

Kriterium	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Studienstatus	E9	• Studien, für die Ergebnisse vorliegen	E9	• Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse vorliegen
ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)				

Tabelle 4-B: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach Studien für einen indirekten Vergleich zwischen LDX und ATX bzw. MPH über den Brückenkomparator Placebo

Kriterium	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Population	E1	• Erwachsene Patienten mit ADHS (Behandlung im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie; retrospektive Bestätigung bereits seit der Kindheit vorliegender Symptome der ADHS; ADHS von mindestens moderat ausgeprägter Schwere, die sich in einer mindestens moderaten Funktionsbeeinträchtigung in zwei oder mehr Situationen äußert und mehrere Aspekte des Lebens beeinflusst)	A1	• Patienten < 18 Jahre • Patienten, die nicht E1 entsprechen
Intervention	E2	• ATX oder MPH in zugelassener Tagesdosis als Zwangsdosis (Randomisierung zu fester Dosierung) oder als Optimaldosis (Titration auf optimale Dosierung)	A2	• ATX oder MPH in nicht zugelassener Tagesdosis • Dosierung von ATX oder MPH nach Körpergewicht • Alleinige Untersuchung von niedrigen Dosierungen • Entzug von ATX oder MPH
Vergleichstherapie	E3	• Placebo	A3	• Andere als Placebo
Patientenrelevante Endpunkte	E4	• Patientenrelevante Endpunkte wie Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit	A4	• Andere Endpunkte als in E4
Studientypen	E5	• RCT	A5	• Alle anderen Studientypen
Studiendauer	E6	• Keine Einschränkung bezüglich der Studiendauer	A6	• Keine Einschränkung bezüglich der Studiendauer
Sprache	E7	• Englisch oder Deutsch	A7	• Andere als Englisch oder Deutsch

Kriterium	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Publikationstyp	E8	• RCT mit vorliegenden Studienergebnissen in Form eines Studienberichts oder einer Publikation	A8	• Studien, für die weder eine Volltextpublikation noch ein Studienbericht oder ein ausführlicher Ergebnisbericht in einem Studienregister verfügbar sind oder für die noch keine Ergebnisse vorliegen, sowie Sekundärpublikation ohne neue Daten, Review, Comment, Konferenzabstract, Survey, Note, Editorial, Letter, Erratum, News
Studienstatus	E9	• Studien, für die Ergebnisse vorliegen	E9	• Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse vorliegen
Studiendesign	E10	• Studien ohne Cross-over • Cross-over Studien mit Datenanalyse von Baseline bis zum Cross-over	A10	• Cross-over Studie mit Datenanalyse über den Cross hinweg
ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen; ATX: Atomoxetin; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; MPH: Methylphenidat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)				

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

Die Bewertung erfolgte auf Studienebene und separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt auf Basis des klinischen Studienberichts. Die Extraktion und Dokumentation wurden unter Verwendung von Anhang 4-F und mittels der folgenden endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Aspekte durchgeführt:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene (A)
  - Erzeugung der Randomisierungssequenz
  - Verdeckung der Gruppenzuteilung
  - Verblindung der Patienten sowie der Behandler
  - Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
  - Sonstige Verzerrungsaspekte
- Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene (B)
  - Verblindung der Endpunkterheber
  - Umsetzung des Intention-to-treat (ITT)-Prinzips
  - Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
  - Sonstige Verzerrungsaspekte

Die Beurteilung des Verzerrungspotenzials, das aus der Selektion der Studienpopulation resultiert, wurde anhand der Randomisierung der Patienten vorgenommen. Dabei mussten die Erzeugung der Randomisierungssequenz und die daraus resultierende Verteilung der Patienten adäquat durchgeführt und dokumentiert worden sein. Ebenfalls musste die Randomisierungssequenz den Behandlern verborgen geblieben sein. Um eine Verzerrung der Studienergebnisse durch den Patienten oder den Behandler zu vermeiden, sollten beide in adäquater Weise verblindet worden sein. Bei offen durchgeführten Studien ist die mögliche Auswirkung auf das Verzerrungspotenzial zu diskutieren. Des Weiteren wurde kritisch überprüft, ob die gültigen Kriterien für das Studiendesign eingehalten wurden.

Um eine Verzerrung auf Ebene der Studienendpunkte ausschließen zu können, mussten alle festgelegten Zielgrößen vollständig berichtet werden. Dabei wurde die ITT-Population als die Studienpopulation mit dem geringsten Verzerrungspotenzial betrachtet. Die Einhaltung des ITT-Prinzips wurde im Einklang mit den Vorgaben des vorliegenden Dokuments u.a. dann als adäquat umgesetzt bewertet, wenn der Nichtberücksichtigungsanteil (von z. B. Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten) in der Auswertung < 5 % betrug.

Eine zusammenfassende Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene erfolgte in den Kategorien der Ergebnissicherheit „hoch“ und „niedrig“. Ein niedriges Verzerrungspotenzial lag dann vor, wenn davon ausgegangen werden konnte, dass die Ergebnisse nicht relevant verzerrt waren. Eine relevante Verzerrung war dann anzunehmen, wenn sich die Ergebnisse insgesamt oder die Ergebnisse auf Endpunktebene grundlegend veränderten.

Wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene (A) mit „hoch“ bewertet, erfolgte die Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene (B) ebenfalls als „hoch“. Ein hohes Verzerrungspotenzial führte nicht zum Ausschluss der Daten.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Im Folgenden wird der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von LDX, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß bewertet. Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von LDX gegenüber ATX und LDX gegenüber MPH beruht auf den gemäß der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) festgelegten Kategorien (BMG 2010). Dabei wird das Ausmaß des Zusatznutzens anhand der Kriterien der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrads des entsprechenden Ereignisses hergeleitet. Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von LDX gegenüber ATX und gegenüber MPH wird nicht für einzelne Endpunkte dargestellt, sondern erfolgt bei Betrachtung der Zusammenschau aller Nutzenkategorien.

Die Darstellung des medizinischen Nutzens von LDX basiert auf einem direkten Vergleich gegenüber Placebo hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte zu Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit und Verträglichkeit.

Der Zusatznutzen von LDX wird auf Basis eines adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher et al. von LDX gegenüber der zVT ATX und auf Basis eines adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher et al. von LDX gegenüber der zVT MPH bewertet (Bucher 1997). Brückenkomparator ist jeweils Placebo. Die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens basiert auf der Betrachtung des Zusatznutzens von LDX gegenüber ATX hinsichtlich der patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkte Veränderung zur Baseline im Clinical Global Impression – Severity (CGI-S) Score und Veränderung zur Baseline im BRIEF-A GEC T-Score sowie auf der Betrachtung des Zusatznutzens von LDX gegenüber MPH hinsichtlich der patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkte Responder Rate Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen Rating Scale (ADHD-RS) für Erwachsene (Reduktion des Scores um ≥ 30 %) und Responder Rate Clinical Global Impression – Improvement (CGI-I) (Erreichen eines CGI-I Scores der Kategorien 1 oder 2) sowie hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit.

Tabelle 4-C: Übersicht der Ergebnisse des Nutzens und Zusatznutzens von LDX

Endpunktkategorie Endpunkt	**Ergebnisse zum Nutzen** gegenüber Placebo Effektschätzer [95 %-KI] NRP104.303 SPD489-316 SPD489-403	**Ergebnisse zum Zusatznutzen** gegenüber **ATX** Effektschätzer [95 %-KI]	**Ergebnisse zum Zusatznutzen** gegenüber **MPH** Effektschätzer [95 %-KI]
Morbidität			
Responder Rate ADHD-RS für Erwachsene (Reduktion des Scores um ≥ 30 %) Gesamtscore	RR = 1,82 [1,288; 2,565] RR = 4,17 [2,292; 7,569] RR = 2,06 [1,519; 2,801]		RR = 1,33 [0,92; 1,93]
Responder Rate CGI-I (Erreichen eines Scores der Kategorien 1 oder 2)	RR = 2,05 [1,379; 3,061] RR = 5,08 [2,587; 9,973] RR = 2,06 [1,519; 2,801]		RR = 1,22 [0,76; 1,95]
Veränderung zur Baseline im CGI-S Score		SMD = -0,42 [-0,94; 0,11]	
Veränderung zur Baseline im BRIEF-A GEC T-Score		SMD = -0,34 [-0,88; 0,19]	
Responder Rate Patienten-berichteter BRIEF-A Score (Erreichen eines Scores < 65) GEC T-Score	RR = 1,67 [1,202; 2,319]		

Endpunktkategorie Endpunkt	**Ergebnisse zum Nutzen** gegenüber Placebo Effektschätzer [95 %-KI] NRP104.303 SPD489-316 SPD489-403	**Ergebnisse zum Zusatznutzen** gegenüber **ATX** Effektschätzer [95 %-KI]	**Ergebnisse zum Zusatznutzen** gegenüber **MPH** Effektschätzer [95 %-KI]
Responder Rate PERMP Gesamtscore (Zunahme des Scores um ≥ 0,5 SD) 14 h nach Dosisgabe	RR = 1,41 [1,008; 1,985]		
Responder Rate CAARS:OS (Reduktion des Scores um ≥ 0,5 SD) Subskala Probleme mit der Selbsteinschätzung	RR = 1,69 [1,133; 2,527]		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Responder Rate AIMA (Reduktion des Scores um ≥ 0,5 SD) Subskala Leben mit ADHS	RR = 1,84 [1,366; 2,472]		
Responder Rate AIM-A (Reduktion des Scores um ≥ 0,5 SD) Subskala Allgemeinbefinden	RR = 1,90 [1,416; 2,546]		
Responder Rate AIM-A (Reduktion des Scores um ≥ 0,5 SD) Subskala Leistungsfähigkeit in der Arbeit, zuhause und in der Schule	RR = 1,90 [1,444; 2,496]		
Responder Rate AIM-A (Reduktion des Scores um ≥ 0,5 SD) Subskala Beziehungen / Kommunikation	RR = 1,37 [1,032; 1,822]		
Responder Rate AIM-A (Reduktion des Scores um ≥ 0,5 SD) Subskala			

Endpunktkategorie Endpunkt	**Ergebnisse zum Nutzen** gegenüber Placebo Effektschätzer [95 %-KI] NRP104.303 SPD489-316 SPD489-403	**Ergebnisse zum Zusatznutzen** gegenüber **ATX** Effektschätzer [95 %-KI]	**Ergebnisse zum Zusatznutzen** gegenüber **MPH** Effektschätzer [95 %-KI]
Einfluss der Symptome auf den Alltag – tägliche Beeinträchtigung	RR = 1,79 [1,379; 2,324]		
Responder Rate AIM-A (Reduktion des Scores um ≥ 0,5 SD) Subskala Einfluss der Symptome auf den Alltag – Ärger / Sorge			
	RR = 1,84 [1,369; 2,428]		
Sicherheit und Verträglichkeit			
UE	RR = 1,36 [1,091; 1,688]	RR = 1,14 [0,78; 1,67]	RR = 1,10 [0,85; 1,42]
	RR = 0,51 [0,279; 0,925]		
	RR = 1,34 [1,075; 1,659]		
SUE	NA		RR = 2,09 [0,07; 61,26]
	NA		
	NA		
Therapieabbruch wegen UE	RR = 3,64 [0,498; 26,550]		RR = 0,72 [0,08; 6,64]
	NA		
	RR = 5,06 [0,605; 42,369]		
Schwere UE	RR = 1,30 [0,305; 5,540]		
	RD = -0,02 [-0,046; 0,015]		
	RR = 1,01 [0,211; 4,867]		

ADHD-RS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen Rating Scale; ATX: Atomoxetin; BRIEF-A: Behavior Rating Inventory of Executive Function – Adult Version; GEC: Global executive Composite; CGI-I: Clinical Global Impression – Improvement; KI: Konfidenzintervall; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; MedDRA: Medical Dicitionary for Regulatory Activities; MPH: Methylphenidat; NA: Nicht anwendbar; PERMP: Permanent Product Measure of Performance; PT: Preferred Term; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Graue Felder: Daten waren in den einzelnen Studien oder für den indirekten Vergleich nicht verfügbar.

Verlängerung des Überlebens

Die Reduktion der Gesamtmortalität stellt kein Ziel einer ADHS-Therapie dar, wurde jedoch im Rahmen der Evaluation der Sicherheit erfasst und im Dossier dargestellt. Eine gesonderte Bewertung des Zusatznutzens von LDX hinsichtlich dieser Zielgröße der Patientenrelevanz erfolgt deshalb nicht.

Verbesserung des Gesundheitszustandes

Die zusammenfassende Beurteilung der Ergebnisse dieser Endpunktkategorie basiert auf den Endpunkten Responder Rate ADHD-RS für Erwachsene (Reduktion des Scores um ≥ 30 %), Responder Rate CGI-I (Erreichen eines CGI-I Scores der Kategorien 1 oder 2), Veränderung zur Baseline im CGI-S Score, Veränderung zur Baseline im BRIEF-A GEC T-Score, Responder Rate Patienten-berichteter BRIEF-A (Erreichen eines Scores < 65), Responder Rate Permanent Product Measure of Performance (PERMP) (Zunahme des Scores um ≥ 0,5 SD) und Responder Rate Conners' Adult ADHD Rating Scale-Observer: Short Version (CAARS-O:S) (Reduktion des Scores um ≥ 0,5 SD).

Die Kernsymptome der ADHS, Impulsivität und Aufmerksamkeitsstörung, verursachen deutliches Leiden und schränken die Betroffenen in der sozialen sowie schulischen oder beruflichen Funktionsfähigkeit ein. Das primäre Therapieziel einer ADHS Behandlung ist deshalb eine Verminderung der krankheitsspezifischen und für die Betroffenen belastenden Kernsymptomatik.

Responder Rate ADHD-RS für Erwachsene (Reduktion des Scores um ≥ 30 %)

Der patientenrelevante Endpunkt Responder Rate ADHD-RS für Erwachsene (Reduktion des Scores um ≥ 30 %) misst eine klinisch signifikante Verbesserung der Kernsymptomatik der ADHS.

Im adjustierten indirekten Vergleich von LDX gegenüber der zVT MPH mit dem Brückenkomparator Placebo zeigte sich in Bezug auf eine Reduktion des Gesamtscores der ADHD-RS um ≥ 30 % ein numerischer Vorteil von LDX gegenüber MPH (RR = 1,33 [0,92; 1,93]).

In den Studien NRP104.303, SPD489-316 und SPD489-403 erreichten die Patienten, die mit LDX behandelt wurden, statistisch signifikant häufiger eine Reduktion des ADHD-RS Gesamtscores um ≥ 30 % im Vergleich zur Baseline als Patienten, die Placebo erhielten. In der Studie NRP104.303 lag der Anteil der Patienten mit einer Reduktion um ≥ 30 % annähernd doppelt so hoch wie in der Kontrollgruppe (RR = 1,82 [1,288; 2,565]). In der Studie SPD489-403 konnte der Anteil der Patienten unter der Behandlung mit LDX sogar mehr als verdoppelt (RR = 2,06 [1,519; 2,801]) und in der Studie SPD489-316 sogar mehr als vervierfacht werden (RR = 4,17 [2,292; 7,569]). Auch bezüglich der Subskalen „Hyperaktivität / Impulsivität" und „Unaufmerksamkeit" erreichten die Patienten, die mit LDX behandelt wurden, ebenfalls statistisch signifikant häufiger eine Reduktion des ADHD-RS Scores um ≥ 30 % im Vergleich zur Baseline als Patienten, die Placebo erhielten.

Zudem konnte in der Erweiterungsstudie NRP104.304 gezeigt werden, dass die Wirksamkeit von LDX gemessen mittels ADHD-RS für Erwachsene über einen Zeitraum von 12 Monaten konstant blieb.

Somit konnte sowohl im adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher et al. als auch in den Placebo-kontrollierten Studien ein konsistenter Vorteil von LDX in Bezug auf die Reduktion der Kernsymptomatik der ADHS gezeigt werden.

CGI Skalen

Die patientenrelevanten CGI Skalen bieten sowohl eine zusammenfassende und praxisrelevante Einschätzung des Schweregrads der individuellen psychischen Erkrankung eines Patienten und seines Gesamtzustand (CGI-S Skala) als auch der Verbesserung des Schweregrads der Erkrankung und des Gesamtzustands des Patienten im zeitlichen Verlauf (CGI-I Skala) durch den Arzt.

Veränderung zur Baseline im CGI-S

Im adjustierten indirekten Vergleich von LDX gegenüber der zVT ATX mit dem Brückenkomparator Placebo zeigte sich in Bezug auf die Änderung des CGI-S Scores ein numerischer, aber nicht statistisch signifikanter Vorteil von LDX gegenüber ATX (Standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) = -0,42 [-0,94; 0,11]).

Responder Rate CGI-I (Erreichen eines CGI-I Scores der Kategorien 1 oder 2)

Im adjustierten indirekten Vergleich von LDX gegenüber der zVT MPH mit dem Brückenkomparator Placebo zeigte sich für Anteil der Patienten mit einen CGI-I Score der Kategorien 1 oder 2 ein numerischer Vorteil für LDX (RR = 1,22 [0,76; 1,95]).

In den Studien NRP104.303, SPD489-316 und SPD489-403 erreichten die Patienten, die mit LDX behandelt wurden, statistisch signifikant häufiger einen CGI-I Score der Kategorien 1 oder 2, als Patienten, die Placebo erhielten. Der Anteil konnte unter der Behandlung mit LDX in den Studien NRP104.303 und SPD489-403 mehr als verdoppelt (NRP104.303: RR = 2,05 [1,379; 3,061]; SPD489-403: RR = 2,26 [1,625; 3,154]) und in der Studie SPD489-316 sogar mehr als verfünffacht werden (RR = 5,08 [2,587; 9,973]).

Zudem konnte in der Erweiterungsstudie NRP104.304 gezeigt werden, dass die Wirksamkeit von LDX gemessen mittels CGI-I über einen Zeitraum von 12 Monaten konstant blieb.

Somit konnte sowohl im adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher et al. als auch in den Placebo-kontrollierten Studien ein konsistenter Vorteil von LDX in Bezug auf die Verbesserung des Schweregrades der Erkrankung gezeigt werden.

Patienten-berichteter BRIEF-A

Der BRIEF-A erfasst exekutive Beeinträchtigungen im Alltagsverhalten der Betroffenen. Eine Verbesserung bezüglich der exekutiven Funktionen ist höchst patientenrelevant, da gezeigt werden konnte, dass Erwachsene mit ADHS und Beeinträchtigung der exekutiven Funktionen im Vergleich zu Erwachsenen mit ADHS ohne Beeinträchtigung der exekutiven Funktionen einen signifikant niedrigeren sozioökonomischen Status sowie ein niedrigeres Bildungsniveau und niedrigeren beruflichen Erfolg aufweisen.

Veränderung zur Baseline im BRIEF-A GEC T-Score

Im adjustierten indirekten Vergleich von LDX gegenüber der zVT ATX mit dem Brückenkomparator Placebo zeigte sich in Bezug auf die Veränderung zur Baseline im

BRIEF-A GEC T-Score ein numerischer, aber nicht statistisch signifikanter Vorteil von LDX gegenüber ATX (SMD = -0,34 [-0,88; 0,19]).

Responder Rate Patienten-berichteter BRIEF-A (Erreichen eines Scores < 65)

In der Studie SPD489-403 erreichten die Patienten, die mit LDX behandelt wurden, statistisch signifikant häufiger einen BRIEF-A GEC T-Score < 65 als Patienten, die Placebo erhielten. Der Anteil der Patienten konnte unter LDX um 67 % gesteigert werden im Vergleich zur Kontrollgruppe (RR = 1,67 [1,202; 2,319]). Bezüglich des Patienten-berichteten BRIEF-A Fragebogens, Verhaltensregulations-Index (BRI), konnte in der Studie SPD489-403 unter der Behandlung mit LDX ebenfalls statistisch signifikant häufiger ein T-Score < 65 erreicht werden. Hier konnte der Anteil im Vergleich zu Placebo um 51 % gesteigert werden (RR = 1,51 [1,164; 1,969]). Bei der Betrachtung des Patienten-berichteten BRIEF-A Kognitiven Regulationsindexes (MI) zeigte sich ebenfalls, dass Patienten unter der Behandlung mit LDX signifikant häufiger einen T-Score < 65 erreichen konnten als Patienten unter der Behandlung mit Placebo. Hier war der Anteil der Patienten in der Interventionsgruppe annähernd doppelt so hoch wie in der Kontrollgruppe (RR = 1,97 [1,369; 2,784]). Auch bezüglich der Subskalen des BRI und MI konnte dieser Effekt beobachtet werden. Nur auf der Subskala „Umstellen“ konnte unter LDX lediglich ein numerischer Vorteil gegenüber Placebo gezeigt werden.

Somit konnte sowohl im adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher et al. als auch in der Placebo-kontrollierten Studie SPD489-403 ein konsistenter Vorteil von LDX in Bezug auf die Verbesserung der exekutiven Funktionen gezeigt werden.

Responder Rate PERMP (Zunahme des Scores um ≥ 0,5 SD)

In der Studie SPD489-316 erreichten die Patienten, die mit LDX behandelt wurden, statistisch signifikant häufiger eine Zunahme im PERMP Gesamtscore um ≥ 0,5 SD 14 h nach Dosisgabe im Vergleich zur pre-Dosis (-0,5 h) als Patienten, die Placebo erhielten (RR = 1,41 [1,008; 1,985]). Der Anteil der Patienten konnte unter LDX im Zeitverlauf von 2 h zu 14 h nach Dosisgabe stetig gesteigert werden.

Responder Rate CAARS-O:S (Reduktion des Scores um ≥ 0,5 SD)

In der Studie SPD489-403 erreichten die Patienten, die mit LDX behandelt wurden, statistisch signifikant häufiger eine Reduktion um ≥ 0,5 SD des Scores auf der Subskala „Probleme mit der Selbsteinschätzung“ im Vergleich zur Baseline als Patienten, die Placebo erhielten. Der Anteil der Patienten konnte unter LDX um 69 % gesteigert werden im Vergleich zur Kontrollgruppe (RR = 1,69 [1,133; 2,527]). Bezüglich der Skalen „ADHD Index“, „Hyperaktivität / Unruhe“, „Impulsivität / Emotionale Labilität“ und „Unaufmerksamkeit / Gedächtnisprobleme“ konnte unter der Behandlung mit LDX ein numerischer Vorteil im Hinblick auf die Reduktion um ≥ 0,5 SD des Scores auf der jeweiligen Subskala gegenüber der Kontrollgruppe erreicht werden.

Verbesserung der Lebensqualität

Da die Instrumente zur Messung der Lebensqualität in den für den adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher et al. herangezogenen Studien nicht kongruent waren, kann eine

Bewertung des Zusatznutzens von LDX hinsichtlich dieser Zielgröße der Patientenrelevanz nicht erfolgen.

Da aber die Symptome der ADHS insbesondere die Lebensqualität und die soziale, akademische und berufliche Funktionsfähigkeit erwachsener Patienten erheblich beeinträchtigen können, wird im Folgenden der medizinische Nutzen von LDX gegenüber Placebo in Bezug auf die Lebensqualität dargestellt.

Zur Darstellung des medizinischen Nutzens von LDX gegenüber Placebo werden die Ergebnisse zu den Endpunkten Responder Rate Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) (Reduktion des Scores um ≥ 3 Punkte), Responder Rate Adult ADHD Impact Module (AIM-A) (Reduktion des Scores um ≥ 0,5 SD) und Responder Rate Marital Impact Checklist (MIC) (Reduktion des Scores um ≥ 0,5 SD) zusammenfassend dargestellt.

Responder Rate PSQI (Reduktion des Scores um ≥ 3 Punkte)

In der Studie SPD489-403 konnte unter der Behandlung mit LDX ein numerischer Vorteil im Hinblick auf die Reduktion im PSQI Gesamtscore um ≥ 3 Punkte im Vergleich zur Baseline gegenüber der Kontrollgruppe erreicht werden.

Responder Rate AIM-A (Reduktion des Scores um ≥ 0,5 SD)

In der Studie SPD489-403 erreichten die Patienten, die mit LDX behandelt wurden, statistisch signifikant häufiger eine Reduktion der Scores um ≥ 0,5 SD auf allen Subskalen des Fragebogens AIM-A. Der Anteil der Patienten konnte unter LDX bezüglich der Subskalen „Leben mit ADHS“ (RR = 1,84 [1,366; 2,472]), „Allgemeinbefinden“ (RR = 1,90 [1,416; 2,546]), „Leistungsfähigkeit in der Arbeit, zuhause und in der Schule“ (RR = 1,90 [1,444; 2,496]), „Einfluss der Symptome auf den Alltag – tägliche Beeinträchtigung“ (RR = 1,79 [1,379; 2,324]) und „Einfluss der Symptome auf den Alltag – Ärger / Sorge“ (RR = 1,84 [1,369; 2,428]) annähernd verdoppelt werden im Vergleich zur Kontrollgruppe. Bezüglich der Subskala „Beziehungen / Kommunikation“ konnte der Anteil unter der Behandlung mit LDX im Vergleich zu Placebo um 37 % gesteigert werden (RR = 1,37 [1,032; 1,822]).

Responder Rate MIC (Reduktion des Scores um ≥ 0,5 SD)

In der Studie SPD489-403 erreichten die Patienten, die mit LDX behandelt wurden, statistisch signifikant häufiger eine Reduktion der Scores um ≥ 0,5 SD auf den Subskalen der vom Patienten-berichteten MIC „Gesamtzahl der aufgetretenen Items“ und „Mean Negative Impact Rating“. Der Anteil der Patienten konnte unter LDX im Vergleich zur Kontrollgruppe bezüglich der Subskala „Mean Negative Impact Rating“ (RR = 1,60 [0,998; 2,562]) um 60 % gesteigert und bezüglich der Subskala „Gesamtzahl der aufgetretenen Items“ mehr als verdoppelt werden (RR = 2,20 [1,340; 3,598]). Im Hinblick auf die Subskala „Mean Unloved Rating“ und die Subskalen der Partner-berichteten MIC zeigte sich ein numerischer Vorteil für LDX.

Verringerung von Nebenwirkungen

Die zusammenfassende Beurteilung der Ergebnisse dieser Endpunktkategorie basiert auf den Endpunkten unerwünschtes Ereignis (UE,) schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE), Therapieabbruch wegen UE und schwerer UE.

Da für den adjustierten indirekten Vergleich von LDX gegenüber der zVT ATX mit dem Brückenkomparator Placebo nur der Endpunkt UE kongruent war, dieser aber nicht patientenrelevant ist, kann eine Bewertung des Zusatznutzens von LDX gegenüber ATX hinsichtlich dieser Zielgröße der Patientenrelevanz nicht erfolgen. Der nicht patientenrelevante Endpunkt UE wird nur ergänzend dargestellt.

Für den adjustierten indirekten Vergleich von LDX gegenüber der zVT MPH mit dem Brückenkomparator Placebo konnten die Endpunkte SUE und Therapieabbruch wegen UE dargestellt werden. Ergänzend wird der nicht patientenrelevante Endpunkt UE dargestellt.

Im adjustierten indirekten Vergleich von LDX gegenüber der zVT ATX mit dem Brückenkomparator Placebo zeigte sich bezogen auf den Anteil der Patienten mit UE ein geringer numerischer Nachteil für LDX (RR = 1,14 [0,78; 1,67]).

Im adjustierten indirekten Vergleich von LDX gegenüber der zVT MPH mit dem Brückenkomparator Placebo nach Bucher et al. zeigte sich bezogen auf den Anteil der Patienten mit SUE ein numerischer Nachteil für LDX (RR = 2,09 [0,07; 61,26]). Bezogen auf den Anteil der Patienten mit Therapieabbruch wegen UE, zeigte sich ein numerischer Vorteil für LDX (RR = 0,72 [0,08; 6,64]). Bezogen auf den Anteil der Patienten mit UE zeigte sich ein geringer numerischer Nachteil von LDX gegenüber MPH (RR = 1,10 [0,85; 1,42]).

In den Studien NRP104.303 und SPD489-403 traten UE statistisch signifikant häufiger im LDX-Arm auf als im Placebo-Arm (Studie NRP104.303: RR = 1,36 [1,091; 1,688]; Studie SPD489-403: RR = 1,34 [1,075; 1,659]). In Studie SPD489-316 traten ebenfalls UE häufiger im LDX-Arm auf als im Placebo-Arm, der Unterschied war aber nicht statistisch signifikant (RR = 0,51 [0,279; 0,925]).

In der Studie NRP104.303 ergab sich bezüglich der SUE keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem LDX- und dem Placebo-Arm. In den Studien SPD489-316 und SPD489-403 traten in beiden Armen keine SUE auf.

In den Studien NRP104.303, SPD489-316 und SPD489-403 ergaben sich bezüglich der schweren UE keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (Studie NRP104.303: RR 1,30; 95 %-KI [0,305; 5,540]; Studie SPD489-316: RD -0,02; 95 %-KI [-0,046; 0,015]; Studie SPD489-403: RR 1,01; 95 %-KI [0,211; 4,867]).

Die sehr häufig auftretenden UE (in ≥ 10 % der Patienten) in den LDX-Armen der Studien NRP104.303 und SPD489-403 sind Zerfahrenheit, Reizbarkeit, Gewichtsabnahme, verminderter Appetit, Schlafstörungen, Mundtrockenheit und Kopfschmerzen. All diese Nebenwirkungen sind auch als sehr häufig (≥ 1/10) oder häufig (≥ 1/100 bis < 1/10) auftretend

in der Fachinformation zu LDX genannt (Shire 2019c). Im Behandlungsalltag sind diese Nebenwirkungen aber als gut behandelbar und vorhersehbar und das Verträglichkeitsprofil von LDX somit als weitestgehend akzeptabel einzuschätzen.

Insgesamt gab es sehr wenige Studienabbrüche auf Basis von UE. Maximal 6,3 % der Patienten in den LDX-Armen brachen die Therapie wegen UE ab.

Auch in der Verlängerungsstudie NRP104.304 war das Nebenwirkungsprofil konsistent zu den Nebenwirkungsprofilen der Studien NRP104.303, SPD489-316 und SPD489-403. Somit konnte das positive Nebenwirkungsprofil auch für die Langzeitanwendung von LDX bestätigt werden.

Zusammenfassung zur Verringerung von Nebenwirkungen

Insgesamt ist das Nebenwirkungsprofil von LDX als günstig anzusehen. Es ergibt sich weder eine bessere noch eine schlechtere Verträglichkeit gegenüber der zVT ATX oder der zVT MPH.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Zusammenfassung zur Verbesserung des Gesundheitszustandes

In der Gesamtschau zeigte LDX bezogen auf die Verbesserung des Gesundheitszustandes im adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher et al. mit dem Brückenkomparator Placebo sowohl gegenüber der zVT ATX als auch gegenüber der zVT MPH einen numerischen Vorteil. Das Nicht-Erreichen der Signifikanzschwelle ist vermutlich auch auf die geringe statistische Power zurückzuführen. Die Placebo-kontrollierten Studien konnten diese Ergebnisse bestätigen und zeigten eine statistisch signifikante Überlegenheit von LDX gegenüber der Kontrollgruppe für einen Großteil der Endpunkte zur Verbesserung des Gesundheitszustandes.

Die Ergebnisse der adjustierten indirekten Vergleiche nach Bucher et al. sind konsistent zu einer von Cortese et al. publizierten Netzwerk-Metaanalyse. Hier wurden die Ergebnisse von 51 Studien zur Behandlung von Erwachsenen mit ADHS zusammengeführt. Es konnte gezeigt werden, dass bezogen auf die Reduktion ADHS-spezifischer Symptome Amfetamine sowohl gegenüber ATX (SMD: -0,34 [-0,58; -0,10]) als auch gegenüber MPH (SMD: -0,29 [-0,54; -0,05]) statistisch signifikant überlegen sind (Cortese 2018).

Auch in der Verlängerungsstudie NRP104.304 war das Wirksamkeitsprofil konsistent zu den Wirksamkeitsprofilen der Studien NRP104.303, SPD489-316 und SPD489-403. Somit konnte die hohe Wirksamkeit auch für die Langzeitanwendung von LDX bestätigt werden.

Des Weiteren konnte in einer Placebo-kontrollierten Studie mit Entzugs-Design gezeigt werden, dass bei Erwachsenen mit ADHS der Entzug von LDX zu einem Wiederauftreten der ADHS-spezifischen Symptome führte (Brams 2012). So zeigten zu Studienende nur 8,9 % der Patienten, die LDX kontinuierlich weiternahmen im Vergleich zu 75 % der Patienten, denen LDX entzogen wurde, ein Wiederauftreten der ADHS-spezifischen Symptomatik. Das

Wiederauftreten war definiert als eine ≥ 50 % Zunahme des ADHD-RS Gesamtscores und eine Zunahme um ≥ 2 Punkte auf der CGI-S Skala.

Zusammenfassung zur Verbesserung der Lebensqualität

Eine Bewertung des Zusatznutzens von LDX hinsichtlich dieser Zielgröße der Patientenrelevanz kann aufgrund fehlender Daten nicht erfolgen.

Allerdings zeigen die Ergebnisse des AIM-A im Vergleich von LDX gegenüber Placebo eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität der Betroffenen in allen relevanten Lebensbereichen und demonstrieren die hohe Wirksamkeit und den medizinischen Nutzen von LDX.

Zusammenfassung zur Verringerung von Nebenwirkungen

In der Zusammenschau ist weder ein Zusatznutzen von LDX im Vergleich zur zVT ATX sowie im Vergleich zur zVT MPH hinsichtlich einer Verringerung der Nebenwirkungen belegbar, noch ergibt sich eine geringere Verträglichkeit für LDX gegenüber der zVT ATX sowie der zVT MPH. Auch das langfristige Sicherheitsprofil von LDX zeigt die generell gute Verträglichkeit von LDX.

Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse zeigte sich somit gemäß § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen auf Basis der Verbesserung des Gesundheitszustandes. Dieser Zusatznutzen wird durch das ausgeglichene Nebenwirkungsprofil von LDX gegenüber ATX und MPH nicht geschmälert.

Auf Grundlage dieser Einschätzung ergibt sich für LDX gegenüber der zVT ATX und MPH in der Behandlung von Erwachsenen mit ADHS ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.**

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

Lisdexamfetamindimesilat (LDX) (Elvanse Adult®) ist in Deutschland seit dem 26.02.2019 im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Erwachsenen indiziert (Shire 2019c).

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat für die Indikation ADHS bei Erwachsenen zwei Teilpopulationen mit den jeweilig zweckmäßigen Vergleichstherapien (zVT) benannt:

a) Erwachsene mit seit der Kindheit bestehenden Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) mit mindestens moderatem Schweregrad (mindestens moderate Funktionsbeeinträchtigung in zwei oder mehr Situationen und mehrere Aspekte des Lebens beeinflussend), die bereits eine Arzneimitteltherapie erhalten haben (Teilpopulation A):

   Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Atomoxetin und Methylphenidat, bei der auch die mögliche Fortführung oder Wiederaufnahme mit einem bereits eingesetzten Arzneimittel zu prüfen und darzustellen ist, im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie.

b) Erwachsene mit seit der Kindheit bestehenden Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) mit mindestens moderatem Schweregrad (mindestens

moderate Funktionsbeeinträchtigung in zwei oder mehr Situationen und mehrere Aspekte des Lebens betreffend), die bisher nicht medikamentös behandelt wurden (Teilpopulation B):

ATX oder MPH, im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie.

Ziel des vorliegenden Dossiers ist es, das Ausmaß des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von LDX in der Behandlung von Erwachsenen mit ADHS auf Grundlage der besten vorhandenen Evidenz hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit und Verträglichkeit darzustellen.

Patientenpopulation

LDX ist laut Fachinformation im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von ADHS bei Erwachsenen indiziert. Die Symptome einer bereits seit der Kindheit bestehenden ADHS müssen retrospektiv bestätigt werden. Des Weiteren muss eine ADHS von mindestens moderat ausgeprägter Schwere vorliegen, die sich in einer mindestens moderaten Funktionsbeeinträchtigung in zwei oder mehr Situationen äußert und mehrere Aspekte des Lebens der betroffenen Person beeinflusst (Shire 2019c). Die Darstellung des Nutzens von LDX vs. Placebo basiert auf den Studien NRP104.303, SPD489-316 und SPD489-403. Die Darstellung des Zusatznutzens von LDX erfolgt im Rahmen eines adjustierten indirekten Vergleichs von LDX gegenüber der zVT Atomoxetin (ATX) (Studie SPD489-403) und im Rahmen eines adjustierten indirekten Vergleichs von LDX gegenüber der zVT Methylphenidat (MPH) (Studie NRP104.303). Die Darstellung der Langzeitsicherheit und Langzeitwirksamkeit basiert auf der Studie NRP104.304.

Die in die Studien NRP104.303, SPD489-316, SPD489-403 und NRP104.304 eingeschlossene Patientenpopulation umfasste Erwachsene mit diagnostizierter ADHS, welche bezüglich aller Kriterien (Behandlung im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie, bereits seit der Kindheit bestehende Erkrankung und mindestens moderate Schwere der Erkrankung) der in der Zulassung definierten Population entsprachen.

Intervention

Die für die Nutzen- und Zusatznutzenbewertung relevante Therapie ist LDX. Hierbei handelt es sich um eine pharmakologisch inaktive Vorstufe (Prodrug) von Dexamfetamin, ein nicht zu den Katecholaminen gehörendes sympathomimetisches Amin mit Zentralnervensystem (ZNS)-stimulierender Aktivität (Shire 2019c). LDX wird dabei in der zulassungskonformen Dosierung betrachtet (Shire 2019c). Der Wirkmechanismus von LDX ist in Modul 2 dieses Nutzendossiers ausführlich dargestellt.

Vergleichstherapie

Die Darstellung des Nutzens von LDX basiert auf den Studien NRP104.303, SPD489-316, und SPD489-403 und erfolgt anhand des Vergleichs von LDX vs. Placebo.

Der Bewertung des Zusatznutzens von LDX für die Behandlung von Erwachsenen mit ADHS, erfolgt gegenüber der vom G-BA bestimmten zVT ATX und/oder MPH (siehe Modul 3.1).

Der Nachweis des Zusatznutzens von LDX erfolgt im Rahmen eines adjustierten indirekten Vergleichs von LDX gegenüber ATX und eines adjustierten indirekten Vergleichs von LDX gegenüber MPH.

Patientenrelevante Endpunkte

Nutzen und Zusatznutzen werden hinsichtlich patientenrelevanter therapeutischer Endpunkte (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verbesserung der Lebensqualität oder Verringerung von Nebenwirkungen) untersucht.

Studientypen

Nutzen und Zusatznutzen von LDX werden anhand von Endpunkten aus klinischen, methodisch hochwertigen randomisierten kontrollierten Studien (Randomized Controlled Trials, RCTs) dargestellt.

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.

Es wurden Ein- und Ausschlusskriterien definiert, um Studien zu identifizieren, die für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von LDX relevant sind. Hierbei wurden folgende Aspekte berücksichtigt:

- Population
- Intervention
- Vergleichstherapie

- Endpunkte
- Studientyp
- Dokumententyp
- Studiendesign

Eine Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien findet sich in Tabelle 4-D und Tabelle 4-E.

Population

Die Studienpopulation umfasst erwachsene Patienten mit diagnostizierter ADHS, die im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie behandelt werden. Die Symptome einer bereits seit der Kindheit bestehenden ADHS müssen retrospektiv bestätigt werden. Des Weiteren muss eine ADHS von mindestens moderat ausgeprägter Schwere vorliegen, die sich in einer mindestens moderaten Funktionsbeeinträchtigung in zwei oder mehr Situationen äußert und mehrere Aspekte des Lebens der betroffenen Person beeinflusst.

Intervention

Die zu prüfende Intervention ist LDX. Die Bewertung von LDX erfolgt gemäß Fachinformation für die Dosierungen 30 mg, 50 mg oder 70 mg pro Tag (Shire 2019c). Die Einstellung auf die Dosen 50 mg und 70 mg erfolgte gemäß Fachinformation mittels sorgfältiger Dosistitration (Erhöhung und Absenkung um 20 mg in ungefähr wöchentlichen Abständen).

Vergleichstherapie

Die Darstellung des Nutzens erfolgt anhand des Vergleichs von LDX vs. Placebo.

Relevante Vergleichstherapien für den Nachweis des Zusatznutzens ist die vom G-BA benannte zVT ATX und / oder MPH, jeweils in zulassungskonformer Dosierung.

Für einen möglichen adjustierten indirekten Vergleich kommen auch Studien in Betracht, die ATX oder MPH gegenüber dem Brückenkomparator Placebo vergleichen.

Endpunkte

Zur Darstellung des medizinischen Nutzens werden folgende patientenrelevante Endpunkte der Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit und Verträglichkeit herangezogen (vgl. Abschnitt 4.2.5.2). Die Auswahl der Endpunkte erfolgt auf Basis der Verfügbarkeit in den Studien NRP104.303, SPD489-316 und SPD489-403.

Morbidität

- Responder Rate ADHD-RS für Erwachsene (Reduktion des Scores um ≥ 30 %)
- Responder Rate CGI-I (Erreichen eines CGI-I Scores der Kategorien 1 oder 2)
- Responder Rate Patienten-berichteter BRIEF-A (Erreichen eines Scores < 65)
- Responder Rate PERMP (Zunahme des Scores um ≥ 0,5 SD)

- Responder Rate CAARS-O:S (Reduktion des Scores um ≥ 0,5 SD)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Responder Rate PSQI (Reduktion des Scores um ≥ 3 Punkte)
- Responder Rate AIM-A (Reduktion des Scores um ≥ 0,5 SD)
- Responder Rate MIC (Reduktion des Scores um ≥ 0,5 SD)

Sicherheit und Verträglichkeit

- Mortalität
- Unerwünschtes Ereignis (UE)
- Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE)
- Therapieabbruch wegen UE
- Schweres UE

Zum Nachweis des medizinischen Zusatznutzens werden für den adjustierten indirekten Vergleich LDX vs. MPH folgende vergleichbare und patientenrelevante Endpunkte herangezogen. Die Auswahl der Endpunkte basiert auf der Verfügbarkeit in Studie NRP104.303 und Studie NCT01259492, sowie Studie SPD489-403 und Studie NCT00510276.

Morbidität

- Responder Rate ADHD-RS für Erwachsene (Reduktion des Scores um ≥ 30 %)
- Responder Rate CGI-I (Erreichen eines CGI-I Scores der Kategorien 1 oder 2)

Sicherheit und Verträglichkeit

- Unerwünschtes Ereignis (UE)
- Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE)
- UE, die zum Therapieabbruch führten

Zum Nachweis des medizinischen Zusatznutzens werden für den adjustierten indirekten Vergleich LDX vs. ATX folgende vergleichbare und patientenrelevante Endpunkte herangezogen:

Morbidität

- Veränderung zur Baseline im CGI-S Score
- Veränderung zur Baseline im BRIEF-A GEC T-Score

Sicherheit und Verträglichkeit

- Unerwünschtes Ereignis (UE)

Studientypen

Es werden nur methodisch hochwertige, randomisierte, kontrollierte klinische Studien und deren Erweiterungsstudien berücksichtigt, da diese mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind (IQWiG 2017).

Studiendauer

Bezüglich der Studiendauer wurden keine Einschränkungen vorgenommen.

Zusammenfassende Übersicht

Übersichten der Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von Studien für die Nutzenbewertung sind in Tabelle 4-D und Tabelle 4-E dargestellt.

Tabelle 4-D: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für einen direkten oder indirekten Vergleich

Kriterium	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Population	E1	• Erwachsene Patienten mit ADHS (Behandlung im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie; retrospektive Bestätigung bereits seit der Kindheit vorliegender Symptome der ADHS; ADHS von mindestens moderat ausgeprägter Schwere, die sich in einer mindestens moderaten Funktionsbeeinträchtigung in zwei oder mehr Situationen äußert und mehrere Aspekte des Lebens beeinflusst)	A1	• Patienten < 18 Jahre • Patienten, die nicht E1 entsprechen
Intervention	E2	• Lisdexamfetamindimesilat (LDX) in den Dosierungen 30 mg, 50 mg oder 70 mg pro Tag	A2	• LDX in nicht zulassungskonformer Gabe • Entzug von LDX
Vergleichs-therapie	E3	• Studien für einen direkten Vergleich: Atomoxetin oder Methylphenidat in zugelassener Tagesdosis • Studien für einen indirekten Vergleich: Placebo	A3	• Atomoxetin oder Methylphenidat in nicht zugelassener Tagesdosis
Patienten-relevante Endpunkte	E4	• Patientenrelevante Endpunkte wie Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebens-qualität und Verträglichkeit	A4	• Andere Endpunkte als in E4
Studientypen	E5	• RCT • Studie zur Langzeitsicherheit	A5	• Alle anderen Studientypen
Studiendauer	E6	• Keine Einschränkung bezüglich der Studiendauer	A6	• Keine Einschränkung bezüglich der Studiendauer
Sprache	E7	• Englisch oder Deutsch	A7	• Andere als Englisch oder Deutsch

Kriterium	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Publikationstyp	E8	• RCT mit vorliegenden Studienergebnissen in Form eines Studienberichts oder einer Publikation • Erweiterungstudie zur Langzeitsicherheit und/oder -Wirksamkeit mit vorliegenden Studienergebnissen in Form eines Studienberichts oder einer Publikation	A8	• Studien, für die weder eine Volltextpublikation noch ein Studienbericht oder ein ausführlicher Ergebnisbericht in einem Studienregister verfügbar sind oder für die noch keine Ergebnisse vorliegen, sowie Sekundärpublikation ohne neue Daten, Review, Comment, Konferenzabstract, Survey, Note, Editorial, Letter, Erratum, News
Studienstatus	E9	• Studien, für die Ergebnisse vorliegen	E9	• Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse vorliegen
ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)				

Tabelle 4-E: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach Studien für einen indirekten Vergleich zwischen LDX und ATX bzw. MPH über den Brückenkomparator Placebo

Kriterium	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Population	E1	• Erwachsene Patienten mit ADHS (Behandlung im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie; retrospektive Bestätigung bereits seit der Kindheit vorliegender Symptome der ADHS; ADHS von mindestens moderat ausgeprägter Schwere, die sich in einer mindestens moderaten Funktionsbeeinträchtigung in zwei oder mehr Situationen äußert und mehrere Aspekte des Lebens beeinflusst)	A1	• Patienten < 18 Jahre • Patienten, die nicht E1 entsprechen
Intervention	E2	• ATX oder MPH in zugelassener Tagesdosis als Zwangsdosis (Randomisierung zu fester Dosierung) oder als Optimaldosis (Titration auf optimale Dosierung)	A2	• ATX oder MPH in nicht zugelassener Tagesdosis • Dosierung von ATX oder MPH nach Körpergewicht • Alleinige Untersuchung von niedrigen Dosierungen • Entzug von ATX oder MPH
Vergleichstherapie	E3	• Placebo	A3	• Andere als Placebo

Kriterium	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Patientenrelevante Endpunkte	E4	• Patientenrelevante Endpunkte wie Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit	A4	• Andere Endpunkte als in E4
Studientypen	E5	• RCT	A5	• Alle anderen Studientypen
Studiendauer	E6	• Keine Einschränkung bezüglich der Studiendauer	A6	• Keine Einschränkung bezüglich der Studiendauer
Sprache	E7	• Englisch oder Deutsch	A7	• Andere als Englisch oder Deutsch
Publikationstyp	E8	• RCT mit vorliegenden Studienergebnissen in Form eines Studienberichts oder einer Publikation	A8	• Studien, für die weder eine Volltextpublikation noch ein Studienbericht oder ein ausführlicher Ergebnisbericht in einem Studienregister verfügbar sind oder für die noch keine Ergebnisse vorliegen, sowie Sekundär-publikation ohne neue Daten, Review, Comment, Konferenzabstract, Survey, Note, Editorial, Letter, Erratum, News
Studienstatus	E9	• Studien, für die Ergebnisse vorliegen	E9	• Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse vorliegen
Studiendesign	E10	• Studien ohne Cross-over • Cross-over Studien mit Datenanalyse von Baseline bis zum Cross-over	A10	• Cross-over Studie mit Datenanalyse über den Cross hinweg
ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen; ATX: Atomoxetin; LDX: Lisdexamfetamin-dimesilat; MPH: Methylphenidat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)				

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 wurde am 04.02.2019 über die Plattform Ovid in folgenden Datenbanken durchgeführt:

- MEDLINE
- EMBASE
- Cochrane Central Register of Controlled Trials
- Cochrane Database of Systematic Reviews

Es wurde eine gemeinsame Suche für die Nutzen- und die Zusatznutzenbewertung von LDX durchgeführt.

Des Weiteren wurde für einen möglichen adjustierten indirekten Vergleich eine Suche für die zVT ATX und den Brückenkomparator Placebo sowie für die zVT MPH und den Brückenkomparator Placebo durchgeführt.

Die Suchstrategie setzte sich aus einer Kombination von Suchwortblöcken zur Indikation, Intervention und zum Studientyp zusammen und wurde für die jeweilige Datenbank adaptiert. Zeitliche Einschränkungen wurden nicht vorgenommen. Berücksichtigt wurden Publikationen in deutscher und englischer Sprache.

Für die Eingrenzung auf den Studientyp 'Randomisierte kontrollierte Studien' wurde für EMBASE und MEDLINE der validierte Filter nach Wong verwendet (Wong 2006).

Detaillierte Angaben zu den Suchstrategien, dem Rechercheverlauf und den verwendeten Suchbegriffen finden sich in Anhang 4-A. Ergebnisse zu den Recherchen finden sich in Abschnitt 4.3.1.1.2 und Anhang 4-C.

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 nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel LDX für einen direkten oder einen möglichen adjustierten indirekten Vergleich mit der zVT ATX und / oder MPH, sowie die Suche nach Studien für einen möglichen adjustierten indirekten Vergleich mit der zVT ATX und / oder MPH und dem Brückenkomparator Placebo erfolgte vom 11.02.2019 bis zum 13.02.2019 in folgenden öffentlich zugänglichen 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)
- International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: http://apps.who.int/trialsearch/)

Die Suche wurde an das jeweilige Studienregister angepasst. Für die Suche wurden Schlagwörter bezogen auf das zu bewertende Arzneimittel LDX bzw. die zVT ATX und / oder MPH sowie die Indikation ADHS verwendet. Eine detaillierte Beschreibung der Studienregisterrecherche findet sich in Anhang 4-B. Die Ergebnisse der Studienregisterrecherche finden sich in Abschnitt 4.3.1.1.3.

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 Selektion der Publikationen und Studien aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche und der Suche in Studienregistern erfolgte anhand der im Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien. Die Prüfung der erhaltenen Treffer aus der bibliografischen Recherche auf ihre Relevanz erfolgte in einem ersten Schritt auf Basis des Titels und des Abstracts, anschließend wurde bei als potenziell relevant erachteten Publikationen der Volltext gesichtet. Die aus den Studienregisterrecherchen identifizierten Studien wurden anhand der Informationen aus den Studienregistern hinsichtlich ihrer Relevanz beurteilt. Die Bewertung über den Ein- oder Ausschluss wurde von zwei Gutachtern unabhängig voneinander vorgenommen. Bei voneinander abweichenden Einschätzungen beider Gutachter wurde durch Diskussion eine einheitliche Bewertung erzielt.

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 0):

<u>A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene</u>

– 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

<u>B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene</u>

– 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 Bewertung erfolgte auf Studienebene und separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt auf Basis des klinischen Studienberichts. Die Extraktion und Dokumentation wurden unter Verwendung von Anhang 4-F und mittels der folgenden endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Aspekte durchgeführt:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene (A)
  - Erzeugung der Randomisierungssequenz
  - Verdeckung der Gruppenzuteilung
  - Verblindung der Patienten sowie der Behandler
  - Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
  - Sonstige Verzerrungsaspekte
- Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene (B)
  - Verblindung der Endpunkterheber
  - Umsetzung des Intention-to-treat (ITT)-Prinzips
  - Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
  - Sonstige Verzerrungsaspekte

Die Beurteilung des Verzerrungspotenzials, das aus der Selektion der Studienpopulation resultiert, wurde anhand der Randomisierung der Patienten vorgenommen. Dabei mussten die Erzeugung der Randomisierungssequenz und die daraus resultierende Verteilung der Patienten adäquat durchgeführt und dokumentiert worden sein. Ebenfalls musste die Randomisierungssequenz den Behandlern verborgen geblieben sein. Um eine Verzerrung der Studienergebnisse durch den Patienten oder den Behandler zu vermeiden, sollten beide in adäquater Weise verblindet worden sein. Bei offen durchgeführten Studien ist die mögliche Auswirkung auf das Verzerrungspotenzial zu diskutieren. Des Weiteren wurde kritisch überprüft, ob die gültigen Kriterien für das Studiendesign eingehalten wurden.

Um eine Verzerrung auf Ebene der Studienendpunkte ausschließen zu können, mussten alle festgelegten Zielgrößen vollständig berichtet werden. Dabei wurde die ITT-Population als die Studienpopulation mit dem geringsten Verzerrungspotenzial betrachtet. Die Einhaltung des ITT-Prinzips wurde im Einklang mit den Vorgaben des vorliegenden Dokuments u.a. dann als adäquat umgesetzt bewertet, wenn der Nichtberücksichtigungsanteil (von z. B. Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten) in der Auswertung < 5 % betrug.

Eine zusammenfassende Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene erfolgte in den Kategorien der Ergebnissicherheit „hoch“ und „niedrig“. Ein niedriges Verzerrungspotenzial lag dann vor, wenn davon ausgegangen werden konnte, dass die Ergebnisse nicht relevant verzerrt waren. Eine relevante Verzerrung war dann anzunehmen, wenn sich die Ergebnisse insgesamt oder die Ergebnisse auf Endpunktebene grundlegend veränderten.

Wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene (A) mit „hoch“ bewertet, erfolgte die Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene (B) ebenfalls als „hoch“. Ein hohes Verzerrungspotenzial führte nicht zum Ausschluss der Daten.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[1]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer

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

Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[2] bzw. STROBE-Statements[3] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die Darstellung der eingeschlossenen RCTs NRP104-303, SPD489-316, und SPD489-403 erfolgte gemäß den Anforderungen des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements (Items 2b bis 14 einschließlich des CONSORT-Flow-Charts) für jede Studie separat. Die Darstellung der eingeschlossenen einarmigen Studie NRP104-304 erfolgte gemäß der Anforderung des Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs (TREND)-Statements (Items 1 bis 22 einschließlich des TREND-Flow-Charts). Die CONSORT- sowie TREND-Checklisten sind in Anhang 4-E aufgeführt.

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.

[2] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.
[3] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Patientencharakteristika

In der nachfolgenden Tabelle sind die demografischen und Patientencharakteristika zu Baseline der Studien NRP104-303, NRP104-304, SPD489-316 und SPD489-403 dargestellt.

Tabelle 4-F: Demografische und Patientencharakteristika zu Baseline der Studien NRP104.303, NRP104-304, SPD489-316 und SPD489-403

Patientencharakteristikum	Darstellung (Maß)	Ausprägung
Studie NRP104.303		
Geschlecht	Kategorial	• Männlich • Weiblich
Ethnizität	Kategorial	• Kaukasisch • Afroamerikanisch • Hispanisch • Asiatisch • Indianisch • Andere
Alter in Jahren	Kontinuierlich	
Altersgruppe in Jahren	Kategorial	• 18 - 29 • 30 - 39 • 40 - 49 • 50+
Körpergröße in cm	Kontinuierlich	
Körpergewicht in kg	Kontinuierlich	
ADHD-RS Gesamtscore zu Baseline	Kontinuierlich	
CGI-S Skala	Kategorial	• Nicht beurteilbar (Not assessed) • Überhaupt nicht krank, sondern normal (Normal, not at all ill) • Grenzfall psychiatrischer Erkrankung (Borderline mentally ill) • Nur leicht krank (Mildly ill) • Mäßig krank (Moderately ill) • Deutlich krank (Markedly ill) • Schwer krank (Severely ill) • Extrem schwer krank (Among the most extremely ill)
Studie NRP104-304		
Geschlecht	Kategorial	• Männlich • Weiblich

Patientencharakteristikum	**Darstellung (Maß)**	**Ausprägung**
Ethnizität / Ethnie	Kategorial	• Kaukasisch • Afroamerikanisch • Hispanisch • Asiatisch • Indianisch • Andere
Alter in Jahren	Kontinuierlich	
Altersgruppe in Jahren	Kategorial	• 18 - 29 • 30 - 39 • 40 - 49 • 50+
Körpergröße in cm	Kontinuierlich	
Körpergewicht in kg	Kontinuierlich	
Zeitlicher Abstand zwischen Studie NRP104.303 und NRP104.304	Kategorial	• ≤ 7 Tage • > 7 Tage
Studie SPD489-316		
Alter in Jahren	Kontinuierlich	
Altersgruppe in Jahren	Kategorial	• 18 - 40 • 41 - 55
Geschlecht	Kategorial	• Männlich • Weiblich
Ethnizität	Kategorial	• Hispanisch oder lateinamerikanisch • Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch
Ethnie	Kategorial	• Weiß • Schwarz oder afroamerikanisch • Hawaiianisch oder andere Pazifikinsulaner • Asiatisch • Indianische oder aus Alaska stammende Bevölkerungsgruppen • Andere
Körpergewicht in kg	Kontinuierlich	
BMI in kg/m²	Kontinuierlich	
ADHD-RS Gesamtscore	Kontinuierlich	
ADHS-Subtyp	Kategorial	• Unaufmerksam • Hyperaktiv / Impulsiv • Kombiniert
Alter in Jahren zu Krankheitsbeginn	Kontinuierlich	

Patientencharakteristikum	**Darstellung (Maß)**	**Ausprägung**
Zuvor erfolgte Stimulanziengabe	Kategorial	• Nein • Ja
Zuvor eingenommene ADHS-Arzneimittel	Kategorial	• Jegliche ADHS Arzneimittel • Obetrol • Methylphenidat Hydrochlorid • Atomoxetin Hydrochlorid • Prüfpräparat • Bupropion Hydrochlorid • Dexamfetamin Sulfat • Dexmethylphenidat Hydrochlorid • Zentral wirkende Sympathomimetika • Modafinil • Pemolin Magnesium • Alle anderen therapeutischen Produkte • Amantadin • Clonidin • Dexamfetamin • Pseudoephrin Hydrochlorid • Venlafaxin Hydrochlorid
CGI-S Skala	Kategorial	• Nicht beurteilbar (Not assessed) • Überhaupt nicht krank, sondern normal (Normal, not at all ill) • Grenzfall psychiatrischer Erkrankung (Borderline mentally ill) • Nur leicht krank (Mildly ill) • Mäßig krank (Moderately ill) • Deutlich krank (Markedly ill) • Schwer krank (Severely ill) • Extrem schwer krank (Among the most extremely ill)
Studie SPD489-403		
Alter in Jahren	Kontinuierlich	
Geschlecht	Kategorial	• Männlich • Weiblich
Ethnizität	Kategorial	• Hispanisch oder lateinamerikanisch • Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch

Ethnie	Kategorial	• Weiß
		• Nicht weiß
		  ○ Schwarz oder afroamerikanisch
		  ○ Hawaiianisch oder andere Pazifikinsulaner
		  ○ Asiatisch

Patientencharakteristikum	Darstellung (Maß)	Ausprägung
		○ Indianische oder aus Alaska stammende Bevölkerungsgruppen ○ Andere
Körpergewicht in kg	Kontinuierlich	
BMI in kg/m²	Kontinuierlich	
BRIEF-A T-Score • BRI • MI • GEC	Kontinuierlich	
ADHD-RS • Gesamtscore • Subskala Hyperaktivität / Impulsivität • Subskala Unaufmerksamkeit	Kontinuierlich	
CGI-S Skala	Kategorial	• Nicht beurteilbar (Not assessed) • Überhaupt nicht krank, sondern normal (Normal, not at all ill) • Grenzfall psychiatrischer Erkrankung (Borderline mentally ill) • Nur leicht krank (Mildly ill) • Mäßig krank (Moderately ill) • Deutlich krank (Markedly ill) • Schwer krank (Severely ill) • Extrem schwer krank (Among the most extremely ill)
ADHS-Subtyp	Kategorial	• Unaufmerksam • Hyperaktiv/Impulsiv • Kombiniert
Alter in Jahren zu Krankheitsbeginn	Kontinuierlich	
Dauer der Erkrankung in Jahren	Kontinuierlich	
Zuvor eingenommene ADHS-Arzneimittel	Kategorial	• Jegliches ADHS Arzneimittel • Atomoxetin Hydrochlorid • Zentral wirkende Sympathomimetika • Methylphenidat • Methylphenidat Hydrochlorid • Obetrol
ADHD-RS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen Rating Scale; ADHS: Aufmerksamkeits-defizit-Hyperaktivitäts-Störungen; BMI: Body Mass Index; BRI: Behavorial Regulation Index; BRIEF-A: Behavior Rating Inventory of Executive Function – Adult Version; cm: Zentimeter; CGI-S: Clinical Global Impression - Severity; GEC: Global Executive Composite; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; MI: Metacognition Index		

Patientenrelevante Endpunkte

Gemäß Kapitel 5 § 3 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA ist der Nutzen eines Arzneimittels der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität (G-BA 2019).

Als patientenrelevant soll in diesem Zusammenhang verstanden werden, „wie ein Patient fühlt, seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob er überlebt“ (IQWiG 2017). Dabei werden in erster Linie Endpunkte berücksichtigt, die in diesem Sinne zuverlässig und direkt konkrete Änderungen des Gesundheitszustandes abbilden. Sowohl das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) als auch der G-BA (2. Kapitel §§ 11, 13; 4. Kapitel §§ 6, 7, 24 VerfO) benennen die Bereiche Mortalität, Morbidität (Beschwerden und Komplikationen) und Lebensqualität als patientenrelevant (G-BA 2019). Zu vermeiden ist die Darstellung von Surrogatparametern, d.h. die Veränderungen von Messwerten, die nicht als eine unmittelbare Verbesserung des Gesundheitszustandes des Patienten zu verstehen sind.

Die im Rahmen der Bewertung herangezogenen Endpunkte sind sowohl im Hinblick auf die Definition des IQWiG als auch auf die Kriterien des G-BA geeignet, den Zusatznutzen von LDX nachzuweisen. Zudem stellen diese keine Surrogatendpunkte dar, wie im Weiteren ausgeführt wird.

Alle in diesem Dossier dargestellten Endpunkte bilden, wie unten im Detail beschrieben wird, direkt für den Patienten und sein soziales Umfeld erlebbare und relevante Veränderungen ab.

Im Folgenden werden alle patientenrelevanten Endpunkte nach Zugehörigkeit zu den entsprechenden Aspekten der Patientenrelevanz aufgelistet und beschrieben.

Verbesserung des Gesundheitszustands

Responder Rate ADHD-RS für Erwachsene (Reduktion des Scores um ≥ 30 %)

Operationalisierung

Die ADHD-RS für Erwachsene ist ein 18 Items umfassendes Instrument zur Bewertung des Ausmaßes und der Schwere der ADHS-Symptomatik basierend auf den Kriterien des diagnostischen und statistischen Handbuchs für psychische Störungen (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition – Text Revision, DSM-IV-TR). Die ADHD-RS für Erwachsene wird vom Prüfarzt durchgeführt. Das Instrument besteht aus neun Items zu Hyperaktivität / Impulsivität (Hyperactivity / Impulsivity, HI) und neun Items zu Unaufmerksamkeit (Inattention, IA). Jedes der 18 Items wird auf einer Skala von 0 bis 3 bewertet (0 = kein Symptom; 3 = schwerwiegendes Symptom), wodurch sich ein möglicher Gesamtscore von 0 bis 54 Punkten ergibt (Spencer 1998).

Reduziert sich bei einem Patienten der Score der ADHD-RS um ≥ 30 % im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied als klinisch relevant angesehen (Minimal Clinically Important Change Score, MCID) (Koblan 2015; Spencer 2007; Steele 2006).

Als Responder wurden Patienten definiert, die eine Reduktion des Scores des ADHD-RS für Erwachsene um ≥ 30 % im Vergleich zum Wert zu Baseline aufwiesen (Koblan 2015; Spencer 2007; Steele 2006).

Validierung

Die ADHD-RS für Erwachsene ist ein valides Instrument zur Erfassung des Ausmaßes der relevanten Kernsymptome der ADHS durch den Patienten unter Anleitung eines Arztes.

Die ADHD-RS wurde ursprünglich zur Beurteilung der ADHS-Symptomatik bei Kindern entwickelt und validiert (Conners 1998; DuPaul 1998; Faries 2001). Die ADHD-RS wurde für die Bewertung des Ausmaßes und der Schwere der ADHS-Symptomatik bei Erwachsenen angepasst und es konnte gezeigt werden, dass die ADHD-RS auch für Erwachsene sensitiv für Arzneimitteleffekte ist (Spencer 1998; Spencer 2007; Wilens 1999). Für die spanische Version der ADHD-RS für Erwachsene wurde eine Validierungsstudie durchgeführt (Richarte 2017).

Patientenrelevanz

Der Endpunkt Responder Rate ADHD-RS für Erwachsene (Reduktion des Scores um ≥ 30 %) ist der patientenrelevanten Zielgröße Morbidität zuzuordnen.

ADHS wird durch die Kernsymptome Hyperaktivität / Impulsivität und Aufmerksamkeitsstörung charakterisiert (AWMF 2018). Diese Symptome „treten situationsübergreifend auf und verursachen deutliches Leiden und / oder Einschränkungen der sozialen, schulischen oder beruflichen Funktionsfähigkeit“ der Betroffenen (AWMF 2018) (siehe auch Modul 3.2). Das primäre Therapieziel einer ADHS Behandlung ist eine Verminderung dieser krankheitsspezifischen und für die Betroffenen belastenden Kernsymptomatik. Die ADHD-RS für Erwachsene fragt mit den Subskalen Hyperaktivität / Impulsivität und Aufmerksamkeitsstörung eben jene Kernsymptomatik detailliert ab. Zusätzlich wurde die ADHD-RS über einen validen Schwellenwert für therapeutisches Ansprechen ausgewertet (Koblan 2015; Spencer 2007; Steele 2006). Somit ist eine klinisch signifikante Verbesserung in der ADHD-RS für Erwachsene als patientenrelevant zu betrachten.

Nach Ansicht von Shire ist der Endpunkt Responder Rate ADHD-RS für Erwachsene (Reduktion des Scores um ≥ 30 %) ein validierter und patientenrelevanter Endpunkt.

Responder Rate CGI-I (Erreichen eines CGI-I Scores der Kategorien 1 oder 2)

Operationalisierung

Es werden zwei Clinical Global Impression (CGI) Skalen verwendet:

- Clinical Global Impression – Severity (CGI-S) Skala zur Bestimmung des Schweregrads der individuellen psychischen Erkrankung eines Patienten und seines Gesamtzustands durch einen Arzt auf einer 7-Punkte Skala von 1 (keine Symptome) bis 7 (sehr schwere Symptome)

- Clinical Global Impression – Improvement (CGI-I) Skala zur Bestimmung der Verbesserung des Schweregrads der Erkrankung und des Gesamtzustands des Patienten im zeitlichen Verlauf durch einen Arzt auf einer 7-Punkte Skala von 1 (sehr starke Verbesserung) bis 7 (sehr starke Verschlechterung)

Als Responder wurden Patienten definiert, die einen CGI-I Score von 1 oder 2 erreichten (Adler 2014a).

Validierung

Die CGI Skalen sind bei verschiedenen psychiatrischen Erkrankungen als einfache und robust anwendbare Messinstrumente etabliert (Busner 2007). Innerhalb der letzten 30 Jahre wurde gezeigt, dass die CGI Skalen gut mit anderen im Bereich der Psychiatrie verwendeten Skalen korrelieren (Bandelow 2006; Leucht 2005; Leucht 2006; Spielmans 2006; Zaider 2003).

Für ADHS konnte gezeigt werden, dass die CGI Skalen in Studien mit Erwachsenen ADHS-Patienten sensitiv für Arzneimitteleffekte sind (Spencer 2007).

Die CGI-I Skala wird in der Indikation ADHS auch von verschiedenen Organisationen als relevant betrachtet: Die Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) benennt diese beispielsweise explizit als möglichen primären Endpunkt für klinische Studien in der Indikation ADHS (EMA 2010). Außerdem bezeichnete eine maßgeblich an der Entwicklung der evidenzbasierten ADHS-Leitlinien beteiligte Fachgruppe die CGI-I Skala als klinisch sinnvolles und bedeutendes Messinstrument im Bereich der ADHS (NICE 2018). Diese wissenschaftlich fundierte Anerkennung der CGI-I-Skala als relevanter Endpunkt in der Indikation ADHS zeigt sich zudem in der breiten Verwendung dieser Skala in klinischen Studien in dieser Indikation: Die Verwendung der Skalen CGI-S und CGI-I entsprechen dem Standard bei klinischen Studien zu ADHS (NICE 2018; Shire 2007, 2009, 2011)

Patientenrelevanz

Die CGI Skalen bieten eine zusammenfassende und praxisrelevante Einschätzung durch den behandelnden Arzt, die alle verfügbaren Informationen berücksichtigt: Die medizinische Vorgeschichte des Patienten, psychosoziale Umstände, Symptomatik, Verhalten und die Auswirkung der Symptome auf die Funktionsfähigkeit des Patienten. Dabei werden klinische Eindrücke erfasst, die über Symptomchecklisten hinausgehen, und dabei dennoch einfach und schnell anzuwenden sind.

Da die Symptome der ADHS insbesondere die Lebensqualität und die soziale, akademische und berufliche Funktionsfähigkeit erwachsener Patienten erheblich beeinträchtigen können (siehe Modul 3.2), ist eine Verbesserung der Symptome für die Patienten von hohem Wert und somit höchst relevant.

Auch das IQWiG hat im Rahmen der Nutzenbewertung von Medikamenten zur Behandlung von Depressionen die CGI Skalen herangezogen (IQWiG 2009). Der medizinische Nutzen der selektiven Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) Venlafaxin und Duloxetin bei Patienten mit Depressionen wurde 2009 hinsichtlich patientenrelevanter

Therapieziele bewertet. Wie aus dem Abschlussbericht A05-20A zu dieser Bewertung hervorgeht, wurde die CGI-I Skala in den meisten vom IQWiG eingeschlossenen klinischen Studien als Endpunkt erhoben. Ein CGI-S Score von ≥ 4 diente vielfach als Einschlusskriterium. Das IQWiG bemerkte in diesem Zusammenhang, dass zur Validität und Reliabilität der Skala vielfältige Angaben vorliegen.

Die CGI Skalen stellen somit wissenschaftlich akzeptierte und vom IQWiG herangezogene Messinstrumente zur Beurteilung des klinischen Gesamteindrucks dar und sind als patientenrelevant zu sehen.

Responder Rate Patienten-berichteter BRIEF-A (Erreichen eines Scores < 65)

Operationalisierung

Der BRIEF-A ist ein 75 Items umfassendes Instrument zur Erfassung exekutiver Beeinträchtigungen im Alltagsverhalten bei einem breiten Spektrum von Störungen und über eine Vielzahl an Domänen (Adler 2013b). Hierbei kann das Auftreten bestimmter Verhaltensweisen innerhalb der letzten drei Wochen als „nie“, „manchmal“ oder „oft“ bewertet werden. Der BRIEF-A ist in zwei zusammenfassende Indexskalen mit jeweils vier bzw. fünf klinischen Skalen untergliedert:

Verhaltensregulations-Index (Behavorial Regulation Index, BRI):

- Hemmen
- Umstellen
- Emotionale Kontrolle
- Selbstbeobachtung

Kognitiver Regulations-Index (Metacognition Index, MI):

- Initiative
- Arbeitsgedächtnis
- Planen / Strukturieren
- Überprüfen
- Organisation

Der Gesamtscore aus allen Skalen wird als Global Executive Composite (GEC) Score bezeichnet.

Als Responder wurden Patienten definiert, die einen Patienten-berichteten BRIEF-A Score von < 65 erreichten.

Validierung

Für ADHS konnte gezeigt werden, dass der BRIEF-A Score bei erwachsenen ADHS-Patienten sensitiv für Arzneimitteleffekte ist (Adler 2014a).

Patientenrelevanz

Patienten mit ADHS zeigen im Vergleich zu gesunden Probanden häufiger Schwächen in neuropsychologischen Funktionsbereichen, den sogenannten exekutiven Funktionen (AWMF 2018). Der Begriff exekutive Funktionen beschreibt übergeordnete kognitive Prozesse, die zielgerichtetes Verhalten in neuen und herausfordernden Situationen organisieren und regulieren (Hocking 2015). Es gibt zunehmende Belege dafür, dass eine Störung der exekutiven Funktion ein weiteres Kernsymptom der ADHS darstellt. Manche Wissenschaftler sehen ADHS sogar als eine Erkrankung der fehlregulierten exekutiven Funktion (Adler 2014b; Brown 2008). Erwachsene mit ADHS und Beeinträchtigung der exekutiven Funktionen weisen im Vergleich zu Erwachsenen mit ADHS ohne Beeinträchtigung der exekutiven Funktionen einen signifikant niedrigeren sozioökonomischen Status sowie ein niedrigeres Bildungsniveau und niedrigeren beruflichen Erfolg auf (Biederman 2007a; Biederman 2008; Biederman 2011). Zudem konnte gezeigt werden, dass die Beeinträchtigungen in den exekutiven Funktionen häufig über die Zeit stabil bleiben und somit frühzeitige Interventionsstrategien von großer Bedeutung sind (Biederman 2007b). Mit der Patienten-berichteten Form des BRIEF-A werden die Verhaltensweisen, die den exekutiven Funktionen zugeordnet werden, direkt vom Patienten bewertet. Zusammenfassend ist das Erreichen eines BRIEF-A Scores von < 65 als patientenrelevant anzusehen.

Responder Rate PERMP (Zunahme des Scores um ≥ 0,5 SD)

Operationalisierung

Der Permanent Product Measure of Performance (PERMP) ist ein 10-minütiger an die Fähigkeiten der Testpersonen angepasster Mathematiktest zur objektiven Bewertung der Leistung. Hierbei bildet die Summe der Anzahl der versuchten mathematischen Aufgaben und der Anzahl der korrekt gelösten Aufgaben den PERMP-Gesamtscore.

In der Studie SPD489-316 wurde der PERMP innerhalb eines simulierten Arbeitsumfeld-Settings (Zeitpunkte -0,5 h vor Dosisgabe und 2, 4, 8, 10, 12 und 14 h nach Dosisgabe) durchgeführt und als primärer Endpunkt definiert. Bei dem simulierten Arbeitsumfeld handelt es sich um eine kontrollierte Umgebung mit deren Hilfe Arzneimitteleffekte in Bezug auf die Leistungsfähigkeit Erwachsener während arbeitsalltagstypischer Situationen beobachtet und quantifiziert werden können (Wigal 2010).

Als Responder wurden Patienten definiert, die eine Zunahme des PERMP Scores um 0,5 Standardabweichung (standard deviation, SD) zu den Zeitpunkten 2, 4, 8, 10, 12 und 14 h nach Dosisgabe sowie zum Durchschnitt aller post-Dosis Zeitpunkte im Vergleich zum Wert zu Pre-Dosis (-0,5 h) aufwiesen.

Validierung

Es konnte gezeigt werden, dass der PERMP bei erwachsenen ADHS-Patienten sensitiv für Arzneimitteleffekte ist (Wigal 2018).

Patientenrelevanz

Mittels PERMP wird direkt die Fähigkeit, sich auf eine Aufgabe zu konzentrieren und diese zu erledigen, gemessen (Wigal 2010). Hierbei wird insbesondere gemessen, wie effektiv ein Patient eine selbstständige schriftliche Arbeit initiieren, kontrollieren und vervollständigen kann. Eine verminderte Aufmerksamkeitsspanne, innere Unruhe sowie Ablenkbarkeit gehören zu den Kernsymptomen der ADHS im Erwachsenenalter (siehe Modul 3.2.1). Werden die Kernsymptome der ADHS nicht therapeutisch behandelt, so können diese die Lebensqualität und die soziale, akademische und berufliche Funktionsfähigkeit der Patienten erheblich beeinträchtigen (siehe Modul 3.2.1). Demzufolge ist eine Verbesserung der Kernsymptomatik, abgebildet als Zunahme des PERMP Scores, als direkt patientenrelevant anzusehen.

Responder Rate CAARS-O:S (Reduktion des Scores um ≥ 0,5 SD)

Operationalisierung

Bei der Conner's Adult ADHD Rating Scale – Observer: Short Version (CAARS:OS) handelt es sich um ein 26-Items umfassendes Instrument zur Beschreibung ADHS-bezogener Symptome bei Erwachsenen (Macey 2003). Die Symptome werden von einer Auskunftsperson in ihrer Häufigkeit oder Schwere auf einer 4-Punkte-Skala von 0 (gar nicht) bis 3 (sehr häufig) beurteilt. Die Skala enthält folgende Subskalen:

- ADHD Index
- Hyperaktivität / Unruhe
- Impulsivität / Emotionale Labilität
- Unaufmerksamkeit / Gedächtnisprobleme
- Probleme mit der Selbsteinschätzung

Als Responder wurden Patienten definiert, die eine Reduktion des Scores in den einzelnen Subskalen der CAARS-O:S um 0,5 SD im Vergleich zum Wert zu Baseline aufwiesen.

Validierung

Es liegen Validierungsstudien zu der CAARS:OS in verschiedenen Sprachen vor und es konnte gezeigt werden, dass es sich bei der CAARS:OS um ein zuverlässiges Instrument zur Messung der ADHS-Symptomatik handelt (Amador-Campos 2014; Christiansen 2012; Sadeghi-Bazargani 2014). Zudem konnte gezeigt werden, dass die CAARS:OS bei erwachsenen ADHS-Patienten sensitiv für Arzneimitteleffekte ist (Spencer 2007).

Patientenrelevanz

ADHS wird durch die Kernsymptome Hyperaktivität / Impulsivität und Aufmerksamkeitsstörung charakterisiert (AWMF 2018). Diese Symptome „treten situationsübergreifend auf und verursachen deutliches Leiden und / oder Einschränkungen der sozialen, schulischen oder beruflichen Funktionsfähigkeit" der Betroffenen (siehe auch Modul 3.2). Das primäre Therapieziel einer ADHS-Behandlung ist eine Verminderung dieser krankheitsspezifischen und für die Betroffenen belastenden Kernsymptomatik. Zur Erfassung der Symptome der

ADHS spielt neben der Evaluierung durch Fachärzte und der Selbsteinschätzung durch den Patienten, auch die Einschätzung mindestens einer weiteren Person aus dem sozialen Umfeld eine große Rolle (siehe Modul 3.2). Da mittels CAARS:OS die Ausprägung oder Schwere der Kernsymptomatik der ADHS durch eine Auskunftsperson evaluiert wird, ist diese als patientenrelevant zu betrachten.

Verbesserung der Lebensqualität

Responder Rate PSQI (Reduktion des Scores um ≥ 3 Punkte)

Operationalisierung

Der PSQI ist ein Patienten-berichteter 18 Items umfassender Fragebogen zur Messung der Schlafqualität. Der PSQI frägt folgende Subkomponenten ab:

- Subjektive Schlafqualität
- Schlaflatenz
- Dauer des Schlafes
- Habituelle Schlafeffizienz
- Schlafstörungen
- Einnehmen von Schlaftabletten
- Störungen tagsüber

Jede Subkomponente kann von 0 (sehr gut) bis 3 (sehr schlecht) bewertet werden. Der Maximalscore für den PSQI beträgt 21 Punkte (Buysse 1989).

Als Responder wurden Patienten definiert, die eine Reduktion des PSQI Scores um ≥ 3 Punkte im Vergleich zum Wert zu Baseline aufwiesen (Hughes 2009).

Validierung

Der PSQI wurde mittels systematischem Review und Meta-Analyse in klinischen und nicht-klinischen Patientenpopulationen untersucht und als valide bewertet (Mollayeva 2016).

Patientenrelevanz

Der PSQI misst über die Schlafqualität die Lebensqualität der Patienten und ist somit direkt als patientenrelevant zu betrachten.

Responder Rate AIM-A (Reduktion des Scores um ≥ 0,5 SD)

Operationalisierung

Das Adult ADHD Impact Module (AIM-A) ist ein Patienten-berichteter Fragebogen zur Bewertung der Lebensqualität über verschiedene spezifische Domänen bei Erwachsenen mit ADHS (Landgraf 2007). Die AIM-A besteht aus folgenden Subskalen:

- Leben mit ADHS

- Allgemeinbefinden
- Leistungsfähigkeit in der Arbeit, zuhause und in der Schule
- Beziehungen / Kommunikation
- Einfluss der Symptome auf den Alltag – tägliche Beeinträchtigung
- Einfluss der Symptome auf den Alltag – Ärger / Sorge

Als Responder wurden Patienten definiert, die eine Reduktion des Scores um ≥ 0,5 SD im Vergleich zum Wert zu Baseline aufwiesen. Es konnte gezeigt werden, dass klinisch relevante Änderungen bezüglich gesundheitsbezogener Lebensqualität für chronische Erkrankungen einer individuellen Verbesserung um 0,5 SD entsprechen (Norman 2003).

Validierung

Die AIM-A wurde über eine Korrelationsanalyse zur ADHD-RS für Erwachsene validiert (Landgraf 2007).

Patientenrelevanz

Die ADHS im Erwachsenenalter ist neben einer verminderten Aufmerksamkeitsspanne und einem Planungs- und Organisationsdefizit geprägt von exzessivem Reden, innerer Unruhe, Entspannungsschwierigkeiten, tendenziellem Überarbeiten, Vergesslichkeit sowie Ablenkbarkeit. Die Symptome der ADHS können insbesondere die Lebensqualität und die soziale, akademische und berufliche Funktionsfähigkeit erwachsener Patienten erheblich beeinträchtigen. So sind bei Erwachsenen mit ADHS die Raten für frühe ungeplante Schwangerschaften, Geschlechtskrankheiten, Verkehrsunfälle, Scheidungen, niedrige Bildungsabschlüsse, häufige Arbeitsplatzwechsel und Arbeitslosigkeit deutlich erhöht (siehe Modul 3.2). Das AIM-A fragt den Einfluss der Symptome der ADHS auf die verschiedenen Lebensbereiche gezielt ab. Eine klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität in den verschiedenen Lebensbereichen, gemessen mittel des AIM-A, ist somit direkt als patientenrelevant anzusehen.

Responder Rate MIC (Reduktion des Scores um ≥ 0,5 SD)

Operationalisierung

Bei der Marital Impact Checklist (MIC) handelt es sich um einen Fragebogen zu möglichen problematischen Verhaltensweisen, die Patienten mit ADHS in einer Ehe oder Lebensgemeinschaft zeigen könnten (Robin 2002). Die Bewertung des Verhaltens erfolgt sowohl durch den Patienten als auch durch den Ehe- oder Lebenspartner. Über die MIC wird Folgendes bewertet

- Gesamtzahl der aufgetretenen Items: Wie viele der in der Checkliste enthaltenen möglichen problematischen Verhaltensweisen zeigt der Patient mit ADHS?
- Mean Unloved Rating: Wie stark fühlt sich der Patient bzw. Partner nicht geliebt, nicht wichtig oder ignoriert (5-Punkte Likert Skala, Durchschnitt aller Items, für die die Bewertung „ungeliebt“ angegeben war)?

- Mean Negative Impact Rating: Wie stark beeinflusst das Verhalten die Partnerschaft negativ (5-Punkte Likert Skala, Durchschnitt aller Items für die die Bewertung „negative Beeinflussung“ angegeben war)?

Als Responder wurden Patienten definiert, die eine Reduktion des Scores um ≥ 0,5 SD im Vergleich zum Wert zu Baseline aufwiesen. Es konnte gezeigt werden, dass klinisch relevante Änderungen bezüglich gesundheitsbezogener Lebensqualität für chronische Erkrankungen einer individuellen Verbesserung um 0,5 SD entsprechen (Norman 2003).

Validierung

Validität und Korrelation zur Marital Satisfactory Inventory Global Distress Scale konnte in einer Pilotstudie gezeigt werden (Robin 2002).

Patientenrelevanz

Beeinträchtigungen in den exekutiven Funktionen, der inhibitorischen Kontrolle und der Aufmerksamkeit können intime Beziehungen stark beeinflussen (Robin 2002). Die Symptome der ADHS können dazu führen, dass die Betroffenen nicht fähig sind sich in der Kommunikation mit ihrem Partner verständlich auszudrücken und ihren Verpflichtungen nachzukommen. Des Weiteren neigen ADHS-Patienten häufig zu emotionaler Überreaktion. Derartige Verhaltensweisen führen häufig zu Beziehungsproblemen. Die Rate für Scheidungen ist bei Patienten mit ADHS erhöht (siehe auch Modul 3.2). Die MIC fragt gezielt mögliche problematische Verhaltensweisen und den Einfluss dieser auf die Beziehung ab. Somit ist eine Verbesserung bei ADHS-Patienten in Bezug auf ihre Beziehungsfähigkeit, abgebildet als Reduktion des Scores der MIC, als direkt patientenrelevant anzusehen.

Verlängerung des Überlebens

Die Reduktion der Gesamtmortalität stellt kein Ziel einer ADHS-Therapie dar, wird jedoch im Rahmen der Evaluation der Sicherheit erfasst und wird daher im Dossier dargestellt.

Verringerung von Nebenwirkungen

Sicherheitsendpunkte

Im vorliegenden Dossier werden die Sicherheitsparameter Mortalität, unerwünschtes Ereignis (UE), schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE), Therapieabbruch wegen UE und schweres UE dargestellt.

Die in diesem Dossier dargestellten Sicherheitsparameter zählen zu den Aspekten der Sicherheit und Verträglichkeit und sind somit vom IQWiG anerkannte patientenrelevante Endpunkte (IQWiG 2017).

Die Gesamtrate der UE entspricht einem kombinierten Endpunkt aus verschiedenen einzelnen UE. Dabei werden auch sowohl Ereignisse abgebildet, die nicht patientenrelevant sind (z. B. reine Laborwertveränderungen von milder bis moderater Ausprägung), als auch Ereignisse von

unterschiedlicher Schwere gemeinsam erfasst. Beides limitiert die Aussagekraft des Endpunkts. Darüber hinaus wird das Verträglichkeitsprofil bereits durch die Endpunkte „SUE“ und „Therapieabbruch wegen UE“ - auf die die oben beschriebenen Limitationen nicht oder in deutlich geringerem Maß zutreffen - hinreichend beschrieben. Folglich wird die Gesamtrate an UE nur beschreibend dargestellt und nicht in die Bewertung des medizinischen Nutzens oder Zusatznutzens einbezogen.

Statistische Methoden zur Bewertung der Endpunkte

Das vorliegende Dossier enthält die Ergebnisse zur Analyse der oben beschriebenen Endpunkte aus den Studien NRP104-303, SPD489-316 und SPD489-403. Diese werden durch entsprechende Effektschätzer, korrespondierende 95 %-Konfidenzintervalle (KI) und p-Werte geeigneter zweiseitiger statistischer Tests beschrieben. Hierbei wird für alle durchgeführten Tests ein Signifikanzniveau von 0,05 verwendet. Es wurde keine Adjustierung des Signifikanzniveaus vorgenommen. Demnach gelten Ergebnisse mit einem p-Wert < 0,05 als statistisch signifikant.

Die zur Ableitung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte wurden gemäß dem ITT-Prinzip durchgeführt. Die Analysen zu Sicherheit und Verträglichkeit basierten auf den in den jeweiligen Studien definierten Safety-Populationen. Eine genaue Beschreibung der Analyse Sets findet sich in Abschnitt 4.3.

Für den Vergleich der Behandlungsgruppen bei binären Endpunkten wurden das Odds Ratio (OR), das Relative Risiko (RR) und die Risikodifferenz (RD) mit jeweils zugehörigem 95 %-KI und p-Wert dargestellt. Hierbei sind die Resultate der Effektschätzer hinsichtlich der Effektrichtung je nach Endpunkt unterschiedlich zu interpretieren. Bei den Endpunkten mit der Analyse einer Verbesserung um einen bestimmten Schwellenwert zu Jahr 1 im Vergleich zur Baseline zeigt das RR mit einem Wert > 1 eine Überlegenheit für LDX an. Bei Endpunkten zu Sicherheit und Verträglichkeit lässt sich aus einem Effektschätzer < 1 eine Überlegenheit für Patienten der Interventionsgruppe ableiten. Eine genaue Beschreibung der verwendeten statistischen Methoden findet sich in den entsprechenden Ergebnistabellen in Abschnitt 4.3. Patienten mit fehlenden Werten wurden als Non-Responder imputiert.

Zusätzlich wurde bei allen stetigen Endpunkten für den Vergleich der Behandlungsgruppen die Differenz in den mittleren Veränderungen im Vergleich zur Baseline mit zugehörigem 95 %-KI und p-Wert ausgewertet. Zusätzlich wurde die SMD nach Hedges und Olkin (Hedges 1988) und dem dazugehörigen 95 %-KI beurteilt. Ein Effekt kann als klinisch relevant eingestuft werden, wenn das 95 % KI bei positiven Werten vollständig oberhalb einer Irrelevanzschwelle von 0,2 und bei negativen Werten vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2 liegt. Auch hier findet sich eine genaue Angabe zu den statistischen Metthoden in den entsprechenden Ergebnistabellen in Abschnitt 4.3.

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[4] 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[5] 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[6] 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.

---

[4] *DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986;7(3):177-188.*
[5] *Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.*
[6] *Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.*

Die Machbarkeit einer quantitativen Zusammenfassung der Einzelergebnisse der Studien NRP104-303, SPD-489-316 und SPD-403 mittels Meta-Analyse wurde geprüft. Aufgrund der Heterogenität des Studiendesigns lassen sich die oben genannten Studien nicht meta-analytisch zusammenfassen.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Für das vorliegende Dossier wurden keine Sensitivitätsanalysen 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.

Folgende Subgruppenanalysen wurden für die Studien NRP104.303, SPD489-316 und SPD489-403 für den Vergleich von LDX gegenüber Placebo für alle im Dossier dargestellten Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte durchgeführt:

Tabelle 4-G: Übersicht der durchgeführten Subgruppenanalysen für die Studien NRP104.303, SPD489-316 und SPD489-403 (LDX vs. Placebo)

Kategorie	**Ausprägung**	**A priori geplante Subgruppenanalyse**		
		NRP104.303	**SPD489-316**	**SPD489-403**
Geschlecht	• Männlich • Weiblich	x	x[1]	
Ethnizität	• Kaukasisch • Nicht-kaukasisch	x	x[1]	
Dosis	• 30 mg • 50 mg • 70 mg			
Alter	• 18-39 • 40+	x	x[1]	
Studienzentren	• Zentrenpool 1 • Zentrenpool 2 • Zentrenpool 3 • Zentrenpool 4 • Zentrenpool 5			
Studienzentren	• Zentrenpool 1 • Zentrenpool 2			

Kategorie	Ausprägung	A priori geplante Subgruppenanalyse		
		NRP104.303	SPD489-316	SPD489-403
Studienzentren	• Zentrenpool 1 • Zentrenpool 2 • Zentrenpool 3			
Schwere der Erkrankung nach CGI-S	• Moderat krank (moderately ill) • Deutlich krank (markedly ill) • Schwer krank / extrem schwer krank (severely ill / among the most extremely ill)			
ADHS Vorbehandlung	• Nein • Ja	x		
1: Subgruppenanalysen waren nur für die Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit a priori geplant. ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen; CGI-S: Clinical Global Impression – Severity				

Methodik bei der Durchführung von Subgruppenanalysen

Durch die durchgeführten Subgruppenanalysen wurden mögliche Effektmodifikationen anhand von Interaktionstermen untersucht. Für die Berechnung der Interaktions-p-Werte wurde für die Responder-Analysen ein logistisches Regressionsmodell verwendet. Das Modell schließt Terme für die Behandlung, das Subgruppenmerkmal und deren Interaktion ein. Der Interaktionsterm des Modells wird anhand eines Chi-Quadrat-Tests nach Wald getestet. Für die Analysen der Veränderung zur Baseline wurde ein Generalized linear model (GLM) mit wiederholten Messungen herangezogen. Die Interaktions-p-Werte für alle durchgeführten Subgruppenanalysen sind tabellarisch dargestellt.

Gemäß den Allgemeinen Methoden des IQWiG wurde ein Interaktions-p-Wert von < 0,05 als Beleg für eine Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal interpretiert (IQWiG 2017). Bei Vorliegen eines Beleges für eine Interaktion werden die Ergebnisse der einzelnen Subgruppen im nächsten Schritt ausführlich präsentiert. Zusätzlich werden zu allen patientenrelevanten Endpunkten die Subgruppenanalysen für das Subgruppenmerkmal „ADHS-Vorbehandlung“ dargestellt.

Bewertung der Ergebnisse von Subgruppenanalysen

Bei der Interpretation der Ergebnisse muss berücksichtigt werden, dass Subgruppenanalysen auf Ebene der einzelnen Gruppen oft keine signifikanten Ergebnisse liefern, da durch die geringe Fallzahl die statistische Power innerhalb der einzelnen Subgruppen häufig nicht

ausreicht, um Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen interferenzstatistisch aufzudecken. Umgekehrt können aufgrund der steigenden Zahl an statistischen Tests zufällig signifikante Ergebnisse entstehen (Probleme des multiplen Testens) (IQWiG 2017). Aus diesem Grund wurden im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung ausschließlich Effektmodifikatoren berücksichtigt, für die bei mehreren Endpunkten ein positiver Interaktionstest auftrat. Da die zufällige Verteilung durch die Randomisierung in Subgruppen bei fehlender Stratifizierung nach dem jeweiligen Subgruppenmerkmal oftmals nicht mehr gewährleistet ist, wurde außerdem Effektmodifikatoren eine besondere Bedeutung beigemessen, bei denen es sich um Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung handelt und für die somit die zufällige Verteilung der Patienten durch die Randomisierung auch in den jeweiligen Subgruppen gewährleistet ist.

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[7]. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“[8], „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“[9] oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“[10], sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

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

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des

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

Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen[12].

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.*

Für die Patientenpopulation wurden zwei adjustierte indirekte Vergleiche durchgeführt, LDX vs. MPH und LDX vs. ATX. Dabei wurde das Verfahren von Bucher et al. verwendet (Bucher 1997).

Folgende Voraussetzungen für die adjustierten indirekten Vergleiche waren zu prüfen:

- Homogenität der verwendeten Studien für die Meta-Analyse der LDX Studien gegenüber dem Brückenkomparator Placebo
- Ähnlichkeit der Studien zu LDX und der zVT MPH / ATX bezüglich methodischer Aspekte

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

- Ähnlichkeit der Studien zu LDX und der zVT MPH / ATX bezüglich medizinischer Aspekte.

Nur wenn diese Voraussetzungen erfüllt waren, durfte ein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt werden.

Die Machbarkeit einer quantitativen Zusammenfassung der Einzelergebnisse der Studien NRP104-303, SPD-489-316 und SPD-403 mittels Meta-Analyse wurde geprüft. Aufgrund der Heterogenität des Studiendesigns lassen sich die oben genannten Studien nicht meta-analytisch zusammenfassen.

Als Brückenkomparator wurde Placebo gewählt, da nur für diese Studien mit LDX und der zVT MPH / ATX in der Patientenpopulation vorlagen.

Aufgrund der Ähnlichkeit der Studiendesigns, wurde Studie NRP104.303 mit Studie NCT01259492 und Studie SPD489-403 mit Studie NCT00510276 verglichen. Es konnte keine Studie identifiziert werden, die für einen adjustierten indirekten Vergleich mit Studie SPD489-316 geeignet war.

Es wurden zwei adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher et al. über den gemeinsamen Brückenkomparator Placebo vorgenommen (Bucher 1997), LDX vs. MPH und LDX vs. ATX. Die dabei verwendeten Effektschätzer für LDX, MPH und ATX entsprachen den a priori geplanten primären Analysen.

Formal wurden die adjustierten indirekten Vergleiche wie folgt durchgeführt:

ψ_{AL} bzw. ψ_{RL} bezeichnen den geschätzten Effekt (Mittelwertunterschied oder logarithmiertes OR, bzw. RR) zwischen LDX und dem Brückenkomparator bzw. zwischen der zVT und dem Brückenkomparator. Der Effekt für den Vergleich LDX (A) vs. der zVT (B) kann dann durch $\psi_{AB}=\psi_A - \psi_B$ geschätzt werden. Die zugehörige Varianz beträgt $Var(\psi_{AB})=Var(\psi_A) + Var(\psi_B)$, so dass ein (1–α)-KI für ψ_{AB} dargestellt werden kann als $\psi_{AB}\ \mu\ z_{1-\alpha/2}\sqrt{Var(\psi_{AB})}$, wobei $z_{1-\alpha/2}$ das (1-α/2)-Quantil der Standard-Normalverteilung bezeichnet. Im Fall eines binären Endpunktes ergibt sich mit dieser Formel ein KI für das log-OR bzw. für das logarithmierte RR, so dass die exp-Funktion auf die KI-Grenzen angewandt wird, um ein KI für die OR bzw. für das RR zu erhalten.

Im Falle von binären Endpunkten kann eine beobachtete Häufigkeit innerhalb der Vierfeldertafel 0 sein. In derartigen Fällen werden den Häufigkeiten der Wert 1/2 hinzuaddiert, um OR und Varianzen zu berechnen (siehe (IQWiG 2017)).

Eine mögliche Heterogenität der jeweiligen Studienergebnisse wird mit dem Homogenitätstest von Cochrane überprüft und mit dem Maß I^2 quantifiziert (Higgins 2003). Da der Homogenitätstest – auch aufgrund der üblicherweise geringen Anzahl der eingeschlossenen Studien – eine geringe statistische Teststärke hat, wird ein Signifikanzniveau von 0,2 festgelegt. Zur Bewertung des Heterogenitätsmaßes I^2 können z. B. die vorgeschlagenen Kategorien von Higgins et al. verwendet werden (Higgins 2011). Ab einem Heterogenitätsmaß von ≥ 70 % wird

von einer erheblichen Heterogenität ausgegangen. Bei Vorliegen einer erheblichen Heterogenität ($I^2 \geq 70$ %) sollten adjustierte indirekte Vergleiche auf Basis der Einzelstudien und nicht auf Basis einer Meta-Analyse berechnet werden.

Da keine direkten Vergleichsstudien zwischen LDX und der zVT MPH und ATX für die Patientenpopulation vorliegen, kann keine Konsistenzprüfung der direkten und adjustierten indirekten Evidenz vorgenommen werden.

Für die Berechnung des adjustierten indirekten Vergleichs wurde die Software SAS Version 9.4 verwendet (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

Der adjustierte indirekte Vergleich wurde für alle Endpunkte durchgeführt, für die Ergebnisse sowohl für LDX als auch für die zVT MPH und ATX vorlagen.

Sensitivitätsanalysen wurden nicht durchgeführt, da für die zVT nur eine Studie vorlag.

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	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
NRP104.303	ja	ja	abgeschlossen	4 Wochen	LDX Placebo
SPD489-316	ja	ja	abgeschlossen	6 Wochen	LDX Placebo
SPD489-401	ja	ja	abgeschlossen	9 Wochen	LDX Placebo
SPD489-403	ja	ja	abgeschlossen	10 Wochen	LDX 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.

Stand der Information von Tabelle 4-1: 06.03.2019

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**
SPD489-401	Studiendesign: Entzugsstudie

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

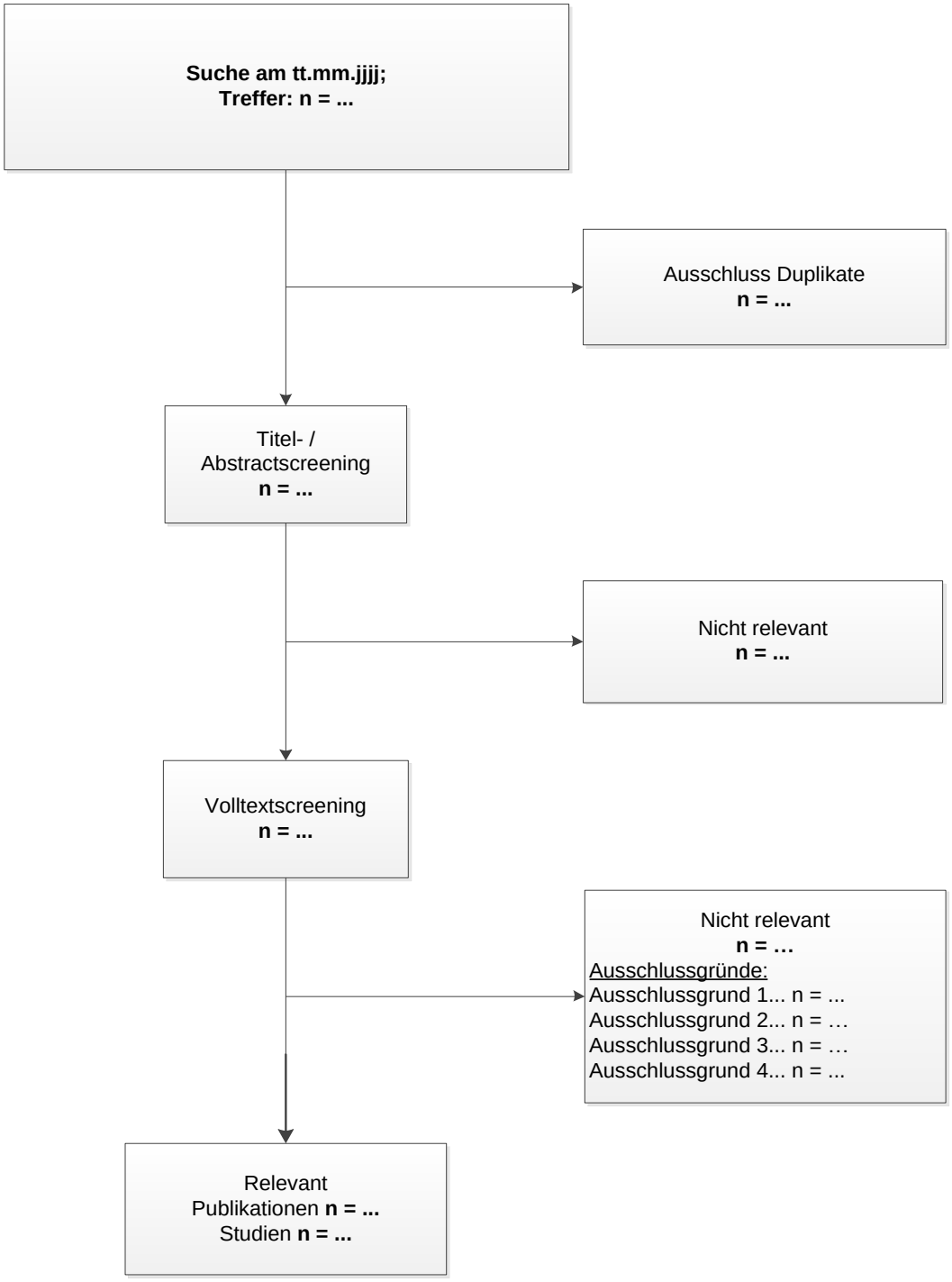
Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche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


Suche am tt.mm.jjjj;
Treffer: n = ...
Ausschluss Duplikate
n = ...
Titel- / Abstractscreening
n = ...
Nicht relevant
n = ...
Volltextscreening
n = ...
Nicht relevant
n = …
Ausschlussgründe:
Ausschlussgrund 1... n = ...
Ausschlussgrund 2... n = …
Ausschlussgrund 3... n = …
Ausschlussgrund 4... n = ...
Relevant
Publikationen n = ...
Studien n = ...

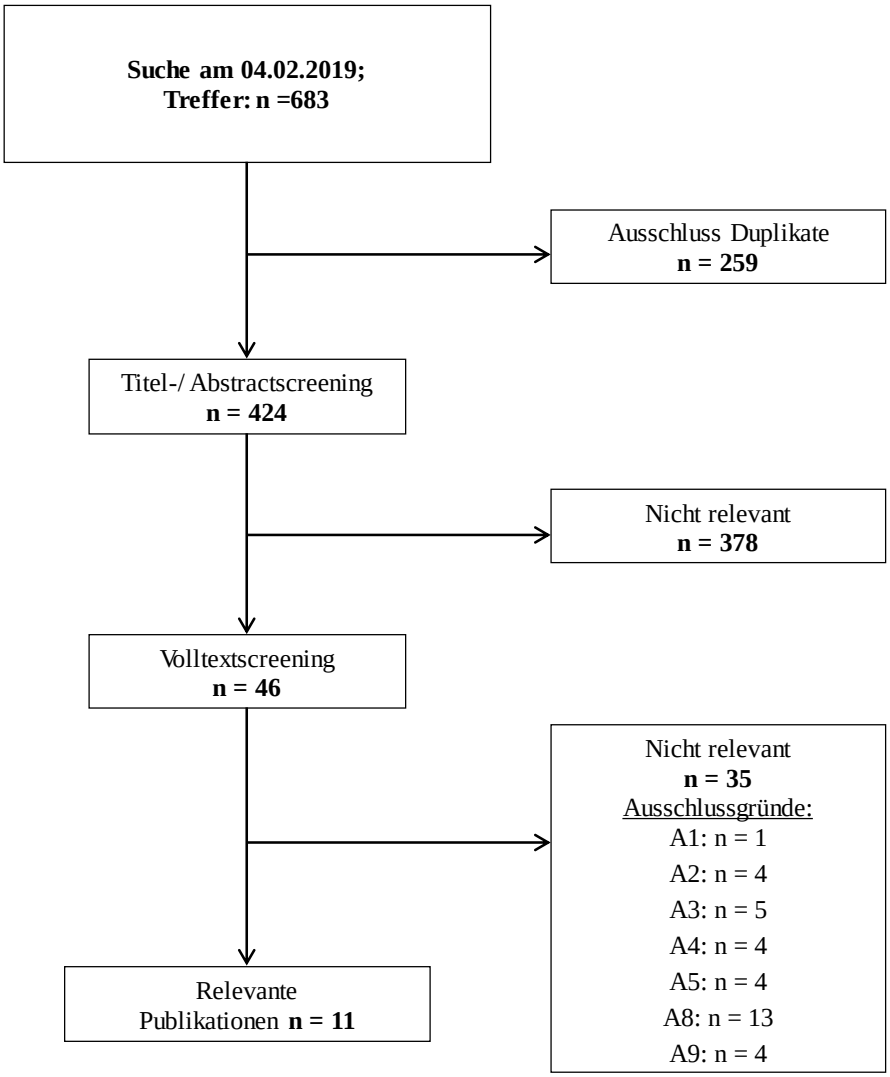


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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)**
NRP104.303	Clinicaltrials.gov NCT00334880 (ClinicalTrials.gov 2009) WHO ICTRP NCT00334880 (ICTRP 2015)	ja	ja	abgeschlossen
SPD489-316	Clinicaltrials.gov NCT00697515 (ClinicalTrials.gov 2011) WHO ICTRP NCT00697515 (ICTRP 2017c)	ja	ja	abgeschlossen
SPD489-403	Clinicaltrials.gov NCT01101022 (ClinicalTrials.gov 2014a) WHO ICTRP NCT01101022 (ICTRP 2017b)	ja	ja	abgeschlossen

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform Search Portal; WHO: World Health Organization

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.

Stand der Information: 11. Februar 2019.

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])**
placebokontrolliert						
NRP 104.303	ja	ja	nein	ja (Shire 2007)	ja Clinicaltrials.gov NCT00334880 (ClinicalTrials.gov 2009) WHO ICTRP NCT00334880 (ICTRP 2015)	ja (Adler 2008; Adler 2009; Faraone 2012)
SPD 489-316	ja	ja	nein	ja (Shire 2009)	ja Clinicaltrials.gov NCT00697515 (ClinicalTrials.gov 2011) WHO ICTRP NCT00697515 (ICTRP 2017c)	ja (Wigal 2010; Wigal 2011)
SPD 489-403	ja	ja	nein	ja (Shire 2011)	ja Clinicaltrials.gov NCT01101022 (ClinicalTrials.gov 2014a) WHO ICTRP NCT01101022 (ICTRP 2017b)	ja (Adler 2013b; Adler 2013a; Weisler 2017)
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Keine						

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

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** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
NRP104.303	RCT, doppelblind, parallel, 2:2:2:1 Randomisierung, Zwangsdosistitration, Phase-III-Studie	Erwachsene mit ADHS-Diagnose nach DSM-IV-TR, mit ADHD-RS Gesamtscore ≥ 28	LDX 30 mg (n = 119) LDX 50 mg (n = 117) LDX 70 mg (n = 122) Placebo (n = 62)	Screeningphase (bis zu 14 Tage) und Aufforderung frühere Medikation abzusetzen (mind. 7 Tage, 28 Tage für Strattera®) Baseline-Visite Doppelblinde Phase (4 Wochen) Nachbeobachtungsphase (30 ±5 Tage)	USA 05/2006 – 11/2006	**Primärer Endpunkt** Veränderung des ADHD-RS Gesamtscores von Baseline zum Behandlungsende **Sekundäre Endpunkte** • Untersuchung der Reaktion auf die unterschiedlichen Dosierungen mittels der Veränderung des ADHD-RS Gesamtscores von Baseline zum Behandlungsende • Veränderung des CGI-I Scores von Baseline zum Behandlungsende (als Baseline wurde die CGI-S Skala verwendet) • Veränderung des PSQI Scores von Baseline zum Behandlungsende • Sicherheit und Verträglichkeit
SPD489-316	RCT, doppelblind, multizentrisch, 1:1 Randomisierung, Dosis-Optimierungsphase, Cross-over Phase, Phase-IIIb-Studie	Erwachsene mit ADHS Diagnose nach DSM-IV-TR, mit ADHD-RS Gesamtscore ≥ 28	Cross-over Phase-I: SPD489 (n = 63) Placebo (n = 64) Cross-over Phase-II: SPD489 (n = 52) Placebo (n = 53)	Screeningphase und Wash-out (minimal 5-fache Halbwertszeit der Medikation)	USA 07/2008-12/2008	**Primärer Endpunkt** Veränderung des PERMP Gesamtscores (Mathematiktest) von Pre-Dosis (-0,5 h) zu den Zeitpunkten 2, 4, 8, 10, 12 und 14 h nach Dosisgabe

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
				Open-Label Dosis-Optimierungsphase (4 Wochen) Doppelblinde Cross-over Phase (2 Wochen) Sicherheitsnachbeobachtung (7+2 Tage)		**Sekundäre Endpunkte** • Veränderung des PERMP Gesamtscores von Pre-Dosis (-0,5 h) zu den Zeitpunkten 2, 4, 8, 10, 12 und 14 h nach Dosisgabe • Veränderung des PERMP Gesamtscores (Anzahl der versuchten Mathematikaufgaben und Anzahl der korrekt beantworteten Aufgaben) von Pre-Dosis (-0,5 h) zu den Zeitpunkten 2, 4, 8, 10, 12 und 14 h nach Dosisgabe • Veränderung des ADHD-RS Gesamtscores für Erwachsene von Baseline zu jeder Visite und zum Studienende • Veränderung des CGI-I Gesamtscores für Erwachsene während der Open-Label Dosis-Optimierungsphase und der doppelblinden Cross-over Phase

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
						• Veränderung des BADDS, AIM-A und MSQ Scores während der Open-Label Dosis-Optimierungsphase und der doppelblinden Cross-over Phase • Sicherheit und Verträglichkeit
SPD489-403	RCT, doppelblind, multizentrisch, Randomisierung 1:1, Phase-IV-Studie	Erwachsene mit ADHS Diagnose nach DSM-IV-TR, mit ADHD-RS Gesamtscore ≥ 28 und BRIEF-A GEC T-Score ≥ 65	LDX (n = 80) Placebo (n = 81)	Screening und Wash-out (28 Tage) Doppelblinde Dosis-Optimierungsphase (4 Wochen) Dosis-Aufrechterhaltungsphase (6 Wochen) Nachbeobachtungsphase (Telefonanruf, nach 7-9 Tagen)	USA 05/2010-11/2010	**Primärer Endpunkt** Veränderung des Patienten-berichteten BRIEF-A GEC T-Scores von Baseline zum Behandlungsende **Sekundäre Endpunkte** • Veränderung des AIM-A Scores (inkl. Subskalen) von Baseline zum Behandlungsende • Veränderung des Patienten-berichteten und Auskunftsperson-berichteten BRIEF-A BRI und MI T-Scores (inkl. Subskalen) von Baseline zum Behandlungsende • Veränderung des ADHD-RS Gesamtscores für Erwachsene von Baseline zum Behandlungsende

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppel-blind/einfach ver-blindet/offen, paral-lel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durch-führung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
						• Veränderung des CGI-I und CGI-S Scores von Baseline zum Behandlungsende • Veränderung des Auskunftsperson-berichtete CAARS-O:S Scores (inkl. Subskalen) von Baseline zum Behandlungsende • Veränderung des AAQoL Scores (inkl. Subskalen) von Baseline zum Behandlungsende • Sicherheit und Verträglichkeit

AAQoL: Adult ADHD Quality of Life; ADHD-RS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen Rating Scale; ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen; AIM-A: Adult ADHD Impact Module; AWE: Adult Workplace Environment; BADDS: Brown Attention-Deficit Disorder Scale; BRI: Verhaltensregulations-Index (Behavorial regulation Index); BRIEF-A: Behavior Rating Inventory of Executive Function – Adult Version; CAARS-O:S: Conners' Adult ADHD Rating Scale-Observer: Short Version; CGI-I: Clinical Global Impression – Improvement; CGI-S: Clinical Global Impression – Severity; DSM-IV-TR: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition – Text Revision; GEC: Global Executive Composite; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; MI: Kognitiver Regulationsindex (Metacognition Index); MSQ: Medication Satisfaction Questionnaire; n: Anzahl der Patienten; PERMP: Permanent Product Measure of Performance; PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)

Quelle: (Shire 2007, 2009, 2011)

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

Studie	LDX	Placebo	Titrationsphase
NRP104.303	Fixe Dosis: 30 mg, 50 mg oder 70 mg Gabe: 1 Kapsel morgens: 30 mg/50 mg/70 mg LDX	Gabe: 1 Kapsel morgens	LDX • 50 mg: Teilnehmer, die zu dieser Behandlungsgruppe randomisiert wurden, erhielten eine Dosis von 30 mg täglich für die erste Woche und eine Dosis von 50 mg täglich für die zweite, dritte und vierte Woche • 70 mg: Teilnehmer, die zu dieser Behandlungsgruppe randomisiert wurden, erhielten eine Dosis von 30 mg täglich für die erste Woche, eine Dosis von 50 mg täglich für die zweite Woche und eine Dosis von 70 mg für die dritte und vierte Woche
SPD489-316	**Open-Label Dosis-Optimierungsphase** Individuelle Dosis: 30 – 70 mg pro Tag **Cross-over Phase** Optimale Dosis 30 – 70 mg pro Tag Gabe: 1 Kapsel morgens (ca. 7 Uhr): 30 mg/50 mg/70 mg LDX	**Cross-over Phase** Gabe: 1 Kapsel morgens (ca. 7 Uhr)	LDX Schrittweise Titration auf optimale LDX-Dosis (30, 50 und 70 mg). Startdosis: 30 mg LDX, nach 7 Tagen (±2 Tagen) Prüfung auf Verträglichkeit und Wirksamkeit (ADHD-RS für Erwachsene, CGI-I Skala, UE und klinische Einschätzung) und ggf. Titration auf nächste verfügbare Dosisstärke), einmalige Rücktitration auf vorherige, niedrigere Dosis zur Optimierung der Verträglichkeit und Wirksamkeit möglich. Nach Erreichen der optimalen Dosis, wurde diese beibehalten.
SPD489-403	**Dosis-Optimierungsphase** Individuelle Dosis (Titration): 30 – 70 mg pro Tag **Dosis-Aufrechterhaltungsphase** Individuelle Dosis (optimale Dosis): 30 – 70 mg pro Tag Gabe: 1 Kapsel morgens (ca. 7 Uhr ± 2 h):	Gabe: 1 Kapsel morgens (ca. 7 Uhr ± 2 h)	LDX

Studie	LDX	Placebo	Titrationsphase
	30 mg/50 mg/70 mg LDX		Schrittweise Titration auf optimale LDX-Dosis (30, 50 und 70 mg) während der Dosis-Optimierungs-phase. Startdosis: 30 mg LDX, nach einer Woche Prüfung auf Verträg-lichkeit und Wirksamkeit (ADHD-RS für Erwachsene, CGI-I Skala, UE und klinische Einschätzung) und ggf. Titration auf nächste verfügbare Dosisstärke. Nur eine Dosisreduktion war erlaubt. Sobald eine Dosis-reduktion eingetreten war, konnte die Dosis des Probanden für die Dauer der Studie nicht mehr erhöht werden. Visite -3 war der letzte Besuch, bei dem eine Dosisanpassung erfolgen konnte. Nach Erreichen der optimalen Dosis, wurde diese beibehalten.

ADHD-RS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen Rating Scale; CGI-I: Clinical Global Impression – Improvement; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; UE: Unerwünschtes Ereignis
Quelle: (Shire 2007, 2009, 2011)

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

Patientencharakteristikum	Behandlungsgruppe			
	30 mg LDX (N = 119)	50 mg LDX (N = 117)	70 mg LDX (N = 122)	Placebo (N = 62)
Studie NRP104-303[a]				
Geschlecht (n (%))				
Männlich	67 (56,3)	66 (56,4)	63 (51,6)	32 (51,6)
Weiblich	52 (43,7)	51 (43,6)	59 (48,4)	30 (48,4)
Ethnizität (n (%))				
Kaukasisch	94 (79,0)	99 (84,6)	108 (88,5)	48 (77,4)
Afroamerikanisch	5 (4,2)	3 (2,6)	2 (1,6)	4 (6,5)
Hispanisch	15 (12,6)	11 (9,4)	8 (6,6)	6 (9,7)
Asiatisch	1 (0,8)	2 (1,7)	1 (0,8)	0
Indianisch	0	1 (0,9)	0	2 (3,2)
Andere	4 (3,4)	1 (0,9)	3 (2,5)	2 (3,2)
Alter in Jahren (MW (SD))	35,3 (10,1)	34,2 (10,0)	35,8 (10,5)	35,2 (10,9)
Altersgruppe in Jahren (n (%))				
18-29	40 (33,6)	45 (38,5)	40 (32,8)	22 (35,5)
30-39	37 (31,1)	31 (26,5)	37 (30,3)	15 (24,2)
40-49	28 (23,5)	33 (28,2)	31 (25,4)	19 (30,6)
50+	14 (11,8)	8 (6,8)	14 (11,5)	6 (9,7)

Patientencharakteristikum	Behandlungsgruppe			
	30 mg LDX (N = 119)	**50 mg LDX (N = 117)**	**70 mg LDX (N = 122)**	**Placebo (N = 62)**
Körpergröße in cm (MW (SD))	171,9 (9,7)	171,7 (9,1)	171,2 (9,4)	172,5 (9,4)
Körpergewicht in kg (MW (SD))	80,5 (17,6)	78,5 (17,1)	79,1 (16,8)	82,3 (17,7)
ADHD-RS Gesamtscore (MW (SD))	40,7 (6,3)	40,8 (7,3)	41,1 (6,0)	39,4 (6,4)
CGI-S Skala (n (%))				
Nicht beurteilbar	0	0	0	0
Überhaupt nicht krank, sondern normal	0	0	0	0
Grenzfall psychiatrischer Erkrankung	0	0	0	0
Nur leicht krank	0	0	0	0
Moderat krank (moderately ill)	39 (32,8)	39 (33,3)	37 (30,3)	27 (43,5)
Deutlich krank (markedly ill)	67 (56,3)	67 (57,3)	61 (50,0)	25 (40,3)
Schwer krank (severely ill)	13 (10,9)	10 (8,5)	24 (19,7)	10 (16,1)
Extrem schwer krank (among the most extremely ill)	0	1 (0,9)	0	0
Studie SPD489-316 [b]				
Patientencharakteristikum	**Behandlungsgruppe**			
	30 mg LDX (N = 28)	**50 mg LDX (N = 70)**	**70 mg LDX (N = 44)**	**Alle Dosierungen (N = 142)**
Alter in Jahren (MW (SD))	30,5 (9,54)	29,7 (10,71)	31,8 (11,46)	30,5 (10,70)
Altersgruppe in Jahren (n (%))				
18-40	22 (78,6)	56 (80,0)	31 (70,5)	109 (76,8)
41-55	6 (21,4)	14 (20,0)	13 (29,5)	33 (23,2)
Geschlecht (n (%))				
Männlich	16 (57,1)	45 (64,3)	27 (61,4)	88 (62,0)
Weiblich	12 (42,9)	25 (35,7)	17 (38,6)	54 (38,0)
Ethnizität (n (%))				
Hispanisch oder lateinamerikanisch	2 (7,1)	7 (10,0)	4 (9,1)	13 (9,2)
Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch	26 (92,9)	63 (90,0)	40 (90,9)	129 (90,8)
Ethnie (n (%))				
Weiß	21 (75,0)	65 (92,9)	41 (93,2)	127 (89,4)
Schwarz oder afroamerikanisch	4 (14,3)	2 (2,9)	0	6 (4,2)
Hawaiianisch oder andere Pazifikinsulaner	2 (7,1)	0	0	2 (1,4)
Asiatisch	1 (3,6)	2 (2,9)	2 (4,5)	5 (3,5)
Indianische oder aus Alaska stammende Bevölkerungsgruppen	0	0	1 (2,3)	1 (0,7)
Andere	0	1 (1,4)	0	1 (0,7)
Körpergewicht in kg (MW (SD))	79,2 (19,8)	80,1 (16,0)	82,7 (16,4)	80,8 (16,8)

Patientencharakteristikum	Behandlungsgruppe			
	30 mg LDX (N = 119)	**50 mg LDX (N = 117)**	**70 mg LDX (N = 122)**	**Placebo (N = 62)**
BMI in kg/m²				
MW (SD)	28,2 (5,45)	26,6 (4,79)	27,4 (5,10)	27,2 (5,02)
Median	26,62	25,72	26,56	26,24
Min; Max	20,1; 39,8	18,7; 38,9	20,0; 39,5	18,7; 39,8
ADHD-RS Gesamtscore				
MW (SD)	37,8 (6,06)	35,8 (4,85)	38,4 (6,12)	37,0 (5,61)
Median	38,0	35,5	38,0	37,0
Min; Max	28; 53	28; 50	28; 53	28; 53
ADHS Subtyp (n (%))				
Unaufmerksam	8 (28,6)	20 (28,6)	11 (25,0)	39 (27,5)
Hyperaktiv / Impulsiv	1 (3,6)	3 (4,3)	1 (2,3)	5 (3,5)
Kombiniert	19 (67,9)	47 (67,1)	32 (72,7)	98 (69,0)
Alter in Jahren zu Krankheitsbeginn				
MW (SD)	5,3 (0,48)	5,4 (0,55)	5,3 (0,81)	5,4 (0,63)
Median	5,0	5,0	5,0	5,0
Min; Max	5;6	4; 6	3; 7	3; 7
Zuvor erfolgte Stimulanziengabe (n (%))				
Nein	12 (42,9)	36 (51,4)	21 (47,7)	69 (48,6)
Ja	16 (57,1)	34 (48,6)	23 (52,3)	73 (51,4)
Zuvor eingenommene ADHS Arzneimittel (n (%))				
Jegliche ADHS Arzneimittel	16 (57,1)	39 (55,7)	26 (59,1)	81 (57,0)
Obetrol	10 (35,7)	17 (24,3)	18 (40,9)	45 (31,7)
Methyphenidat Hydrochlorid	11 (39,3)	19 (27,1)	10 (22,7)	40 (28,2)
Atomoxetin Hydrochlorid	2 (7,1)	6 (8,6)	4 (9,1)	12 (8,5)
Prüfpräparat	1 (3,6)	5 (7,1)	1 (2,3)	7 (4,9)
Bupropion Hydrochlorid	1 (3,6)	2 (2,9)	2 (4,5)	5 (3,5)
Dexamfetamin Sulfat	1 (3,6)	2 (2,9)	2 (4,5)	5 (3,5)
Dexmethylphenidat Hydrochlorid	0	3 (4,3)	1 (2,3)	4 (2,8)
Zentral wirkende Sympathomimetika	1 (3,6)	1 (1,4)	1 (2,3)	3 (2,1)
Modafinil	2 (7,1)	0	0	2 (1,4)
Pemolin Magnesium	1 (3,6)	1 (1,4)	0	2 (1,4)
Andere therapeutische Produkte	0	1 (1,4)	0	1 (0,7)
Amantadin	1 (3,6)	0	0	1 (0,7)
Clonidin	0	0	1 (2,3)	1 (0,7)
Dexamfetamin	0	0	1 (2,3)	1 (0,7)
Pseudoephedrin Hydrchlorid	1 (3,6)	0	0	1 (0,7)
Venlafaxin Hydrochlorid	0	1 (1,4)	0	1 (0,7)

Patientencharakteristikum	Behandlungsgruppe			
	30 mg LDX (N = 119)	**50 mg LDX (N = 117)**	**70 mg LDX (N = 122)**	**Placebo (N = 62)**
CGI-S Skala (n (%))				
Nicht beurteilbar	0	0	0	0
Überhaupt nicht krank, sondern normal	0	0	0	0
Grenzfall psychiatrischer Erkrankung	0	0	0	0
Nur leicht krank	0	0	0	0
Moderat krank (moderately ill)	16 (57,1)	52 (74,3)	24 (54,5)	92 (64,8)
Deutlich krank (markedly ill)	10 (35,7)	16 (22,9)	20 (45,5)	46 (32,4)
Schwer krank (severely ill)	2 (7,1)	2 (2,9)	0	4 (2,8)
Extrem schwer krank	0	0	0	0
Studie SPD489-403 [c]				
Patientencharakteristikum	**Behandlungsgruppe**			
	Placebo N = 80	**LDX N = 79**	**Total N = 159**	
Alter in Jahren (MW (SD))	34,9 (11,02)	34,2 (10,58)	34,6 (10,77)	
Geschlecht (n (%))				
Männlich	43 (53,8)	40 (50,6)	83 (52,2)	
Weiblich	37 (46,3)	39 (49,4)	76 (47,8)	
Ethnizität (n (%))				
Hispanisch oder lateinamerikanisch	8 (10,0)	4 (5,1)	12 (7,5)	
Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch	72 (90,0)	75 (94,9)	147 (92,5)	
Ethnie (n (%))				
Weiß	71 (88,8)	65 (82,3)	136 (85,5)	
Nicht-weiß	9 (11,3)	14 (17,7)	23 (14,5)	
○ Schwarz oder Afroamerikanisch	7 (8,8)	9 (11,4)	16 (10,1)	
○ Hawaiianisch oder andere Pazifikinsulaner	0	0	0	
○ Asiatisch	0	2 (2,5)	2 (1,3)	
○ Indianische oder aus Alaska stammende Bevölkerungsgruppen	1 (1,3)	1 (1,3)	2 (1,3)	
○ Andere	1 (1,3)	2 (2,5)	3 (1,9)	
Körpergewicht in kg				
MW (SD)	79,98 (17,616)	81,82 (16,769)	80,90 (17,171)	
Median	77,72	76,73	77,45	
Min; Max	48,1; 118,9	50;4; 133,0	48,1; 133,0	

Patientencharakteristikum	Behandlungsgruppe			
	30 mg LDX (N = 119)	**50 mg LDX (N = 117)**	**70 mg LDX (N = 122)**	**Placebo (N = 62)**
BMI in kg/m²				
MW (SD)	27,339 (5,1597)	27,721 (4,3726)	27,529 (4,7736)	
Median	27,122	27,529	27,328	
Min, Max	18,50; 39,74	18,63; 37,29	18,50; 39,74	
BRIEF-A T-Score				
• BRI				
○ Mittelwert (SD)	73,8 (11,07)	72,2 (9,92)	73,0 (10,52)	
○ Median	73,0	73,0	73,0	
○ Min, Max	44; 96	48; 94	44; 96	
• MI				
○ Mittelwert (SD)	80,2 (8,17)	81,1 (7,59)	80,6 (7,88)	
○ Median	79,0	81,0	80,0	
○ Min, Max	64; 100	62; 97	62; 100	
• GEC				
○ Mittelwert (SD)	79,6 (8,99)	79,5 (8,01)	79,6 (8,49)	
○ Median	78,0	79,0	79,0	
○ Min, Max	61; 99	64; 99	61; 99	
ADHD-RS				
• Gesamtscore				
○ Mittelwert (SD)	39,9 (6,79)	39,9 (7,37)	39,9 (7,06)	
○ Median	40,0	38,0	39,0	
○ Min; Max	27; 54	26; 54	26; 54	
• Subskala Hyperaktivität / Impulsivität				
○ Mittelwert (SD)	17,4 (5,57)	17,3 (5,19)	17,3 (5,37)	
○ Median	18,5	18,0	18,0	
○ Min; Max	3; 27	5; 27	3; 27	
• Subskala Unaufmerksamkeit				
○ Mittelwert (SD)	22,5 (3,03)	22,6 (3,50)	22,6 (3,26)	
○ Median	22,0	23,0	23,0	
○ Min; Max	16; 27	15; 27	15; 27	
CGI-S Skala (n (%))				
Nicht beurteilbar	0	0	0	
Überhaupt nicht krank, sondern normal	0	0	0	
Grenzfall psychiatrischer Erkrankung	0	0	0	
Nur leicht krank	0	0	0	
Moderat krank (moderately ill)	36 (45,0)	38 (48,1)	74 (46,5)	
Deutlich krank (markedly ill)	38 (47,5)	30 (38,0)	68 (42,8)	
Schwer krank (severely ill)	6 (7,5)	11 (13,9)	17 (10,7)	
Extrem schwer krank	0	0	0	

Patientencharakteristikum	Behandlungsgruppe			
	30 mg LDX (N = 119)	**50 mg LDX (N = 117)**	**70 mg LDX (N = 122)**	**Placebo (N = 62)**
ADHS Subtyp (n (%))				
Unaufmerksam	16 (20,0)	13 (16,5)	29 (18,2)	
Hyperaktiv / Impulsiv	1 (1,3)	0	1 (0,6)	
Kombiniert	63 (78,8)	66 (83,5)	129 (81,1)	
Alter in Jahren zu Krankheitsbeginn				
Mittelwert (SD)	5,3 (0,66)	5,4 (0,81)	5,4 (0,74)	
Median	5,0	6,0	5,0	
Min, Max	4; 6	3; 7	3; 7	
Dauer der Erkrankung in Jahren				
Mittelwert (SD)	30,7 (11,02)	29,7 (10,51)	30,2 (10,75)	
Median	29,5	33,0	30,0	
Min, Max	13; 51	13; 49	13; 51	
Zuvor eingenommene ADHS Arzneimittel (n (%))				
Jegliches ADHS Arzneimittel	40 (50,0)	34 (43,0)	NA	
Atomoxetin Hydrochlorid	13 (16,3)	8 (10,1)	NA	
Zentral wirkende Sympathomimetika	4 (5,0)	6 (7,6)	NA	
Methylphenidat	4 (5,0)	1 (1,3)	NA	
Methylphenidat Hydrochlorid	17 (21,3)	19 (24,1)	NA	
Obetrol	12 (15,0)	20 (25,3)	NA	

a: Alle Angaben beziehen sich auf die Population aller randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.

b: Alle Angaben beziehen sich auf die Population aller Patienten, die in die Dosis-Optimierungsphase eingetreten sind und eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.

c: Alle Angaben beziehen sich auf die Population aller Patienten, die in der doppelblinden Phase mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.

ADHD-RS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen Rating Scale; ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen; BMI: Body Mass Index; BRI: Verhaltensregulations-Index (Behavorial regulation Index); BRIEF-A: Behavior Rating Inventory of Executive Function – Adult Version; CGI-I: Clinical Global Impression – Improvement; CGI-S: Clinical Global Impression – Severity; GEC: Global Executive Composite; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; MI: Kognitiver Regulationsindex (Metacognition Index); MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patienten; SD: Standardabweichung (standard deviation)

Quelle: (Shire 2007, 2009, 2011)

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.

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens von LDX werden die Studien NRP104.303, SPD489-316 und SPD489-403 herangezogen. Für die Bewertung des Zusatznutzens von LDX wurden die Studien NRP104.303 und SPD489-403 herangezogen. Alle drei Studien werden im Folgenden hinsichtlich Studiendesign, Patientencharakteristika und Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext beschrieben.

Zusammenfassend lässt sich Folgendes schlussfolgern:

1. Die Patientencharakteristika unterscheiden sich nicht wesentlich zwischen den Studien und innerhalb der Studien in den jeweiligen Studienarmen.
2. Die Studienergebnisse lassen sich auf den deutschen Versorgungskontext übertragen, da die in die Studien eingeschlossenen Patienten in allen Kriterien der in der Zulassung von LDX definierten Population entsprachen (Shire 2019c).
    - In den Studien NRP104.303, SPD489-316 und SPD489-403 war eine Behandlung der Patienten innerhalb einer therapeutischen Gesamtstrategie nach Definition der deutschen Leitlinie gegeben. Die Behandlung der Patienten im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie erfolgt patientenindividuell, da eine universelle Definition einer therapeutischen Gesamtstrategie nicht vorliegt. Die deutsche S3 Leitlinie führt aus, dass bei Erwachsenen auf Basis der vorliegenden Evidenz eine pharmakologische Therapie (neben einer Psychoedukation) als primäre Therapieoption bei leichter und moderater Ausprägung und Beeinträchtigung angesehen wird (falls diese nicht konträr zu den Patientenpräferenzen ist). Bei einer schweren Ausprägung der ADHS stellt eine pharmakologische Maßnahme im Anschluss an eine intensive Psychoedukation die primäre Therapieoption dar. Eine Kombination mit nicht-medikamentösen Interventionen ist in Abhängigkeit von den Wünschen des Patienten und residualer Behandlungsbedürftigkeit möglich.

      In Anbetracht der Möglichkeit von erwachsenen Patienten mit ADHS die therapeutische Gesamtstrategie zusammen mit dem behandelnden Arzt, orientiert an den eigenen Bedürfnissen, festzulegen, ist davon auszugehen, dass die zu Beginn der Studie vorliegende Behandlungssituation der patientenindividuellen Gesamtstrategie entspricht (siehe auch Modul 3.2). (AWMF 2018)
    - In die Studien NRP104.303, SPD489-316 und SPD489-403 waren nur Patienten mit mindestens moderater Schwere der Erkrankung eingeschlossen (CGI-S mindestens der Kategorie „moderat krank (moderately ill)“, siehe Tabelle 4-7)
    - In die Studien NRP104.303, SPD489-316 und SPD489-403 waren nur Patienten mit einer bereits seit der Kindheit bestehenden Erkrankung eingeschlossen. Zum Einschluss in die Studie mussten alle Patienten die DSM-IV-TR Kriterien erfüllen (siehe Anhang 4-E). Diese beinhalten, dass Störungen und Symptome vor dem Alter von sieben Jahren vorliegen müssen (AWMF 2018). Zudem wurde in den Studien SPD489-316 und SPD489-403 das Alter zu

Krankheitsbeginn erhoben und lag in beiden Studien bei einem Median von 5,0 Jahren (Tabelle 4-7).

- In die Studien NRP104.303, SPD489-316 und SPD489-403 waren nur Patienten mit einer Beeinträchtigung aufgrund der Symptomatik in mindestens zwei Lebensbereichen eingeschlossen. Auch dieses Kriterium wird zur Diagnosestellung nach DSM-IV-TR gefordert (AWMF 2018).

Studie NRP104.303

Studiendesign

Die Studie NRP104.303 wurde von Mai 2006 bis November 2006 durchgeführt. Es handelt sich hierbei um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, Zwangsdosis-titrierte, Parallelgruppen Phase-III-Studie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von LDX im Vergleich zu Placebo bei Erwachsenen (im Alter von 18 bis 55 Jahren) mit ADHS untersucht wurde. Es wurden 420 Patienten in die Studie eingeschlossen und nach einem Randomisierungsschema von 2:2:2:1 den Behandlungsgruppen LDX 30 mg, LDX 50 mg, LDX 70 mg oder Placebo zugeteilt. Die Patienten wurden den Behandlungsarmen mittels einer Randomisierungsliste zugeordnet, die von einem externen Dienstleister generiert wurde.

Patienten, die nach dem Zufallsprinzip LDX 50 mg oder 70 mg erhalten hatten, erhielten ihre zugewiesenen Dosen als festgesetzte Titration. Patienten, die in den 70 mg-Arm randomisiert wurden, wurden auf die zugewiesene Dosis über einen 2-wöchigen Zeitraum titriert, d.h. sie erhielten eine Dosis von 30 mg in der ersten Woche, eine Dosis von 50 mg in der zweiten Woche und eine Dosis von 70 mg für den Rest der Behandlungswochen. Patienten, die in den 50 mg-Arm randomisiert wurden, wurden über einen Zeitraum von einer Woche auf die zugewiesene Dosis titriert, d.h. sie erhielten die Dosis von 30 mg in der ersten Woche und die Dosis von 50 mg für den Rest der Behandlungswochen. Patienten, die entweder in den 30 mg-Arm oder den Placebo-Arm randomisiert wurden, erhielten die zugewiesene Behandlungsdosis während der vierwöchigen randomisierten Behandlungsdauer. Alle Patienten nahmen täglich morgens eine Kapsel ein.

In der Studie wurde die Änderung des Gesamtscores des ADHD-RS für Erwachsene von Baseline zum Behandlungsende untersucht. Sekundäre Endpunkte waren die Änderung des ADHD-RS Gesamtscores von Baseline zum Behandlungsende zum Vergleich der verschiedenen Dosierungen von LDX, sowie die Änderung des CGI-I Scores von Baseline (Wert des CGI-S) zum Behandlungsende. Zudem wurden Sicherheitsendpunkte wie UE, Vitalzeichen, EKG, klinische Labortests, körperliche Untersuchung und der PSQI untersucht (Shire 2007).

Studienpopulation

Die Safety Population umfasste insgesamt 420 Patienten mit 62 Patienten im Placebo-Arm, 119 Patienten im 30 mg-Arm, 117 Patienten im 50 mg-Arm und 122 Patienten im 70 mg-Arm.

Die Patientencharakteristika unterschieden sich in den vier Studienarmen nicht wesentlich (vgl. Tabelle 4-7).

Alle vier Behandlungsarme wiesen eine vergleichbare prozentuale Aufteilung von männlichen und weiblichen Patienten auf, wobei in allen vier Gruppen mehr Männer als Frauen eingeschlossen waren. In allen vier Behandlungsarmen gehörte der Großteil der Patienten der kaukasischen Ethnie an (77,4 % bis 88,5 %). Das Durchschnittsalter betrug in allen Behandlungsarmen ca. 35 Jahre (LDX 30 mg: 35,3 Jahre; LDX 50 mg: 34,2 Jahre; LDX 70 mg: 35,8 Jahre; Placebo: 35,2 Jahre). Die Verteilung der Patienten auf die verschiedenen Altersgruppen war in allen Behandlungsarmen ähnlich. Dabei war die Altersgruppe 50+ in allen Behandlungsarmen am wenigsten häufig vertreten (zwischen 6,8 % und 11,8 %). Körpergröße und -gewicht waren in allen vier Behandlungsarmen vergleichbar. Der mittlere ADHD-RS Gesamtscore war in allen vier Behandlungsarmen ähnlich (LDX 30 mg: 40,7; LDX 50 mg: 40,8; LDX 70 mg: 41,1; Placebo: 39,4). Alle Patienten wiesen mindestens einen moderaten Schweregrad der Erkrankung auf (mindestens CGI-S „moderately ill“). In den LDX-Armen wiesen 30,3 % bis 33,3 % der Patienten und im Placebo-Arm 43,5 % der Patienten einen CGI-S von moderater Schwere („moderately ill)“ auf. Einen CGI-S von deutlicher Schwere („markedly ill“) wiesen 56,3 % im LDX 30 mg-Arm, 57,3 % im LDX 50 mg-Arm, 50,0 % im LDX 70 mg-Arm und 40,3 % im Placebo-Arm auf. Der Anteil an Patienten mit einer schweren Erkrankung (CGI-S „severely ill“) lag bei 10,9 % im LDX 30 mg-Arm, 8,5 % im LDX 50 mg-Arm, bei 19,7 % im LDX 70 mg-Arm und bei 16,1 % im Placebo-Arm (Shire 2007).

Studie SPD489-316

Studiendesign

Die Studie wurde von Juli 2008 bis Dezember 2008 durchgeführt und ist eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, Placebo-kontrollierte, Dosis-Optimierungs-, Cross-over, Sicherheits- und Wirksamkeitsstudie der Phase-IIIb mit einer Open-Label-Dosis-Optimierungsphase zur Beurteilung der Dauer der Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von LDX (30, 50 und 70 mg) bei Erwachsenen im Alter von 18 bis 55 Jahren, bei denen ADHS diagnostiziert wurde.

Die Studie war in vier Phasen unterteilt: (1) Screening und Wash-out, (2) Open-Label Dosis-Optimierung, (3) doppelblinder Cross-over und (4) siebentägige Sicherheitsbeobachtung. Die Patienten wurden nach Ende der Open-Label Dosis-Optimierungsphase den Behandlungsarmen LDX oder Placebo mit einem Zuordnungsverhältnis von 1:1 zugeteilt. Die Randomisierungsliste wurde von einem unabhängigen Statistiker erstellt. In der Cross-over Phase waren die Patienten und die behandelnden Personen verblindet.

In der Open-Label Dosis-Optimierungsphase wurde eine schrittweise Titration auf die optimale LDX-Dosis (30 mg, 50 mg oder 70 mg) vorgenommen. Die Startdosis betrug 30 mg LDX. Nach sieben (±zwei Tagen) wurde auf Verträglichkeit und Wirksamkeit geprüft und gegebenenfalls eine Titration auf die nächste verfügbare Dosisstärke eingeleitet. Nach Erreichen der optimalen Dosis wurde diese beibehalten.

In der doppelblinden Cross-over Phase wurden die Patienten in eine von zwei Behandlungssequenzen randomisiert, wobei die optimierte LDX-Dosis und im Anschluss

Placebo oder Placebo und im Anschluss die optimierte LDX-Dosis verwendet wurden. Die Dauer dieser Phase betrug zwei Wochen.

In der Cross-over Phase I erhielten 63 Patienten LDX in optimaler Dosierung (30 mg, 50 mg oder 70 mg) und 64 Patienten Placebo. In der Cross-over Phase-II erhielten 52 Patienten LDX in optimaler Dosierung (30 mg, 50 mg oder 70 mg) und 53 Patienten Placebo.

Der primäre Endpunkt der Studien war definiert als Mittelwert aller PERMP Gesamtscores über alle Arbeitsumfeld (Adult Workplace Environment (AWE)-Sitzungen nach Dosiserhalt. Der sekundäre Hauptendpunkt war der PERMP Gesamtscore 2, 4, 8, 10, 12 und 14 Stunden nach Dosiserhalt. Als weitere sekundäre Wirksamkeitsendpunkte wurden u.a. die CGI-I Skala zu jeder Visite und Studienende und die AIM-A zu der Visite 4a oder 4b erhoben. Außerdem wurden Sicherheitsendpunkte untersucht (Shire 2009).

Studienpopulation

Die Safety Population umfasste insgesamt 142 Patienten mit 28 Patienten im 30 mg-Arm, 70 Patienten im 50 mg-Arm und 44 Patienten im 70 mg-Arm. Aufgrund des Cross-over Designs werden alle Patienten als Patienten in den LDX-Armen dargestellt. Das Durchschnittsalter war in allen Behandlungsgruppen vergleichbar (LDX 30 mg: 30,5 Jahre; LDX 50 mg: 29,7 Jahre; LDX 70 mg: 31,8 Jahre). Die Verteilung der Patienten auf die verschiedenen Altersgruppen war in allen Behandlungsarmen ebenfalls vergleichbar. Hierbei gehörte der Großteil der Patienten der Altersgruppe 18-40 Jahre an (70,5 % bis 80 %). Der Anteil der männlichen Patienten betrug 57,1 % im LDX 30 mg-Arm, 64,3 % im LDX 50 mg-Arm, 61,4 % im LDX 70 mg-Arm. In allen drei Behandlungsarmen gehörte der Großteil der Patienten der weißen Ethnie an (LDX 30 mg: 75,0 %, LDX 50 mg: 92,9 %, LDX 70 mg: 93,2 %). Das mittlere Körpergewicht war in allen drei Gruppen vergleichbar (LDX 30 mg: 79,2 kg, LDX 50 mg: 80,1 kg, LDX 70 mg: 82,7 kg). Ebenso war der mediane Body-Mass-Index (BMI) in den drei Gruppen sehr ähnlich (LDX 30 mg: 26,62 kg/m^2, LDX 50 mg: 25,72 kg/m^2, LDX 70 mg: 26,56 kg/m^2). Der mittlere ADHD-RS Gesamtscore war in allen drei Behandlungsarmen ähnlich (LDX 30 mg: 37,8; LDX 50 mg: 35,8; LDX 70 mg: 38,4). In allen drei Behandlungsarmen war der kombinierte ADHS Subtyp am häufigsten vertreten (LDX 30 mg: 67,9 %, LDX 50 mg: 67,1 %, LDX 70 mg: 72,7 %), während der Subtyp „hyperaktiv/impulsiv“ nur bei wenigen Patienten diagnostiziert wurde (LDX 30 mg: 3,6 %, LDX 50 mg: 4,3 %, LDX 70 mg: 2,3 %). Das mediane Alter zu Krankheitsbeginn lag in allen drei Gruppen bei fünf Jahren. Der Anteil der Patienten mit Stimulanziengabe vor Studienbeginn war in allen drei Gruppen vergleichbar (LDX 30 mg: 57,1 %, LDX 50 mg: 48,6 %, LDX 70 mg: 52,3 %). Alle Patienten wiesen mindestens einen moderaten Schweregrad der Erkrankung auf (mindestens CGI-S „moderately ill“). 64,8 % der Patienten wiesen einen CGI-S von moderater Schwere („moderately ill)“ auf. Einen CGI-S von deutlicher Schwere („markedly ill“) wiesen 32,4 % der Patienten auf. Der Anteil an Patienten mit einer schweren Erkrankung (CGI-S „severely ill“) lag bei 2,8 % (Shire 2009).

Studie SPD489-403

Studiendesign

Bei Studie SPD489-403 handelt es sich um eine multizentrische, Placebo-kontrollierte, randomisierte, doppelblinde, Phase-IV-Studie. Diese wurde von Mai bis November 2010 durchgeführt.

Es wurden insgesamt 161 Probanden in die Studie eingeschlossen und in einem Verhältnis von 1:1 mit einer Stratifizierung auf Basis von Ehe- / Lebensgemeinschaft in den LDX- oder den Placebo-Behandlungsarm randomisiert (LDX: n = 80, Placebo: n = 81). Die Randomisierung erfolgte mittels Interactive Web Resonse System (IWRS). Zunächst erfolgte eine vierwöchige, doppelblinde, stufenweise Dosis-Optimierungsphase. Die Probanden nahmen täglich morgens entweder LDX (beginnend mit 30 mg) oder Placebo ein. Das Ziel der Dosis-Optimierungsphase war es sicherzustellen, dass die Patienten schrittweise auf eine optimale Dosis des Prüfpräparats titriert wurden. Hierbei wurde das Ansprechen auf die Behandlung durch den Prüfarzt basierend auf dem ADHD-RS für Erwachsene, der CGI-I Skala, UE und einer klinischen Bewertung bewertet. Visite -3 war der letzte Besuch zu welchem eine Dosisanpassung erfolgen konnte. Nach Abschluss der Dosis-Optimierungsphase begannen die Probanden eine sechswöchige doppelblinde Dosis-Aufrechterhaltungsphase. Dabei wurde die Dosis aus Visite -3 während der gesamten Dosis-Aufrechterhaltungsphase konstant gehalten. Eine Dosisreduktion war in dieser Phase nicht erlaubt.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Studie war die Änderung des Patienten-berichteten BRIEF-A GEC T-Score von Baseline (Visite 0) bis Woche 10 / Studienende. Als sekundäre Wirksamkeitsendpunkte waren u.a. die Änderung des Gesamtscores der ADHD-RS für Erwachsene von Baseline zu Studienende sowie die Änderung des Patienten-berichteten AIM-A von Baseline zu Studienende definiert. Des Weiteren wurden Sicherheitsendpunkte untersucht (Shire 2011).

Studienpopulation

Die Safety Population umfasste 159 Patienten mit 79 Patienten im Placebo-Arm und 80 Patienten im LDX-Arm. Das mediane Alter war in beiden Gruppen vergleichbar (LDX: 37,0 Jahre; Placebo: 33,0 Jahre). Der Anteil an männlichen Patienten betrug im LDX-Arm 50,6 % und im Placebo-Arm 53,8 %. Sowohl im LDX- als auch im Placebo-Arm war der Großteil der Patienten kaukasischer Abstammung (82,3 % vs. 88,8 %). Im LDX- und Placebo-Arm waren sowohl das mediane Körpergewicht (76,73 kg vs. 77,72 kg) als auch der mediane BMI (27,529 kg/m^2 vs. 27,122 kg/m^2) vergleichbar.

Bei beiden Gruppen war der mittlere BRIEF-A GEC T-Score fast identisch (LDX: 79,6, Placebo: 79,5). Der mittlere Gesamtscore der ADHD-RS für Erwachsene war in beiden Gruppen identisch. Alle Patienten wiesen mindestens einen moderaten Schweregrad der Erkrankung auf (mindestens CGI-S „moderately ill“). Im LDX-Arm wiesen 48,1 % der Patienten und im Placebo-Arm 45,0 % der Patienten einen CGI-S von moderater Schwere („moderately ill)“ auf. Einen CGI-S von deutlicher Schwere („markedly ill“) wiesen 38,0 % im LDX-Arm und 47,5 % im Placebo-Arm auf. Der Anteil an Patienten mit einer schweren

Erkrankung (CGI-S „severely ill“) lag bei 13,9 % im LDX-Arm und bei 7,5 % im Placebo-Arm. Sowohl im LDX- als auch im Placebo-Arm war der kombinierte ADHS Subtyp am häufigsten vertreten (83,5 % vs. 78,8 %), während der Subtyp „hyperaktiv/impulsiv“ bei der Minderheit der Patienten diagnostiziert wurde (0 % vs. 1,3 %). Das mediane Alter zu Krankheitsbeginn war im LDX- und Placebo-Arm vergleichbar (6,0 Jahre vs. 5,0 Jahre) (Shire 2011).

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 Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
NRP104.303	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
SPD489-316	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
SPD489-403	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie NRP104.303

Bei Studie NRP104.303 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde und kontrollierte Studie. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat über einen computergenerierten Randomisierungscode erzeugt. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung war gewährleistet. Die Patienten und die behandelnden Personen waren verblindet. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. In den Studienunterlagen fanden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Zusammenfassend ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig einzustufen.

Studie SPD489-316

Bei Studie SPD489-316 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde und kontrollierte Studie. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat über einen computergenerierten

Randomisierungscode erzeugt. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung war gewährleistet. Die Patienten und die behandelnden Personen waren verblindet. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. In den Studienunterlagen fanden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Zusammenfassend ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig einzustufen.

Studie SPD489-403

Bei Studie SPD489-403 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde und kontrollierte Studie. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat über einen computergenerierten Randomisierungscode erzeugt. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung war gewährleistet. Die Patienten und die behandelnden Personen waren verblindet. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. In den Studienunterlagen fanden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Zusammenfassend ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig einzustufen.

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

Kategorie der Patientenrelevanz Endpunkte	**Betrachtete Studien**		
	NRP104.303	**SPD489-316**	**SPD489-403**
Morbidität			
Responder Rate ADHD-RS für Erwachsene (Reduktion des Scores um ≥ 30 %)	ja	ja	ja
Responder Rate CGI-I (Erreichen eines CGI-I Scores der Kategorien 1 oder 2)	ja	ja	ja
Responder Rate Patienten-berichteter BRIEF-A (Erreichen eines Scores < 65)	nein	nein	ja
Responder Rate PERMP (Zunahme des Scores um ≥ 0,5 SD)	nein	ja	nein
Responder Rate CAARS-O:S (Reduktion des Scores um ≥ 0,5 SD)	nein	nein	ja
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Responder Rate PSQI (Reduktion des Scores um ≥ 3 Punkte)	ja	nein	nein
Responder Rate AIM-A (Reduktion des Scores um ≥ 0,5 SD)	nein	nein	ja

Responder Rate MIC (Reduktion des Scores um ≥ 0,5 SD)	nein	nein	ja
Sicherheit und Verträglichkeit			
UE	ja	ja	ja
SUE	ja	ja	ja
Therapieabbruch wegen UE	ja	ja	ja
Schweres UE	ja	ja	ja

ADHD-RS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen Rating Scale; AIM-A: Adult ADHD Impact Module; BRIEF-A: Behavior Rating Inventory of Executive Function – Adult Version; CAARS-O:S: Conners' Adult ADHD Rating Scale-Observer: Short Version; CGI-I: Clinical Global Impression – Improvement; MedDRA: Medical Dicitionary for Regulatory Activities; MIC: Marital Impact Checklist; PERMP: Permanent Product Measure of Performance; PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index ; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: Unerwünschtes Ereignis

Quelle: (Shire 2007, 2009, 2011)

4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT

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

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

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

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

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

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

4.3.1.3.1.1 Responder Rate ADHD-RS für Erwachsene (Reduktion des Scores um ≥ 30 %) – RCT

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

Tabelle 4-10: Operationalisierung des Endpunkts Responder Rate ADHD-RS für Erwachsene (Reduktion des Scores um ≥ 30 %)

Studie	Operationalisierung
NRP104.303	Die ADHD-RS für Erwachsene ist ein 18 Items umfassendes Instrument zur Bewertung des Ausmaßes und der Schwere der ADHS Symptomatik. **Analyse** Analysiert wurde der Anteil an Patienten mit einer Reduktion • des Gesamtscores der ADHD-RS um ≥ 30 % im Vergleich zur Baseline • des Scores auf der ADHD-RS Subskala Hyperaktivität / Impulsivität um ≥ 30 % im Vergleich zur Baseline • des Scores auf der ADHD-RS Subskala Unaufmerksamkeit Subskala der ADHD-RS um ≥ 30 % im Vergleich zur Baseline Die Analysen der Daten des Endpunkts Responder Rate ADHD-RS für Erwachsene (Reduktion des Scores um ≥ 30 %) wurden auf Basis der Daten aller randomisierten Patienten, für die der Wert zu Baseline und mindestens ein Wert nach Randomisierung für den primären Wirksamkeitsendpunkt erhoben wurde, durchgeführt. Als Effektschätzer zum Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen LDX vs. Placebo wurden das RR, die OR und die RD mit den korrespondierenden 95 %-KI dargestellt.
SPD489-316	Die ADHD-RS für Erwachsene ist ein 18 Items umfassendes Instrument zur Bewertung des Ausmaßes und der Schwere der ADHS Symptomatik. **Analyse** Analysiert wurde der Anteil an Patienten mit einer Reduktion • des Gesamtscores der ADHD-RS um ≥ 30% im Vergleich zur Baseline • des Scores auf der ADHD-RS Subskala Hyperaktivität / Impulsivität um ≥ 30% im Vergleich zur Baseline

Studie	Operationalisierung
	• des Scores auf der ADHD-RS Subskala Unaufmerksamkeit um ≥ 30% im Vergleich zur Baseline. Die Analysen der Daten des Endpunkts Responder Rate ADHD-RS für Erwachsene (Reduktion des Scores um ≥ 30 %) wurden auf Basis der Daten aller randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation in der Dosis-Optimierungsphase erhalten hatten und für die mindestens ein Wirksamkeitswert post-Baseline erhoben wurde, durchgeführt. Als Effektschätzer zum Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen LDX vs. Placebo wurden das RR, die OR und die RD mit den korrespondierenden 95 %-KI dargestellt.
SPD489-403	Die ADHD-RS für Erwachsene ist ein 18 Items umfassendes Instrument zur Bewertung des Ausmaßes und der Schwere der ADHS Symptomatik. **Analyse** Analysiert wurde der Anteil an Patienten mit einer Reduktion • des Gesamtscores der ADHD-RS um ≥ 30 % im Vergleich zur Baseline • des Scores auf der ADHD-RS Subskala Hyperaktivität / Impulsivität um ≥ 30 % im Vergleich zur Baseline • des Scores auf der ADHD-RS Subskala Unaufmerksamkeit um ≥ 30 % im Vergleich zur Baseline Die Analysen der Daten des Endpunkts Responder Rate ADHD-RS für Erwachsene (Reduktion des Scores um ≥ 30 %) wurden auf Basis der Daten aller randomisierten Patienten, die in der doppelblinden Phase mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und für die mindestens ein post-Baseline Wert des primären Wirksamkeitsendpunkts erhoben wurde, durchgeführt. Als Effektschätzer zum Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen LDX vs. Placebo wurden das RR, die OR und die RD mit den korrespondierenden 95 %-KI dargestellt.
ADHD-RS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen Rating Scale; KI: Konfidenzintervall; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: (Shire 2007, 2009, 2011)	

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 den Endpunkt Responder Rate ADHD-RS für Erwachsene (Reduktion des Scores um ≥ 30 %) 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**
NRP104.303	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
SPD489-316	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
SPD489-403	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie NRP104-303

Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten noch durch die behandelnden Personen zu erwarten. Die Auswertung erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden, für die der Wert zu Baseline und mindestens ein Wert nach Randomisierung für den primären Wirksamkeitsendpunkt erhoben wurde. Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung lag unter 5 %. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Insgesamt wird somit das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Studie SPD489-316

Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten noch durch die behandelnden Personen zu erwarten. Die Auswertung erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation in der Dosis-Optimierungsphase erhalten hatten und für die mindestens ein Wirksamkeitswert post-Baseline erhoben wurde. Da dies für alle randomisierten Patienten zutraf, lag der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung bei 0 %. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Insgesamt wird somit das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Studie SPD489-403

Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten noch durch die behandelnden Personen zu erwarten. Die Auswertung erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden, die in der doppelblinden Phase mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und für die mindestens ein post-Baseline Wert des primären Wirksamkeitsendpunkts erhoben wurde. Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung lag unter 5 %. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Insgesamt wird somit das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Responder Rate ADHD-RS für Erwachsene (Reduktion des Scores um ≥ 30 %) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Analyse

Im Folgenden werden die Rücklaufquoten und die Ergebnisse des Fragebogens ADHD-RS (Morbidität) dargestellt.

Tabelle 4-12: Ergebnisse der Bestimmung der Anteile auswertbarer Patienten für die Analyse des Fragebogens ADHD-RS (Morbidität) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	**LDX**		**Placebo**	
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**
NRP104.303				
ADHD-RS, Gesamtscore	352	352 (100)	62	62 (100)
ADHD-RS, Score auf der Subskala Hyperaktivität / Impulsivität (HI)	352	352 (100)	62	62 (100)
ADHD-RS, Score auf der Subskala Unaufmerksamkeit (IA)	352	352 (100)	62	62 (100)
SPD489-316				
ADHD-RS, Gesamtscore	63	63 (100)	64	64 (100)
ADHD-RS, Score auf der Subskala Hyperaktivität / Impulsivität (HI)	63	63 (100)	64	64 (100)
ADHD-RS, Score auf der Subskala Unaufmerksamkeit (IA)	63	63 (100)	64	64 (100)
SPD489-403				
ADHD-RS, Gesamtscore	79	79 (100)	75	75 (100)
ADHD-RS, Score auf der Subskala Hyperaktivität / Impulsivität (HI)	79	79 (100)	75	75 (100)
ADHD-RS, Score auf der Subskala Unaufmerksamkeit (IA)	79	79 (100)	75	75 (100)

Endpunkt	LDX		Placebo	
	N	n (%)	N	n (%)
ADHD-RS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen Rating Scale; HI: Hyperaktivität / Impulsivität (Hyperactivity / Impulsivity); IA: Unaufmerksamkeit (Inattention); LDX: Lisdexamfetamindimesilat; n: Alle Patienten in der Behandlungsgruppe, die einen Wert zu Baseline und einen nicht-fehlenden Wert zum im Protokoll definierten Studienendpunkt hatten; N: Alle Patienten in der Behandlungsgruppe mit mindestens einem Wert zu Baseline Quelle: (Shire 2019b)				

Bei den in Tabelle 4-12 dargestellten Rücklaufquoten handelt es sich um den Anteil der Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe mit einem Wert zu Baseline und zu Studienende an allen Patienten in der Behandlungsgruppe mit einem Wert zu Baseline.

Tabelle 4-13: Ergebnisse für den Endpunkt Responder Rate ADHD-RS für Erwachsene (Reduktion des Scores um ≥ 30 %) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Behandlungsarm	N	Responder (%)	LDX vs. Placebo			
			RR [95 %-KI] [a]	OR [95 %-KI] [b]	RD [95 %-KI] [c]	p-Wert [d]
ADHD-RS, Gesamtscore						
NRP104.303 [f]						
LDX [e]	352	227 (64,5)	1,82 [1,288; 2,565]	3,30 [1,878; 5,804]	0,29 [0,161; 0,419]	< 0,0001
Placebo	62	22 (35,5)				
SPD489-316 [g]						
LDX [e]	63	41 (65,1)	4,17 [2,292; 7,569]	10,06 [4,298; 23,556]	0,49 [0,347; 0,642]	< 0,0001
Placebo	64	10 (15,6)				
SPD489-403 [h]						
LDX [e]	79	63 (79,7)	2,06 [1,519; 2,801]	6,25 [3,043; 12,819]	0,41 [0,269; 0,552]	< 0,0001
Placebo	75	29 (38,7)				
ADHD-RS, Score auf der Subskala Hyperaktivität / Impulsivität (HI)						
NRP104.303 [f]						
LDX [e]	352	223 (63,4)	1,87 [1,309; 2,672]	3,38 [1,911; 5,961]	0,29 [0,167; 0,423]	< 0,0001
Placebo	62	21 (33,9)				
SPD489-316 [g]						
LDX [e]	63	38 (60,3)	1,84 [1,228; 2,753]	3,11 [1,506; 6,432]	0,28 [0,108; 0,442]	0,0019
Placebo	64	21 (32,8)				
SPD489-403 [h]						
LDX [e]	79	60 (75,9)	1,78 [1,332; 2,379]	4,24 [2,129; 8,457]	0,33 [0,186; 0,479]	< 0,0001
Placebo	75	32 (42,7)				

Studie Behandlungsarm	N	Responder (%)	LDX vs. Placebo			
			RR [95 %-KI] [a]	OR [95 %-KI] [b]	RD [95 %-KI] [c]	p-Wert [d]
ADHD-RS, Score auf der Subskala Unaufmerksamkeit (IA)						
NRP104.303 [f]						
LDX [e]	352	230 (65,3)	2,25 [1,514; 3,346]	4,61 [2,553; 8,319]	0,36 [0,240; 0,487]	< 0,0001
Placebo	62	18 (29,0)				
SPD489-316 [g]						
LDX [e]	63	42 (66,7)	5,33 [2,726; 10,436]	14,00 [5,651; 34,686]	0,54 [0,400; 0,683]	< 0,0001
Placebo	64	8 (12,5)				
SPD489-403 [h]						
LDX [e]	79	64 (81,0)	2,17 [1,588; 2,965]	7,16 [3,446; 14,883]	0,44 [0,297; 0,576]	< 0,0001
Placebo	75	28 (37,3)				

a: Es wurde ein asymptotisches KI berechnet

b: Es wurde ein logistisches Regressionsmodell verwendet, mit „Behandlung“ als Faktor und dem mittleren ADHD-RS Gesamtscore zu Baseline als Kovariate

c: Es wurde ein KI nach Wald berechnet

d: Es wurde der Chi^2-Test zum Signifikanzniveau 0,05 verwendet

Angewandte Methode für fehlende Werte: Non-Responder

e: für alle Dosierungen (30, 50, 70 mg)

f: Alle Angaben beziehen sich auf die Population aller randomisierten Patienten, für die der Wert zu Baseline und mindestens ein Wert nach Randomisierung für den primären Wirksamkeitsendpunkt erhoben wurde.

g: Alle Angaben beziehen sich auf die Population aller Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation in der Dosis-Optimierungsphase erhalten hatten und für die mindestens ein Wirksamkeitswert post-Baseline erhoben wurde.

h: Alle Angaben beziehen sich auf die Population aller Patienten, die in der doppelblinden Phase mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und für die mindestens ein post-Baseline Wert des primären Wirksamkeitsendpunkts erhoben wurde.

ADHD-RS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen Rating Scale; HI: Hyperaktivität / Impulsivität (Hyperactivity / Impulsivity); IA: Unaufmerksamkeit (Inattention); KI: Konfidenzintervall; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; N: Anzahl der Patienten, die für die Analyse herangezogen wurden; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Quelle: (Shire 2019b)

In allen drei Studien (NRP104.303, SPD489-316 und SPD489-403) erreichten die Patienten, die mit LDX behandelt wurden, statistisch signifikant häufiger eine Reduktion des ADHD-RS Gesamtscores um ≥ 30 % im Vergleich zur Baseline als Patienten, die Placebo erhalten hatten. In der Studie NRP104.303 lag der Anteil der Patienten mit einer Reduktion um ≥ 30 % annähernd doppelt so hoch wie in der Kontrollgruppe (RR = 1,82 [1,288; 2,565]). In der Studie SPD489-403 konnte der Anteil der Patienten unter der Behandlung mit LDX sogar mehr als verdoppelt (RR = 2,06 [1,519; 2,801]) und in der Studie SPD489-316 sogar mehr als vervierfacht werden (RR = 4,17 [2,292; 7,569]) (Tabelle 4-13).

Auch bezüglich der Subskalen „Hyperaktivität / Impulsivität“ und „Unaufmerksamkeit“ erreichten die Patienten, die mit LDX behandelt wurden, ebenfalls statistisch signifikant häufiger eine Reduktion des ADHD-RS Scores um ≥ 30 % im Vergleich zur Baseline als Patienten, die Placebo erhalten hatten. Hinsichtlich der Subskala „Hyperaktivität / Impulsivität“ konnte der Anteil unter der Behandlung mit LDX in allen drei Studien annähernd verdoppelt werden (NRP104.303: RR = 1,87 [1,309; 2,672]; SPD489-316: RR = 1,84 [1,228; 2,753]; SPD489-403: RR = 1,78 [1,332; 2,379]). Für die Subskala „Unaufmerksamkeit“ konnte in den Studien NRP104.303 und SPD489-403 mehr als eine Verdopplung des Anteils der Patienten mit einer Reduktion des Scores um ≥ 30 % unter der Behandlung mit LDX gezeigt werden (NRP104.303: RR = 2,25 [1,514; 3,346]; SPD489-403: RR = 2,17 [1,588; 2,965]). In der Studie SPD489-316 lag der Anteil der Patienten sogar fünfmal so hoch wie unter der Behandlung mit Placebo (RR = 5,33 [2,726; 10,436]) (Tabelle 4-13).

Damit konnte bezüglich der Reduktion des ADHD-RS Gesamtscores und der Scores auf den Subskalen „Hyperaktivität / Impulsivität“ und „Unaufmerksamkeit“ um ≥ 30 % im Vergleich zur Baseline eine statistisch signifikante Überlegenheit von LDX gegenüber der Kontrollgruppe gezeigt werden.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da sich aufgrund der Heterogenität des Studiendesigns oben genannte Studien nicht meta-analytisch zusammenfassen lassen.

Die Studienergebnisse lassen sich auf den deutschen Versorgungskontext übertragen, da die in die Studien eingeschlossenen Patienten in allen Kriterien der in der Zulassung von LDX definierten Population entsprachen (siehe auch Abschnitt 4.3.1.2.1).

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

4.3.1.3.1.2 Responder Rate CGI-I (Erreichen eines CGI-I Scores der Kategorien 1 oder 2) – RCT

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

Tabelle 4-14: Operationalisierung des Endpunkts Responder Rate CGI-I (Erreichen eines Scores der Kategorien 1 oder 2)

Studie	Operationalisierung
NRP104.303	Die CGI-I Skala ist ein Fragebogen zur Bestimmung der Verbesserung des Schweregrads der Erkrankung und des Gesamtzustands des Patienten im zeitlichen Verlauf durch einen Arzt auf einer 7-Punkte Skala von 1 (sehr starke Verbesserung) bis 7 (sehr starke Verschlechterung). **Analyse** Analysiert wurde der Anteil an Patienten mit einem CGI-I Score der Kategorien 1 oder 2 bei ihrer letzten Untersuchung. Die Analysen der Daten des Endpunkts Responder Rate CGI-I (Erreichen eines Scores der Kategorien 1 oder 2) wurden auf Basis der Daten aller randomisierten Patienten, für die der Wert zu Baseline und mindestens ein Wert nach Randomisierung für den primären Wirksamkeitsendpunkt erhoben wurde, durchgeführt. Als Effektschätzer zum Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen LDX vs. Placebo wurden das RR, die OR und die RD mit den korrespondierenden 95 %-KI dargestellt.
SPD489-316	Die CGI-I Skala ist ein Fragebogen zur Bestimmung der Verbesserung des Schweregrads der Erkrankung und des Gesamtzustands des Patienten im zeitlichen Verlauf durch einen Arzt auf einer 7-Punkte Skala von 1 (sehr starke Verbesserung) bis 7 (sehr starke Verschlechterung). **Analyse** Analysiert wurde der Anteil an Patienten mit einem CGI-I Score der Kategorien 1 oder 2 bei ihrer letzten Untersuchung. Die Analysen der Daten des Endpunkts Responder Rate CGI-I (Erreichen eines Scores der Kategorien 1 oder 2) wurden auf Basis der Daten aller randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation in der Dosis-Optimierungsphase erhalten hatten und für die mindestens ein Wirksamkeitswert post-Baseline erhoben wurde, durchgeführt. Als Effektschätzer zum Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen LDX vs. Placebo wurden das RR, die OR und die RD mit den korrespondierenden 95 %-KI dargestellt.
SPD489-403	Die CGI-I Skala ist ein Fragebogen zur Bestimmung der Verbesserung des Schweregrads der Erkrankung und des Gesamtzustands des Patienten im zeitlichen Verlauf durch einen Arzt auf einer 7-Punkte Skala von 1 (sehr starke Verbesserung) bis 7 (sehr starke Verschlechterung). **Analyse** Analysiert wurde der Anteil an Patienten mit einem CGI-I Score der Kategorien 1 oder 2 bei ihrer letzten Untersuchung. Die Analysen der Daten des Endpunkts Responder Rate CGI-I (Erreichen eines Scores der Kategorien 1 oder 2) wurden auf Basis der Daten aller randomisierten Patienten, die in der doppelblinden Phase mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und für die mindestens ein post-Baseline Wert des primären Wirksamkeitsendpunkts erhoben wurde, durchgeführt. Als Effektschätzer zum Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen LDX vs. Placebo wurden das RR, die OR und die RD mit den korrespondierenden 95 %-KI dargestellt.
CGI-I: Clinical Global Impression – Improvement; KI: Konfidenzintervall; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: (Shire 2007, 2009, 2011)	

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

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

Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Responder Rate CGI-I (CGI-I 1 oder 2) 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**
NRP104.303	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
SPD489-316	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
SPD489-403	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie NRP104.303

Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten noch durch die behandelnden Personen zu erwarten. Die Auswertung erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden, für die der Wert zu Baseline und mindestens ein Wert nach Randomisierung für den primären Wirksamkeitsendpunkt erhoben wurde. Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung lag unter 5 %. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Insgesamt wird somit das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Studie SPD489-316

Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten noch durch die behandelnden Personen zu erwarten. Die Auswertung erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation in der Dosis-Optimierungsphase erhalten hatten und für die mindestens ein Wirksamkeitswert post-Baseline erhoben wurde. Da dies für alle randomisierten Patienten zutraf, lag der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung bei 0 %. Es finden sich in den

Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Insgesamt wird somit das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Studie SPD489-403

Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten noch durch die behandelnden Personen zu erwarten. Die Auswertung erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden, die in der doppelblinden Phase mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und für die mindestens ein post-Baseline Wert des primären Wirksamkeitsendpunkts erhoben wurde. Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung lag unter 5 %. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Insgesamt wird somit das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Responder Rate CGI-I (CGI-I 1 oder 2) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Analyse

Im Folgenden werden die Rücklaufquoten und die Ergebnisse des Fragebogens CGI-I (Morbidität) dargestellt.

Tabelle 4-16: Ergebnisse der Bestimmung der Anteile auswertbarer Patienten für die Analyse des Fragebogens CGI-I (Morbidität) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	**LDX**		**Placebo**	
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**
NRP104.303				
CGI-I	352	352 (100)	62	62 (100)
SPD489-316				
CGI-I	63	63 (100)	64	64 (100)
SPD489-403				
CGI-I	79	79 (100)	75	75 (100)

CGI-I: Clinical Global Impression – Improvement; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; n: Alle Patienten in der Behandlungsgruppe, die einen Wert zu Baseline und einen nicht-fehlenden Wert zum im Protokoll definierten Studienendpunkt hatten; N: Alle Patienten in der Behandlungsgruppe mit mindestens einem Wert zu Baseline
Quelle: (Shire 2019b)

Bei den in Tabelle 4-16 dargestellten Rücklaufquoten handelt es sich um den Anteil der Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe mit einem Wert zu Baseline und zu Studienende an allen Patienten in der Behandlungsgruppe mit einem Wert zu Baseline.

Tabelle 4-17: Ergebnisse für den Endpunkt Responder Rate CGI-I (Erreichen eines Scores der Kategorien 1 oder 2) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Behandlungsarm	**N**	**Responder (%)**	**LDX vs. Placebo**			
			RR [95 %-KI] [a]	**OR [95 %-KI]** [b]	**RD [95 %-KI]** [c]	**p-Wert** [d]
NRP104.303 [f]						
LDX [e]	352	210 (59,7)	2,05 [1,379; 3,061]	3,61 [2,007; 6,507]	0,31 [0,182; 0,430]	< 0,0001
Placebo	62	18 (29,0)				
SPD489-316 [g]						
LDX [e]	63	40 (63,5)	5,08 [2,587; 9,973]	12,17 [4,944; 29,974]	0,51 [0,366; 0,654]	< 0,0001
Placebo	64	8 (12,5)				
SPD489-403 [h]						
LDX [e]	79	62 (78,5)	2,26 [1,625; 3,154]	6,87 [3,356; 14,078]	0,44 [0,297; 0,579]	< 0,0001
Placebo	75	26 (34,7)				

a: Es wurde ein asymptotisches KI berechnet

b: Es wurde ein logistisches Regressionsmodell verwendet, mit „Behandlung“ als Faktor und dem mittleren CGI-S zu Baseline als Kovariate

c: Es wurde ein KI nach Wald berechnet

d: Es wurde der Chi^2-Test zum Signifikanzniveau 0,05 verwendet

Angewandte Methode für fehlende Werte: Non-Responder

e: für alle Dosierungen (30, 50, 70 mg)

f: Alle Angaben beziehen sich auf die Population aller randomisierten Patienten, für die der Wert zu Baseline und mindestens ein Wert nach Randomisierung für den primären Wirksamkeitsendpunkt erhoben wurde.

g: Alle Angaben beziehen sich auf die Population aller Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation in der Dosis-Optimierungsphase erhalten hatten und für die mindestens ein Wirksamkeitswert post-Baseline erhoben wurde.

h: Alle Angaben beziehen sich auf die Population aller Patienten, die in der doppelblinden Phase mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und für die mindestens ein post-Baseline Wert des primären Wirksamkeitsendpunkts erhoben wurde.

CGI-I: Clinical Global Impression – Improvement; CGI-S: Clinical Global Impression – Severity; KI: Konfidenzintervall; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; N: Anzahl der Patienten, die für die Analyse herangezogen wurden; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Quelle: (Shire 2019b)

In allen drei Studien (NRP104.303, SPD489-316 und SPD489-403) erreichten die Patienten, die mit LDX behandelt wurden, statistisch signifikant häufiger einen CGI-I Score der Kategorien 1 oder 2, als Patienten, die Placebo erhalten hatten. Der Anteil konnte unter der Behandlung mit LDX in den Studien NRP104.303 und SPD489-403 mehr als verdoppelt (NRP104.303: RR = 2,05 [1,379; 3,061]; SPD489-403: RR = 2,26 [1,625; 3,154]) und in der

Studie SPD489-316 sogar mehr als verfünffacht werden (RR = 5,08 [2,587; 9,973]) (Tabelle 4-17).

Damit konnte bezüglich des Erreichens eines CGI-I Scores der Kategorien 1 oder 2 eine statistisch signifikante Überlegenheit von LDX gegenüber der Kontrollgruppe gezeigt werden.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da sich aufgrund der Heterogenität des Studiendesigns oben genannte Studien nicht meta-analytisch zusammenfassen lassen.

Die Studienergebnisse lassen sich auf den deutschen Versorgungskontext übertragen, da die in die Studien eingeschlossenen Patienten in allen Kriterien der in der Zulassung von LDX definierten Population entsprachen (siehe auch Abschnitt 4.3.1.2.1).

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

4.3.1.3.1.3 Responder Rate Patienten-berichteter BRIEF-A (Erreichen eines Scores < 65) – RCT

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

Tabelle 4-18: Operationalisierung des Endpunkts Responder Rate Patienten-berichteter BRIEF-A (Erreichen eines Scores < 65)

Studie	Operationalisierung
SPD489-403	Der BRIEF-A ist ein 75 Items umfassendes Instrument zur Erfassung exekutiver Beeinträchtigungen im Alltagsverhalten bei einem breiten Spektrum von Störungen und über eine Vielzahl an Domänen. Der BRIEF-A liegt sowohl als Patienten-berichteter als auch als Auskunftsperson-berichteter Fragebogen vor. Betrachtet werden hier die Patienten-berichteten Ergebnisse. **Analyse** Analysiert wurde der Anteil an Patienten mit einem Patienten-berichteten • BRIEF-A GEC T-Score < 65

	• BRIEF-A BRI T-Score < 65 (bestehend aus den Subskalen Hemmen, Umstellen, Emotionale Kontrolle, Selbstbeobachtung) • BRIEF-A MI T-Score < 65 (bestehend aus den Subskalen Initiative, Arbeitsgedächtnis, Planen / Strukturieren, Überprüfen, Organisation) Die Analysen der Daten des Endpunkts Responder Rate BRIEF-A (Erreichen eines Scores < 65) wurden auf Basis der Daten aller randomisierten Patienten, die in der doppelblinden Phase mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und für die mindestens ein post-Baseline Wert des primären Wirksamkeitsendpunkts erhoben wurde, durchgeführt. Als Effektschätzer zum Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen LDX vs. Placebo wurden das RR, die OR und die RD mit den korrespondierenden 95 %-KI dargestellt.
BRI: Verhaltensregulations-Index (Behavorial regulation Index); BRIEF-A: Behavior Rating Inventory of Executive Function – Adult Version; GEC: Global Executive Composite; KI: Konfidenzintervall; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; MI: Kognitiver Regulationsindex (Metacognition Index); OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: (Shire 2011)	

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 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Patienten-berichteter BRIEF-A GEC T-Score (Erreichen eines Scores < 65) 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**
SPD489-403	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie SPD489-403

Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten noch durch die behandelnden Personen zu erwarten. Die Auswertung erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden, für die der Wert zu Baseline und mindestens ein Wert nach Randomisierung für den primären Wirksamkeitsendpunkt erhoben wurde. Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung lag unter 5 %. Es finden sich in den

Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Insgesamt wird somit das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Responder Rate Patienten-berichteter BRIEF-A (Erreichen eines Scores < 65) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Analyse

Im Folgenden werden die Rücklaufquoten und die Ergebnisse des Fragebogens BRIEF-A (Morbidität) dargestellt.

Tabelle 4-20: Ergebnisse der Bestimmung der Anteile auswertbarer Patienten für die Analyse des Fragebogens BRIEF-A (Morbidität) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	**LDX**		**Placebo**	
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**
SPD489-403				
BRIEF-A GEC	79	79 (100)	75	75 (100)
BRIEF-A BRI	79	79 (100)	75	75 (100)
BRIEF-A MI	79	79 (100)	75	75 (100)

BRI: Verhaltensregulations-Index (Behavorial regulation Index); BRIEF-A: Behavior Rating Inventory of Executive Function – Adult Version; GEC: Global Executive Composite; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; n: Alle Patienten in der Behandlungsgruppe, die einen Wert zu Baseline und einen nicht-fehlenden Wert zum im Protokoll definierten Studienendpunkt hatten; N: Alle Patienten in der Behandlungsgruppe mit mindestens einem Wert zu Baseline

Quelle: (Shire 2019b)

Bei den in Tabelle 4-20 dargestellten Rücklaufquoten handelt es sich um den Anteil der Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe mit einem Wert zu Baseline und zu Studienende an allen Patienten in der Behandlungsgruppe mit einem Wert zu Baseline.

Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt Patienten-berichteter BRIEF-A GEC T-Score (Erreichen eines Scores < 65) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Behandlungsarm	**N**	**Responder (%)**	**LDX vs. Placebo**			
			RR [95 %-KI] [a]	**OR [95 %-KI]** [b]	**RD [95 %-KI]** [c]	**p-Wert** [d]
SPD489-403 [f]						
Patienten-berichteter BRIEF-A GEC T-Score						
LDX [e]	79	51 (64,6)	1,67 [1,202; 2,319]	2,89 [1,501; 5,560]	0,26 [0,106; 0,411]	0,0013
Placebo	75	29 (38,7)				
Patienten-berichteter BRIEF-A, Verhaltensregulations-Index (BRI) T-Score						
LDX [e]	79	59 (74,7)	1,51	3,03	0,25	0,0012

Studie Behandlungsarm	**N**	**Responder (%)**	**LDX vs. Placebo**			
			RR [95 %-KI] [a]	**OR [95 %-KI]** [b]	**RD [95 %-KI]** [c]	**p-Wert** [d]
Placebo	75	37 (49,3)	[1,164; 1,969]	[1,535; 5,979]	[0,105; 0,402]	
Patienten-berichteter BRIEF-A, T-Score auf der Subskala Hemmen						
LDX [e]	79	56 (70,9)	1,48 [1,122; 1,944]	2,64 [1,358; 5,122]	0,23 [0,078; 0,380]	0,0038
Placebo	75	36 (48,0)				
Patienten-berichteter BRIEF-A, T-Score auf der Subskala Umstellen						
LDX [e]	79	54 (68,4)	1,28 [0,989; 1,661]	1,89 [0,981, 3,643]	0,15 [-0,002; 0,303]	0,0561
Placebo	75	40 (53,3)				
Patienten-berichteter BRIEF-A, T-Score auf der Subskala emotionale Kontrolle						
LDX [e]	79	71 (89,9)	1,25 [1,064; 1,464]	3,45 [1,420; 8,387]	0,18 [0,057; 0,300]	0,0046
Placebo	75	54 (72,0)				
Patienten-berichteter BRIEF-A, T-Score auf der Subskala Selbstbeobachtung						
LDX [e]	79	68 (86,1)	1,34 [1,111; 1,629]	3,48 [1,574; 7,681]	0,22 [0,088; 0,354]	0,0015
Placebo	75	48 (64,0)				
Patienten-berichteter BRIEF-A, Kognitiver Regulationsindex (MI) T-Score						
LDX [e]	79	54 (68,4)	1,97 [1,369; 2,784]	4,07 [2,079; 7,965]	0,34 [0,188; 0,486]	< 0,001
Placebo	75	26 (34,7)				
Patienten-berichteter BRIEF-A, T-Score auf der Subskala Initiative						
LDX [e]	79	61 (77,2)	1,52 [1,183; 1,964]	3,30 [1,649; 6,603]	0,27 [0,119; 0,412]	0,0006
Placebo	75	38 (50,7)				
Patienten-berichteter BRIEF-A, T-Score auf der Subskala Arbeitsgedächtnis						
LDX [e]	79	45 (57,0)	1,78 [1,215; 2,607]	2,81 [1,456; 5,433]	0,25 [0,098; 0,401]	0,0018
Placebo	75	24 (32,0)				
Patienten-berichteter BRIEF-A, T-Score auf der Subskala Planen / Strukturieren						
LDX [e]	79	53 (67,1)	1,80 [1,290; 2,503]	3,42 [1,764; 6,637]	0,30 [0,147; 0,448]	0,0002
Placebo	75	28 (37,3)				
Patienten-berichteter BRIEF-A, T-Score auf der Subskala Überprüfen						
LDX [e]	79	52 (65,8)	1,65 [1,196; 2,265]	2,89 [1,500; 5,563]	0,26 [0,106; 0,411]	0,0013
Placebo	75	30 (40,0)				
Patienten-berichteter BRIEF-A, T-Score auf der Subskala Organisation						
LDX [e]	79	59 (74,7)	1,47 [1,139; 1,907]	2,87 [1,456; 5,668]	0,24 [0,092; 0,388]	0,0020
Placebo	75	38 (50,7)				

a: Es wurde ein asymptotisches KI berechnet

b: Es wurde ein logistisches Regressionsmodell verwendet, mit „Behandlung“ als Faktor und dem mittleren patienten-berichteten BRIEF-A GEC T-Score zu Baseline als Kovariate

c: Es wurde ein KI nach Wald berechnet

Studie Behandlungsarm	N	Responder (%)	LDX vs. Placebo			
			RR [95 %-KI] [a]	OR [95 %-KI] [b]	RD [95 %-KI] [c]	p-Wert [d]
d: Es wurde der Chi^2-Test zum Signifikanzniveau 0,05 verwendet Angewandte Methode für fehlende Werte: Non-Responder e: für alle Dosierungen (30, 50, 70 mg) f: Alle Angaben beziehen sich auf die Population aller Patienten, die in der doppelblinden Phase mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und für die mindestens ein post-Baseline Wert des primären Wirksamkeitsendpunkts erhoben wurde. BRI: Verhaltensregulations-Index (Behavorial regulation Index); BRIEF-A: Behavior Rating Inventory of Executive Function – Adult Version; GEC: Global Executive Composite; KI: Konfidenzintervall; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; N: Anzahl der Patienten, die für die Analyse herangezogen wurden; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: (Shire 2019b)						

In der Studie SPD489-403 erreichten die Patienten, die mit LDX behandelt wurden, statistisch signifikant häufiger einen BRIEF-A GEC T-Score < 65 als Patienten, die Placebo erhalten hatten. Der Anteil der Patienten konnte unter LDX um 67 % gesteigert werden im Vergleich zur Kontrollgruppe (RR = 1,67 [1,202; 2,319]) (Tabelle 4-21).

Bezüglich des Patienten-berichteten BRIEF-A Fragebogens, BRI, konnte in der Studie SPD489-403 unter der Behandlung mit LDX ebenfalls statistisch signifikant häufiger ein T-Score < 65 erreicht werden. Hier konnte der Anteil im Vergleich zu Placebo um 51 % gesteigert werden (RR = 1,51 [1,164; 1,969]). Auch im Hinblick auf die Subskalen „Hemmen“ (RR = 1,48 [1,122; 1,944]), „emotionale Kontrolle“ (RR = 1,25 [1,064; 1,464]) und „Selbstbeobachtung“ (RR = 1,34 [1,111; 1,629]) konnte für Patienten, die mit LDX behandelt wurden, ein statistisch signifikant höherer Anteil an Patienten mit einem T-Score < 65 beobachtet werden. Für die Subskala „Umstellen“ zeigte sich ein numerischer Vorteil hinsichtlich des Anteils im Vergleich zur Kontrollgruppe (Tabelle 4-21).

Bei der Betrachtung des Patienten-berichteten BRIEF-A MI zeigte sich ebenfalls, dass Patienten unter der Behandlung mit LDX signifikant häufiger einen T-Score < 65 erreichen konnten als Patienten unter der Behandlung mit Placebo. Hier war der Anteil der Patienten in der Interventionsgruppe annähernd doppelt so hoch wie in der Kontrollgruppe (RR = 1,97 [1,369; 2,784]). Auch im Hinblick auf die Subskalen „Initiative (RR = 1,52 [1,183; 1,964]), „Arbeitsgedächtnis“ (RR = 1,78 [1,215; 2,607]), „Planen / Strukturieren“ (RR = 1,80 [1,290; 2,503]), „Überprüfen“ (RR = 1,65 [1,196; 2,265]) und „Organisation“ (RR = 1,47 [1,139; 1,907]) war der Anteil der Patienten mit einem T-Score < 65 in der Interventionsgruppe konsistent statistisch signifikant höher als in der Kontrollgruppe (Tabelle 4-21).

Damit konnte bezüglich des BRIEF-A Fragebogens, inklusive aller Subskalen (mit Ausnahme der Subskala Umstellen), eine statistisch signifikante Überlegenheit von LDX gegenüber der Kontrollgruppe gezeigt werden.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da der Endpunkt nur in einer Studie untersucht wurde.

Die Studienergebnisse lassen sich auf den deutschen Versorgungskontext übertragen, da die in Studie SPD489-403 eingeschlossenen Patienten in allen Kriterien der in der Zulassung von LDX definierten Population entsprachen (siehe auch Abschnitt 4.3.1.2.1).

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

4.3.1.3.1.4 Responder Rate PERMP (Zunahme des Scores um ≥ 0,5 SD) – RCT

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

Tabelle 4-22: Operationalisierung des Endpunkts Responder Rate PERMP (Zunahme des Scores um ≥ 0,5 SD)

Studie	Operationalisierung
SPD489-316	Der PERMP ist ein 10-minütiger an die Fähigkeiten der Testpersonen angepasster Mathematiktest zur objektiven Bewertung der Leistung. **Analyse** Analysiert wurde der Anteil an Patienten mit einer Zunahme des PERMP Gesamtscores um ≥ 0,5 SD von Pre-Dosis (-0,5 h) zu den Zeitpunkten 2, 4, 8, 10, 12 und 14 h nach Dosisgabe sowie zum Durchschnitt aller post-Dosis Zeitpunkte (2, 4, 8, 10, 12, 14 h). Die Analysen der Daten des Endpunkts Responder Rate PERMP Gesamtscore wurden auf Basis der Daten aller randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation in der Dosis-Optimierungsphase erhalten hatten und für die mindestens ein Wirksamkeitswert post-Baseline erhoben wurde, durchgeführt. Als Effektschätzer zum Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen LDX vs. Placebo wurden das RR, die OR und die RD mit den korrespondierenden 95 %-KI dargestellt.
KI: Konfidenzintervall; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; PERMP: Permanent Product Measure of Performance; SD: Standardabweichung (standard deviation) Quelle: (Shire 2009)	

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 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Responder Rate PERMP (Zunahme des Scores um ≥ 0,5 SD) 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**
SPD489-316	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie SPD489-316

Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten noch durch die behandelnden Personen zu erwarten. Die Auswertung erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation in der Dosis-Optimierungsphase erhalten hatten und für die mindestens ein Wirksamkeitswert post-Baseline erhoben wurde. Da dies für alle randomisierten Patienten zutraf, lag der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung bei 0 %. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Insgesamt wird somit das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Responder Rate PERMP (Zunahme des Scores um ≥ 0,5 SD) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Analyse

Im Folgenden werden die Rücklaufquoten und die Ergebnisse des Fragebogens PERMP (Morbidität) dargestellt.

Tabelle 4-24: Ergebnisse der Bestimmung der Anteile auswertbarer Patienten für die Analyse des Fragebogens PERMP (Morbidität) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	**LDX**		**Placebo**	
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**
SPD489-316				
PERMP	53	53 (100)	52	52 (100)

LDX: Lisdexamfetamindimesilat; n: Alle Patienten in der Behandlungsgruppe, die einen Wert zu Baseline und einen nicht-fehlenden Wert zum im Protokoll definierten Studienendpunkt hatten; N: Alle Patienten in der Behandlungsgruppe mit mindestens einem Wert zu Baseline; PERMP: Permanent Product Measure of Performance

Quelle: (Shire 2019b)

Bei den in Tabelle 4-24 dargestellten Rücklaufquoten handelt es sich um den Anteil der Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe mit einem Wert zu Baseline und zu Studienende an allen Patienten in der Behandlungsgruppe mit einem Wert zu Baseline.

Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt Responder Rate PERMP (Zunahme des Scores um ≥ 0,5 D) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Behandlungsarm	**N**	**Responder (%)**	**LDX vs. Placebo**			
			RR [95 %-KI] [a]	**OR [95 %-KI] [b]**	**RD [95 %-KI] [c]**	**p-Wert [d]**
SPD489-316 [f]						
PERMP Gesamtscore (Durchschnitt aller post-Dosis Zeitpunkte)						
LDX [e]	63	38 (60,3)	1,17 [0,857; 1,596]	1,43 [0,707; 2,886]	0,09 [-0,084; 0,260]	0,3204
Placebo	64	33 (51,6)				
PERMP Gesamtscore (post-Dosis Zeitpunkt 2h)						
LDX [e]	63	28 (44,4)	1,05 [0,708; 1,569]	1,10 [0,543; 2,212]	0,02 [-0,150; 0,195]	0,7975
Placebo	64	27 (42,2)				
PERMP Gesamtscore (post-Dosis Zeitpunkt 4h)						
LDX [e]	63	32 (50,8)	0,96 [0,684; 1,336]	0,91 [0,454; 1,828]	-0,02 [-0,197; 0,150]	0,7926
Placebo	64	34 (53,1)				
PERMP Gesamtscore (post-Dosis Zeitpunkt 8h)						
LDX [e]	63	32 (50,8)	1,35 [0,909; 2,018]	1,72 [0,848; 3,489]	0,13 [-0,038; 0,304]	0,1314
Placebo	64	24 (37,5)				
PERMP Gesamtscore (post-Dosis Zeitpunkt 10h)						
LDX [e]	63	35 (55,6)	1,08 [0,779; 1,490]	1,17 [0,584; 2,360]	0,04 [-0,133; 0,213]	0,6519
Placebo	64	33 (51,6)				
PERMP Gesamtscore (post-Dosis Zeitpunkt 12h)						
LDX [e]	63	37 (58,7)	0,96 [0,725; 1,282]	0,91 [0,449; 1,855]	-0,02 [-0,193; 0,148]	0,7997
Placebo	64	39 (60,9)				
PERMP Gesamtscore (post-Dosis Zeitpunkt 14h)						
LDX [e]	63	39 (61,9)	1,41 [1,008; 1,985]	2,09 [1,028; 4,245]	0,18 [0,011; 0,352]	0,0405
Placebo	64	28 (43,8)				
a: Es wurde ein asymptotisches KI berechnet						

Studie Behandlungsarm	N	Responder (%)	LDX vs. Placebo			
			RR [95 %-KI] [a]	OR [95 %-KI] [b]	RD [95 %-KI] [c]	p-Wert [d]
b: Es wurde ein logistisches Regressionsmodell verwendet, mit „Behandlung“ als Faktor und dem mittleren PERMP Gesamtscore zu Baseline als Kovariate c: Es wurde ein KI nach Wald berechnet d: Es wurde der Chi^2-Test zum Signifikanzniveau 0,05 verwendet Angewandte Methode für fehlende Werte: Non-Responder e: für alle Dosierungen (30, 50, 70 mg) f: Alle Angaben beziehen sich auf die Population aller Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation in der Dosis-Optimierungsphase erhalten hatten und für die mindestens ein Wirksamkeitswert post-Baseline erhoben wurde. KI: Konfidenzintervall; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; N: Anzahl der Patienten, die für die Analyse herangezogen wurden; OR: Odds Ratio; PERMP: Permanent Product Measure of Performance; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung (standard deviation) Quelle: (Shire 2019b)						

In der Studie SPD489-316 erreichten die Patienten, die mit LDX behandelt wurden, statistisch signifikant häufiger eine Zunahme im PERMP Gesamtscore um ≥ 0,5 SD 14 h nach Dosisgabe im Vergleich zur pre-Dosis (-0,5 h) als Patienten, die Placebo erhalten hatten. Der Anteil der Patienten konnte unter LDX im Zeitverlauf von 2 h zu 14 h nach Dosisgabe stetig gesteigert werden. Letztlich betrug der Anteil der Patienten mit einer Zunahme im PERMP Gesamtscore um ≥ 0,5 SD 61,9 % in der Interventionsgruppe im Vergleich zu 43,8 % in der Kontrollgruppe, was einer Steigerung um 41 % entspricht (RR = 1,41 [1,008; 1,985]) (Tabelle 4-25).

Damit konnte bezüglich der Zunahme des PERMP Gesamtscores um ≥ 0,5 SD eine statistisch signifikante Überlegenheit von LDX gegenüber der Kontrollgruppe gezeigt werden.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da der Endpunkt nur in einer Studie untersucht wurde.

Die Studienergebnisse lassen sich auf den deutschen Versorgungskontext übertragen, da die in Studie SPD489-316 eingeschlossenen Patienten in allen Kriterien der in der Zulassung von LDX definierten Population entsprachen (siehe auch Abschnitt 4.3.1.2.1).

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

4.3.1.3.1.5 Responder Rate CAARS-O:S (Reduktion des Scores um ≥ 0,5 SD) – RCT

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

Tabelle 4-26: Operationalisierung des Endpunkts Responder Rate CAARS-O:S (Reduktion des Scores um ≥ 0,5 SD)

Studie	Operationalisierung
SPD489-403	Bei der CAARS-O:S handelt es sich um ein 26-Items umfassendes Instrument zur Beschreibung ADHS-bezogener Symptome bei Erwachsenen. **Analyse** Analysiert wurde der Anteil an Patienten mit einer Reduktion der CAARS-O:S Scores der einzelnen Subskalen um 0,5 SD im Vergleich zur Baseline • ADHD Index • Hyperaktivität / Unruhe • Impulsivität / Emotionale Labilität • Unaufmerksamkeit / Gedächtnisprobleme • Probleme mit der Selbsteinschätzung Die Analysen der Daten des Endpunkts Responder Rate CAARS-O:S (0,5 SD) wurden auf Basis der Daten aller randomisierten Patienten, die in der doppelblinden Phase mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und für die mindestens ein post-Baseline Wert des primären Wirksamkeitsendpunkts erhoben wurde, durchgeführt. Als Effektschätzer zum Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen LDX vs. Placebo wurden das RR, die OR und die RD mit den korrespondierenden 95 %-KI dargestellt.
ADHD: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen; CAARS-O:S: Conners' Adult ADHD Rating Scale-Observer: Short Version; KI: Konfidenzintervall; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung (standard deviation) Quelle: (Shire 2011)	

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 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Responder Rate CAARS-O:S (Reduktion des Scores um ≥ 0,5 SD) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunktherheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
SPD489-403	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie SPD489-403

Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten noch durch die behandelnden Personen zu erwarten. Die Auswertung erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden, die in der doppelblinden Phase mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und für die mindestens ein post-Baseline Wert des primären Wirksamkeitsendpunkts erhoben wurde. Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung lag unter 5 %. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Insgesamt wird somit das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Responder Rate CAARS-O:S (Reduktion des Scores um ≥ 0,5 SD) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Analyse

Im Folgenden werden die Rücklaufquoten und die Ergebnisse des Fragebogens CAARS-O:S (Morbidität) dargestellt.

Tabelle 4-28: Ergebnisse der Bestimmung der Anteile auswertbarer Patienten für die Analyse des Fragebogens CAARS-O:S (Morbidität) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	**LDX**		**Placebo**	
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**
SPD489-403				
CAARS-O:S (ADHD Index)	78	71 (91,0)	74	71 (95,9)
CAARS-O:S (Hyperaktivität / Unruhe)	78	71 (91,0)	74	71 (95,9)

Endpunkt	LDX		Placebo	
	N	n (%)	N	n (%)
CAARS-O:S (Impulsivität / Emotionale Labilität	78	71 (91,0)	74	71 (95,9)
CAARS-O:S (Unaufmerksamkeit / Gedächtnisprobleme)	78	71 (91,0)	74	71 (95,9)
CAARS-O:S (Probleme mit der Selbsteinschätzung)	78	71 (91,0)	74	71 (95,9)

ADHD: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störung; CAARS-O:S: Conners' Adult ADHD Rating Scale-Observer: Short Version; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; n: Alle Patienten in der Behandlungsgruppe, die einen Wert zu Baseline und einen nicht-fehlenden Wert zum im Protokoll definierten Studienendpunkt hatten; N: Alle Patienten in der Behandlungsgruppe mit mindestens einem Wert zu Baseline

Quelle: (Shire 2019b)

Bei den in Tabelle 4-28 dargestellten Rücklaufquoten handelt es sich um den Anteil der Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe mit einem Wert zu Baseline und zu Studienende an allen Patienten in der Behandlungsgruppe mit einem Wert zu Baseline.

Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt Responder Rate CAARS-O:S (Reduktion des Scores um ≥ 0,5 SD) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Behandlungsarm	N	Responder (%)	LDX vs. Placebo			
			RR [95 %-KI] [a]	OR [95 %-KI] [b]	RD [95 %-KI] [c]	p-Wert [d]
SPD489-403 [f]						
CAARS-O:S (ADHD Index)						
LDX [e]	79	47 (59,5)	1,31 [0,964; 1,786]	1,77 [0,935; 3,356]	0,14 [-0,015; 0,298]	0,0786
Placebo	75	34 (45,3)				
CAARS-O:S (Hyperaktivität / Unruhe)						
LDX [e]	79	38 (48,1)	1,20 [0,839; 1,723]	1,39 [0,734; 2,634]	0,08 [-0,075; 0,237]	0,3116
Placebo	75	30 (40,0)				
CAARS-O:S (Impulsivität / Emotionale Labilität)						
LDX [e]	79	41 (51,9)	1,39 [0,968; 1,997]	1,81 [0,952; 3,446]	0,15 [-0,010; 0,301]	0,0693
Placebo	75	28 (37,3)				
CAARS-O:S (Unaufmerksamkeit / Gedächtnisprobleme)						
LDX [e]	79	48 (60,8)	1,30 [0,965; 1,757]	1,77 [0,933; 3,356]	0,14 [-0,015; 0,297]	0,0795
Placebo	75	35 (46,7)				
CAARS-O:S (Probleme mit der Selbsteinschätzung)						
LDX [e]	79	41 (51,9)	1,69 [1,133; 2,527]	2,44 [1,261; 4,719]	0,21 [0,061; 0,364]	0,0075
Placebo	75	23 (30,7)				

a: Es wurde ein asymptotisches KI berechnet

b: Es wurde ein logistisches Regressionsmodell verwendet, mit „Behandlung" als Faktor und dem mittleren Score auf der jeweiligen Subskala zu Baseline als Kovariate

c: Es wurde ein KI nach Wald berechnet

d: Es wurde der Chi^2-Test zum Signifikanzniveau 0,05 verwendet

Angewandte Methode für fehlende Werte: Non-Responder

e: für alle Dosierungen (30, 50, 70 mg)

f: Alle Angaben beziehen sich auf die Population aller Patienten, die in der doppelblinden Phase mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und für die mindestens ein post-Baseline Wert des primären Wirksamkeitsendpunkts erhoben wurde.

CAARS-O:S: Conners' Adult ADHD Rating Scale-Observer: Short Version; KI: Konfidenzintervall; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; N: Anzahl der Patienten, die für die Analyse herangezogen wurden; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung (standard deviation)

Quelle: (Shire 2019b)

In der Studie SPD489-403 erreichten die Patienten, die mit LDX behandelt wurden, statistisch signifikant häufiger eine Reduktion um ≥ 0,5 SD des Scores auf der Subskala „Probleme mit der Selbsteinschätzung" im Vergleich zur Baseline als Patienten, die Placebo erhalten hatten. Der Anteil der Patienten konnte unter LDX um 69 % gesteigert werden im Vergleich zur Kontrollgruppe (RR = 1,69 [1,133; 2,527]) (Tabelle 4-29).

Bezüglich der Skalen „ADHD Index", „Hyperaktivität / Unruhe", „Impulsivität / Emotionale Labilität" und „Unaufmerksamkeit / Gedächtnisprobleme" konnte unter der Behandlung mit LDX ein numerischer Vorteil im Hinblick auf die Reduktion um ≥ 0,5 SD des Scores auf der jeweiligen Subskala gegenüber der Kontrollgruppe erreicht werden.

Damit konnte bezüglich des CAARS-O:S Fragebogens auf der Skala Probleme mit der Selbsteinschätzung eine statistisch signifikante Überlegenheit von LDX gegenüber der Kontrollgruppe gezeigt werden.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da der Endpunkt nur in einer Studie untersucht wurde.

Die Studienergebnisse lassen sich auf den deutschen Versorgungskontext übertragen, da die in Studie SPD489-403 eingeschlossenen Patienten in allen Kriterien der in der Zulassung von LDX definierten Population entsprachen (siehe auch Abschnitt 4.3.1.2.1).

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

4.3.1.3.1.6 Responder Rate PSQI (Reduktion des Scores um ≥ 3 Punkte) - RCT

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

Tabelle 4-30: Operationalisierung des Endpunkts Responder Rate PSQI (Reduktion des Scores um ≥ 3 Punkte)

Studie	Operationalisierung
NRP104.303	Der PSQI ist ein Patienten-berichteter 18-Items umfassender Fragebogen zur Messung der Schlafqualität. **Analyse** Analysiert wurde der Anteil an Patienten mit einer Reduktion des PSQI Scores um ≥ 3 Punkte Die Analysen der Daten des Endpunkts Responder Rate PSQI (Reduktion des Scores um ≥ 3 Punkte) wurden auf Basis der Daten aller randomisierten Patienten, für die der Wert zu Baseline und mindestens ein Wert nach Randomisierung für den primären Wirksamkeitsendpunkt erhoben wurde, durchgeführt. Als Effektschätzer zum Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen LDX vs. Placebo wurden das RR, die OR und die RD mit den korrespondierenden 95 %-KI dargestellt.
KI: Konfidenzintervall; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index Quelle: (Shire 2007)	

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 den Endpunkt Responder Rate PSQI (Reduktion des Scores um ≥ 3 Punkte) 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
NRP104.303	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie NRP104.303

Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten noch durch die behandelnden Personen zu erwarten. Die Auswertung erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden, für die der Wert zu Baseline und mindestens ein Wert nach Randomisierung für den primären Wirksamkeitsendpunkt erhoben wurde. Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung lag unter 5 %. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Insgesamt wird somit das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Responder Rate PSQI (Reduktion des Scores um ≥ 3 Punkte) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Analyse

Im Folgenden werden die Rücklaufquoten und die Ergebnisse des Fragebogens PSQI (gesundheitsbezogene Lebensqualität) dargestellt.

Tabelle 4-32: Ergebnisse der Bestimmung der Anteile auswertbarer Patienten für die Analyse des Fragebogens PSQI (gesundheitsbezogene Lebensqualität) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	**LDX**		**Placebo**	
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**
NRP104.303				
PSQI	345	333 (96,5)	60	59 (98,3)
LDX: Lisdexamfetamindimesilat; n: Alle Patienten in der Behandlungsgruppe, die einen Wert zu Baseline und einen nicht-fehlenden Wert zum im Protokoll definierten Studienendpunkt hatten; N: Alle Patienten in der Behandlungsgruppe mit mindestens einem Wert zu Baseline; PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index Quelle: (Shire 2019b)				

Bei den in Tabelle 4-32 dargestellten Rücklaufquoten handelt es sich um den Anteil der Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe mit einem Wert zu Baseline und zu Studienende an allen Patienten in der Behandlungsgruppe mit einem Wert zu Baseline.

Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt Responder Rate PSQI (Reduktion des Scores um ≥ 3 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Behandlungsarm	**N**	**Responder (%)**	**LDX vs. Placebo**			
			RR [95 %-KI] [a]	**OR [95 %-KI]** [b]	**RD [95 %-KI]** [c]	**p-Wert** [d]
SPD489-303 [f]						

LDX [e]	352	96 (27,3)	1,54 [0,876; 2,698]	1,74 [0,870; 3,475]	0,10 [-0,011; 0,201]	0,1140
Placebo	62	11 (17,7)				

a: Es wurde ein asymptotisches KI berechnet

b: Es wurde ein logistisches Regressionsmodell verwendet, mit „Behandlung“ als Faktor und dem mittleren PSQI Score zu Baseline als Kovariate

c: Es wurde ein KI nach Wald berechnet

d: Es wurde der Chi^2-Test zum Signifikanzniveau 0,05 verwendet

Angewandte Methode für fehlende Werte: Non-Responder

e: für alle Dosierungen (30, 50, 70 mg)

f: Alle Angaben beziehen sich auf die Population aller randomisierten Patienten, für die der Wert zu Baseline und mindestens ein Wert nach Randomisierung für den primären Wirksamkeitsendpunkt erhoben wurde.

KI: Konfidenzintervall; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; N: Anzahl der Patienten, die für die Analyse herangezogen wurden; OR: Odds Ratio; PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Quelle: (Shire 2019b)

In der Studie SPD489-403 konnte unter der Behandlung mit LDX ein numerischer Vorteil im Hinblick auf die Reduktion im PSQI Gesamtscore um ≥ 3 Punkte im Vergleich zur Baseline gegenüber der Kontrollgruppe erreicht werden (Tabelle 4-33).

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da der Endpunkt nur in einer Studie untersucht wurde.

Die Studienergebnisse lassen sich auf den deutschen Versorgungskontext übertragen, da die in Studie NRP104.303 eingeschlossenen Patienten in allen Kriterien der in der Zulassung von LDX definierten Population entsprachen (siehe auch Abschnitt 4.3.1.2.1).

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

4.3.1.3.1.7 Responder Rate AIM-A (Reduktion des Scores um ≥ 0,5 SD) – RCT

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

Tabelle 4-34: Operationalisierung des Endpunkts Responder Rate AIM-A (Reduktion des Scores um ≥ 0,5 SD)

Studie	Operationalisierung
SPD489-403	Das AIM-A ist ein Patienten-berichteter Fragebogen zur Bewertung der Lebensqualität bei Erwachsenen mit ADHS. **Analyse** Analysiert wurde der Anteil an Patienten mit einer Reduktion des AIM-A Scores auf den einzelnen Subskalen um 0,5 SD im Vergleich zu Baseline • Leben mit ADHS • Allgemeinbefinden • Leistungsfähigkeit in der Arbeit, zuhause und in der Schule • Beziehungen / Kommunikation • Einfluss der Symptome auf den Alltag – tägliche Beeinträchtigung • Einfluss der Symptome auf den Alltag – Ärger / Sorge Die Analysen der Daten des Endpunkts Responder Rate AIM-A (Reduktion des Scores um ≥ 0,5 SD) wurden auf Basis der Daten aller randomisierten Patienten, die in der doppelblinden Phase mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und für die mindestens ein post-Baseline Wert des primären Wirksamkeitsendpunkts erhoben wurde, durchgeführt. Als Effektschätzer zum Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen LDX vs. Placebo wurden das RR, die OR und die RD mit den korrespondierenden 95 %-KI dargestellt.
AIM-A: Adult ADHD Impact Module; KI: Konfidenzintervall; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung (standard deviation) Quelle: (Shire 2011)	

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 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Responder Rate AIM-A (Reduktion des Scores um ≥ 0,5 SD) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SPD489-403	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie SPD489-403

Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten noch durch die behandelnden Personen zu erwarten. Die Auswertung erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden, für die der Wert zu Baseline und mindestens ein Wert nach Randomisierung für den primären Wirksamkeitsendpunkt erhoben wurde. Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung lag unter 5 %. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Insgesamt wird somit das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Responder Rate AIM-A (Reduktion des Scores um ≥ 0,5 SD) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Analyse

Im Folgenden werden die Rücklaufquoten und die Ergebnisse des Fragebogens AIM-A (gesundheitsbezogene Lebensqualität) dargestellt.

Tabelle 4-36: Ergebnisse der Bestimmung der Anteile auswertbarer Patienten für die Analyse des Fragebogens AIM-A (gesundheitsbezogene Lebensqualität) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	**LDX**		**Placebo**	
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**
SPD489-403				
AIM-A (Leben mit ADHS)	79	79 (100)	75	75 (100)
AIM-A (Allgemeinbefinden)	79	79 (100)	75	75 (100)
AIM-A (Leistungsfähigkeit in der Arbeit, zuhause und in der Schule)	79	79 (100)	75	75 (100)
AIM-A (Beziehungen / Kommunikation)	79	79 (100)	75	75 (100)
AIM-A (Einfluss der Symptome auf den Alltag – tägliche Beeinträchtigung)	79	79 (100)	75	75 (100)
AIM-A (Einfluss der Symptome auf den Alltag – Ärger / Sorge)	79	79 (100)	75	75 (100)

AIM-A: Adult ADHD Impact Module; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; n: Alle Patienten in der Behandlungsgruppe, die einen Wert zu Baseline und einen nicht-fehlenden Wert zum im Protokoll definierten Studienendpunkt hatten; N: Alle Patienten in der Behandlungsgruppe mit mindestens einem Wert zu Baseline
Quelle: (Shire 2019b)

Bei den in Tabelle 4-36 dargestellten Rücklaufquoten handelt es sich um den Anteil der Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe mit einem Wert zu Baseline und zu Studienende an allen Patienten in der Behandlungsgruppe mit einem Wert zu Baseline.

Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt Responder Rate AIM-A (Reduktion des Scores um ≥ 0,5 SD) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Behandlungs-arm	**N**	**Responder (%)**	**LDX vs. Placebo**			
			RR [95 %-KI] [a]	**OR [95 %-KI] [b]**	**RD [95 %-KI] [c]**	**p-Wert [d]**
SPD489-403 [f]						
AIM-A (Leben mit ADHS)						
LDX [e]	79	60 (75,9)	1,84 [1,366; 2,472]	4,48 [2,246; 8,945]	0,35 [0,200; 0,492]	< 0,0001
Placebo	75	31 (41,3)				
AIM-A (Allgemeinbefinden)						
LDX [e]	79	62 (78,5)	1,90 [1,416; 2,546]	5,18 [2,554; 10,492]	0,37 [0,228; 0,515]	< 0,0001
Placebo	75	31 (41,3)				
AIM-A (Leistungsfähigkeit in der Arbeit, zuhause und in der Schule)						
LDX [e]	79	66 (83,5)	1,90 [1,444; 2,496]	6,46 [3,054; 13,670]	0,40 [0,256; 0,534]	< 0,0001
Placebo	75	33 (44,0)				
AIM-A (Beziehungen / Kommunikation)						
LDX [e]	79	52 (65,8)	1,37 [1,032; 1,822]	2,09 [1,090; 3,993]	0,18 [0,024; 0,332]	0,0255
Placebo	75	36 (48,0)				
AIM-A (Einfluss der Symptome auf den Alltag – tägliche Beeinträchtigung)						
LDX [e]	79	66 (83,5)	1,79 [1,379; 2,324]	5,80 [2,746; 12,258]	0,37 [0,229; 0,508]	< 0,0001
Placebo	75	35 (46,7)				
AIM-A (Einfluss der Symptome auf den Alltag – Ärger / Sorge)						
LDX [e]	79	64 (81,0)	1,84 [1,369; 2,428]	5,43 [2,633; 11,199]	0,37 [0,228; 0,512]	< 0,0001
Placebo	75	33 (44,0)				

a: Es wurde ein asymptotisches KI berechnet

b: Es wurde ein logistisches Regressionsmodell verwendet, mit „Behandlung“ als Faktor und dem mittleren AIM-A Score auf der jeweiligen Subskala zu Baseline als Kovariate

c: Es wurde ein KI nach Wald berechnet

d: Es wurde der Chi^2-Test zum Signifikanzniveau 0,05 verwendet

Angewandte Methode für fehlende Werte: Non-Responder

e: für alle Dosierungen (30, 50, 70 mg)

f: Alle Angaben beziehen sich auf die Population aller randomisierten Patienten, für die der Wert zu Baseline und mindestens ein Wert nach Randomisierung für den primären Wirksamkeitsendpunkt erhoben wurde.

AIM-A: Adult ADHD Impact Module; KI: Konfidenzintervall; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; N: Anzahl der Patienten, die für die Analyse herangezogen wurden; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung (standard deviation)

Quelle: (Shire 2019b)

In der Studie SPD489-403 erreichten die Patienten, die mit LDX behandelt wurden, statistisch signifikant häufiger eine Reduktion der Scores um ≥ 0,5 SD auf allen Subskalen des

Fragebogens AIM-A. Der Anteil der Patienten konnte unter LDX bezüglich der Subskalen „Leben mit ADHS“ (RR = 1,84 [1,366; 2,472]), „Allgemeinbefinden“ (RR = 1,90 [1,416; 2,546]), „Leistungsfähigkeit in der Arbeit, zuhause und in der Schule“ (RR = 1,90 [1,444; 2,496]), „Einfluss der Symptome auf den Alltag – tägliche Beeinträchtigung“ (RR = 1,79 [1,379; 2,324]) und „Einfluss der Symptome auf den Alltag – Ärger / Sorge“ (RR = 1,84 [1,369; 2,428]) annähernd verdoppelt werden im Vergleich zur Kontrollgruppe (Tabelle 4-25). Bezüglich der Subskala „Beziehungen / Kommunikation“ konnte der Anteil unter der Behandlung mit LDX im Vergleich zu Placebo um 37 % gesteigert werden (RR = 1,37 [1,032; 1,822]) (Tabelle 4-25).

Damit konnte für den Fragebogen AIM-A im Hinblick auf die Reduktion der Scores um ≥ 0,5 SD auf allen Subskalen des Fragebogens eine statistisch signifikante Überlegenheit von LDX gegenüber der Kontrollgruppe gezeigt werden.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da der Endpunkt nur in einer Studie untersucht wurde.

Die Studienergebnisse lassen sich auf den deutschen Versorgungskontext übertragen, da die in Studie SPD489-403 eingeschlossenen Patienten in allen Kriterien der in der Zulassung von LDX definierten Population entsprachen (siehe auch Abschnitt 4.3.1.2.1).

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

4.3.1.3.1.8 Responder Rate MIC (Reduktion des Scores um ≥ 0,5 SD)– RCT

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

Tabelle 4-37: Operationalisierung des Endpunkts Responder Rate MIC (Reduktion des Scores um ≥ 0,5 SD)

Studie	Operationalisierung
SPD489-403	Bei der MIC handelt es sich um einen Fragebogen zu möglichen problematischen Verhaltensweisen, die Patienten mit ADHS in einer Ehe oder Lebensgemeinschaft zeigen könnten. Die Bewertung des Verhaltens erfolgt sowohl durch den Patienten als auch durch den Ehe- oder Lebenspartner.

Analyse

Analysiert wurde der Anteil an Patienten mit einer Reduktion des MIC Scores der einzelnen Bewertungen um 0,5 SD im Vergleich zu Baseline

- Patienten-berichtete MIC
  - Gesamtzahl der aufgetretenen Items
  - Mean Unloved Rating
  - Mean negative Impact Rating
- Partner-berichtete MIC
  - Gesamtzahl der aufgetretenen Items
  - Mean Unloved Rating
  - Mean negative Impact Rating

Die Analysen der Daten des Endpunkts Responder Rate MIC (Reduktion des Scores um ≥ 0,5 SD) wurden auf Basis der Daten aller randomisierten Patienten, die in der doppelblinden Phase mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und für die mindestens ein post-Baseline Wert des primären Wirksamkeitsendpunkts erhoben wurde, durchgeführt.

Als Effektschätzer zum Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen LDX vs. Placebo wurden das RR, die OR und die RD mit den korrespondierenden 95 %-KI dargestellt.

KI: Konfidenzintervall; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; MIC: Marital Impact Checklist; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung (standard deviation)

Quelle: (Shire 2011)

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

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

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Responder Rate MIC (Reduktion des Scores um ≥ 0,5 SD) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunktherheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
SPD489-403	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie SPD489-403

Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten noch durch die behandelnden Personen zu erwarten. Die Auswertung erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden, für die der Wert zu Baseline und mindestens ein Wert nach Randomisierung für den primären Wirksamkeitsendpunkt erhoben wurde. Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung lag unter 5 %. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Insgesamt wird somit das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Responder Rate MIC (Reduktion des Scores um ≥ 0,5 SD) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Analyse

Im Folgenden werden die Rücklaufquoten und die Ergebnisse der MIC (gesundheitsbezogene Lebensqualität) dargestellt.

Tabelle 4-39: Ergebnisse der Bestimmung der Anteile auswertbarer Patienten für die Analyse der MIC (gesundheitsbezogene Lebensqualität) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	**LDX**		**Placebo**	
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**
SPD489-403				
Patienten-berichtete MIC (Gesamtzahl der aufgetretenen Items)	55	55 (100)	50	50 (100)
Patienten-berichtete MIC (Mean Unloved Rating)	55	55 (100)	50	50 (100)
Patienten-berichtete MIC (Mean Negative Impact Rating)	55	55 (100)	50	50 (100)
Partner-berichtete MIC (Gesamtzahl der aufgetretenen Items)	55	55 (100)	50	50 (100)
Partner-berichtete MIC (Mean Unloved Rating)	55	55 (100)	50	50 (100)
Partner-berichtete MIC (Mean Negative Impact Rating)	55	55 (100)	50	50 (100)

KI: Konfidenzintervall; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; MIC: Martial Impact Checklist; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung (standard deviation)

Quelle: (Shire 2019b)

Bei den in Tabelle 4-39 dargestellten Rücklaufquoten handelt es sich um den Anteil der Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe mit einem Wert zu Baseline und zu Studienende an allen Patienten in der Behandlungsgruppe mit einem Wert zu Baseline.

Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt Responder Rate MIC (Reduktion des Scores um ≥ 0,5 SD) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Behandlungsarm	**N**	**Responder (%)**	**LDX vs. Placebo**			
			RR [95 %-KI] [a]	**OR [95 %-KI]** [b]	**RD [95 %-KI]** [c]	**p-Wert** [d]
SPD489-403 [f]						
Patienten-berichtete MIC (Gesamtzahl der aufgetretenen Items)						
LDX [e]	79	37 (46,8)	2,20 [1,340; 3,598]	3,25 [1,601; 6,591]	0,26 [0,111; 0,399]	0,0009
Placebo	75	16 (21,3)				
Patienten-berichtete MIC (Mean Unloved Rating)						
LDX [e]	79	30 (38,0)	1,50 [0,928; 2,422]	1,80 [0,904; 3,600]	0,13 [-0,019; 0,272]	0,0923
Placebo	75	19 (25,3)				
Patienten-berichtete MIC (Mean Negative Impact Rating)						
LDX [e]	79	32 (40,5)	1,60 [0,998; 2,562]	2,01 [1,009; 3,990]	0,15 [0,005; 0,298]	0,0455
Placebo	75	19 (25,3)				
Partner-berichtete MIC (Gesamtzahl der aufgetretenen Items)						
LDX [e]	79	22 (27,8)	1,49 [0,826; 2,694]	1,68 [0,786; 3,600]	0,09 [-0,041; 0,224]	0,1784
Placebo	75	14 (18,7)				
Partner-berichtete MIC (Mean Unloved Rating)						
LDX [e]	79	22 (27,8)	1,23 [0,710; 2,126]	1,32 [0,634; 2,735]	0,05 [-0,085; 0,189]	0,4599
Placebo	75	17 (22,7)				
Partner-berichtete MIC (Mean Negative Impact Rating)						
LDX [e]	79	18 (22,8)	1,07 [0,589; 1,936]	1,09 [0,508; 2,333]	0,01 [-0,116; 0,145]	0,8282
Placebo	75	16 (21,3)				

a: Es wurde ein asymptotisches KI berechnet

b: Es wurde ein logistisches Regressionsmodell verwendet, mit „Behandlung“ als Faktor und dem mittleren MIC Score auf der jeweiligen Subskala zu Baseline als Kovariate

c: Es wurde ein KI nach Wald berechnet

d: Es wurde der Chi^2-Test zum Signifikanzniveau 0,05 verwendet

Angewandte Methode für fehlende Werte: Non-Responder

e: für alle Dosierungen (30, 50, 70 mg)

f: Alle Angaben beziehen sich auf die Population aller randomisierten Patienten, für die der Wert zu Baseline und mindestens ein Wert nach Randomisierung für den primären Wirksamkeitsendpunkt erhoben wurde.

KI: Konfidenzintervall; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; MIC: Martial Impact Checklist; N: Anzahl der Patienten, die für die Analyse herangezogen wurden; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung (standard deviation)

Quelle: (Shire 2019b)

In der Studie SPD489-403 erreichten die Patienten, die mit LDX behandelt wurden, statistisch signifikant häufiger eine Reduktion der Scores um ≥ 0,5 SD auf den Subskalen der vom Patienten-berichteten MIC „Gesamtzahl der aufgetretenen Items“ und „Mean Negative Impact Rating“. Der Anteil der Patienten konnte unter LDX im Vergleich zur Kontrollgruppe bezüglich der Subskala „Mean Negative Impact Rating“ (RR = 1,60 [0,998; 2,562]) um 60 % gesteigert und bezüglich der Subskala „Gesamtzahl der aufgetretenen Items“ mehr als verdoppelt werden (RR = 2,20 [1,340; 3,598]). Im Hinblick auf die Subskala „Mean Unloved Rating“ und die Subskalen der Partner-berichteten MIC zeigte sich ein numerischer Vorteil für LDX (Tabelle 4-40).

Damit konnte für die Patienten-berichtete MIC im Hinblick auf die Reduktion um ≥ 0,5 SD auf den Subskalen „Gesamtzahl der aufgetretenen Items“ und „Mean Negative Impact Rating“ eine statistisch signifikante Überlegenheit von LDX gegenüber der Kontrollgruppe gezeigt werden.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da der Endpunkt nur in einer Studie untersucht wurde.

Die Studienergebnisse lassen sich auf den deutschen Versorgungskontext übertragen, da die in Studie SPD489-403 eingeschlossenen Patienten in allen Kriterien der in der Zulassung von LDX definierten Population entsprachen (siehe auch Abschnitt 4.3.1.2.1).

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

4.3.1.3.1.9 Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit – RCT

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

Tabelle 4-41: Operationalisierung der Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit

Studie	Operationalisierung
NRP104.303	**Analyse** Im vorliegenden Dossier werden folgende Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit dargestellt und untersucht:

Studie	Operationalisierung

	• Mortalität: Da die Reduktion der Gesamtmortalität kein Therapieziel einer ADHS Therapie darstellt, wurde Mortalität im Rahmen des Monitorings der SUE erfasst. Es traten keine Todesfälle auf.
	• UE: Anteil an Patienten mit mindestens einem UE. UE war definiert als jedes nachteilige Ereignis, das bei einem Studienteilnehmer nach Gabe der Studienmedikation auftrat und nicht notwendigerweise eine kausale Beziehung mit der Behandlung hatte. Ein UE konnte jedes unerwünschte und unerwartete Anzeichen (inklusive klinisch auffälliger Laborwerte), Symptom, Krankheit oder Verschlimmerung eines vorbestehenden Zustands sein, welche zeitlich mit der Anwendung eines medizinischen (Prüf-)präparats assoziiert waren. Die Kodierung der UE erfolgte unter Verwendung des MedDRA Version 9.1.
	• SUE: Anteil an Patienten mit mindestens einem SUE. SUE war definiert als jedes nachteilige Ereignis (unabhängig davon, ob es mit dem Prüfpräparat in Zusammenhang steht oder nicht), das in jeglicher Dosis
	  o Zum Tod führte
	  o Lebensbedrohlich war
	  o Zur Hospitalisierung oder Verlängerung der Hospitalisierung führte
	  o Zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung führte
	  o Eine kongenitale Anomalie / Geburtsdefekt war
	SUE wurden vom Zeitpunkt des Telefonats zum Einschluss in die Studie bis 30 Tage nach Behandlungsende erfasst. Die Kodierung der UE erfolgte unter Verwendung des MedDRA Version 9.1.
	• Therapieabbruch wegen UE: Anteil an Patienten, die die Therapie aufgrund von UE abbrachen
	• Schweres UE: Schweres UE war definiert als UE, das den Studienteilnehmer außer Gefecht setzt, und der Studienteilnehmer ist unfähig zu arbeiten oder seinen gewohnten Aktivitäten nachzugehen
	Die Analysen zu Sicherheit und Verträglichkeit wurden auf Basis der Daten der Safety Population durchgeführt. Diese umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.
	Als Effektschätzer zum Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen LDX vs. Placebo wurden das RR, die OR und die RD mit den korrespondierenden 95 %-KI dargestellt.

SPD489-316	**Analyse** Im vorliegenden Dossier werden folgende Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit dargestellt und untersucht: • Mortalität: Da die Reduktion der Gesamtmortalität kein Therapieziel einer ADHS Therapie darstellt, wurde Mortalität im Rahmen des Monitorings der SUE erfasst. Es traten keine Todesfälle auf. • UE: Anteil an Patienten mit mindestens einem UE. UE war definiert als jedes nachteilige Ereignis, das bei einem Studienteilnehmer nach Gabe der Studienmedikation auftrat und nicht notwendigerweise eine kausale Beziehung mit der Behandlung hatte. Ein UE konnte jedes unerwünschte und unerwartete Anzeichen (inklusive klinisch auffälliger Laborwerte), Symptom, Krankheit oder Verschlimmerung eines vorbestehenden Zustands sein, welche zeitlich mit der Anwendung eines medizinischen (Prüf-)präparats assoziiert waren. UE wurden vom Zeitpunkt des Unterzeichnens der Einwilligungserklärung bis zum definierten Follow-up erfasst Die Kodierung der UE erfolgte unter Verwendung des MedDRA Version 10.0. • SUE: Anteil an Patienten mit mindestens einem SUE. SUE war definiert als jedes nachteilige Ereignis (unabhängig davon, ob es mit dem Prüfpräparat in Zusammenhang steht oder nicht), das in jeglicher Dosis

Studie	Operationalisierung
	○ Zum Tod führte ○ Lebensbedrohlich war ○ Zur Hospitalisierung oder Verlängerung der Hospitalisierung führte ○ Zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung führte ○ Eine kongenitale Anomalie / Geburtsdefekt war ○ Ein wichtiges medizinisches Ereignis war Die Kodierung der UE erfolgte unter Verwendung des MedDRA Version 10.0. • Therapieabbruch wegen UE: Anteil an Patienten, die die Therapie aufgrund von UE abbrachen • Schweres UE: Schweres UE war definiert als UE, das den Studienteilnehmer außer Gefecht setzt, und der Studienteilnehmer ist unfähig zu arbeiten oder seinen gewohnten Aktivitäten nachzugehen Die Analysen zu Sicherheit und Verträglichkeit wurden auf Basis der Daten der Safety Population der Cross-over Phase-I (Baseline bis Visite 5) durchgeführt. Diese umfasst alle randomisierten Patienten, die in die Dosis-Optimierungsphase eingetreten sind und eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Als Effektschätzer zum Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen LDX vs. Placebo wurden das RR, die OR und die RD mit den korrespondierenden 95 %-KI dargestellt.
SPD489-403	Im vorliegenden Dossier werden folgende Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit dargestellt und untersucht: • Mortalität: Da die Reduktion der Gesamtmortalität kein Therapieziel einer ADHS Therapie darstellt, wurde Mortalität im Rahmen des Monitorings der SUE erfasst. Es traten keine Todesfälle auf. • UE: Anteil an Patienten mit mindestens einem UE. UE war definiert als jedes nachteilige Ereignis, das bei einem Studienteilnehmer nach Gabe der Studienmedikation auftrat und nicht notwendigerweise eine kausale Beziehung mit der Behandlung hatte. Ein UE konnte jedes unerwünschte und unerwartete Anzeichen (inklusive klinisch auffälliger Laborwerte), Symptom, Krankheit oder Verschlimmerung eines vorbestehenden Zustands sein, welche zeitlich mit der Anwendung eines medizinischen (Prüf-)präparats assoziiert waren. Die Kodierung der UE erfolgte unter Verwendung des MedDRA Version 11.1. • SUE: Anteil an Patienten mit mindestens einem SUE. SUE war definiert als jedes nachteilige Ereignis (unabhängig davon, ob es mit dem Prüfpräparat in Zusammenhang steht oder nicht), das in jeglicher Dosis ○ Zum Tod führte ○ Lebensbedrohlich war ○ Zur Hospitalisierung oder Verlängerung der Hospitalisierung führte ○ Zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung führte ○ Eine kongenitale Anomalie / Geburtsdefekt war ○ Ein wichtiges medizinisches Ereignis war SUE wurden vom Zeitpunkt des Unterzeichnens der Einwilligungserklärung bis zum definierten Follow-up erfasst. Die Kodierung der UE erfolgte unter Verwendung des MedDRA Version 11.1. • Therapieabbruch wegen UE: Anteil an Patienten, die die Therapie aufgrund von UE abbrachen • Schweres UE: Schweres UE war definiert als UE, das die gewohnten Aktivitäten des Alltags unterbricht, den klinischen Status signifikant beeinträchtigt oder einer intensiven therapeutischen Intervention bedarf

Studie	Operationalisierung
	• UE nach SOC und PT in ≥ 10 % der Patienten pro Behandlungsarm (deskriptive Darstellung) Die Analysen zu Sicherheit und Verträglichkeit wurden auf Basis der Daten der Safety Population durchgeführt. Diese umfasst alle randomisierten Patienten, die in der doppelblinden Phase mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Als Effektschätzer zum Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen LDX vs. Placebo wurden das RR, die OR und die RD mit den korrespondierenden 95 %-KI dargestellt. Die Darstellung der UE nach SOC und PT in ≥ 10 % der Patienten pro Behandlungsarm erfolgte rein deskriptiv.
ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen; KI: Konfidenzintervall; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; MedDRA: Medical Dicitionary for Regulatory Activities; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Classes; SUE: schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: (Shire 2007, 2009, 2011)	

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

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

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit 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
NRP104.303	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
SPD489-316	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
SPD489-403	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie NRP104.303

Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten noch durch die behandelnden Personen zu erwarten. Die Auswertungen erfolgte für alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für

eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Insgesamt wird somit das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Studie SPD489-316

Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten noch durch die behandelnden Personen zu erwarten. Die Auswertungen erfolgte für alle randomisierten Patienten, die in die Dosis-Optimierungsphase eingetreten sind und eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Insgesamt wird somit das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Studie SPD489-403

Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten noch durch die behandelnden Personen zu erwarten. Die Auswertungen erfolgte für alle randomisierten Patienten, die in der doppelblinden Phase mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Insgesamt wird somit das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

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

Analyse

Im Folgenden werden die Ergebnisse für die Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit dargestellt.

Mortalität

In den Studien NRP104.303, SPD489-316 und SPD489-403 traten keine Todesfälle auf.

Unerwünschtes Ereignis (UE)

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschtes Ereignis (UE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Behandlungsarm	N	n (%)	LDX vs. Placebo			
			RR [95 %-KI] [a]	OR [95 %-KI] [b]	RD [95 %-KI] [c]	p-Wert [d]
NRP104.303 [f]						

LDX [e]	358	282 (78,8)	1,36 [1,091; 1,688]	2,68 [1,524; 4,713]	0,21 [0,077; 0,337]	0,0004
Placebo	62	36 (58,1)				
SPD489-316 [g]						
LDX [e]	63	12 (19,0)	0,51 [0,279; 0,925]	0,39 [0,175; 0,879]	-0,18 [-0,338; -0,031]	0,0211
Placebo	64	24 (37,5)				
SPD489-403 [h]						
LDX [e]	79	62 (78,5)	1,34 [1,075; 1,659]	2,56 [1,275; 5,142]	0,20 [0,056; 0,338]	0,0074
Placebo	80	47 (58,8)				

a: Es wurde ein asymptotisches KI berechnet
b: Es wurde ein exaktes KI (Miettinen and Nurminen) berechnet
c: Es wurde ein KI nach Wald berechnet
d: Es wurde der Chi^2-Test zum Signifikanzniveau 0,05 verwendet
e: für alle Dosierungen (30, 50, 70 mg)
f: Alle Angaben beziehen sich auf die Population aller randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.
g: Alle Angaben beziehen sich auf die Population aller Patienten, die in die Dosis-Optimierungsphase eingetreten sind und eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.
h: Alle Angaben beziehen sich auf die Population aller Patienten, die in der doppelblinden Phase mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.
KI: Konfidenzintervall; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE; N: Anzahl der Patienten, die für die Analyse herangezogen wurden; NA: nicht anwendbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis
Quelle: (Shire 2019b)

In den Studien NRP104.303 und SPD489-403 traten UE statistisch signifikant häufiger im LDX-Arm auf als im Placebo-Arm (Studie NRP104.303: RR = 1,36 [1,091; 1,688]; Studie SPD489-403: RR = 1,34 [1,075; 1,659]). In Studie SPD489-316 traten ebenfalls UE häufiger im LDX-Arm auf als im Placebo-Arm, der Unterschied war aber nicht statistisch signifikant (RR = 0,51 [0,279; 0,925]).

Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE)

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Behandlungsarm	**N**	**n (%)**	**LDX vs. Placebo**			
			RR [95 %-KI] [a]	**OR [95 %-KI] [b]**	**RD [95 %-KI] [c]**	**p-Wert [d]**
NRP104.303 [f]						
LDX [e]	358	2 (0,6)	NA	NA	0,01 [-0,002; 0,013]	NA
Placebo	62	0 (0,0)				
SPD489-316 [g]						
LDX [e]	63	0 (0,0)	NA	NA	NA	NA
Placebo	64	0 (0,0)				

SPD489-403 [h]						
LDX [e]	79	0 (0,0)	NA	NA	NA	NA
Placebo	80	0 (0,0)				

a: Es wurde ein asymptotisches KI berechnet
b: Es wurde ein exaktes KI (Miettinen and Nurminen) berechnet
c: Es wurde ein KI nach Wald berechnet
d: Es wurde der exakte Test nach Fisher zum Signifikanzniveau 0,05 verwendet
e: für alle Dosierungen (30, 50, 70 mg)
f: Alle Angaben beziehen sich auf die Population aller randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.
g: Alle Angaben beziehen sich auf die Population aller Patienten, die in die Dosis-Optimierungsphase eingetreten sind und eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.
h: Alle Angaben beziehen sich auf die Population aller Patienten, die in der doppelblinden Phase mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.
KI: Konfidenzintervall; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem SUE; N: Anzahl der Patienten, die für die Analyse herangezogen wurden; NA: nicht anwendbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis
Quelle: (Shire 2019b)

In der Studie NRP104.303 ergab sich bezüglich der SUE keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem LDX- und dem Placebo-Arm. In den Studien SPD489-316 und SPD489-403 traten in beiden Armen keine SUE auf.

Therapieabbruch wegen UE

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Behandlungsarm	**N**	**n (%)**	**LDX vs. Placebo**			
			RR [95 %-KI] [a]	**OR [95 %-KI]** [b]	**RD [95 %-KI]** [c]	**p-Wert** [d]
NRP104.303 [f]						
LDX [e]	358	21 (5,9)	3,64 [0,498; 26,550]	3,80 [0,502; 28,785]	0,04 [0,003; 0,082]	0.2245
Placebo	62	1 (1,6)				
SPD489-316 [g]						
LDX [e]	63	0 (0,0)	NA	NA	-0,02 [-0,046; 0,015]	NA
Placebo	64	1 (1,6)				
SPD489-403 [h]						
LDX [e]	79	5 (6,3)	5,06 [0,605; 42,369]	5,34 [0,609; 46,765]	0,05 [-0,008; 0,110]	0,1167
Placebo	80	1 (1,3)				

a: Es wurde ein asymptotisches KI berechnet
b: Es wurde ein exaktes KI (Miettinen and Nurminen) berechnet
c: Es wurde ein KI nach Wald berechnet
d: Es wurde der exakte Test nach Fisher zum Signifikanzniveau 0,05 verwendet

e: für alle Dosierungen (30, 50, 70 mg)

f: Alle Angaben beziehen sich auf die Population aller randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.

g: Alle Angaben beziehen sich auf die Population aller Patienten, die in die Dosis-Optimierungsphase eingetreten sind und eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.

h: Alle Angaben beziehen sich auf die Population aller Patienten, die in der doppelblinden Phase mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.

KI: Konfidenzintervall; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; n: Anzahl der Patienten mit Therapieabbruch wegen UE; N: Anzahl der Patienten, die für die Analyse herangezogen wurden; NA: nicht anwendbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis

Quelle: (Shire 2019b)

In den Studien NRP104.303, SPD489-316 und SPD489-403 ergaben sich bezüglich Therapieabbrüchen wegen UE, keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (Studie NRP104.303: RR = 3,64 [0,498; 26,550]; Studie SPD489-316: RR = NA; Studie SPD489-403: RR = 5,06 [0,605; 42,369]).

Schweres UE

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt schweres UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Behandlungsarm	**N**	**n (%)**	**LDX vs. Placebo**			
			RR [95 %-KI] [a]	**OR [95 %-KI] [b]**	**RD [95 %-KI] [c]**	**p-Wert [d]**
NRP104.303 [f]						
LDX [e]	358	15 (4,2)	1,30 [0,305; 5,540]	1,31 [0,293; 5,884]	0,01 [-0,039; 0,058]	> 0,9999
Placebo	62	2 (3,2)				
SPD489-316 [g]						
LDX [e]	63	0 (0,0)	NA	NA	-0,02 [-0,046; 0,015]	NA
Placebo	64	1 (1,6)				
SPD489-403 [h]						
LDX [e]	79	3 (3,8)	1,01 [0,211; 4,867]	1,01 [0,198; 5,178]	0,00 [-0,059; 0,060]	> 0,9999
Placebo	80	3 (3,8)				

a: Es wurde ein asymptotisches KI berechnet

b: Es wurde ein exaktes KI (Miettinen and Nurminen) berechnet

c: Es wurde ein KI nach Wald berechnet

d: Es wurde der exakte Test nach Fisher zum Signifikanzniveau 0,05 verwendet

e: für alle Dosierungen (30, 50, 70 mg)

f: Alle Angaben beziehen sich auf die Population aller randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.

g: Alle Angaben beziehen sich auf die Population aller Patienten, die in die Dosis-Optimierungsphase eingetreten sind und eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.

h: Alle Angaben beziehen sich auf die Population aller Patienten, die in der doppelblinden Phase mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.

KI: Konfidenzintervall; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UE; N: Anzahl der Patienten, die für die Analyse herangezogen wurden; NA: nicht anwendbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis
Quelle: (Shire 2019b)

In den Studien NRP104.303, SPD489-316 und SPD489-403 ergaben sich bezüglich der schweren UE keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (Studie NRP104.303: RR 1,30; 95 %-KI [0,305; 5,540]; Studie SPD489-316: RD -0,02; 95 %-KI [-0,046; 0,015]; Studie SPD489-403: RR 1,01; 95 %-KI [0,211; 4,867]).

Deskriptive Darstellung der UE nach System Organ Classes (SOC) und Preferred Term (PT) in ≥ 10 % der Patienten pro Behandlungsarm

Tabelle 4-47: Deskriptive Darstellung der UE nach SOC und PT in ≥ 10 % der Patienten pro Behandlungsarm

Endpunkt zur Sicherheit und Verträglichkeit		
System Organ Class **Preferred Term [b]**	**Anzahl Patienten mit Ereignis (%)**	**Anzahl Patienten mit Ereignis (%)**
Studie NRP104.303		
	LDX (N = 358) [a]	**Placebo (N = 62)**
Alle SOC/PTs	282 (78,8)	36 (58,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	137 (38,3)	8 (12,9)
Mundtrockenheit	92 (25,7)	2 (3,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	61 (17,0)	7 (11,3)
Infektionen und Infestationen	43 (12,0)	8 (12,9)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	115 (32,1)	1 (1,6)
Verminderter Appetit	95 (26,5)	1 (1,6)
Erkrankungen des Nervensystems	98 (27,4)	12 (19,4)
Kopfschmerzen	74 (20,7)	8 (12,9)
Psychiatrische Erkrankungen	133 (37,2)	9 (14,5)

Schlafstörungen	69 (19,3)	3 (4,8)
Studie SPD489-316		
	LDX (N = 115)	**Placebo (N = 117)**
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3 (2,6)	14 (12,0)
Fatigue	1 (0,9)	14 (12,0)
Infektionen und Infestationen	4 (3,5)	12 (10,3)
Studie SPD489-403		
	LDX (N = 79)	**Placebo (N = 80)**
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	36 (45,6)	19 (23,8)
Mundtrockenheit	25 (31,6)	6 (7,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	23 (29,1)	8 (10,0)
Zerfahrenheit	10 (12,7)	0 (0,0)
Infektionen und Infestationen	17 (21,5)	12 (15,0)
Untersuchungen	15 (19,0)	4 (5,0)
Gewichtsabnahme	8 (10,1)	0 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	30 (38,0)	6 (7,5)
Verminderter Appetit	26 (32,9)	5 (6,3)
Erkrankungen des Bewegungsapparates und des Bindegewebes	8 (10,1)	2 (2,5)
Erkrankungen des Nervensystems	26 (32,9)	10 (12,5)
Kopfschmerzen	20 (25,3)	2 (2,5)
Psychiatrische Erkrankungen	30 (38,0)	11 (13,8)
Anfängliche Schlafstörungen	8 (10,1)	5 (6,3)

Schlafstörungen	10 (12,7)	3 (3,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	9 (11,4)	1 (1,3)

a: für alle Dosierungen (30, 50, 70 mg)
b: MedDRA 9.1
LDX: Lisdexamfetamindimesilat; N: Anzahl der Patienten, die für die Analyse herangezogen wurden; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class
Quelle: (Shire 2007, 2009, 2011)

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da sich aufgrund der Heterogenität des Studiendesigns oben genannte Studien nicht meta-analytisch zusammenfassen lassen.

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.

Zur Untersuchung der Effektmodifikation wurden a priori und post-hoc geplante Subgruppenanalysen für alle patientenrelevanten Endpunkte der Studien NRP104.303, SPD489-316 und SPD489-403 durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.5)

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen und die entsprechenden Interaktions-p-Werte des Tests auf Interaktion tabellarisch dargestellt. Dabei wurden Interaktions-p-Werte < 0,05 als Beleg für eine Interaktion interpretiert. Zusätzlich werden zu allen patientenrelevanten Endpunkten die Subgruppenanalysen für das Subgruppenmerkmal „ADHS Vorbehandlung“ dargestellt.

4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalyse für den Endpunkt Responder Rate ADHD-RS für Erwachsene (Reduktion des Scores um ≥ 30 %)

Tabelle 4-48: Ergebnisse des Tests auf Interaktion der Subgruppenanalysen für Responder Rate ADHD-RS für Erwachsene (Reduktion des Scores um ≥ 30 %)

Subgruppen-Kategorie	**Interaktions-p-Wert[a]**
NRP104.303	
ADHD-RS, Gesamtscore	
Geschlecht*	0,6761
Ethnizität*	0,5166
Dosis	NA
Alter*	**0,0177**
Studienzentrum	**0,0189**
Schwere der Erkrankung nach CGI-S	0,4250
ADHS Vorbehandlung	0,5249
ADHD-RS, Score auf der Subskala Hyperaktivität / Impulsivität (HI)	
Geschlecht*	0,9833
Ethnizität*	0,4132
Dosis	NA
Alter*	**0,0010**
Studienzentrum	**0,0310**
Schwere der Erkrankung nach CGI-S	0,0849
ADHS Vorbehandlung	0,9765
ADHD-RS, Score auf der Subskala Unaufmerksamkeit (IA)	
Geschlecht*	0,7572
Ethnizität*	0,4879

Subgruppen-Kategorie	**Interaktions-p-Wert[a]**
Dosis	NA
Alter*	0,1084
Studienzentrum	0,2599
Schwere der Erkrankung nach CGI-S	0,9531
ADHS Vorbehandlung	0,9678
SPD489-316	
ADHD-RS, Gesamtscore	
Geschlecht	0,3964
Ethnizität	0,9661
Dosis	NA
Alter	0,0685
Studienzentrum	0,7803
Schwere der Erkrankung nach CGI-S	0,9785
ADHS Vorbehandlung	0,7419
ADHD-RS, Score auf der Subskala Hyperaktivität / Impulsivität (HI)	
Geschlecht	0,3187
Ethnizität	0,2446
Dosis	NA
Alter	0,0648
Studienzentrum	0,1555
Schwere der Erkrankung nach CGI-S	0,3116
ADHS Vorbehandlung	0,2038
ADHD-RS, Score auf der Subskala Unaufmerksamkeit (IA)	
Geschlecht	0,3654
Ethnizität	0,9671
Dosis	NA
Alter	**0,0212**
Studienzentrum	0,9921
Schwere der Erkrankung nach CGI-S	0,9763
ADHS Vorbehandlung	0,9130
SPD489-403	
ADHD-RS, Gesamtscore	
Geschlecht	0,3835
Ethnizität	0,6692
Dosis	NA
Alter	0,4928

Subgruppen-Kategorie	**Interaktions-p-Wert[a]**
Studienzentrum	0,8379
Schwere der Erkrankung nach CGI-S	0,6149
ADHS Vorbehandlung	0,8995
ADHD-RS, Score auf der Subskala Hyperaktivität / Impulsivität (HI)	
Geschlecht	0,6568
Ethnizität	0,9169
Dosis	NA
Alter	0,3788
Studienzentrum	0,4517
Schwere der Erkrankung nach CGI-S	0,1981
ADHS-Vorbehandlung	0,4824
ADHD-RS, Score auf der Subskala Unaufmerksamkeit (IA)	
Geschlecht	0,4738
Ethnizität	0,9309
Dosis	NA
Alter	0,3938
Studienzentrum	0,9779
Schwere der Erkrankung nach CGI-S	0,4252
ADHS-Vorbehandlung	0,5476

* a priori geplante Subgruppe

a: Der Interaktions-p-Wert wurde anhand eines logistischen Regressionsmodells mit „Behandlung“, „Subgruppenmerkmal“ und „Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal“ als Faktor ermittelt.

ADHD-RS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen Rating Scale; ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen; CGI-S: Clinical Global Impression – Severity; HI: Hyperaktivität / Impulsivität (Hyperactivity / Impulsivity); IA: Unaufmerksamkeit (Inattention); NA: nicht anwendbar

Quelle: (Shire 2019b)

Tabelle 4-49: Subgruppenanalyse: Ergebnisse für Responder Rate ADHD-RS für Erwachsene (Reduktion des Scores um ≥ 30 %) stratifiziert nach dem Subgruppenmerkmal ADHS-Vorbehandlung und stratifiziert nach den Subgruppenmerkmalen mit einem Beleg für Interaktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kategorie Studie Endpunkt	**Behandlungsarm**		**LDX vs. Placebo**			
	LDX [e] n/N (%)	**Placebo n/N (%)**	**RR [95 %-KI] [a]**	**OR [95 %-KI] [b]**	**RD [95 %-KI] [c]**	**p-Wert [d]**
ADHS-Vorbehandlung						
NRP104.303 [f]						
ADHD-RS, Gesamtscore						
Nein	185/291	(20/55)	1,75	3,05	0,27	0,0002

Kategorie Studie Endpunkt	Behandlungsarm		LDX vs. Placebo			
	LDX [e] n/N (%)	Placebo n/N (%)	RR [95 %-KI] [a]	OR [95 %-KI] [b]	RD [95 %-KI] [c]	p-Wert [d]
	(63,6)	36,4	[1,219; 2,507]	[1,678; 5,559]	[0,133; 0,411]	
Ja	42/61 (68,9)	2/7 (28,6)	2,41 [0,738; 7,869]	5,53 [0,983; 31,077]	0,40 [0,049; 0,757]	0,0875*
ADHD-RS, Score auf der Subskala Hyperaktivität / Impulsivität (HI)						
Nein	188/291 (64,6)	19/55 (34,5)	1,87 [1,287; 2,717]	3,46 [1,888; 6,336]	0,30 [0,163; 0,438]	< 0,0001
Ja	35/61 (57,4)	2/7 (28,6)	2,01 [0,610; 6,608]	3,37 [0,605; 18,726]	0,29 [-0,069; 0,645]	0,2325*
ADHD-RS, Score auf der Subskala Unaufmerksamkeit (IA)						
Nein	190/291 (65,3)	16/55 (29,1)	2,24 [1,473; 3,419]	4,59 [2,442; 8,609]	0,36 [0,230; 0,494]	< 0,0001
Ja	40/61 (65,6)	2/7 (28,6)	2,30 [0,701; 7,509]	4,76 [0,850; 26,666]	0,37 [0,015; 0,725]	0,0969*
SPD489-316 [g]						
ADHD-RS, Gesamtscore						
Nein	14/23 (60,9)	5/32 (15,6)	3,90 [1,633; 9,292]	8,40 [2,360; 29,892]	0,45 [0,217; 0,668]	0,0005
ja	27/40 (67,5)	5/32 (15,6)	4,32 [1,877; 9,940]	11,21 [3,511; 35,812]	0,52 [0,327; 0,711]	< 0,0001
ADHD-RS, Score auf der Subskala Hyperaktivität / Impulsivität (HI)						
Nein	13/23 (56,5)	(13/32) 40,6	1,39 [0,802; 2,415]	1,90 [0,642; 5,623]	0,16 [-0,106; 0,424]	0,2441
Ja	25/40 (62,5)	8/32 (25,0)	2,50 [1,310; 4,771]	5,00 [1,795; 13,931]	0,38 [0,163; 0,587]	0,0015
ADHD-RS, Score auf der Subskala Unaufmerksamkeit (IA)						
Nein	15/23 (65,2)	4/32 (12,5)	5,22 [1,990; 13,682]	13,12 [3,388; 50,841]	0,53 [0,301; 0,753]	< 0,0001
Ja	27/40 (67,5)	4/32 (12,5)	5,40 [2,106; 13,846]	14,54 [4,211; 50, 193]	0,55 [0,365; 0,735]	< 0,0001
SPD489-403 [h]						
ADHD-RS, Gesamtscore						
Nein	35/45 (77,8)	13/38 (34,2)	2,27 [1,424; 3,629]	6,73 [2,549; 17,775]	0,44 [0,242; 0,629]	< 0,0001
Ja	28/34 (82,4)	16/37 (43,2)	1,90 [1,276; 2,843]	6,12 [2,048; 18,320]	0,39 [0,186; 0,596]	0,0007
ADHD-RS, Score auf der Subskala Hyperaktivität / Impulsivität (HI)						

Kategorie Studie Endpunkt	Behandlungsarm		LDX vs. Placebo			
	LDX [e] n/N (%)	Placebo n/N (%)	RR [95 %-KI] [a]	OR [95 %-KI] [b]	RD [95 %-KI] [c]	p-Wert [d]
Nein	35/45 (77,8)	15/38 (39,5)	1,97 [1,290; 3,009]	5,37 [2,060; 13,983]	0,38 [0,186; 0,580]	0,0004
Ja	25/34 (73,5)	17/37 (45,9)	1,60 [1,069; 2,396]	3,27 [1,203; 8,877]	0,28 [0,057; 0,494]	0,0182
ADHD-RS, Score auf der Subskala Unaufmerksamkeit (IA)						
Nein	35/45 (77,8)	14/38 (36,8)	2,11 [1,353; 3,293]	6,00 [2,289; 15,725]	0,41 [0,214; 0,605]	0,0002
Ja	29/34 (85,3)	14/37 (37,8)	2,25 [1,458; 3,486]	9,53 [2,991; 30,340]	0,47 [0,278; 0,671]	< 0,0001
Alter						
NRP104.303 [f]						
ADHD-RS, Gesamtscore						
18-39	149/225 (66,2)	9/37 (24,3)	2,72 [1,530; 4,843]	6,10 [2,740; 13,577]	0,42 [0,268; 0,570]	< 0,0001
40+	78/127 (61,4)	13/25 (52,0)	1,18 [0,791; 1,764]	1,47 [0,620; 3,480]	0,09 [-0,119; 0,308]	0,3799
ADHD-RS, Score auf der Subskala Hyperaktivität / Impulsivität (HI)						
18-39	144/225 (64,0)	6/37 (16,2)	3,95 [1,885; 8,263]	9,18 [3,676; 22,944]	0,48 [0,344; 0,612]	< 0,0001
40+	79/127 (62,2)	15/25 (60,0)	1,04 [0,732; 1,468]	1,10 [0,457; 2,637]	0,02 [-0,188; 0,232]	0,8357
SPD489-316 [g]						
ADHD-RS, Score auf der Subskala Unaufmerksamkeit (IA)						
18-39	34/47 (72,3)	4/48 (8,3)	8,68 [3,341; 22,553]	28,77 [8,607; 96,157]	0,64 [0,490; 0,790]	< 0,0001
40+	8/16 (50,0)	4/16 (25,0)	2,00 [0,751; 5,329]	3,00 [0,671; 13,404]	0,25 [-0,074; 0,574]	0,1441
Studienzentrum						
NRP104.303 [h]						
ADHD-RS, Gesamtscore						
Zentren 01	34/72 (47,2)	3/11 (27,3)	1,73 [0,640; 4,685]	2,39 [0,585; 9,727]	0,20 [-0,088; 0,487]	0,3306*
Zentren 02	42/69 (60,9)	7/13 (53,8)	1,13 [0,660, 1,935]	1,33 [0,404; 4,395]	0,07 [-0,224; 0,365]	0,6357
Zentren 03	50/66 (75,8)	5/14 (35,7)	2,12 [1,037; 4,340]	5,62 [1,645; 19,238]	0,40 [0,129; 0,672]	0,0084*

Kategorie Studie Endpunkt	Behandlungsarm		LDX vs. Placebo			
	LDX [e] n/N (%)	Placebo n/N (%)	RR [95 %-KI] [a]	OR [95 %-KI] [b]	RD [95 %-KI] [c]	p-Wert [d]
Zentren 04	60/70 (85,7)	1/11 (9,1)	9,43 [1,451; 61, 249]	60,00 [6,906; 521, 245]	0,77 [0,578; 0,955]	< 0,0001*
Zentren 05	41/75 (54,7)	6/13 (46,2)	1,18 [0,636; 2,207]	1,41 [0,432; 4,585]	0,09 [-0,208; 0,379]	0,5700
ADHD-RS, Score auf der Subskala Hyperaktivität / Impulsivität (HI)						
Zentren 01	37/72 (51,4)	1/11 (9,1)	5,65 [0,861; 37,127]	10,57 [1,286; 86,927]	0,42 [0,218; 0,628]	0,0087
Zentren 02	43/69 (62,3)	9/13 (69,2)	0,90 [0,600; 1,351]	0,74 [0,206; 2,629]	-0,07 [-0,345; 0,207]	0,7596*
Zentren 03	47/66 (71,2)	3/14 (21,4)	3,32 [1,205; 9,167]	9,07 [2,274; 36,174]	0,50 [0,257; 0,739]	0,0005
Zentren 04	53/70 (75,7)	3/11 (27,3)	2,78 [1,048; 7,354]	8,31 [1,980; 34,913]	0,48 [0,203; 0,766]	0,0027*
Zentren 05	43/75 (57,3)	5/13 (38,5)	1,49 [0,729; 3,047]	2,15 [0,643; 7,191]	0,19 [-0,098; 0,476]	0,2071

a: Es wurde ein asymptotisches KI berechnet

b: Es wurde ein logistisches Regressionsmodell verwendet, mit „Behandlung“ als Faktor und dem mittleren Wert zu Baseline als Kovariate

c: Es wurde ein KI nach Wald berechnet

d: p-Werte mit * wurden über den exakten Test nach Fisher zum Signifikanzniveau 0,05 bestimmt, p-Werte ohne * wurden über den Chi^2-Test zum Signifikanzniveau 0,05 bestimmt

Angewandte Methode für fehlende Werte: Non-Responder

e: für alle Dosierungen (30, 50, 70 mg)

f: Alle Angaben beziehen sich auf die Population aller randomisierten Patienten, für die der Wert zu Baseline und mindestens ein Wert nach Randomisierung für den primären Wirksamkeitsendpunkt erhoben wurde.

g: Alle Angaben beziehen sich auf die Population aller Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation in der Dosis-Optimierungsphase erhalten hatten und für die mindestens ein Wirksamkeitswert post-Baseline erhoben wurde.

h: Alle Angaben beziehen sich auf die Population aller Patienten, die in der doppelblinden Phase mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und für die mindestens ein post-Baseline Wert des primären Wirksamkeitsendpunkts erhoben wurde.

ADHD-RS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen Rating Scale;
ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen; HI: Hyperaktivität / Impulsivität (Hyperactivity / Impulsivity); IA: Unaufmerksamkeit (Inattention); KI: Konfidenzintervall;
LDX: Lisdexamfetamindimesilat; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Quelle: (Shire 2019b)

In der Studie NRP104.303 wurde für die Anzahl der Patienten mit einer Reduktion des ADHD-RS Gesamtscores und des Scores auf der Subskala Hyperaktivität / Impulsivität (HI) um ≥ 30 % ein Beleg für Interaktion (Interaktion-p-Wert < 0,05) bzgl. der Subgruppenmerkmale „Alter“

und „Studienzentrum“ festgestellt. Außerdem ergab sich in der Studie SPD489-316 für die Anzahl der Patienten mit einer Reduktion des Scores auf der Subskala Unaufmerksamkeit (IA) um ≥ 30 % ein Beleg für Interaktion bzgl. des Subgruppenmerkmals „Alter“ (Tabelle 4-32). In den Studien NRP104.303 und SPD489-316 ist hinsichtlich des Subgruppenmerkmals „Alter“ der Effekt für Patienten zwischen 18 und 39 Jahren sowie für Patienten ab 40 Jahren gleichgerichtet wie in der Gesamtpopulation (Tabelle 4-49). In Studie NRP104.303 ist für den Endpunkt Responder Rate ADHD-RS für Erwachsene hinsichtlich des Subgruppenmerkmals „Studienzentrum“ der Effekt für Patienten der Studienzentren 01, 02, 03, 04 sowie 05 ebenfalls gleichgerichtet wie in der Gesamtpopulation (Tabelle 4-49). Für die Subskala Hyperaktivität / Impulsivität (HI) ist hinsichtlich des Subgruppenmerkmals „Studienzentrum“ der Effekt für Patienten der Studienzentren 01, 03, 04 sowie 05 gleichgerichtet wie in der Gesamtpopulation. Der Effekt für Patienten der Studienzentren 02 ist nicht gleichgerichtet wie in der Gesamtpopulation, jedoch statistisch nicht signifikant (Tabelle 4-49). Damit konnte kein für die Nutzenbewertung relevanter Effektmodifikator identifiziert werden.

4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalyse für den Endpunkt Responder Rate CGI-I (Erreichen eines CGI-I Scores der Kategorien 1 oder 2)

Tabelle 4-50: Ergebnisse des Tests auf Interaktion der Subgruppenanalysen für Responder Rate CGI-I (Erreichen eines CGI-I Scores der Kategorien 1 oder 2)

Subgruppenkategorie	**Interaktions-p-Wert[a]**
NRP104.303	
Geschlecht*	0,8961
Ethnizität*	0,2568
Dosis	NA
Alter*	0,0668
Studienzentrum	0,2151
Schwere der Erkrankung nach CGI-S	0,7943
ADHS Vorbehandlung	0,9355
SPD489-316	
Geschlecht	0,4025
Ethnizität	0,9693
Dosis	NA
Alter	**0,0141**
Studienzentrum	0,9932
Schwere der Erkrankung nach CGI-S	0,9763
ADHS Vorbehandlung	0,6139
SPD489-403	
Geschlecht	0,8685
Ethnizität	0,9512
Dosis	NA

Subgruppenkategorie	Interaktions-p-Wert[a]
Alter	0,1022
Studienzentrum	0,1148
Schwere der Erkrankung nach CGI-S	0,1306
ADHS Vorbehandlung	0,9391

* a priori geplante Subgruppe

a: Der Interaktions-p-Wert wurde anhand eines logistischen Regressionsmodells mit „Behandlung“, „Subgruppenmerkmal“ und „Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal“ als Faktor ermittelt.

ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen; CGI-I: Clinical Global Impression – Improvement; CGI-S: Clinical Global Impression – Severity; NA: nicht anwendbar

Quelle: (Shire 2019b)

Tabelle 4-51: Subgruppenanalyse: Ergebnisse für Responder Rate CGI-I (Erreichen eines CGI-I Scores der Kategorien 1 oder 2) stratifiziert nach dem Subgruppenmerkmal ADHS-Vorbehandlung und stratifiziert nach den Subgruppenmerkmalen mit einem Beleg für Interaktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kategorie Studie Endpunkt	Behandlungsarm		LDX vs. Placebo			
	LDX [e] n/N (%)	Placebo n/N (%)	RR [95 %-KI] [a]	OR [95 %-KI] [b]	RD [95 %-KI] [c]	p-Wert [d]
ADHS-Vorbehandlung						
NRP104.303 [f]						
Nein	173/291 (59,5)	16/55 (29,1)	2,04 [1,338; 3,121]	3,57 [1,908; 6,688]	0,30 [0,171; 0,436]	< 0,0001
Ja	37/61 (60,7)	2/7 (28,6)	2,12 [0,647; 6,969]	3,85 [0,691; 21,475]	0,32 [-0,036; 0,677]	0,1274*
SPD489-316 [g]						
Nein	13/23 (56,5)	4/32 (12,5)	4,52 [1,690; 12,100]	9,10 [2,399; 34,515]	0,44 [0,207; 0,673]	0,0005
Ja	27/40 (67,5)	4/32 (12,5)	5,40 [2,106; 13,846]	14,54 [4,211; 50,193]	0,55 [0,365; 0,735]	< 0,0001
SPD489-403 [h]						
Nein	35/45 (77,8)	13/38 (34,2)	2,27 [1,424; 3,629]	6,73 [2,549; 17,775]	0,44 [0,242; 0,629]	< 0,0001
Ja	27/34 (79,4)	13/37 (35,1)	2,26 [1,413; 3,617]	7,12 [2,441; 20,776]	0,44 [0,238; 0,648]	0,0002
Alter						
SPD489-316 [g]						
18-39	33/47 (70,2)	4/48 (8,3)	8,43 [3,237; 21,929]	25,93 [7,814; 86,028]	0,62 [0,466; 0,771]	< 0,0001
40+	7/16 (43,8)	4/16 (25,0)	1,75	2,33	0,19	0,2642

			[0,635; 4,826]	[0,520; 10,479]	[-0,135; 0,510]	

a: Es wurde ein asymptotisches KI berechnet

b: Es wurde ein logistisches Regressionsmodell verwendet, mit „Behandlung“ als Faktor und dem mittleren Wert zu Baseline als Kovariate

c: Es wurde ein KI nach Wald berechnet

d: p-Werte mit * wurden über den exakten Test nach Fisher zum Signifikanzniveau 0,05 bestimmt, p-Werte ohne * wurden über den Chi^2-Test zum Signifikanzniveau 0,05 bestimmt

Angewandte Methode für fehlende Werte: Non-Responder

e: für alle Dosierungen (30, 50, 70 mg)

f: Alle Angaben beziehen sich auf die Population aller randomisierten Patienten, für die der Wert zu Baseline und mindestens ein Wert nach Randomisierung für den primären Wirksamkeitsendpunkt erhoben wurde.

g: Alle Angaben beziehen sich auf die Population aller Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation in der Dosis-Optimierungsphase erhalten hatten und für die mindestens ein Wirksamkeitswert post-Baseline erhoben wurde.

h: Alle Angaben beziehen sich auf die Population aller Patienten, die in der doppelblinden Phase mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und für die mindestens ein post-Baseline Wert des primären Wirksamkeitsendpunkts erhoben wurde.

ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen; CGI-I: Clinical Global Impression – Improvement; KI: Konfidenzintervall; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Quelle: (Shire 2019b)

In der Studie SPD489-316 wurde für die Anzahl der Patienten mit einem CGI-I Score der Kategorien 1 oder 2 ein Beleg für Interaktion (Interaktion-p-Wert < 0,05) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Alter“ festgestellt (Tabelle 4-50). Hinsichtlich dieses Merkmals ist der Effekt für Patienten zwischen 18 und 39 Jahren sowie für Patienten ab 40 Jahren gleichgerichtet wie in der Gesamtpopulation (Tabelle 4-51). Damit konnte kein für die Nutzenbewertung relevanter Effektmodifikator identifiziert werden.

4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalyse für den Endpunkt Responder Rate Patienten-berichteter BRIEF-A (Erreichen eines Scores < 65)

Tabelle 4-52: Ergebnisse des Tests auf Interaktion der Subgruppenanalysen für Responder Rate Patienten-berichteter BRIEF-A (Erreichen eines Scores < 65)

Subgruppen-Kategorie	**Interaktions-p-Wert[a]**
Patienten-berichteter BRIEF-A GEC T-Score	
Geschlecht	0,6382
Ethnizität	0,2131
Dosis	NA
Alter	0,2499
Studienzentrum	0,6566
Schwere der Erkrankung nach CGI-S	0,9391
ADHS Vorbehandlung	0,1451

Subgruppen-Kategorie	**Interaktions-p-Wert[a]**
Patienten-berichteter BRIEF-A, Verhaltensregulations-Index (BRI) T-Score	
Geschlecht	0,3335
Ethnizität	0,1245
Dosis	NA
Alter	0,1230
Studienzentrum	0,8703
Schwere der Erkrankung nach CGI-S	0,9898
ADHS Vorbehandlung	0,7522
Patienten-berichteter BRIEF-A, T-Score der Subskala Hemmen	
Geschlecht	0,4227
Ethnizität	0,3576
Dosis	NA
Alter	0,1574
Studienzentrum	0,7436
Schwere der Erkrankung nach CGI-S	0,9599
ADHS Vorbehandlung	0,6321
Patienten-berichteter BRIEF-A, T-Score der Subskala Umstellen	
Geschlecht	0,2765
Ethnizität	0,4559
Dosis	NA
Alter	0,1692
Studienzentrum	0,4859
Schwere der Erkrankung nach CGI-S	0,9780
ADHS Vorbehandlung	0,3356
Patienten-berichteter BRIEF-A, T-Score der Subskala emotionale Kontrolle	
Geschlecht	0,6890
Ethnizität	0,9673
Dosis	NA
Alter	**0,0156**
Studienzentrum	0,7697
Schwere der Erkrankung nach CGI-S	0,5057
ADHS Vorbehandlung	0,4179
Patienten-berichteter BRIEF-A, T-Score der Subskala Selbstbeobachtung	
Geschlecht	0,3051
Ethnizität	0,2217
Dosis	NA

Subgruppen-Kategorie	**Interaktions-p-Wert[a]**
Alter	0,1728
Studienzentrum	0,6156
Schwere der Erkrankung nach CGI-S	0,2904
ADHS Vorbehandlung	0,9572
Patienten-berichteter BRIEF-A, Kognitiver Regulationsindex (MI) T-Score	
Geschlecht	0,4478
Ethnizität	0,4043
Dosis	NA
Alter	0,2426
Studienzentrum	0,6687
Schwere der Erkrankung nach CGI-S	0,9745
ADHS Vorbehandlung	0,2183
Patienten-berichteter BRIEF-A, T-Score der Subskala Initiative	
Geschlecht	0,7045
Ethnizität	0,5247
Dosis	NA
Alter	0,0897
Studienzentrum	0,1642
Schwere der Erkrankung nach CGI-S	0,6408
ADHS Vorbehandlung	0,3444
Patienten-berichteter BRIEF-A, T-Score der Subskala Arbeitsgedächtnis	
Geschlecht	0,6371
Ethnizität	0,2321
Dosis	NA
Alter	0,5199
Studienzentrum	0,6845
Schwere der Erkrankung nach CGI-S	0,8836
ADHS Vorbehandlung	0,1492
Patienten-berichteter BRIEF-A, T-Score der Subskala Planen / Strukturieren	
Geschlecht	0,1015
Ethnizität	0,5332
Dosis	NA
Alter	0,6528
Studienzentrum	0,4916
Schwere der Erkrankung nach CGI-S	0,9118
ADHS Vorbehandlung	0,0913

Subgruppen-Kategorie	**Interaktions-p-Wert[a]**
Patienten-berichteter BRIEF-A, T-Score der Subskala Überprüfen	
Geschlecht	0,4075
Ethnizität	0,6758
Dosis	NA
Alter	0,4217
Studienzentrum	0,9436
Schwere der Erkrankung nach CGI-S	0,8252
ADHS Vorbehandlung	0,8382
Patienten-berichteter BRIEF-A, T-Score der Subskala Organisation	
Geschlecht	0,8030
Ethnizität	0,1391
Dosis	NA
Alter	0,3580
Studienzentrum	0,8385
Schwere der Erkrankung nach CGI-S	0,2138
ADHS Vorbehandlung	0,8856
a: Der Interaktions-p-Wert wurde anhand eines logistischen Regressionsmodells mit „Behandlung“, „Subgruppenmerkmal“ und „Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal“ als Faktor ermittelt. ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen; BRI: Verhaltensregulations-Index (Behavorial regulation Index); BRIEF-A: Behavior Rating Inventory of Executive Function – Adult Version; CGI-S: Clinical Global Impression – Severity; GEC: Global Executive Composite; MI: Kognitiver Regulationsindex (Metacognition Index); NA: nicht anwendbar Quelle: (Shire 2019b)	

Tabelle 4-53: Subgruppenanalyse: Ergebnisse für Responder Rate Patienten-berichteter BRIEF-A (Erreichen eines Scores < 65) stratifiziert nach dem Subgruppenmerkmal ADHS--Vorbehandlung und stratifiziert nach den Subgruppenmerkmalen mit einem Beleg für Interaktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kategorie Studie Endpunkt	**Behandlungsarm**		**LDX vs. Placebo**			
	LDX [e] n/N (%)	**Placebo n/N (%)**	**RR [95 %-KI] [a]**	**OR [95 %-KI] [b]**	**RD [95 %-KI] [c]**	**p-Wert [d]**
ADHS-Vorbehandlung						
SPD489-403 [f]						
Patienten-berichteter BRIEF-A GEC T-Score						
Nein	27/45 (60,0)	17/38 (44,7)	1,34 [0,876; 2,054]	1,85 [0,773; 4,442]	0,15 [-0,061; 0,366]	0,1651
Ja	24/34 (70,6)	12/37 (32,4)	2,18 [1,303; 3,636]	5,00 [1,823; 13,714]	0,38 [0,167; 0,597]	0,0013

Kategorie Studie Endpunkt	Behandlungsarm		LDX vs. Placebo			
	LDX [e] n/N (%)	Placebo n/N (%)	RR [95 %-KI] [a]	OR [95 %-KI] [b]	RD [95 %-KI] [c]	p-Wert [d]
Patienten-berichteter BRIEF-A, Verhaltensregulations-Index (BRI) T-Score						
Nein	33/45 (73,3)	19/38 (50,0)	1,47 [1,020; 2,110]	2,75 [1,099; 6,880]	0,23 [0,028; 0,438]	0,0286
Ja	26/34 (76,5)	18/37 (48,6)	1,57 [1,075; 2,298]	3,43 [1,235; 9,528]	0,28 [0,063; 0,493]	0,0158
Patienten-berichteter BRIEF-A, T-Score der Subskala Hemmen						
Nein	33/45 (73,3)	18/38 (47,4)	1,55 [1,060; 2,261]	3,06 [1,221; 7,649]	0,26 [0,055; 0,464]	0,0155
Ja	23/34 (67,6)	18/37 (48,6)	1,39 [0,928; 2,084]	2,21 [0,841; 5,795]	0,19 [-0,035; 0,415]	0,1055
Patienten-berichteter BRIEF-A, T-Score der Subskala Umstellen						
Nein	27/45 (60,0)	19/38 (50,0)	1,20 [0,806; 1,786]	1,50 [0,627; 3,587]	0,10 [-0,114; 0,314]	0,3611
Ja	27/34 (79,4)	21/37 (56,8)	1,40 [1,007; 1,945]	2,94 [1,023; 8,444]	0,23 [0,017; 0,436]	0,0416
Patienten-berichteter BRIEF-A, T-Score der Subskala emotionale Kontrolle						
Nein	39/45 (86,7)	27/38 (71,1)	1,22 [0,966; 1,540]	2,65 [0,873; 8,029]	0,16 [-0,019; 0,331]	0,0791
Ja	32/34 (94,1)	27/37 (73,0)	1,29 [1,042; 1,596]	5,93 [1,194; 29,417]	0,21 [0,048; 0,375]	0,0176
Patienten-berichteter BRIEF-A, T-Score der Subskala Selbstbeobachtung						
Nein	39/45 (86,7)	25/38 (65,8)	1,32 [1,019; 1,702]	3,38 [1,137; 10,052]	0,21 [0,028; 0,389]	0,0241
Ja	29/34 (85,3)	23/37 (62,2)	1,37 [1,029; 1,829]	3,53 [1,108; 11,245]	0,23 [0,035; 0,428]	0,0278
Patienten-berichteter BRIEF-A, Kognitiver Regulationsindex (MI) T-Score						
Nein	29/45 (64,4)	15/38 (39,5)	1,63 [1,041; 2,559]	2,78 [1,139; 6,781]	0,25 [0,041; 0,459]	0,0231
Ja	25/34 (73,5)	11/37 (29,7)	2,47 [1,449; 4,222]	6,57 [2,325; 18,539]	0,44 [0,229; 0,647]	0,0002
Patienten-berichteter BRIEF-A, T-Score der Subskala Initiative						
Nein	33/45 (73,3)	20/38 (52,6)	1,39 [0,983; 1,976]	2,47 [0,989; 6,196]	0,21 [0,002; 0,412]	0,0505
Ja	28/34 (82,4)	18/37 (48,6)	1,69 [1,174; 2,440]	4,93 [1,652; 14,684]	0,34 [0,131; 0,543]	0,0030
Patienten-berichteter BRIEF-A, T-Score der Subskala Arbeitsgedächtnis						

Kategorie Studie Endpunkt	Behandlungsarm		LDX vs. Placebo			
	LDX [e] **n/N (%)**	**Placebo** **n/N (%)**	**RR** **[95 %-KI]** [a]	**OR** **[95 %-KI]** [b]	**RD** **[95 %-KI]** [c]	**p-Wert** [d]
Nein	22/45 (48,9)	13/38 (34,2)	1,43 [0,839; 2,434]	1,84 [0,756; 4,476]	0,15 [-0,063; 0,357]	0,1773
Ja	23/34 (67,6)	11/37 (29,7)	2,28 [1,316; 3,933]	4,94 [1,806; 13,523]	0,38 [0,164; 0,595]	0,0014
Patienten-berichteter BRIEF-A, T-Score der Subskala Planen / Strukturieren						
Nein	28/45 (62,2)	17/38 (44,7)	1,39 [0,914; 2,118]	2,03 [0,845; 4,899]	0,17 [-0,037; 0,387]	0,1112
Ja	25/34 (73,5)	11/37 (29,7)	2,47 [1,449; 4,222]	6,57 [2,325; 18,539]	0,44 [0,229; 0,647]	0,0002
Patienten-berichteter BRIEF-A, T-Score der Subskala Überprüfen						
Nein	31/45 (68,9)	16/38 (42,1)	1,64 [1,074; 2,494]	3,04 [1,236; 7,499]	0,27 [0,061; 0,475]	0,0142
Ja	21/34 (61,8)	14/37 (37,8)	1,63 [1,000; 2,666]	2,65 [1,017; 6,925]	0,24 [0,013; 0,465]	0,0440
Patienten-berichteter BRIEF-A, T-Score der Subskala Organisation						
Nein	33/45 (73,3)	18/38 (47,4)	1,55 [1,060; 2,261]	3,06 [1,221; 7,649]	0,26 [0,055; 0,464]	0,0155
Ja	26/34 (76,5)	20/37 (54,1)	1,41 [0,996; 2,009]	2,76 [0,993; 7,682]	0,22 [0,009; 0,439]	0,0482
Alter						
SPD489-403 [f]						
Patienten-berichteter BRIEF-A, T-Score der Subskala emotionale Kontrolle						
18-39	46/53 (86,8)	41/49 (83,7)	1,04 [0,882; 1,220]	1,28 [0,428; 3,845]	0,03 [-0,107; 0,169]	0,6568
40+	25/26 (96,2)	13/26 (50,0)	1,92 [1,299; 2,846]	25,00 [2,937; 212;741]	0,46 [0,256; 0,667]	0,0002

a: Es wurde ein asymptotisches KI berechnet

b: Es wurde ein logistisches Regressionsmodell verwendet, mit „Behandlung“ als Faktor und dem mittleren Wert zu Baseline als Kovariate

c: Es wurde ein KI nach Wald berechnet

d: p-Werte mit * wurden über den exakten Test nach Fisher zum Signifikanzniveau 0,05 bestimmt, p-Werte ohne * wurden über den Chi^2-Test zum Signifikanzniveau 0,05 bestimmt

Angewandte Methode für fehlende Werte: Non-Responder

e: für alle Dosierungen (30, 50, 70 mg)

f: Alle Angaben beziehen sich auf die Population aller Patienten, die in der doppelblinden Phase mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und für die mindestens ein post-Baseline Wert des primären Wirksamkeitsendpunkts erhoben wurde.

Kategorie Studie Endpunkt	Behandlungsarm		LDX vs. Placebo			
	LDX [e] n/N (%)	Placebo n/N (%)	RR [95 %-KI] [a]	OR [95 %-KI] [b]	RD [95 %-KI] [c]	p-Wert [d]
ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen; BRI: Verhaltensregulations-Index (Behavorial regulation Index); BRIEF-A: Behavior Rating Inventory of Executive Function – Adult Version; GEC: Global Executive Composite; KI: Konfidenzintervall; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; MI: Kognitiver Regulationsindex (Metacognition Index); OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: (Shire 2019b)						

Für die Subskala emotionale Kontrolle wurde für die Anzahl der Patienten mit einem T-Score < 65 ein Beleg für Interaktion (Interaktion-p-Wert < 0,05) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Alter“ festgestellt (Tabelle 4-52). Hinsichtlich dieses Merkmals ist der Effekt für Patienten zwischen 18 und 39 Jahren sowie für Patienten ab 40 Jahren gleichgerichtet wie in der Gesamtpopulation (Tabelle 4-53). Damit konnte kein für die Nutzenbewertung relevanter Effektmodifikator identifiziert werden.

4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalyse für den Endpunkt Responder Rate PERMP (Zunahme des Scores um ≥ 0,5 SD)

Tabelle 4-54: Ergebnisse des Tests auf Interaktion der Subgruppenanalysen für Responder Rate PERMP (Zunahme des Scores um ≥ 0,5SD)

Subgruppen-Kategorie	Interaktions-p-Wert[a]
PERMP Gesamtscore (Durchschnitt aller post-Dosis Zeitpunkte)	
Geschlecht	0,2125
Ethnizität	0,9200
Dosis	NA
Alter	0,3306
Studienzentrum	0,9245
Schwere der Erkrankung nach CGI-S	0,9003
ADHS Vorbehandlung	0,8986
PERMP Gesamtscore (post-Dosis Zeitpunkt 2 h)	
Geschlecht	0,1906
Ethnizität	0,7262
Dosis	NA
Alter	0,7897
Studienzentrum	0,3643
Schwere der Erkrankung nach CGI-S	0,7876
ADHS Vorbehandlung	0,4416
PERMP Gesamtscore (post-Dosis Zeitpunkt 4 h)	

Subgruppen-Kategorie	**Interaktions-p-Wert[a]**
Geschlecht	0,4806
Ethnizität	0,3158
Dosis	NA
Alter	0,5745
Studienzentrum	0,7841
Schwere der Erkrankung nach CGI-S	0,9735
Vorherige ADHS Behandlung	0,5915
PERMP Gesamtscore (post-Dosis Zeitpunkt 8 h)	
Geschlecht	0,1259
Ethnizität	0,3115
Dosis	NA
Alter	0,7103
Studienzentrum	0,3096
Schwere der Erkrankung nach CGI-S	0,4373
ADHS Vorbehandlung	0,3976
PERMP Gesamtscore (post-Dosis Zeitpunkt 10 h)	
Geschlecht	0,5712
Ethnizität	0,9669
Dosis	NA
Alter	0,9485
Studienzentrum	0,8177
Schwere der Erkrankung nach CGI-S	0,9432
ADHS Vorbehandlung	0,3316
PERMP Gesamtscore (post-Dosis Zeitpunkt 12 h)	
Geschlecht	0,5928
Ethnizität	0,9706
Dosis	NA
Alter	0,6874
Studienzentrum	0,2770
Schwere der Erkrankung nach CGI-S	0,5474
ADHS Vorbehandlung	0,8208
PERMP Gesamtscore (post-Dosis Zeitpunkt 14 h)	
Geschlecht	0,9058
Ethnizität	0,6899
Dosis	NA
Alter	0,4912

Subgruppen-Kategorie	**Interaktions-p-Wert[a]**
Studienzentrum	0,7612
Schwere der Erkrankung nach CGI-S	0,9987
ADHS Vorbehandlung	0,9793
a: Der Interaktions-p-Wert wurde anhand eines logistischen Regressionsmodells mit „Behandlung“, „Subgruppenmerkmal“ und „Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal“ als Faktor ermittelt. ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen; CGI-S: Clinical Global Impression – Severity; NA: nicht anwendbar; PERMP: Permanent Product Measure of Performance; SD: Standardabweichung (standard deviation) Quelle: (Shire 2019b)	

Tabelle 4-55: Subgruppenanalyse: Ergebnisse für Responder Rate PERMP (Zunahme des Scores um ≥ 0,5 SD) stratifiziert nach dem Subgruppenmerkmal ADHS-Vorbehandlung und stratifiziert nach den Subgruppenmerkmalen mit einem Beleg für Interaktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kategorie Studie Endpunkt	**Behandlungsarm**		**LDX vs. Placebo**			
	LDX [e] n/N (%)	**Placebo n/N (%)**	**RR [95 %-KI] [a]**	**OR [95 %-KI] [b]**	**RD [95 %-KI] [c]**	**p-Wert [d]**
ADHS-Vorbehandlung						
SPD489-316 [f]						
PERMP Gesamtscore (Durchschnitt aller post-Dosis Zeitpunkte)						
Nein	16/23 (69,6)	19/32 (59,4)	1,17 [0,790; 1,737]	1,56 [0,503; 4,861]	0,10 [-0,152; 0,356]	0,4384
Ja	21/40 (52,5)	14/32 (43,8)	1,20 [0,734; 1,961]	1,42 [0,558; 3,617]	0,09 [-0,144; 0,319]	0,4604
PERMP Gesamtscore (post-Dosis Zeitpunkt 2h)						
Nein	13/23 (56,5)	13/32 (40,6)	1,39 [0,802; 2,415]	1,90 [0,642; 5,623]	0,16 [-0,106; 0,424]	0,2441
Ja	17/40 (42,5)	13/32 (40,6)	1,05 [0,602; 1,818]	1,08 [0,420; 2,776]	0,02 [-0,210; 0,248]	0,8726
PERMP Gesamtscore (post-Dosis Zeitpunkt 4h)						
Nein	12/23 (52,2)	18/32 (56,3)	0,93 [0,565; 1,524]	0,85 [0,289; 2,488]	-0,04 [-0,308; 0,226]	0,7646
Ja	21/40 (52,5)	15/32 (46,9)	1,12 [0,698; 1,796]	1,25 [0,494; 3,179]	0,06 [-0,176; 0,288]	0,6353
PERMP Gesamtscore (post-Dosis Zeitpunkt 8h)						
Nein	13/23 (56,5)	16/32 (50,0)	1,13 [0,687; 1,861]	1,30 [0,443; 3,816]	0,07 [-0,201; 0,332]	0,6328
Ja	21/40 (52,5)	10/32 (31,3)	1,68 [0,929; 3,038]	2,43 [0,920; 6,422]	0,21 [-0.011; 0,436]	0,0704

Kategorie Studie Endpunkt	Behandlungsarm		LDX vs. Placebo			
	LDX [e] n/N (%)	Placebo n/N (%)	RR [95 %-KI] [a]	OR [95 %-KI] [b]	RD [95 %-KI] [c]	p-Wert [d]
PERMP Gesamtscore (post-Dosis Zeitpunkt 10h)						
Nein	15/23 (65,2)	21/32 (65,6)	0,99 [0,673; 1,468]	0,98 [0,318; 3,029]	0,00 [-0,259; 0,251]	0,9750
Ja	22/40 (55,0)	12/32 (37,5)	1,47 [0,865; 2,486]	2,04 [0,789; 5,261]	0,18 [-0,053; 0,403]	0,1394
PERMP Gesamtscore (post-Dosis Zeitpunkt 12h)						
Nein	15/23 (65,2)	20/32 (62,5)	1,04 [0,699; 1,559]	1,12 [0,368; 3,439]	0,03 [-0,230; 0,284]	0,8363
Ja	22/40 (55,0)	18/32 (56,3)	0,98 [0,646; 1,480]	0,95 [0,373; 2,424]	-0,01 [-0,243; 0,218]	0,9155
PERMP Gesamtscore (post-Dosis Zeitpunkt 14h)						
Nein	16/23 (69,6)	17/32 (53,1)	1,31 [0,858; 1,999]	2,02 [0,653; 6,225]	0,16 [-0,091; 0,420]	0,2196
Ja	23/40 (57,5)	13/32 (40,6)	1,42 [0,862; 2,325]	1,98 [0,770; 5,081]	0,17 [-0,060; 0,398]	0,1547

a: Es wurde ein asymptotisches KI berechnet

b: Es wurde ein logistisches Regressionsmodell verwendet, mit „Behandlung“ als Faktor und dem mittleren Wert zu Baseline als Kovariate

c: Es wurde ein KI nach Wald berechnet

d: p-Werte mit * wurden über den exakten Test nach Fisher zum Signifikanzniveau 0,05 bestimmt, p-Werte ohne * wurden über den Chi^2-Test zum Signifikanzniveau 0,05 bestimmt

Angewandte Methode für fehlende Werte: Non-Responder

e: für alle Dosierungen (30, 50, 70 mg)

f: Alle Angaben beziehen sich auf die Population aller Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation in der Dosis-Optimierungsphase erhalten hatten und für die mindestens ein Wirksamkeitswert post-Baseline erhoben wurde.

ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen; KI: Konfidenzintervall; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; OR: Odds Ratio; PERMP: Permanent Product Measure of Performance; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Quelle: (Shire 2019b)

Es wurde für die Anzahl der Patienten mit einer Zunahme des PERMP Gesamtscores um ≥ 0,5 SD zum Durchschnitt aller post-Dosis Zeitpunkte sowie zu den einzelnen post-Dosis Zeitpunkten kein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert < 0,05) bzgl. der in Tabelle 4-54 aufgelisteten Subgruppenmerkmale festgestellt. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen werden deshalb hier nicht dargestellt.

4.3.1.3.2.5 Subgruppenanalyse für den Endpunkt Responder Rate CAARS-O:S (Reduktion des Scores um ≥ 0,5 SD)

Tabelle 4-56: Ergebnisse des Tests auf Interaktion der Subgruppenanalysen für Responder Rate CAARS-O:S (Reduktion des Scores um ≥ 0,5 SD)

Subgruppen-Kategorie	**Interaktions-p-Wert[a]**
CAARS-O:S (ADHD Index)	
Geschlecht	0,2208
Ethnizität	0,4416
Dosis	NA
Alter	0,3627
Studienzentrum	0,3241
Schwere der Erkrankung nach CGI-S	0,2912
ADHS Vorbehandlung	0,6127
CAARS-O:S (Hyperaktivität / Unruhe)	
Geschlecht	0,1323
Ethnizität	0,4500
Dosis	NA
Alter	0,5199
Studienzentrum	0,8016
Schwere der Erkrankung nach CGI-S	0,5215
ADHS Vorbehandlung	0,7918
CAARS-O:S (Impulsivität / Emotionale Labilität)	
Geschlecht	0,1043
Ethnizität	0,0559
Dosis	NA
Alter	0,1389
Studienzentrum	0,9521
Schwere der Erkrankung nach CGI-S	0,8786
ADHS Vorbehandlung	0,9371
CAARS-O:S (Unaufmerksamkeit / Gedächtnisprobleme)	
Geschlecht	0,8029
Ethnizität	0,8755
Dosis	NA
Alter	0,9707
Studienzentrum	0,6717
Schwere der Erkrankung nach CGI-S	0,2184
ADHS Vorbehandlung	0,3890

Subgruppen-Kategorie	Interaktions-p-Wert[a]
CAARS-O:S (Probleme mit der Selbsteinschätzung)	
Geschlecht	0,4820
Ethnizität	0,8662
Dosis	NA
Alter	0,5305
Studienzentrum	0,0891
Schwere der Erkrankung nach CGI-S	0,4990
ADHS Vorbehandlung	0,1092

a: Der Interaktions-p-Wert wurde anhand eines logistischen Regressionsmodells mit „Behandlung“, „Subgruppenmerkmal“ und „Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal“ als Faktor ermittelt.

ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen; CAARS-O:S: Conner’s Adult ADHD Rating Scale; CGI-S: Clinical Global Impression – Severity; NA: nicht anwendbar; SD: Standardabweichung (standard deviation)

Quelle: (Shire 2019b)

Tabelle 4-57: Subgruppenanalyse: Ergebnisse für Responder Rate CAARS-O:S (Reduktion des Scores um ≥ 0,5 SD) stratifiziert nach dem Subgruppenmerkmal ADHS-Vorbehandlung und stratifiziert nach den Subgruppenmerkmalen mit einem Beleg für Interaktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kategorie Studie Endpunkt	Behandlungsarm		LDX vs. Placebo			
	LDX [e] n/N (%)	Placebo n/N (%)	RR [95 %-KI] [a]	OR [95 %-KI] [b]	RD [95 %-KI] [c]	p-Wert [d]
ADHS-Vorbehandlung						
SPD489-403 [f]						
CAARS-O:S (ADHD Index)						
Nein	26/45 (57,8)	18/38 (47,4)	1,22 [0,803; 1,853]	1,52 [0,638; 3,626]	0,10 [-0,110; 0,319]	0,3438
Ja	21/34 (61,8)	16/37 (43,2)	1,43 [0,907; 2,249]	2,12 [0,820; 5,479]	0,19 [-0,043; 0,414]	0,1186
CAARS-O:S (Hyperaktivität / Unruhe)						
Nein	19/45 (42,2)	14/38 (36,8)	1,15 [0,669; 1,964]	1,25 [0,517; 3,037]	0,05 [-0,157; 0,264]	0,6178
Ja	19/34 (55,9)	17/37 (45,9)	1,22 [0,786; 1,926]	1,49 [0,584; 3,800]	0,10 [-0,132; 0,331]	0,4028
CAARS-O:S (Impulsivität / Emotionale Labilität)						
Nein	24/45 (53,3)	15/38 (39,5)	1,35 [0,837; 2,182]	1,75 [0,730; 4,205]	0,14 [-0,074; 0,352]	0,2075
Ja	17/34 (50,0)	13/37 (35,1)	1,42 [0,819; 2,471]	01,85 [0,712; 4,786]	0,15 [-0,079; 0,376]	0,2053

Kategorie Studie Endpunkt	Behandlungsarm		LDX vs. Placebo			
	LDX [e] n/N (%)	Placebo n/N (%)	RR [95 %-KI] [a]	OR [95 %-KI] [b]	RD [95 %-KI] [c]	p-Wert [d]
CAARS-O:S (Unaufmerksamkeit / Gedächtnisprobleme)						
Nein	29/45 (64,4)	22/38 (57,9)	1,11 [0,787; 1,575]	1,32 [0,543; 3,201]	0,07 [-0,145; 0,276]	0,5413
Ja	19/34 (55,9)	13/37 (35,1)	1,59 [0,936; 2,702]	2,34 [0,899; 6,082]	0,21 [-0,020; 0,434]	0,0792
CAARS-O:S (Probleme mit der Selbsteinschätzung)						
Nein	18/45 (40,0)	12/38 (31,6)	1,27 [0,703; 2,283]	1,44 [0,583; 3,580]	0,08 [-0,122; 0,290]	0,4263
Ja	21/34 (61,8)	10/37 (27,0)	2,29 [1,264; 4,130]	4,36 [1,601; 11,885]	0,35 [0,130; 0,565]	0,0032

a: Es wurde ein asymptotisches KI berechnet

b: Es wurde ein logistisches Regressionsmodell verwendet, mit „Behandlung“ als Faktor und dem mittleren Wert zu Baseline als Kovariate

c: Es wurde ein KI nach Wald berechnet

d: p-Werte mit * wurden über den exakten Test nach Fisher zum Signifikanzniveau 0,05 bestimmt, p-Werte ohne * wurden über den Chi^2-Test zum Signifikanzniveau 0,05 bestimmt

Angewandte Methode für fehlende Werte: Non-Responder

e: für alle Dosierungen (30, 50, 70 mg)

f: Alle Angaben beziehen sich auf die Population aller Patienten, die in der doppelblinden Phase mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und für die mindestens ein post-Baseline Wert des primären Wirksamkeitsendpunkts erhoben wurde.

ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen; CAARS-O:S: Conner’s Adult ADHD Rating Scale; KI: Konfidenzintervall; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung (standard deviation)

Quelle: (Shire 2019b)

Es wurde für die Anzahl der Patienten mit einer Reduktion des Scores um ≥ 0,5 SD auf allen Subskalen des CAARS-O:S kein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert < 0,05) bzgl. der in Tabelle 4-56 aufgelisteten Subgruppenmerkmale festgestellt. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen werden deshalb hier nicht dargestellt.

4.3.1.3.2.6 Subgruppenanalyse für den Endpunkt Responder Rate PSQI (Reduktion des Scores um ≥ 3 Punkte)

Tabelle 4-58: Ergebnisse des Tests auf Interaktion der Subgruppenanalysen für Responder Rate PSQI (Reduktion des Scores um ≥ 3 Punkte)

Subgruppenkategorie	Interaktions-p-Wert[a]
Geschlecht*	0,2925
Ethnizität*	0,3552

Dosis	NA
Alter*	0,7440
Studienzentrum	0,4808
Schwere der Erkrankung nach CGI-S	0,1443
ADHS Vorbehandlung	0,4818

* a priori definierte Subgruppe

a: Der Interaktions-p-Wert wurde anhand eines logistischen Regressionsmodells mit „Behandlung“, „Subgruppenmerkmal“ und „Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal“ als Faktor ermittelt.

ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen; CGI-S: Clinical Global Impression – Severity; NA: nicht anwendbar; PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index

Quelle: (Shire 2019b)

Tabelle 4-59: Subgruppenanalyse: Ergebnisse für Responder Rate PSQI (Reduktion des Scores um ≥ 3 Punkte) stratifiziert nach dem Subgruppenmerkmal ADHS-Vorbehandlung und stratifiziert nach den Subgruppenmerkmalen mit einem Beleg für Interaktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kategorie Studie Endpunkt	**Behandlungsarm**		**LDX vs. Placebo**			
	LDX [e] n/N (%)	**Placebo n/N (%)**	**RR [95 %-KI] [a]**	**OR [95 %-KI] [b]**	**RD [95 %-KI] [c]**	**p-Wert [d]**
ADHS Vorbehandlung						
NRP104.303 [f]						
Nein	79/291 (27,1)	9/55 (16,4)	1,66 [0,887; 3,104]	1,90 [0,891; 4,071]	0,11 [-0,002; 0,218]	0,0921
Ja	17/61 (27,9)	2/7 (28,6)	0,98 [0,283; 3,367]	0,97 [0,171; 5,463]	-0,01 [-0,360; 0,346]	0,9999*

a: Es wurde ein asymptotisches KI berechnet

b: Es wurde ein logistisches Regressionsmodell verwendet, mit „Behandlung“ als Faktor und dem mittleren Wert zu Baseline als Kovariate

c: Es wurde ein KI nach Wald berechnet

d: p-Werte mit * wurden über den exakten Test nach Fisher zum Signifikanzniveau 0,05 bestimmt, p-Werte ohne * wurden über den Chi^2-Test zum Signifikanzniveau 0,05 bestimmt

Angewandte Methode für fehlende Werte: Non-Responder

e: für alle Dosierungen (30, 50, 70 mg)

f: Alle Angaben beziehen sich auf die Population aller randomisierten Patienten, für die der Wert zu Baseline und mindestens ein Wert nach Randomisierung für den primären Wirksamkeitsendpunkt erhoben wurde.

ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen; KI: Konfidenzintervall;
LDX: Lisdexamfetamindimesilat; OR: Odds Ratio; PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index;
RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Quelle: (Shire 2019b)

Es wurde für die Anzahl der Patienten mit einer Reduktion des PSQI Scores um ≥ 3 Punkte kein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert < 0,05) bzgl. der in Tabelle 4-58 aufgelisteten

Subgruppenmerkmale festgestellt. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen werden deshalb hier nicht dargestellt.

4.3.1.3.2.7 Subgruppenanalyse für den Endpunkt Responder Rate AIM-A (Reduktion des Scores um ≥ 0,5 SD)

Tabelle 4-60: Ergebnisse des Tests auf Interaktion der Subgruppenanalysen für Responder Rate AIM-A (Reduktion des Scores um ≥ 0,5 SD)

Subgruppenkategorie	Interaktions-p-Wert[a]
AIM-A (Leben mit ADHS)	
Geschlecht	0,4581
Ethnizität	0,9202
Dosis	NA
Alter	0,2561
Studienzentrum	0,9412
Schwere der Erkrankung nach CGI-S	0,4810
ADHS Vorbehandlung	0,3337
AIM-A (Allgemeinbefinden)	
Geschlecht	0,5478
Ethnizität	0,1732
Dosis	NA
Alter	0,9886
Studienzentrum	0,9798
Schwere der Erkrankung nach CGI-S	0,4811
ADHS Vorbehandlung	0,5263
AIM-A (Leistungsfähigkeit in der Arbeit, zuhause und in der Schule)	
Geschlecht	0,1966
Ethnizität	0,0616
Dosis	NA
Alter	0,9733
Studienzentrum	0,9224
Schwere der Erkrankung nach CGI-S	0,0965
ADHS Vorbehandlung	0,3885
AIM-A (Beziehungen / Kommunikation)	
Geschlecht	0,5598
Ethnizität	0,8362
Dosis	NA
Alter	0,4840

Subgruppenkategorie	**Interaktions-p-Wert[a]**
Studienzentrum	0,0522
Schwere der Erkrankung nach CGI-S	0,5776
ADHS Vorbehandlung	0,8544
AIM-A (Einfluss der Symptome auf den Alltag – tägliche Beeinträchtigung)	
Geschlecht	0,2484
Ethnizität	0,9138
Dosis	NA
Alter	0,1912
Studienzentrum	0,1038
Schwere der Erkrankung nach CGI-S	0,9195
ADHS Vorbehandlung	0,6101
AIM-A (Einfluss der Symptome auf den Alltag – Ärger / Sorge)	
Geschlecht	0,6514
Ethnizität	0,9086
Dosis	NA
Alter	0,4786
Studienzentrum	0,6047
Schwere der Erkrankung nach CGI-S	0,5227
ADHS Vorbehandlung	0,7274
* a priori geplante Subgruppe a: Der Interaktions-p-Wert wurde anhand eines logistischen Regressionsmodells mit „Behandlung“, „Subgruppenmerkmal“ und „Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal“ als Faktor ermittelt. ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen; AIM-A: Adult ADHD Impact Module; CGI-S: Clinical Global Impression – Severity; NA: nicht anwendbar Quelle: (Shire 2019b)	

Tabelle 4-61: Subgruppenanalyse: Ergebnisse für Responder Rate AIM-A (Reduktion des Scores um ≥ 0,5 SD) stratifiziert nach dem Subgruppenmerkmal ADHS-Vorbehandlung und stratifiziert nach den Subgruppenmerkmalen mit einem Beleg für Interaktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kategorie Studie Endpunkt	**Behandlungsarm**		**LDX vs. Placebo**			
	LDX [e] n/N (%)	**Placebo n/N (%)**	**RR [95 %-KI] [a]**	**OR [95 %-KI] [b]**	**RD [95 %-KI] [c]**	**p-Wert [d]**
ADHS Vorbehandlung						
SPD489-403 [f]						
AIM-A (Leben mit ADHS)						
Nein	32/45 (71,1)	16/38 (42,1)	1,69 [1,113; 2,562]	3,38 [1,361; 8,418]	0,29 [0,085; 0,495]	0,0077

Ja	28/34 (82,4)	15/37 (40,5)	2,03 [1,335; 3,092]	6,84 [2,280; 20,543]	0,42 [0,215; 0,622]	0,0003
AIM-A (Allgemeinbefinden)						
Nein	33/45 (73,3)	14/38 (36,8)	1,99 [1,267; 3,128]	4,71 [1,845; 11,987]	0,36 [0,164; 0,565]	0,0008
Ja	29/34 (85,3)	16/37 (43,2)	1,97 [1,329; 2,927]	7,61 [2,409; 24,047]	0,42 [0,221; 0,620]	0,0002
AIM-A (Leistungsfähigkeit in der Arbeit, zuhause und in der Schule)						
Nein	36/45 (80,0)	17/38 (44,7)	1,79 [1,220; 2,621]	4,94 [1,872; 13,045]	0,35 [0,156; 0,549]	0,0009
Ja	30/34 (88,2)	16/37 (43,2)	2,04 [1,383; 3,011]	9,84 [2,879; 33,658]	0,45 [0,257; 0,643]	< 0,0001
AIM-A (Beziehungen / Kommunikation)						
Nein	29/45 (64,4)	17/38 (44,7)	1,44 [0,952; 2,181]	2,24 [0,925; 5,419]	0,20 [-0,014; 0,408]	0,0719
Ja	23/34 (67,6)	19/37 (51,4)	1,32 [0,892; 1,946]	1,98 [0,754; 5,201]	0,16 [-0,062; 0,388]	0,1629
AIM-A (Einfluss der Symptome auf den Alltag – tägliche Beeinträchtigung)						
Nein	35/45 (77,8)	19/38 (50,0)	1,56 [1,092; 2,217]	3,50 1,357; 9,030]	0,28 [0,078; 0,478]	0,0082
Ja	27/34 (79,4)	16/37 (43,2)	1,84 [1,223; 2,759]	5,06 [1,762; 14,547]	0,36 [0,152; 0,571]	0,0018
AIM-A (Einfluss der Symptome auf den Alltag – Ärger / Sorge)						
Nein	34/45 (75,6)	16/38 (42,1)	1,79 [1,193; 2,699]	4,25 [1,666; 10,841]	0,33 [0,133; 0,536]	0,0019
Ja	28/34 (82,4)	17/37 (45,9)	1,79 [1,223; 2,628]	5,49 [1,840; 16,384]	0,36 [0,159; 0,570]	0,0015

a: Es wurde ein asymptotisches KI berechnet

b: Es wurde ein logistisches Regressionsmodell verwendet, mit „Behandlung“ als Faktor und dem mittleren Wert zu Baseline als Kovariate

c: Es wurde ein KI nach Wald berechnet

d: p-Werte mit * wurden über den exakten Test nach Fisher zum Signifikanzniveau 0,05 bestimmt, p-Werte ohne * wurden über den Chi^2-Test zum Signifikanzniveau 0,05 bestimmt. Angewandte Methode für fehlende Werte: Non-Responder

e: für alle Dosierungen (30, 50, 70 mg)

f: Alle Angaben beziehen sich auf die Population aller Patienten, die in der doppelblinden Phase mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und für die mindestens ein post-Baseline Wert des primären Wirksamkeitsendpunkts erhoben wurde.

ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen; AIM-A: Adult ADHD Impact Module; KI: Konfidenzintervall; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Quelle: (Shire 2019b)

Es wurden für die Anzahl der Patienten mit einer Reduktion des Scores um ≥ 0,5 SD auf allen Subskalen des AIM-A keine Belege für Interaktion (Interaktions-p-Wert < 0,05) bzgl. der in Tabelle 4-60 aufgelisteten Subgruppenmerkmale festgestellt. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen werden deshalb hier nicht dargestellt.

4.3.1.3.2.8 Subgruppenanalyse für den Endpunkt Responder Rate MIC (Reduktion des Scores um ≥ 0,5 SD)

Tabelle 4-62: Ergebnisse des Tests auf Interaktion der Subgruppenanalysen für Responder Rate MIC (Reduktion des Scores um ≥ 0,5 SD)

Subgruppen-Kategorie	**Interaktions-p-Wert[a]**
Patienten-berichtete MIC (Gesamtzahl der aufgetretenen Items)	
Geschlecht	0,6397
Ethnizität	0,1775
Dosis	NA
Alter	0,0930
Studienzentrum	0,7945
Schwere der Erkrankung nach CGI-S	0,7533
ADHS Vorbehandlung	0,8906
Patienten-berichtete MIC (Mean Unloved Rating)	
Geschlecht	0,6858
Ethnizität	0,3102
Dosis	NA
Alter	0,9474
Studienzentrum	0,1424
Schwere der Erkrankung nach CGI-S	0,9459
ADHS Vorbehandlung	0,3837
Patienten-berichtete MIC (Mean Negative Impact Rating)	
Geschlecht	0,3942
Ethnizität	0,7531
Dosis	NA
Alter	0,8161
Studienzentrum	0,7576
Schwere der Erkrankung nach CGI-S	0,8286
ADHS Vorbehandlung	0,1646
Partner-berichtete MIC (Gesamtzahl der aufgetretenen Items)	
Geschlecht	0,3412
Ethnizität	0,7932

Subgruppen-Kategorie	**Interaktions-p-Wert[a]**
Dosis	NA
Alter	0,4032
Studienzentrum	0,5953
Schwere der Erkrankung nach CGI-S	0,5886
ADHS Vorbehandlung	0,8441
Partner-berichtete MIC (Mean Unloved Rating)	
Geschlecht	0,7875
Ethnizität	0,1599
Dosis	NA
Alter	0,3513
Studienzentrum	0,9652
Schwere der Erkrankung nach CGI-S	0,9659
ADHS Vorbehandlung	0,4155
Partner-berichtete MIC (Mean Negative Impact Rating)	
Geschlecht	0,4956
Ethnizität	0,6007
Dosis	NA
Alter	**0,0348**
Studienzentrum	0,8737
Schwere der Erkrankung nach CGI-S	0,5879
ADHS Vorbehandlung	0,9356
a: Der Interaktions-p-Wert wurde anhand eines logistischen Regressionsmodells mit „Behandlung“, „Subgruppenmerkmal“ und „Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal“ als Faktor ermittelt. ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen; CGI-S: Clinical Global Impression – Severity; MIC: Marital Impact Checklist; NA: nicht anwendbar Quelle: (Shire 2019b)	

Tabelle 4-63: Subgruppenanalyse: Ergebnisse für Responder Rate MIC (Reduktion des Scores um ≥ 0,5 SD) stratifiziert nach dem Subgruppenmerkmal ADHS-Vorbehandlung und stratifiziert nach den Subgruppenmerkmalen mit einem Beleg für Interaktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kategorie Studie Endpunkt	**Behandlungsarm**		**LDX vs. Placebo**			
	LDX [e] n/N (%)	**Placebo n/N (%)**	**RR [95 %-KI] [a]**	**OR [95 %-KI] [b]**	**RD [95 %-KI] [c]**	**p-Wert [d]**
ADHS Vorbehandlung						
SPD489-403 [f]						
Patienten-berichtete MIC (Gesamtzahl der aufgetretenen Items)						

Kategorie Studie Endpunkt	Behandlungsarm		LDX vs. Placebo			
	LDX [e] n/N (%)	Placebo n/N (%)	RR [95 %-KI] [a]	OR [95 %-KI] [b]	RD [95 %-KI] [c]	p-Wert [d]
Nein	21/45 (46,7)	8/38 (21,1)	2,22 [1,111; 4,421]	3,28 [1,237; 8,702]	0,26 [0,061; 0,451]	0,0147
Ja	17/34 (50,0)	8/37 (21,6)	2,31 [1,149; 4,655]	3,62 [1,292; 10,172]	0,28 [0,070; 0,498]	0,0124
Patienten-berichtete MIC (Mean Unloved Rating)						
Nein	14/45 (31,1)	9/38 (23,7)	1,31 [0,641; 2,692]	1,45 [0,547; 3,870]	0,07 [-0,117; 0,265]	0,4513
Ja	17/34 (50,0)	10/37 (27,0)	1,85 [0,988; 3,464]	2,70 [1,004; 7,259]	0,23 [0,009; 0,450]	0,0464
Patienten-berichtete MIC (Mean Negative Impact Rating)						
Nein	16/45 (35,6)	11/38 (28,9)	1,23 [0,651; 2,317]	1,35 [0,535; 3,431]	0,07 [-0,135; 0,267]	0,5220
Ja	17/34 (50,0)	8/37 (21,6)	2,31 [1,149; 4,655]	3,62 [1,292; 10,172]	0,28 [0,070; 0,498]	0,0124
Partner-berichtete MIC (Gesamtzahl der aufgetretenen Items)						
Nein	13/45 (28,9)	7/38 (18,4)	1,57 [0,697; 3,529]	1,80 [0,634; 5,106]	0,10 [-0,076; 0,286]	0,2666
Ja	9/34 (26,5)	7/37 (18,9)	1,40 [0,586; 3,343]	1,54 [0,503; 4,734]	0,08 [-0,119; 0,270]	0,4468
Partner-berichtete MIC (Mean Unloved Rating)						
Nein	13/45 (28,9)	11/38 (28,9)	1,00 [0,507; 1,964]	1,00 [0,385; 2,585]	0,00 [-0,196; 0,195]	0,9953
Ja	9/34 (26,5)	6/37 (16,2)	1,63 [0,649; 4,105]	1,86 [0,583; 5,931]	0,10 [-0,087; 0,293]	0,2903
Partner-berichtete MIC (Mean Negative Impact Rating)						
Nein	11/45 (24,4)	9/38 (23,7)	1,03 [0,479; 2,224]	1,04 [0,379; 2,864]	0,01 [-0,177; 0,192]	0,9357
Ja	7/34 (20,6)	7/37 (18,9)	1,09 [0,426; 2,782]	1,11 [0,345; 3,578]	0,02 [-0,169; 0,202]	0,8598
Alter						
SPD489-403						
Partner-berichtete MIC (Mean Negative Impact Rating)						
18-39	6/53 (11,3)	10/49 (20,4)	0,55 [0,218; 1,412]	0,50 [0,166; 1,492]	-0,09 [-0,232; 0,051]	0,2074
40+	12/26 (46,2)	6/26 (23,1)	2,00 [0,885; 4,520]	2,86 [0,865; 9,434]	0,23 [-0,020; 0,482]	0,0803
a: Es wurde ein asymptotisches KI berechnet						

Kategorie Studie Endpunkt	Behandlungsarm		LDX vs. Placebo			
	LDX [e] n/N (%)	Placebo n/N (%)	RR [95 %-KI] [a]	OR [95 %-KI] [b]	RD [95 %-KI] [c]	p-Wert [d]
b: Es wurde ein logistisches Regressionsmodell verwendet, mit „Behandlung“ als Faktor und dem mittleren Wert zu Baseline als Kovariate c: Es wurde ein KI nach Wald berechnet d: p-Werte mit * wurden über den exakten Test nach Fisher zum Signifikanzniveau 0,05 bestimmt, p-Werte ohne * wurden über den Chi^2-Test zum Signifikanzniveau 0,05 bestimmt Angewandte Methode für fehlende Werte: Non-Responder e: für alle Dosierungen (30, 50, 70 mg) f: Alle Angaben beziehen sich auf die Population aller Patienten, die in der doppelblinden Phase mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und für die mindestens ein post-Baseline Wert des primären Wirksamkeitsendpunkts erhoben wurde. ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen; KI: Konfidenzintervall; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; MIC: Marital Impact Checklist; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: (Shire 2019b)						

Für die Anzahl der Patienten mit einer Reduktion des Scores um ≥ 0,5 SD auf der Subskala Mean negative Impact Rating des Partner-berichteten MIC wurde ein Beleg für Interaktion (Interaktion-p-Wert < 0,05) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Alter“ festgestellt (Tabelle 4-62). Hinsichtlich dieses Merkmals ist der Effekt für Patienten zwischen 18 und 39 Jahren nicht gleichgerichtet wie in der Gesamtpopulation, jedoch ist dieser nicht statistisch signifikant (Tabelle 4-63). Damit konnte kein für die Nutzenbewertung relevanter Effektmodifikator identifiziert werden.

4.3.1.3.2.9 Subgruppenanalyse für die Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit

Tabelle 4-64: Ergebnisse des Tests auf Interaktion der Subgruppenanalysen für die Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit

Studie Subgruppen-Kategorie	Interaktions-p-Wert[a]			
	UE	SUE	Therapieabbruch wegen UE	Schweres UE
NRP104.303				
Geschlecht*	0,7221	NA	NA	NA
Ethnizität*	0,1549	NA	NA	NA
Dosis	NA	NA	NA	NA
Alter*	0,7635	NA	NA	NA
Studienzentrum	0,6236	NA	NA	NA
Schwere der Erkrankung nach CGI-S	0,5149	NA	NA	NA
ADHS Vorbehandlung	0,0753	NA	NA	NA
SPD489-316				

Studie **Subgruppen-Kategorie**	**Interaktions-p-Wert[a]**			
	UE	**SUE**	**Therapieabbruch wegen UE**	**Schweres UE**
Geschlecht*	0,2092	NA	NA	NA
Ethnizität*	0,1893	NA	NA	NA
Dosis	NA	NA	NA	NA
Alter*	0,2609	NA	NA	NA
Studienzentrum	0,6030	NA	NA	NA
Schwere der Erkrankung nach CGI-S	NA	NA	NA	NA
ADHS Vorbehandlung	0,8515	NA	NA	NA
SPD489-403				
Geschlecht	0,1636	NA	NA	0,9413
Ethnizität	0,0724	NA	NA	NA
Dosis	NA	NA	NA	NA
Alter	0,9897	NA	NA	0,9308
Studienzentrum	0,8925	NA	NA	NA
Schwere der Erkrankung nach CGI-S	0,3230	NA	NA	NA
ADHS Vorbehandlung	**0,0438**	NA	NA	NA

* a priori definierte Subgruppe

a: Der Interaktions-p-Wert wurde anhand eines logistischen Regressionsmodells mit „Behandlung“, „Subgruppenmerkmal“ und „Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal“ als Faktor ermittelt.

ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen; CGI-S: Clinical Global Impression – Severity; NA: nicht anwendbar; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Quelle: (Shire 2019b)

Tabelle 4-65: Subgruppenanalyse: Ergebnisse für Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit stratifiziert nach dem Subgruppenmerkmal ADHS-Vorbehandlung und stratifiziert nach den Subgruppenmerkmalen mit einem Beleg für Interaktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kategorie **Studie** **Endpunkt**	**Behandlungsarm**		**LDX vs. Placebo**			
	LDX [e] **n/N (%)**	**Placebo** **n/N (%)**	**RR** **[95 %-KI] [a]**	**OR** **[95 %-KI] [b]**	**RD** **[95 %-KI] [c]**	**p-Wert [d]**
ADHS Vorbehandlung						
NRP104.303 [f]						
UE						
Nein	243/296 (82,1)	31/55 (56,4)	1,46 [1,147; 1,849]	3,55 [1,928; 6,534]	0,26 [0,119; 0,395]	< 0,0001

Kategorie Studie Endpunkt	Behandlungsarm		LDX vs. Placebo			
	LDX [e] n/N (%)	Placebo n/N (%)	RR [95 %-KI] [a]	OR [95 %-KI] [b]	RD [95 %-KI] [c]	p-Wert [d]
Ja	39/62 (62,9)	5/7 (71,4)	0,88 [0,531; 1,461]	0,68 [0,122; 3,784]	-0,09 [-0,441; 0,270]	> 0,9999*
SUE						
Nein	1/296 (0,3)	0/55 (0,0)	NA	NA	0,00 [-0,003; 0,010]	NA
Ja	1/62 (1,6)	0/7 (0,0)	NA	NA	0,02 [-0,015; 0,047]	NA
Therapieabbruch wegen UE						
Nein	20/296 (6,8)	1/55 (1,8)	3,72 [0,509; 27,122]	3,91 [0,514; 29,777]	0,05 [0,004; 0,095]	0,2202*
Ja	1/62 (1,6)	0/7 (0,0)	NA	NA	0,02 [-0,015; 0,047]	NA
Schwere UE						
Nein	14/296 (4,7)	2/55 (3,6)	1,30 [0,304; 5,564]	1,32 [0,291; 5,958]	0,01 [-0,044; 0,066]	> 0,9999*
Ja	1/62 (1,6)	0/7 (0,0)	NA	NA	0,02 [-0,015; 0,047]	NA
SPD489-316 [g]						
UE						
Nein	6/23 (26,1)	14/32 (43,8)	0,60 [0,270; 1,317]	0,45 [0,142; 1,453]	-0,18 [-0,425; 0,072]	0,1792
Ja	6/40 (15,0)	10/32 (31,3)	0,48 [0,195; 1,179]	0,39 [0,123; 1,221]	-0,16 [-0,358; 0,033]	0,0993
SUE						
Nein	0/23 (0,0)	0/32 (0,0)	NA	NA	NA	NA
Ja	0/40 (0,0)	0/32 (0,0)	NA	NA	NA	NA
Therapieabbruch wegen UE						
Nein	0/23 (0,0)	0/32 (0,0)	NA	NA	NA	NA
Ja	0/40 (0,0)	1/32 (3,1)	NA	NA	-0,03 [-0,092; 0,029]	NA
Schwere UE						
Nein	0/23 (0,0)	0/32 (0,0)	NA	NA	NA	NA
Ja	0/40 (0,0)	1/32 (3,1)	NA	NA	-0,03 [-0,092; 0,029]	NA

Kategorie Studie Endpunkt	Behandlungsarm		LDX vs. Placebo			
	LDX [e] n/N (%)	Placebo n/N (%)	RR [95 %-KI] [a]	OR [95 %-KI] [b]	RD [95 %-KI] [c]	p-Wert [d]
SPD489-403 [h]						
UE						
Nein	37/45 (82,2)	19/40 (47,5)	1,73 [1,261; 2,464]	5,11 [1,910; 13,681]	0,35 [0,156; 0,538]	0,0008
Ja	25/34 (73,5)	28/40 (70,0)	1,05 [0,789; 1,398]	1,19 [0,430; 3,297]	0,04 [-0,170; 0,241]	0,7372
SUE						
Nein	0/45 (0,0)	0/40 (0,0)	NA	NA	NA	NA
Ja	0/34 (0,0)	0/40 (0,0)	NA	NA	NA	NA
Therapieabbruch wegen UE						
Nein	1/45 (2,2)	0/40 (0,0)	NA	NA	0,02 [-0,021; 0,065]	NA
Ja	4/34 (11,8)	1/40 (2,5)	4,71 [0,552; 40,121]	5,20 [0,552; 48,963]	0,09 [-0,026; 0,211]	0,1733*
Schwere UE						
Nein	0/45 (0,0)	2/40 (5,0)	NA	NA	-0,05 [-0,118; 0,018]	NA
Ja	3/34 (8,8)	1/40 (2,5)	3,53 [0,385; 32,383]	3,77 [0,374; 38,091]	0,06 [-0,044; 0,170]	0,3278*

a: Es wurde ein asymptotisches KI berechnet

b: Es wurde ein exaktes KI (Miettinen and Nurminen) berechnet

c: Es wurde ein KI nach Wald berechnet

d: p-Werte mit * wurden über den exakten Test nach Fisher zum Signifikanzniveau 0,05 bestimmt, p-Werte ohne * wurden über den Chi^2-Test zum Signifikanzniveau 0,05 bestimmt

e: für alle Dosierungen (30, 50, 70 mg)

f: Alle Angaben beziehen sich auf die Population aller randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.

g: Alle Angaben beziehen sich auf die Population aller Patienten, die in die Dosis-Optimierungsphase eingetreten sind und eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.

h: Alle Angaben beziehen sich auf die Population aller Patienten, die in der doppelblinden Phase mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.

ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen; KI: Konfidenzintervall;
LDX: Lisdexamfetamindimesilat; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko;
SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Quelle: (Shire 2019b)

In der Studie SPD489-403 wurde für die Anzahl der Patienten mit einem UE ein Beleg für Interaktion (Interaktion-p-Wert < 0,05) bzgl. des Subgruppenmerkmals „ADHS Vorbehandlung“ festgestellt (Tabelle 4-64). Der Effekt ist für Patienten ohne Vorbehandlung sowie für Patienten mit Vorbehandlung gleichgerichtet wie in der Gesamtpopulation (Tabelle 4-65). Damit konnte kein für die Nutzenbewertung relevanter Effektmodifikator identifiziert werden.

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.

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens von LDX (Elvanse Adult®) in der Behandlung von Erwachsenen mit ADHS werden die Ergebnisse der randomisierten kontrollierten Studien NRP104-303, SPD489-316 und SPD489-403 zu den Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit herangezogen.

In der nachfolgenden Tabelle 4-66 sind die zur Bewertung des medizinischen Nutzens herangezogenen Endpunkte zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 4-66: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kategorie der Patientenrelevanz **Endpunkte**	**Betrachtete Studien**		
	NRP104.303	**SPD489-316**	**SPD489-403**
Morbidität			
Responder Rate ADHD-RS für Erwachsene (Reduktion des Scores um ≥ 30 %)	ja	ja	ja
Responder Rate CGI-I (Erreichen eines Scores der Kategorien 1 oder 2)	ja	ja	ja
Responder Rate Patienten-berichteter BRIEF-A Score (Erreichen eines Scores < 65)	nein	nein	ja
Responder Rate PERMP Gesamtscore (Zunahme des Scores um ≥ 0,5 SD)	nein	ja	nein
Responder Rate CAARS:OS (Reduktion des Scores um ≥ 0,5 SD)	nein	nein	ja

Kategorie der Patientenrelevanz Endpunkte	Betrachtete Studien		
	NRP104.303	**SPD489-316**	**SPD489-403**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Responder Rate PSQI (Reduktion des Scores um ≥ 3 Punkte)	Ja	nein	nein
Responder Rate AIM-A (Reduktion des Scores um ≥ 0,5 SD)	nein	nein	ja
Responder Rate MIC (Reduktion des Scores um ≥ 0,5 SD)	nein	nein	ja
Sicherheit und Verträglichkeit			
UE	ja	ja	ja
SUE	ja	ja	ja
Therapieabbruch wegen UE	ja	ja	ja
Schwere UE	ja	ja	ja
ADHD-RS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen Rating Scale, BRIEF-A: Behavior Rating Inventory of Executive Function – Adult Version; GEC: Global executive Composite; CGI-I: Clinical Global Impression – Improvement; MedDRA: Medical Dicitionary for Regulatory Activities; PERMP: Permanent Product Measure of Performance; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: Unerwünschtes Ereignis			

Mortalität

Informationen zu Todesfällen wurden im Rahmen der (S)UE Dokumentation erhoben. In den Studien NRP104.303, SPD489-316 und SPD489-403 traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

In allen drei Studien (NRP104.303, SPD489-316 und SPD489-403) erreichten die Patienten, die mit LDX behandelt wurden, statistisch signifikant häufiger eine Reduktion des ADHD-RS Gesamtscores um ≥ 30 % im Vergleich zur Baseline als Patienten, die Placebo erhalten hatten. Auch bezüglich der ADHD-RS Subskalen „Hyperaktivität / Impulsivität“ und „Unaufmerksamkeit“ war der Anteil unter der Behandlung mit LDX statistisch signifikant höher. Bezüglich des CGI-I Scores erzielten die Patienten in allen drei Studien (NRP104.303, SPD489-316 und SPD489-403) statistisch signifikant häufiger einen CGI-I Score der Kategorien 1 oder 2, als Patienten in der Kontrollgruppe. Im Hinblick auf den BRIEF-A GEC T-Score, der in der Studie SPD489-403 erhoben wurde, wurde ein Wert < 65 ebenfalls statistisch signifikant häufiger unter der Behandlung mit LDX erzielt als unter Placebo. Auch bezüglich des BRIEF-A BRI und des BRIEF-A MI und deren Subskalen konnte dieser Effekt beobachtet werden. Nur auf der Subskala „Umstellen“ konnte unter LDX lediglich ein numerischer Vorteil gegenüber Placebo gezeigt werden. In der Studie SPD489-316 erreichten die Patienten, die mit LDX behandelt wurden, statistisch signifikant häufiger eine Zunahme im PERMP Gesamtscore um ≥ 0,5 SD 14 h nach Dosisgabe im Vergleich zur pre-Dosis (-0,5 h) als Patienten, die Placebo erhalten hatten. Der Anteil der Patienten konnte unter LDX im Zeitverlauf von 2 h zu 14 h nach Dosisgabe stetig gesteigert werden. Auf der CAARS-O:S Subskala „Probleme mit der Selbsteinschätzung“ wurde eine Reduktion des Scores um ≥ 0,5 SD unter LDX signifikant

häufiger erreicht als unter Placebo. Auf den Subskalen „ADHD Index“, „Hyperaktivität / Unruhe“, „Impulsivität / Emotionale Labilität“ und „Unaufmerksamkeit / Gedächtnisprobleme“ konnte für LDX ein numerischer Vorteil gegenüber der Kontrollgruppe erzielt werden.

Zusammenfassend besteht für LDX gegenüber Placebo eine statistisch signifikante und klinisch relevante Überlegenheit bezüglich der untersuchten Endpunkte der Kategorie Morbidität Responder Rate ADHD-RS für Erwachsene (Reduktion des Scores um ≥ 30 %), Responder Rate CGI-I (Erreichen eines Scores der Kategorien 1 oder 2), Responder Rate Patienten-berichteter BRIEF-A Score (Erreichen eines Scores < 65), Responder Rate PERMP Gesamtscore (Zunahme des Scores um ≥ 0,5 SD) und Responder Rate CAARS:OS (Reduktion des Scores um ≥ 0,5 SD).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie NRP104.303 konnte in Bezug auf die Reduktion im PSQI Gesamtscore um ≥ 3 Punkte ein numerischer Vorteil von LDX gegenüber Placebo gezeigt werden. Im Hinblick auf den Fragebogen AIM-A und dessen Subskalen „Leben mit ADHS“, „Allgemeinbefinden“, „Leistungsfähigkeit in der Arbeit, zuhause und in der Schule“, „Einfluss der Symptome auf den Alltag – tägliche Beeinträchtigung“ und „Einfluss der Symptome auf den Alltag – Ärger / Sorge“ erzielten statistisch signifikant mehr Patienten unter der Behandlung mit LDX eine Reduktion des Scores um ≥ 0,5 SD auf der jeweiligen Subskala im Vergleich zur Kontrollgruppe. Auch in Bezug auf die Reduktion der Scores um ≥ 0,5 SD auf den Subskalen der vom Patienten-berichteten MIC „Gesamtzahl der aufgetretenen Items“ und „Mean Negative Impact Rating“ konnte diese statistisch signifikante Überlegenheit von LDX gegenüber Placebo gezeigt werden. Im Hinblick auf die Subskala „Mean Unloved Rating“ und die Subskalen der Partner-berichteten MIC zeigte sich ein numerischer Vorteil für LDX.

Zusammenfassend zeigte sich für LDX gegenüber Placebo eine statistisch signifikante und klinisch relevante Überlegenheit bezüglich der untersuchten Endpunkte der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität Responder Rate AIM-A (Reduktion des Scores um ≥ 0,5 SD) und Responder Rate MIC (Reduktion des Scores um ≥ 0,5 SD).

Sicherheit und Verträglichkeit

In allen drei Studien (NRP104.303, SPD489-316 und SPD489-403) ergaben die Ergebnisse zur Analyse der Sicherheit und Verträglichkeit für die Kategorien SUE, Therapieabbruch wegen UE und schwere UE weder einen geringeren noch größeren Schaden für LDX gegenüber Placebo. Bezüglich der Kategorie UE zeigte sich eine statistisch signifikante Unterlegenheit von LDX gegenüber Placebo.

Subgruppenanalyse

In allen drei Studien (NRP104.303, SPD489-316 und SPD489-403) konnte hinsichtlich der Endpunkte zu Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit und Verträglichkeit keine hinreichende Evidenz für eine Effektmodifikation identifiziert werden.

Daher basiert die Ableitung des medizinischen Nutzens von LDX im Vergleich zu Placebo für alle berücksichtigten Endpunkte auf den Ergebnissen der Gesamtpopulation.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus

(abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-67: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT für den adjustierten indirekten Vergleich

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
NRP104.303	ja	ja	abgeschlossen	4 Wochen	LDX Placebo
SPD489-316	ja	ja	abgeschlossen	6 Wochen	LDX Placebo
SPD489-401	ja	ja	abgeschlossen	9 Wochen	LDX Placebo
SPD489-403	ja	ja	abgeschlossen	10 Wochen	LDX Placebo

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.

Stand der Information von Tabelle 4-67: 13.02.2019

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 4-68: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT für den adjustierten indirekten Vergleich

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
SPD489-316	Keine für den adjustierten indirekten Vergleich geeignete Studie identifiziert
SPD489-401	Studiendesign: Entzugsstudie

4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

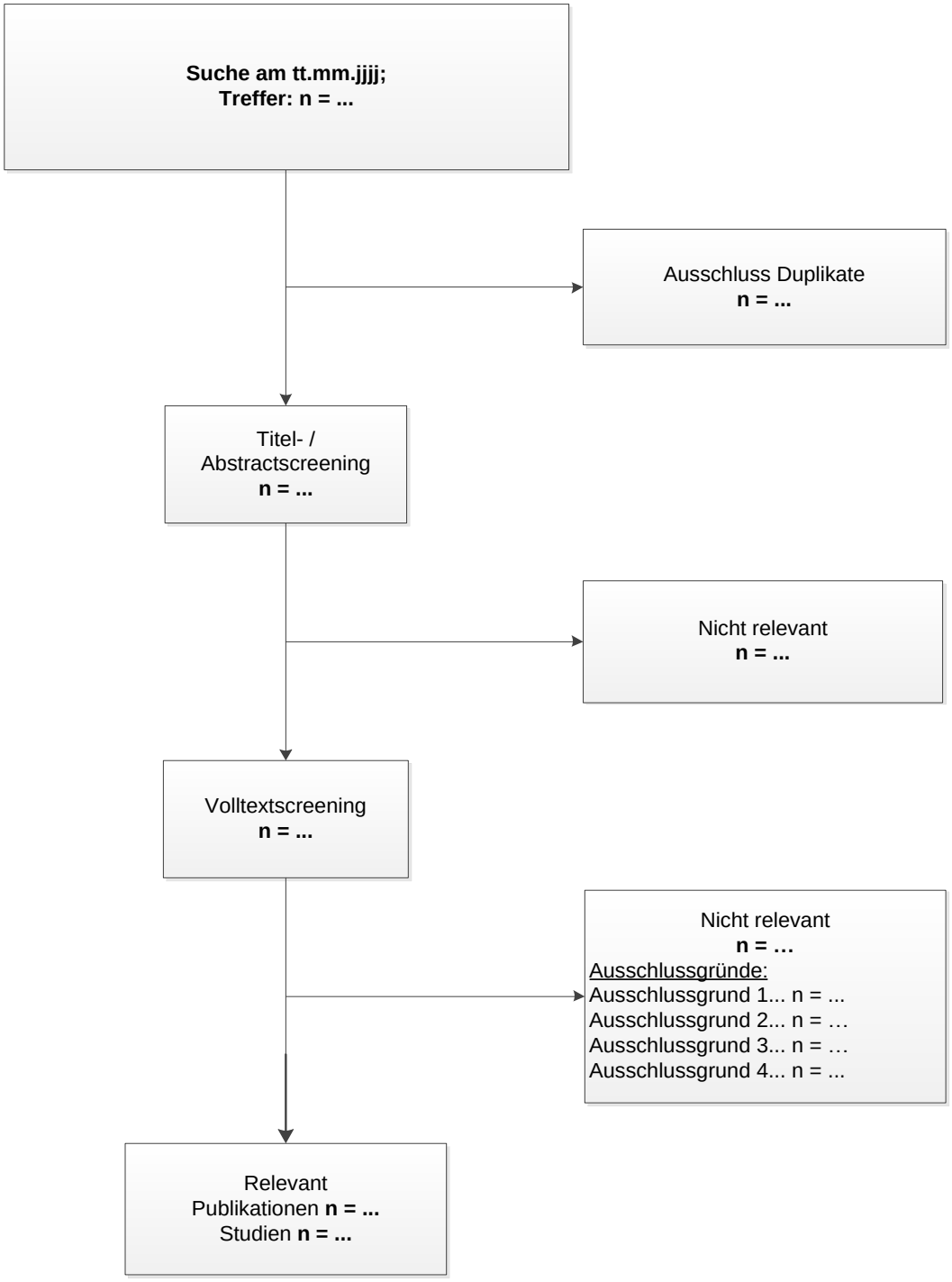
Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie

viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

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

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

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


Suche am tt.mm.jjjj;
Treffer: n = ...
Ausschluss Duplikate
n = ...
Titel- / Abstractscreening
n = ...
Nicht relevant
n = ...
Volltextscreening
n = ...
Nicht relevant
n = …
Ausschlussgründe:
Ausschlussgrund 1... n = ...
Ausschlussgrund 2... n = …
Ausschlussgrund 3... n = …
Ausschlussgrund 4... n = ...
Relevant
Publikationen n = ...
Studien n = ...

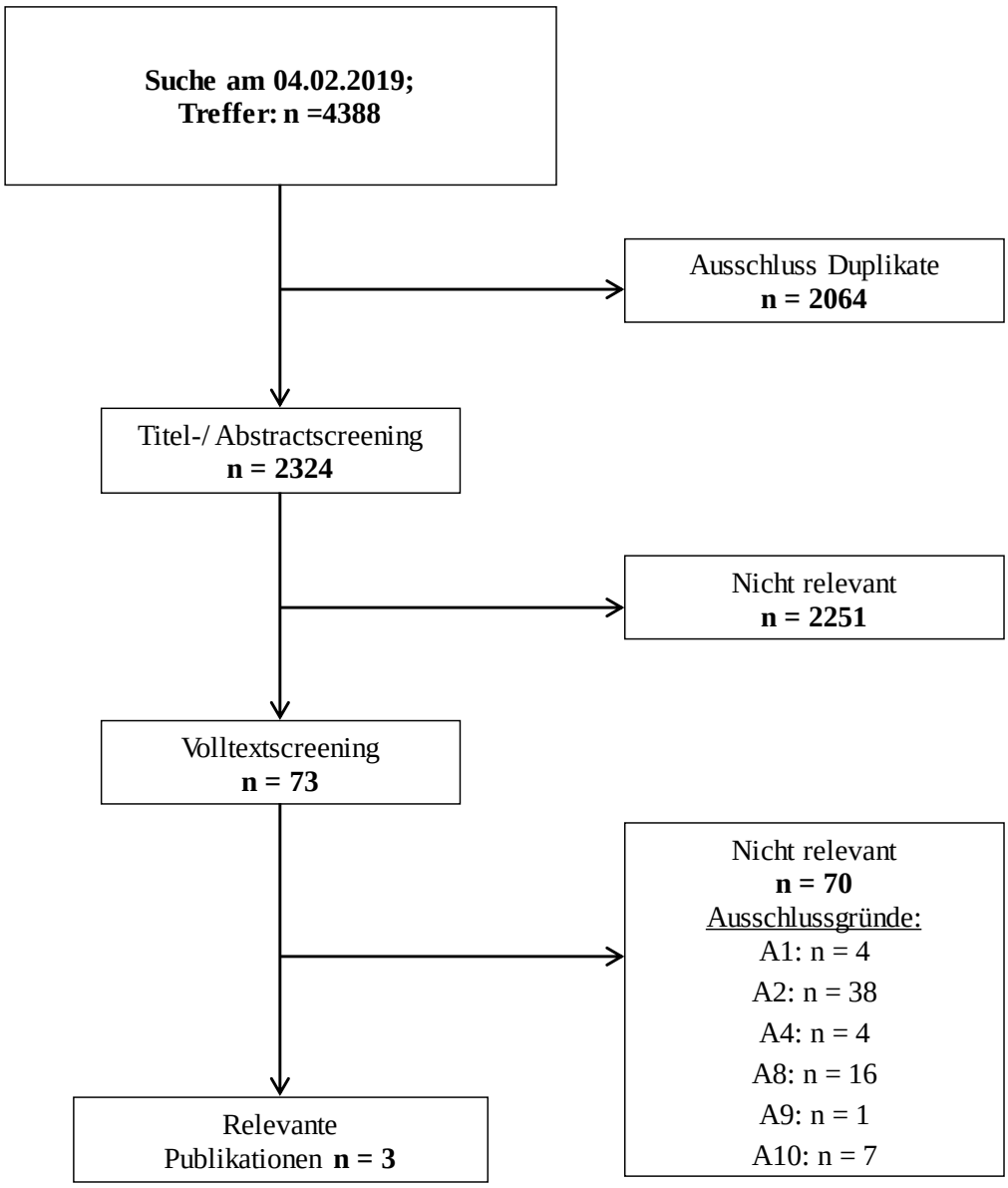


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den adjustierten indirekten Vergleich

4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-1)

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 4-69: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für einen adjustierten indirekten Vergleich

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)**
Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den adjustierten indirekten Vergleich				
NRP104.303	Clinicaltrials.gov NCT00334880 (ClinicalTrials.gov 2009) WHO ICTRP NCT00334880 (ICTRP 2015)	ja	ja	abgeschlossen
SPD489-316	Clinicaltrials.gov NCT00697515 (ClinicalTrials.gov 2011) WHO ICTRP NCT00697515 (ICTRP 2017c)	ja	ja	abgeschlossen
SPD489-403	Clinicaltrials.gov NCT01101022 (ClinicalTrials.gov 2014a) WHO ICTRP NCT01101022 (ICTRP 2017b)	ja	ja	abgeschlossen

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)**
Suche nach RCT mit ATX für den adjustierten indirekten Vergleich				
NCT00510276	Clinicaltrials.gov NCT00510276 (ClinicalTrials.gov 2010) WHO ICTRP NCT00510276 (ICTRP 2017d)	ja	ja	abgeschlossen
Suche nach RCT mit MPH für den adjustierten indirekten Vergleich				
NCT01259492	Clinicaltrials.gov NCT01259492 (ClinicalTrials.gov 2014b) EU-CTR 2010-021533-31 (EU-Clinical Trials Register 2010) WHO ICTRP 2010-021533-31 (ICTRP 2010) Pharm Net Bund 2010-021533-31 (PharmnetBund 2010)	ja	ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. ATX: Atomoxetin; EU-CTR: European Union Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; MPH: Methylphenidat; WHO: World Health Organization				

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.

Stand der Information von: 12.02.2019 bis 13.02.2019

4.3.2.1.1.4 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 4-70: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den adjustierten indirekten Vergleich

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])**
Studien für den adjustierten indirekten Vergleich von LDX und ATX						
SPD489-403	ja	ja	nein	ja (Shire 2011)	ja Clinicaltrials.gov NCT01101022 (ClinicalTrials.gov 2014a) WHO ICTRP NCT01101022 (ICTRP 2017b)	ja (Adler 2013b; Adler 2013a; Weisler 2017)
NCT00510276	nein	nein	ja	nein	Clinicaltrials.gov NCT00510276 (ClinicalTrials.gov 2010) WHO ICTRP NCT00510276 (ICTRP 2017d)	ja (Adler 2014b; Durell 2013)

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])**
Studien für den adjustierten indirekten Vergleich von LDX und MPH						
NRP104.303	ja	ja	nein	ja (Shire 2007)	Clinicaltrials.gov NCT00334880 (ClinicalTrials.gov 2009) WHO ICTRP NCT00334880 (ICTRP 2015)	ja (Adler 2008; Adler 2009; Faraone 2012)
NCT01259492	nein	nein	ja	nein	Clinicaltrials.gov NCT01259492 (ClinicalTrials.gov 2014b) EU-CTR 2010-021533-31 (EU-Clinical Trials Register 2010) WHO ICTRP 2010-021533-31 (ICTRP 2010) Pharm Net Bund 2010-021533-31 (PharmnetBund 2010)	ja (Huss 2014)

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

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.

ATX: Atomoxetin; EU-CTR: European Union Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; MPH: Methylphenidat; WHO: World Health Organization

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Tabelle 4-71: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT für adjustierte indirekte Vergleiche

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
Adjustierter indirekter Vergleich LDX vs. MPH						
NRP104.303	RCT, doppelblind, parallel, 2:2:2:1 Randomisierung, Zwangsdosistitration, Phase-III-Studie	Erwachsene mit ADHS Diagnose nach DSM-IV-TR, mit ADHD-RS Gesamtscore ≥ 28	LDX 30 mg (N = 119) LDX 50 mg (N = 117) LDX 70 mg (N = 122) Placebo (N = 62)	Screeningphase (bis zu 14 Tage) und Aufforderung frühere Medikation abzusetzen (mind. 7 Tage, 28 Tage für Strattera®) Baseline-Visite Doppelblinde Phase (4 Wochen) Nachbeobachtungs phase (30 ± 5 Tage)	USA 05/2006 – 11/2006	**Primärer Endpunkt** Veränderung des ADHD-RS Gesamtscores von Baseline zum Behandlungsende **Sekundäre Endpunkte** • Untersuchung der Reaktion auf die unterschiedlichen Dosierungen mittels der Veränderung des ADHD-RS Gesamtscores von Baseline zum Behandlungsende • Veränderung von Baseline zum Behandlungsende ○ CGI-I Score (als Baseline wurde die CGI-S Skala verwendet) ○ PSQI Score • Sicherheit und Verträglichkeit
NCT01259492	RCT, doppelblind, multizentrisch, 1:1:1:1 Randomisierung, Phase-III-Studie	Erwachsene mit ADHS Diagnose nach DSM-IV, mit ADHD-RS Gesamtscore ≥ 30	MPH 40 mg (N = 181) MPH 60 mg (N = 182) MPH 80 mg (N = 181)	Screeningphase (bis zu 2 Wochen)	USA (N = 230) Belgien (N = 32) Kolumbien (N = 26) Dänemark (N = 10)	**Primärer Endpunkt** • Veränderung des ADHD-RS Gesamtscores von Baseline zum Ende der doppelblinden Dosis-Bestätigungsphase

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
			Placebo (N = 181)	Doppelblinde Dosis-Bestätigungsphase (9 Wochen) Dosis-Optimierungsphase (5 Wochen) Doppelblinde Dosis-Aufrechterhaltungsphase Re-randomisierung 3:1 (6 Monate) Nachbeobachtungsphase Langzeitsicherheit und -verträglichkeit (6 Monate)	Deutschland (N = 362) Norwegen (N = 24) Singapur (N = 5) Südafrika (N = 8) Schweden (N = 28) 11/2010 – 08/2012	**Co-primärer Endpunkt** • Veränderung des SDS Gesamtscores von Baseline zum Ende der doppelblinden Dosis-Bestätigungsphase **Sekundäre Endpunkte** • Veränderung von Baseline zum Ende der doppelblinden Dosis-Bestätigungsphase: ○ CGI-I Score ○ CGI-S Score ○ CAARS-O:S Score ○ ASRS Score • Sicherheit und Verträglichkeit
Adjustierter indirekter Vergleich LDX vs. ATX						
SPD489-403	RCT, doppelblind, multizentrisch, Randomisierung 1:1, Phase-IV-Studie	Erwachsene mit ADHS Diagnose nach DSM-IV-TR, mit ADHD-RS Gesamtscore ≥ 28 und BRIEF-A GEC T-Score ≥ 65	LDX (N = 80) Placebo (N = 81)	Screeningphase und Wash-out (28 Tage) Doppelblinde Dosis-Optimierungsphase (4 Wochen)	USA 05/2010 – 11/2010	**Primärer Endpunkt** Veränderung des Patienten-berichteten BRIEF-A GEC T-Scores von Baseline zum Behandlungsende **Sekundäre Endpunkte** • Veränderung von Baseline zum Behandlungsende:

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
				Dosis-Aufrechterhaltungsphase (6 Wochen) Nachbeobachtungsphase (Telefonanruf, nach 7 – 9 Tagen)		○ AIM-A Score (inkl. Subskalen) ○ Patienten-berichteter und Auskunftsperson-berichteter BRIEF-A BRI und MI T-Score (inkl. Subskalen) ○ ADHD-RS Gesamtscore für Erwachsene ○ CGI-I und CGI-S Score ○ Auskunftsperson-berichtete CAARS-O:S Score (inkl. Subskalen) ○ AAQoL Score (inkl. Subskalen) • Sicherheit und Verträglichkeit
NCT00510276	RCT, doppelblind, multizentrisch, Randomisierung 1:1, Phase-IV-Studie	Junge Erwachsene (18 – 30 Jahre) mit ADHS Diagnose nach DSM-IV-TR	ATX (N = 220) Placebo (N = 225)	Screeningphase (5 – 28 Tage) Doppelblinde Behandlungsphase (12 Wochen)	USA, Puerto Rico 08/2007 – 02/2009	**Primärer Endpunkt** Veränderung des CAARS-S:SV Gesamtscores von Baseline zum Behandlungsende **Sekundäre Endpunkte** • Veränderung von Baseline zum Behandlungsende: ○ AAQoL Score (inkl. Subskalen) ○ CGI-ADHD-S Score

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppel-blind/einfach ver-blindet/offen, paral-lel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
						○ CAARS-S:SV Gesamtscore ○ PGI-I Score ○ MADRS Score ○ BAI Score ○ TLFB Inzidenzen ○ FTND ○ SASS Score ○ BRIEF-A T-Score (inkl. Subskalen) ○ ESS Score • Umfrage zum Fahrverhalten • Sicherheit und Verträglichkeit

AAQoL: Adult ADHD Quality of Life; ADHD-RS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen Rating Scale; ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen; ASRS: Adult Self-Reporting Scale; ATX: Atomoxetin; BAI: Beck Anxiety Inventory; BRI: Verhaltensregulations-Index (Behavorial regulation Index); BRIEF-A: Behavior Rating Inventory of Executive Function – Adult Version; CAARS-O:S: Conners' Adult ADHD Rating Scale-Observer: Short Version; CAARS-S:SV: Conners' Adult ADHD Rating Scale-Self Reported: Short Version; CGI-ADHD-S: Clinical Global Impression – ADHD – Severity; CGI-I: Clinical Global Impression – Improvement; CGI-S: Clinical Global Impression – Severity; DSM-IV-TR: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition – Text Revision; ESS: Epworth Sleepiness Scale; FTND: Fagerstrom Test for Nicotine Dependence; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; MADRS: Montgomery Asberg Depression Rating Scale; MI: Kognitiver Regulationsindex (Metacognition Index); MPH: Methylphenidat; n: Anzahl der Patienten; PGI-I: Patient Global Impression – Improvement; PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SASS: Social Adaptation Self-Evaluation Scale; SDS: Sheehan Disability Scale; TLFB: Timeline Followback

Quelle: (Adler 2014b; Durell 2013; Huss 2014; Shire 2007, 2011)

Tabelle 4-72: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Intervention (LDX/MPH/ATX)	Placebo	Titrationsphase
Adjustierter indirekter Vergleich LDX vs. MPH			
NRP104.303	**LDX** Fixe Dosis: 30 mg, 50 mg oder 70 mg Gabe: 1 Kapsel morgens: 30 mg/50 mg/70 mg LDX	**Placebo** Gabe: 1 Kapsel morgens	**LDX** • 50 mg: Teilnehmer, die zu dieser Behandlungsgruppe randomisiert wurden, erhielten eine Dosis von 30 mg täglich für die erste Woche und eine Dosis von 50 mg täglich für die zweite, dritte und vierte Woche • 70 mg: Teilnehmer, die zu dieser Behandlungsgruppe randomisiert wurden, erhielten eine Dosis von 30 mg täglich für die erste Woche, eine Dosis von 50 mg täglich für die zweite Woche und eine Dosis von 70 mg für die dritte und vierte Woche
NCT01259492	**MPH** **Dosis-Bestätigungsphase** Titrationsphase (3 Wochen): 20 – 80 mg MPH pro Tag Fixe Dosis (6 Wochen): 40, 60 oder 80 mg MPH pro Tag Gabe: 1 Kapsel MPH pro Tag in der entsprechenden Dosierung	**Placebo** **Dosis-Bestätigungsphase** Gabe: 1 Kapsel Placebo pro Tag	**MPH** **Dosis-Bestätigungsphase** Schrittweise Titration auf zugewiesene MPH-Dosis (40, 60 oder 80 mg) • Startdosis: 20 mg MPH pro Tag • Danach wöchentliche Steigerung um 20 mg MPH pro Tag bis zur zugewiesenen Dosierung (40 mg, 60 mg, 80 mg)
	Dosis-Optimierungsphase Titrationsphase (3 Wochen): 20 – 80 mg MPH pro Tag Optimale Dosis (mind. 1 Woche): 40, 60 oder 80 mg MPH pro Tag	**Dosis-Optimierungsphase Cross-over zu MPH** Titrationsphase (3 Wochen): 20 – 80 mg pro Tag Optimale Dosis (mind. 1 Woche): 40, 60 oder 80 mg pro Tag	**Dosis-Optimierungsphase** Schrittweise Titration auf optimale MPH-Dosis (40, 60 oder 80 mg) • Startdosis: 20 mg MPH pro Tag

Studie	Intervention (LDX/MPH/ATX)	Placebo	Titrationsphase
	Gabe: 1 Kapsel MPH pro Tag in der entsprechenden Dosierung **Doppelblinde Dosis-Aufrechterhaltungsphase (Re-randomisierung 3:1)** Optimale Dosis (6 Monate): 40, 60 oder 80 mg MPH pro Tag Gabe: 1 Kapsel MPH pro Tag in der entsprechenden Dosierung	Gabe: 1 Kapsel MPH pro Tag in der entsprechenden Dosierung **Doppelblinde Dosis-Aufrechterhaltungsphase (Re-randomisierung 3:1)** Gabe: 1 Kapsel Placebo pro Tag	• Danach wöchentliche Steigerung um 20 mg MPH pro Tag bis zur optimalen Dosierung (40 mg, 60 mg, 80 mg)
Adjustierter indirekter Vergleich LDX vs. ATX			
SPD489-403	**LDX** **Dosis-Optimierungsphase** Individuelle Dosis (Titration): 30 – 70 mg pro Tag **Dosis-Aufrechterhaltungsphase** Individuelle Dosis (optimale Dosis): 30 – 70 mg pro Tag Gabe: 1 Kapsel morgens (ca. 7 Uhr ± 2 h): 30 mg/50 mg/70 mg LDX	**Placebo** Gabe: 1 Kapsel morgens (ca. 7 Uhr ± 2 h)	**LDX** Schrittweise Titration auf optimale LDX-Dosis (30, 50 und 70 mg) während der Dosis-Optimierungsphase. Startdosis: 30 mg LDX, nach einer Woche Prüfung auf Verträglichkeit und Wirksamkeit (ADHD-RS für Erwachsene, CGI-I Skala, UE und klinische Ein-schätzung) und ggf. Titration auf nächste verfügbare Dosisstärke. Nur eine Dosisreduktion war erlaubt. Sobald eine Dosisreduktion eingetreten war, konnte die Dosis des Probanden für die Dauer der Studie nicht mehr erhöht werden. Visite -3 war der letzte Besuch, bei dem eine Dosisanpassung erfolgen konnte. Nach Erreichen der optimalen Dosis, wurde diese beibehalten.

Studie	Intervention (LDX/MPH/ATX)	Placebo	Titrationsphase
NCT00510276	**ATX** **Doppelblinde Behandlungsphase (12 Wochen)** Fixe Dosis: 40 mg ATX pro Tag (zweimal täglich 20 mg mind. 7 Tage) 80 mg pro Tag (zweimal täglich 40 mg mind. 7 Tage Individuelle Dosis: 40 – 100 mg pro Tag (zweimal täglich bis zu 50 mg)	**Placebo** Gabe: zweimal täglich	
ADHD-RS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen Rating Scale; ATX: Atomoxetin; CGI-I: Clinical Global Impression – Improvement; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; MPH: Methylphenidat; UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: (Adler 2014b; Durell 2013; Huss 2014; Shire 2007, 2011)			

Tabelle 4-73: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Adjustierter indirekter Vergleich LDX vs. MPH						
Patientencharakteristikum	**NRP104-303[a] (LDX vs. Placebo)**				**NCT01259492[b] (MPH vs. Placebo)**	
	30 mg LDX (N = 119)	**50 mg LDX (N = 117)**	**70 mg LDX (N = 122)**	**Placebo (N = 62)**	**MPH (N = 544)**	**Placebo (N = 181)**
Geschlecht (n (%))						
Männlich	67 (56,3)	66 (56,4)	63 (51,6)	32 (51,6)	294 (54,0)	101 (55,8)
Weiblich	52 (43,7)	51 (43,6)	59 (48,4)	30 (48,4)	250 (46,0)	80 (44,2)
Ethnizität (n (%))						
Kaukasisch	94 (79,0)	99 (84,6)	108 (88,5)	48 (77,4)	480 (88,2)	169 (93,4)
Afroamerikanisch	5 (4,2)	3 (2,6)	2 (1,6)	4 (6,5)	16 (2,9)	4 (2,2)
Hispanisch	15 (12,6)	11 (9,4)	8 (6,6)	6 (9,7)	-	-
Asiatisch	1 (0,8)	2 (1,7)	1 (0,8)	0	17 (3,1)	1 (0,6)
Indianisch	0	1 (0,9)	0	2 (3,2)	-	-
Andere	4 (3,4)	1 (0,9)	3 (2,5)	2 (3,2)	31 (5,7)	7 (3,9)
Alter in Jahren (MW (SD))	35,3 (10,1)	34,2 (10,0)	35,8 (10,5)	35,2 (10,9)	34,9 (11,08)	36,8 (12,15)
Altersgruppe in Jahren (n (%))						
18-29	40 (33,6)	45 (38,5)	40 (32,8)	22 (35,5)	-	-
30-39	37 (31,1)	31 (26,5)	37 (30,3)	15 (24,2)	-	-
40-49	28 (23,5)	33 (28,2)	31 (25,4)	19 (30,6)	-	-
50+	14 (11,8)	8 (6,8)	14 (11,5)	6 (9,7)	-	-
Körpergröße in cm (MW (SD))	171,9 (9,7)	171,7 (9,1)	171,2 (9,4)	172,5 (9,4)	173,3 (9,56)	172,8 (9,87)
Körpergewicht in kg (MW (SD))	80,5 (17,6)	78,5 (17,1)	79,1 (16,8)	82,3 (17,7)	76,8 (15,01)	77,8 (16,64)
ADHD-RS Gesamtscore (MW (SD))	40,7 (6,3)	40,8 (7,3)	41,1 (6,0)	39,4 (6,4)	39,3 (-)	39,0 (-)

CGI-S Skala (n (%)						
Nicht beurteilbar	0	0	0	0	-	-
Überhaupt nicht krank, sondern normal	0	0	0	0	-	-
Grenzfall psychiatrischer Erkrankung	0	0	0	0	-	-
Nur leicht krank	0	0	0	0	-	-
Moderat krank (moderately ill)	39 (32,8)	39 (33,3)	37 (30,3)	27 (43,5)	-	-
Deutlich krank (markedly ill)	67 (56,3)	67 (57,3)	61 (50,0)	25 (40,3)	-	-
Schwer krank (severely ill)	13 (10,9)	10 (8,5)	24 (19,7)	10 (16,1)	-	-
Extrem schwer krank (among the most extremely ill)	0	1 (0,9)	0	0	-	-
BMI in kg/m²						
MW (SD)	-	-	-	-	25,4 (3,81)	25,9 (4,12)
SDS Gesamtscore (MW)	-	-	-	-	19,9	19,9
CAARS-O:S Score	-	-	-	-	46,9	45,9
ASRS Score	-	-	-	-	52,1	51,7
Raucher Status (n (%))						
Raucher (ja)	-	-	-	-	171 (31,4)	56 (30,9)
Adjustierter indirekter Vergleich LDX vs. ATX						
Patientencharakteristikum	**SPD489-403[c] (LDX vs. Placebo)**			**NCT00510276[d] (ATX vs. Placebo)**		
	LDX (N = 35)	**Placebo (N = 35)**	**Total (N = 70)**	**ATX (N = 220)**	**Placebo (N = 225)**	
Alter in Jahren (MW (SD))	23,7 (3,25)	24,4 (3,88)	24,0 (3,57)	24,7 (3,4)	24,7 (3,5)	
Geschlecht (n (%))						
Männlich	20 (57,1)	19 (54,3)	39 (55,7)	128 (58,2)	127 (56,4)	
Weiblich	15 (42,9)	16 (45,7)	31 (44,3)	92 (41,8)	98 (43,6)	

Ethnizität (n (%))					
Hispanisch oder lateinamerikanisch	1 (2,9)	4 (11,4)	5 (7,1)	27 (12,3)	25 (11,1)
Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch	34 (97,1)	31 (88,6)	65 (92,9)	-	-
Ethnie (n (%))					
Weiß	28 (80,0)	31 (88,6)	59 (84,3)	169 (76,8)	166 (73,8)
Nicht-weiß	7 (20,0)	4 (11,4)	11 (15,7)	-	-
Schwarz oder Afroamerikanisch	3 (8,6)	4 (11,4)	7 (10,0)	12 (5,5)	26 (11,6)
Hawaiianisch oder andere Pazifikinsulaner	0	0	0	-	-
Asiatisch	2 (5,7)	0	2 (2,9)	-	-
Ostasiatisch	-	-	-	8 (3,6)	7 (3,1)
Westasiatisch	-	-	-	4 (1,8)	0 (0,0)
Indianische oder aus Alaska stammende Bevölkerungsgruppen	1 (2,9)	0	1 (1,4)	0 (0,0)	1 (0,4)
Andere	1 (2,9)	0	1 (1,4)	-	-
Körpergewicht in kg					
MW (SD)	78,66 (13,467)	76,33 (17,365)	77,49 (15,470)	79,6 (22,6)	81,6 (21,5)
Median	75,36	71,73	74,46	-	-
Min; Max	50,4; 102,6	48,4; 114,0	48,4; 114,0	-	-
BMI in kg/m²					
MW (SD)	26,959 (3,936)	25,844 (5,186)	26,401 (4,604)	-	-
Median	26,654	25,020	25,468	-	-
Min, Max	18,63; 35,43	18,57; 39,74	18,57; 39,74	-	-
BRIEF-A T-Score					
BRI					
Mittelwert (SD)	72,5 (8,77)	74,5 (9,28)	73,5 (9,02)	-	-
Median	73,0	74,0	74,0	-	-

Min, Max	48; 89	59; 94	48; 94	-	-
MI					
Mittelwert (SD)	81,1 (7,44)	80,1 (7,07)	80,6 (7,22)	-	-
Median	82,0	79,0	81,0	-	-
Min, Max	62; 95	65; 91	62; 95	-	-
GEC					
Mittelwert (SD)	79,7 (7,26)	80,0 (7,49)	79,8 (7,32)	-	-
Median	80,0	80,0	80,0	-	-
Min, Max	65; 94	65; 96	65; 96	-	-
ADHD-RS					
Gesamtscore					
Mittelwert (SD)	41,2 (7,43)	41,7 (6,73)	41,5 (7,04)	-	-
Median	39,0	42,0	42,0	-	-
Min; Max	30; 54	28; 54	28; 54	-	-
Subskala Hyperaktivität / Impulsivität					
Mittelwert (SD)	18,4 (4,82)	18,5 (5,48)	18,5 (5,12)	-	-
Median	19,0	19,0	19,0	-	-
Min; Max	10; 27	3; 27	3; 27	-	-
Subskala Unaufmerksamkeit					
Mittelwert (SD)	22,8 (3,85)	23,2 (2,92)	23,0 (3,39)	-	-
Median	24,0	23,0	23,5	-	-
Min; Max	16; 27	16; 27	16; 27	-	-

CGI-S Skala (n (%))					
Nicht beurteilbar	0	0	0	-	-
Überhaupt nicht krank, sondern normal	0	0	0	-	-
Grenzfall psychiatrischer Erkrankung	0	0	0	-	-
Nur leicht krank	0	0	0	-	-
Moderat krank (moderately ill)	16 (45,7)	14 (40,0)	30 (42,9)	-	-
Deutlich krank (markedly ill)	13 (37,1)	18 (51,4)	31 (44,3)	-	-
Schwer krank (severely ill)	6 (17,1)	3 (8,6)	9 (12,9)	-	-
Extrem schwer krank	0	0	0	-	-
ADHS Subtyp (n (%))					
Unaufmerksam	-	-	-	46 (20,9)	50 (22,2)
Hyperaktiv/Impulsiv	-	-	-	1 (0,5)	1 (0,4)
Kombiniert	-	-	-	173 (78,6)	174 (77,3)
Zuvor eingenommene ADHS Arzneimittel (n (%))					
Jegliches ADHS Arzneimittel	-	-	-	-	-
Atomoxetin Hydrochlorid	-	-	-	-	-
Zentral wirkende Sympathomimetika	-	-	-	-	-
Methylphenidat	-	-	-	-	-
Methylphenidat Hydrochlorid	-	-	-	-	-
Obetrol	-	-	-	-	-
Stimulanzien	-	-	-	83 (37,7)	79 (35,1)

a: Alle Angaben beziehen sich auf die Population aller randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.
b: Alle Angaben beziehen sich auf die Population aller randomisierten Patienten in der doppelblinden Dosis-Bestätigungsphase.
c: Alle Angaben beziehen sich auf die Population aller Patienten im Alter von 18 bis 30 Jahre, die in der doppelblinden Phase mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.

d: Alle Angaben beziehen sich auf die Population aller randomisierten Patienten

ADHD-RS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen Rating Scale; ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen; ASRS: Adult Self-Reporting Scale; ATX: Atomoxetin; BMI: Body Mass Index; BRI: Verhaltensregulations-Index (Behavorial regulation Index); BRIEF-A: Behavior Rating Inventory of Executive Function – Adult Version; CAARS-O:S: Conners' Adult ADHD Rating Scale-Observer: Short Version; CGI-I: Clinical Global Impression – Improvement; CGI-S: Clinical Global Impression – Severity; GEC: Global Executive Composite; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; MI: Kognitiver Regulations-index (Metacognition Index); MPH: Methylphenidat; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patienten; SD: Standardabweichung (standard deviation); SDS: Sheehan Disability Scale

Quelle: (Adler 2014b; Durell 2013; Huss 2014; Shire 2007, 2011; Shire 2019b)

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.

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von LDX wurden die Studien NRP104.303 und SPD489-403 herangezogen und in einem adjustierten indirekten Vergleich MPH und ATX gegenübergestellt. Diese Studien werden im Folgenden hinsichtlich Studiendesign, Patientencharakteristika und Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext beschrieben.

Studie NRP104.303

Studiendesign

Die Studie NRP104.303 wurde von Mai 2006 bis November 2006 durchgeführt. Es handelt sich hierbei um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, Zwangsdosis-titrierte, Parallelgruppen Phase-III-Studie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von LDX im Vergleich zu Placebo bei Erwachsenen (im Alter von 18 bis 55 Jahren) mit ADHS untersucht wurde. Es wurden 420 Patienten in die Studie eingeschlossen und nach einem Randomisierungsschema von 2:2:2:1 den Behandlungsgruppen LDX 30 mg, LDX 50 mg, LDX 70 mg oder Placebo zugeteilt. Die Patienten wurden den Behandlungsarmen mittels einer Randomisierungsliste zugeordnet, die von einem externen Dienstleister generiert wurde.

Patienten, die nach dem Zufallsprinzip LDX 50 mg oder 70 mg erhielten, erhielten ihre zugewiesenen Dosen als festgesetzte Titration. Patienten, die in den 70 mg-Arm randomisiert wurden, wurden auf die zugewiesene Dosis über einen 2-wöchigen Zeitraum titriert, d.h. sie erhielten eine Dosis von 30 mg in der ersten Woche, eine Dosis von 50 mg in der zweiten Woche und eine Dosis von 70 mg für den Rest der Behandlungswochen. Patienten, die in den 50 mg-Arm randomisiert wurden, wurden über einen Zeitraum von einer Woche auf die zugewiesene Dosis titriert, d.h. sie erhielten die Dosis von 30 mg in der ersten Woche und die Dosis von 50 mg für den Rest der Behandlungswochen. Patienten, die entweder in den 30 mg-Arm oder den Placebo-Arm randomisiert wurden, erhielten die zugewiesene Behandlungsdosis während der vierwöchigen randomisierten Behandlungsdauer. Alle Patienten nahmen täglich morgens eine Kapsel ein.

In der Studie wurde die Änderung des Gesamtscores des ADHD-RS für Erwachsene von Baseline zum Behandlungsende untersucht. Sekundäre Endpunkte waren die Änderung des ADHD-RS Gesamtscores von Baseline zum Behandlungsende zum Vergleich der verschiedenen Dosierungen von LDX, sowie die Änderung des CGI-I Scores von Baseline (Wert des CGI-S) zum Behandlungsende. Zudem wurden Sicherheitsendpunkte wie UE, Vitalzeichen, EKG, klinische Labortests, körperliche Untersuchung und der PSQI untersucht (Shire 2007).

Studienpopulation

Die Safety Population umfasste insgesamt 420 Patienten mit 62 Patienten im Placebo-Arm, 119 Patienten im 30 mg-Arm, 117 Patienten im 50 mg-Arm und 122 Patienten im 70 mg-Arm.

Die Patientencharakteristika unterschieden sich in den vier Studienarmen nicht wesentlich (vgl. Tabelle 4-7).

Alle vier Behandlungsarme wiesen eine vergleichbare prozentuale Aufteilung von männlichen und weiblichen Patienten auf, wobei in allen vier Gruppen mehr Männer als Frauen eingeschlossen waren. In allen vier Behandlungsarmen gehörte der Großteil der Patienten der kaukasischen Ethnie an (77,4 % bis 88,5 %). Das Durchschnittsalter betrug in allen Behandlungsarmen ca. 35 Jahre (LDX 30 mg: 35,3 Jahre; LDX 50 mg: 34,2 Jahre; LDX 70 mg: 35,8 Jahre; Placebo: 35,2 Jahre). Die Verteilung der Patienten auf die verschiedenen Altersgruppen war in allen Behandlungsarmen ähnlich. Dabei war die Altersgruppe 50+ in allen Behandlungsarmen am wenigsten häufig vertreten (zwischen 6,8 % und 11,8 %). Körpergröße und -gewicht waren in allen vier Behandlungsarmen vergleichbar. Der mittlere ADHD-RS Gesamtscore war in allen vier Behandlungsarmen ähnlich (LDX 30 mg: 40,7; LDX 50 mg: 40,8; LDX 70 mg: 41,1; Placebo: 39,4). Alle Patienten wiesen mindestens einen moderaten Schweregrad der Erkrankung auf (mindestens CGI-S „moderately ill“). In den LDX-Armen wiesen 30,3 % bis 33,3 % der Patienten und im Placebo-Arm 43,5 % der Patienten einen CGI-S von moderater Schwere („moderately ill)“ auf. Einen CGI-S von deutlicher Schwere („markedly ill“) wiesen 56,3 % im LDX 30 mg-Arm, 57,3 % im LDX 50 mg-Arm, 50,0 % im LDX 70 mg-Arm und 40,3 % im Placebo-Arm auf. Der Anteil an Patienten mit einer schweren Erkrankung (CGI-S „severely ill“) lag bei 10,9 % im LDX 30 mg-Arm, 8,5 % im LDX 50 mg-Arm, bei 19,7 % im LDX 70 mg-Arm und bei 16,1 % im Placebo-Arm (Shire 2007).

Studie NCT01259492

Studiendesign

Bei Studie NCT01259492 handelt es sich um eine multizentrische, Placebo-kontrollierte, randomisierte, doppelblinde, Phase-III-Studie. Diese wurde von November 2010 bis August 2012 durchgeführt. Es wurden insgesamt 725 Probanden in die Studie eingeschlossen und in einem Verhältnis von 1:1:1:1 in den MPH-Behandlungsarm, mit den Dosierungen 40 mg, 60 mg, 80 mg, oder in den Placebo-Behandlungsarm randomisiert (MPH 40 mg: N = 181, MPH 60 mg: N = 182, MPH 80 mg: N = 181, Placebo: N = 181). Die Randomisierung erfolgte mittels IWRS.

Zunächst erfolgte eine zweiwöchige Screeningphase gefolgt von einer neunwöchigen, doppelblinden, stufenweise Dosis-Bestätigungsphase. In dieser Phase nahmen die Probanden über drei Wochen täglich entweder MPH (beginnend mit 20 mg) oder Placebo ein. Die Dosis in den entsprechenden MPH-Behandlungsarmen wurde wöchentlich um 20 mg gesteigert bis die zugewiesene Dosis erreicht wurde (40 mg, 60 mg oder 80 mg). Diese zugewiesene Dosis wurde dann über sechs Wochen beibehalten. In der daran anschließenden fünfwöchigen Dosis-

Optimierungsphase bekamen alle Probanden, einschließlich derer, die in der Dosis-Bestätigungsphase Placebo erhalten hatte, zu Beginn eine tägliche Dosis von 20 mg MPH, die innerhalb von drei Wochen wöchentlich bis zur individuell optimalen Dosis, nach Erachten des Prüfarztes, gesteigert wurde. Die individuelle optimale Dosis wurde anschließend mindestens eine Woche beibehalten. In der darauffolgenden sechsmonatigen Dosis-Aufrechterhaltungsphase erfolgte eine Re-randomisierung der Probanden, die eine Reduktion des ADHD-RS Gesamtscores um ≥ 30 % im Vergleich zur Baseline erreicht hatten und weiterhin die Einschlusskriterien erfüllten. Die Probanden wurden dabei in einem Verhältnis von 3:1 in den MPH-Behandlungsarm mit der individuell optimalen Dosis oder in den Placebo-Behandlungsarm re-randomisiert (Huss 2014).

Endpunkte

In der Studie NCT01259492 wurde die Veränderung des Gesamtscores des ADHD-RS für Erwachsene von Baseline zum Ende der doppelblinden Dosis-Bestätigungsphase untersucht. Weiterer Co-primärer Endpunkt war die Veränderung des SDS Gesamtscores von Baseline zum Ende der doppelblinden Dosis-Bestätigungsphase. Als sekundäre Endpunkte wurde die Veränderung des CGI-I Scores, des CGI-S Scores, des CAARS-O:S Scores und des Adult Self-Reporting Scale (ASRS) Scores ebenfalls von Baseline zum Ende der doppelblinden Dosis-Bestätigungsphase untersucht. Zudem wurden Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit ausgewertet (Huss 2014).

Studienpopulation

Alle randomisierten Patienten sind in die doppelblinde Dosis-Bestätigungsphase eingetreten. Die betrachtete Population umfasste somit insgesamt 725 Patienten mit 544 Patienten im MPH-Arm (40 mg, 60 mg und 80 mg) und 181 Patienten im Placebo-Arm. Die Baseline-Charakteristika der untersuchten Patenten unterschieden sich in den zwei Studienarmen (MPH und Placebo) nicht wesentlich (vgl. Tabelle 4-73). Die zwei Behandlungsarme wiesen eine vergleichbare prozentuale Aufteilung von männlichen und weiblichen Patienten auf, wobei in beiden Gruppen mehr Männer als Frauen eingeschlossen waren. In beiden Behandlungsarmen gehörte der Großteil der Patienten der kaukasischen Ethnie an (MPH: 88,2 %, Placebo: 93,4 %) und das Durchschnittsalter betrug ca. 35 Jahre (MPH: 34,9 Jahre; Placebo: 36,8 Jahre). Körpergröße und -gewicht waren ebenfalls in beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Der mittlere ADHD-RS Gesamtscore lag im MPH-Arm bei 39,3 und im Placebo-Arm bei 39,0. Im MPH-Arm lag der durchschnittliche BMI bei 25,4 kg/m² und im Placebo-Arm lag er bei 25,9 kg/m². Der SDS Gesamtscore lag in den beiden Behandlungsarmen identisch bei 19,9. Auch der CAARS-O:S Score (MPH: 46,9, Placebo: 45,9) und der ASRS Score (MPH: 52,1, Placebo: 51,7) waren in beiden Armen vergleichbar. Der Anteil der Raucher lag im MPH-Arm bei 31,4 % und im Placebo-Arm bei 30,9 % (Huss 2014).

Studie SPD489-403

Studiendesign

Bei Studie SPD489-403 handelt es sich um eine multizentrische, Placebo-kontrollierte, randomisierte, doppelblinde, Phase-IV-Studie. Diese wurde von Mai bis November 2010 durchgeführt. Es wurden insgesamt 161 Erwachsene, mit ADHS Diagnose nach DSM-IV-TR, ADHD-RS Gesamtscore ≥ 28 und BRIEF-A GEC T-Score ≥ 65 zu Baseline, in die Studie eingeschlossen und in einem Verhältnis von 1:1 mit einer Stratifizierung auf Basis von Ehe-/ Lebensgemeinschaft in den LDX- oder den Placebo-Behandlungsarm randomisiert (LDX: n = 80, Placebo: n = 81). Die Randomisierung erfolgte mittels IWRS. In Studie NCT00510276 waren nur Patienten im Alter von 18 bis 30 Jahren eingeschlossen. Um die Vergleichbarkeit der Studien zu gewährleisten, wurde beim adjustierten indirekten Vergleich für Studie SPD489-403 nur die Teilpopulation der 18 bis 30-Jährigen betrachtet.

Zunächst erfolgte eine vierwöchige, doppelblinde, stufenweise Dosis-Optimierungsphase. Die Probanden nahmen täglich morgens entweder LDX (beginnend mit 30 mg) oder Placebo ein. Das Ziel der Dosis-Optimierungsphase war es sicherzustellen, dass die Patienten schrittweise auf eine optimale Dosis des Prüfpräparats titriert wurden. Hierbei wurde das Ansprechen auf die Behandlung durch den Prüfarzt basierend auf dem ADHD-RS für Erwachsene, der CGI-I Skala, UE und einer klinischen Bewertung bewertet. Visite -3 war der letzte Besuch zu welchem eine Dosisanpassung erfolgen konnte. Nach Abschluss der Dosis-Optimierungsphase begannen die Probanden eine sechswöchige doppelblinde Dosis-Aufrechterhaltungsphasen. Dabei wurde die Dosis aus Visite -3 während der gesamten Dosis-Aufrechterhaltungsphase konstant gehalten. Eine Dosisreduktion war in dieser Phase nicht erlaubt (Shire 2011).

Endpunkte

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Studie war die Änderung des Patienten-berichteten BRIEF-A GEC T-Score von Baseline bis Behandlungsende. Als sekundäre Wirksamkeitsendpunkte waren u.a. die Änderung des Gesamtscores der ADHD-RS für Erwachsene von Baseline zu Studienende sowie die Änderung des Patienten-berichteten AIM-A von Baseline zu Studienende definiert. Des Weiteren wurden Sicherheitsendpunkte untersucht (Shire 2011).

Studienpopulation

Die Teilpopulation der Patienten im Alter von 18 bis 30 Jahre umfasste 70 Patienten mit 35 Patienten im Placebo-Arm und 35 Patienten im LDX-Arm. Das mediane Alter war in beiden Gruppen vergleichbar (LDX: 23,7 Jahre; Placebo: 24,4 Jahre). Der Anteil an männlichen Patienten betrug im LDX-Arm 57,1 % und im Placebo-Arm 54,3 %. Sowohl im LDX- als auch im Placebo-Arm war der Großteil der Patienten kaukasischer Abstammung (80,0 % vs. 88,6 %). Im LDX- und Placebo-Arm waren sowohl das mediane Körpergewicht (75,36 kg vs. 71,73 kg) als auch der mediane BMI (26,654 kg/m^2 vs. 25,020 kg/m^2) vergleichbar (Shire 2011).

In beiden Gruppen war der mittlere BRIEF-A GEC T-Score (LDX: 79,7, Placebo: 80,0) sowie der mittlere Gesamtscore der ADHD-RS für Erwachsene (LDX: 41,2, Placebo: 41,7) annähernd identisch. Alle Patienten wiesen mindestens einen moderaten Schweregrad der Erkrankung auf

(mindestens CGI-S „moderately ill“). Dabei lag der Anteil der Patienten mit einem CGI-S von moderater Schwere („moderately ill“) im LDX-Arm bei 45,7 % und im Placebo-Arm bei 40,0 %. Einen CGI-S von deutlicher Schwere („markedly ill“) wiesen 37,1 % im LDX-Arm und 51,4 % im Placebo-Arm auf. Der Anteil an Patienten mit einer schweren Erkrankung (CGIS „severely ill“) lag bei 17,1 % im LDX-Arm und bei 8,6 % im Placebo-Arm (Shire 2011).

Studie NCT00510276

Studiendesign

Bei Studie NCT00510276 handelt es sich um eine multizentrische, Placebo-kontrollierte, randomisierte, doppelblinde, Phase-III-Studie. Diese wurde von August 2007 bis Februar 2009 durchgeführt. Es wurden insgesamt 445 junge Erwachsene im Alter von 18 bis 30 Jahre mit ADHS Diagnose nach DSM-IV-TR in die Studie eingeschlossen und in einem Verhältnis von 1:1 in den ATX- oder den Placebo-Behandlungsarm randomisiert (ATX: N = 220, Placebo: N = 225). Die Randomisierung erfolgte mittels IWRS.

Zunächst erfolgte eine Screeningphase, mit einer Dauer von fünf bis 28 Tagen. Darauf folgte eine 13-wöchinge doppelblinde Behandlungsphase. Die Probanden nahmen entweder Placebo oder zweimal täglich 20 mg ATX über einen Zeitraum von mindestens sieben Tagen und danach zweimal täglich 40 mg ATX über einen Zeitraum von weiteren sieben Tagen ein. Nach diesem Zeitraum konnte die Dosis, nach Ermessen des Prüfarztes, bis auf täglich maximal 100 mg ATX erhöht werden (zweimal täglich 50 mg ATX) (Adler 2014b; Durell 2013).

Endpunkte

In der Studie NCT00510276 wurde die Veränderung des CAARS-S:SV Gesamtscores von Baseline zum Behandlungsende untersucht. Als sekundäre Endpunkte wurde die Veränderung des Adult ADHD Quality of Life (AAQoL) Scores (inkl. Subskalen), des CGI-ADHD-S Scores, des CAARS-S:SV Gesamtscores, des PGI-I Scores, des MADRS Scores, des BAI Scores, der Timeline Followback (TLFB) Inzidenzen, des Fagerstrom Test for Nicotine Dependence (FTND), des Social Adaptation Self-Evaluation Scale (SASS Scores), des BRIEF-A T-Scores (inkl. Subskalen) und des Epworth Sleepiness Scale (ESS) Scores ebenfalls von Baseline zum Behandlungsende untersucht. Zudem wurden eine Umfrage zum Fahrverhalten und Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit ausgewertet (Adler 2014b; Durell 2013).

Studienpopulation

Die betrachtete Population umfasste insgesamt 445 Patienten mit 220 Patienten im ATX-Arm und 225 Patienten im Placebo-Arm. Die Baseline-Charakteristika der untersuchten Patenten unterschieden sich in den zwei Studienarmen (ATX und Placebo) nicht wesentlich (vgl. Tabelle 4-73). Die zwei Behandlungsarme wiesen eine vergleichbare prozentuale Aufteilung von männlichen und weiblichen Patienten auf, wobei in beiden Gruppen mehr Männer als Frauen eingeschlossen waren. In beiden Behandlungsarmen gehörte der Großteil der Patienten der kaukasischen Ethnie an (ATX: 76,8 %, Placebo: 73,8 %) und das Durchschnittsalter betrug in beiden Armen 24,7 Jahre. Das Körpergewicht war ebenfalls in beiden Behandlungsarmen

vergleichbar (ATX: 79,6 kg, Placebo: 81,6 kg). Sowohl im ATX- als auch im Placebo-Arm war der kombinierte ADHS Subtyp am häufigsten vertreten (ATX: 78,6 %, Placebo: 77,3 %), während der Subtyp „Hyperaktiv/Impulsiv“ bei der Minderheit der Patienten diagnostiziert wurde (ATX: 0,5 %, Placebo: 0,4 %) (Adler 2014b; Durell 2013).

Adjustierter indirekter Vergleich LDX vs. MPH

Vergleich der Studien NRP104.303 und NCT01259492

Bei den für den adjustierten indirekten Vergleich LDX vs. MPH eingeschlossenen Studien NRP104.303 und NCT01259492 handelt es sich um Placebo-kontrollierte, randomisierte und doppelblinde Phase-III-Studien mit parallelen Behandlungsarmen. Sie untersuchen die Wirksamkeit und die Sicherheit und Verträglichkeit der Interventionen LDX und MPH bei Erwachsenen mit ADHS Diagnose nach DSM-IV (Huss 2014; Shire 2007).

Wie in Tabelle 4-71, Tabelle 4-72 und Tabelle 4-73 ausführlich dargestellt, sind die Behandlungsarme LDX und Placebo der Studie NRP104.303 und die Behandlungsarme MPH und Placebo der Studie NCT01259492 hinsichtlich demografischer und klinischer Charakteristika intern und untereinander weitestgehend homogen. Bedingt durch die sehr homogene Verteilung der demografischen und klinischen Patientencharakteristika zwischen den Behandlungsarmen der beiden Studien wird eine kausale Rückführbarkeit eines Effektes auf die unterschiedlichen Behandlungen ermöglicht.

Für den adjustierten indirekten Vergleich LDX vs. MPH werden folgende, in beiden Studien untersuchte, vergleichbare und patientenrelevante Endpunkte herangezogen:

Morbidität

- Responder Rate ADHD-RS für Erwachsene (Reduktion des Scores um ≥ 30 %)
- Responder Rate CGI-I (Erreichen eines CGI-I Scores der Kategorien 1 oder 2)

Sicherheit und Verträglichkeit

- Unerwünschtes Ereignis (UE)
- Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE)
- Therapieabbruch wegen UE

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studien NRP104.303 und NCT01259492 können uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, da überwiegend Patienten kaukasischer Abstammung (über 77 %) eingeschlossen wurden und die medizinischen Versorgungs-standards in den Vereinigten Staaten und in den europäischen Ländern (Belgien, Dänemark, Deutschland, Norwegen, Schweden), in denen die Patienten überwiegend behandelt wurden, mit denen in Deutschland vergleichbar sind. Zudem entsprachen die Dosierung und die

Behandlung in den betrachteten Behandlungsarmen jeweils den Vorgaben der für Deutschland relevanten Fachinformationen (Medice Pharma 2018; Novartis Pharma 2018; Shire 2019c).

Es gibt demnach keine Hinweise darauf, dass die Studienergebnisse nicht auf den deutschen Versorgungskontext zu übertragen sind.

Adjustierter indirekter Vergleich LDX vs. ATX

Vergleich der Studien SPD489-403 und NCT00510276

Bei den für den adjustierten indirekten Vergleich LDX vs. ATX eingeschlossenen Studien SPD489-403 und NCT00510276 handelt es sich um Placebo-kontrollierte, randomisierte und doppelblinde Phase-IV-Studien mit parallelen Behandlungsarmen. Sie untersuchen die Wirksamkeit und die Sicherheit und Verträglichkeit der Interventionen LDX und MPH bei Erwachsenen mit ADHS Diagnose nach DSM-IV (Adler 2014b; Durell 2013; Shire 2011).

Wie in Tabelle 4-71, Tabelle 4-72 und Tabelle 4-73 ausführlich dargestellt, sind die Behandlungsarme LDX und Placebo der Studie SPD489-403 und die Behandlungsarme MPH und Placebo der Studie NCT01259492 hinsichtlich demografischer und klinischer Charakteristika intern und untereinander weitestgehend homogen. Bedingt durch die sehr homogene Verteilung der demografischen und klinischen Patientencharakteristika zwischen den Behandlungsarmen der beiden Studien wird eine kausale Rückführbarkeit eines Effektes auf die unterschiedlichen Behandlungen ermöglicht.

Der Unterschied der Studie NCT00510276 zu Studie SPD489-403 liegt im Alter der eingeschlossenen Patienten. In der Studie NCT00510276 werden junge Erwachsene im Alter von 18 bis 30 Jahre untersucht. Hingegen liegt das Alter der eingeschlossenen Patienten in der Studie SPD489-403 bei 18 bis 55 Jahren. Somit wird für den adjustierten indirekten Vergleich LDX vs. ATX nur eine Teilpopulation der Studie SPD489-403 dargestellt.

Es werden folgende, in beiden Studien untersuchte, vergleichbare und patientenrelevante Endpunkte herangezogen:

Morbidität

- Veränderung zur Baseline im CGI-S Score
- Veränderung zur Baseline im BRIEF-A GEC T-Score

Sicherheit und Verträglichkeit

- Unerwünschtes Ereignis (UE)

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studien SPD489-403 und NCT00510276 können uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, da überwiegend Patienten der Ethnie „Weiß“ (über 73 %) eingeschlossen wurden und die medizinischen Versorgungsstandards in

den Vereinigten Staaten, in denen die Patienten überwiegend behandelt wurden, mit denen in Deutschland vergleichbar sind. Zudem entsprachen die Dosierung und die Behandlung in den betrachteten Behandlungsarmen jeweils den Vorgaben der für Deutschland relevanten Fachinformationen (Lilly Deutschland 2015; Shire 2019c).

Es gibt demnach keine Hinweise darauf, dass die Studienergebnisse nicht auf den deutschen Versorgungskontext zu übertragen sind.

4.3.2.1.2.2 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 4-74: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
NRP104.303	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
NCT01259492	ja	ja	ja	ja	unklar	ja	niedrig
SPD489-403	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
NCT00510276	ja	ja	ja	ja	unklar	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie NRP104.303

Bei Studie NRP104.303 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde und kontrollierte Studie. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat über einen computergenerierten Randomisierungscode erzeugt. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung war gewährleistet. Die Patienten und die behandelnden Personen waren verblindet. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. In den Studienunterlagen fanden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Zusammenfassend ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig einzustufen.

Studie NCT01259492

Bei Studie NCT01259492 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde und kontrollierte Studie. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat über einen computergenerierten Randomisierungscode erzeugt. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung war gewährleistet. Die Patienten und die behandelnden Personen waren verblindet. Ob es sich um eine ergebnisunabhängige Berichterstattung handelt, konnte ohne Vorliegen des Studienprotokolls und des statistischen Analyseplans nicht geprüft werden. Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, sodass das Verzerrungspotenzial insgesamt als niedrig eingestuft wird.

Studie SPD489-403

Bei Studie SPD489-403 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde und kontrollierte Studie. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat über einen computergenerierten Randomisierungscode erzeugt. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung war gewährleistet. Die Patienten und die behandelnden Personen waren verblindet. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. In den Studienunterlagen fanden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Zusammenfassend ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig einzustufen.

Studie NCT00510276

Bei Studie NCT00510276 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde und kontrollierte Studie. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat über einen computergenerierten Randomisierungscode erzeugt. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung war gewährleistet. Die Patienten und die behandelnden Personen waren verblindet. Ob es sich um eine ergebnisunabhängige Berichterstattung handelt, konnte ohne Vorliegen des Studienprotokolls und des statistischen Analyseplans nicht geprüft werden. Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, sodass das Verzerrungspotenzial insgesamt als niedrig eingestuft wird.

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 4-75: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Kategorie der Patientenrelevanz **Endpunkte**	**Betrachtete Studien**			
	NRP104.303	**NCT01259492**	**SPD489-403**	**NCT00510276**
Morbidität				
Responder Rate ADHD-RS für Erwachsene (Reduktion des Scores um ≥ 30 %)	ja	ja	nein	nein
Responder Rate CGI-I (Erreichen eines CGI-I Scores der Kategorien 1 oder 2)	ja	ja	nein	nein
Veränderung zur Baseline im CGI-S Score	nein	nein	ja	ja
Veränderung zur Baseline im BRIEF-A GEC T-Score	nein	nein	ja	ja
Sicherheit und Verträglichkeit				
UE	ja	ja	ja	ja
SUE	ja	ja	nein	nein
Therapieabbruch wegen UE	ja	ja	nein	nein
ADHD-RS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen Rating Scale; BRIEF-A: Behavior Rating Inventory of Executive Function – Adult Version; CGI-I: Clinical Global Impression – Improvement; Clinical Global Impression – Severity; GEC: Global Executive Composite; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: (Adler 2014b; Durell 2013; Huss 2014; Shire 2007, 2011)				

4.3.2.1.3.1 Endpunkt – 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.**

Im Folgenden werden die Operationalisierung, das Verzerrungspotenzial und die Ergebnisse jedes einzelnen patientenrelevanten Endpunkts in einem separaten Abschnitt betrachtet.

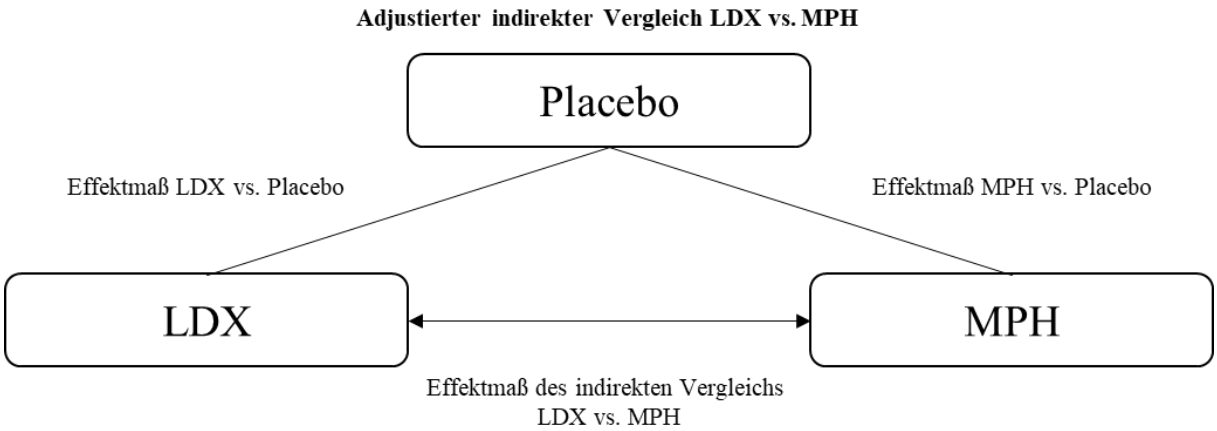
4.3.2.1.3.1.1 Responder Rate ADHD-RS für Erwachsene (Reduktion des Scores um ≥ 30 %) – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-76: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	LDX	MPH	ATX	Placebo
1	NRP104.303	●			●
1	NCT01259492		●		●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.



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

Tabelle 4-77: Operationalisierung des Endpunkts Responder Rate ADHD-RS für Erwachsene (Reduktion des Scores um ≥ 30 %)

Studie	Operationalisierung
Adjustierter indirekter Vergleich LDX vs. MPH	
NRP104.303	Die ADHD-RS für Erwachsene ist ein 18 Items umfassendes Instrument zur Bewertung des Ausmaßes und der Schwere der ADHS Symptomatik. **Analyse** Analysiert wurde der Anteil an Patienten mit einer Reduktion des Gesamtscores der ADHD-RS um ≥ 30 % im Vergleich zur Baseline Die Analysen der Daten des Endpunkts Responder Rate ADHD-RS für Erwachsene (Reduktion des Scores um ≥ 30 %) wurden auf Basis der Daten aller randomisierten Patienten, für die der Wert zu Baseline und mindestens ein Wert nach Randomisierung für den primären Wirksamkeitsendpunkt erhoben wurde, durchgeführt. Als Effektschätzer zum Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen LDX vs. Placebo wurden das RR, die OR und die RD mit den korrespondierenden 95 %-KI dargestellt.

Studie	Operationalisierung
NCT01259492	Die ADHD-RS für Erwachsene ist ein 18 Items umfassendes Instrument zur Bewertung des Ausmaßes und der Schwere der ADHS Symptomatik. **Analyse** Analysiert wurde der Anteil an Patienten mit einer Reduktion des Gesamtscores der ADHD-RS um ≥ 30% im Vergleich zur Baseline Die Analysen der Daten des Endpunkts Responder Rate ADHD-RS für Erwachsene (Reduktion des Scores um ≥ 30 %) wurden auf Basis der Daten aller randomisierten Patienten, die in der doppelblinden Dosis-Bestätigungsphase behandelt wurden, durchgeführt. Als Effektschätzer zum Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen MPH vs. Placebo wurden das RR, die OR und die RD mit den korrespondierenden 95 %-KI dargestellt.
ADHD-RS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen Rating Scale; KI: Konfidenzintervall; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; MPH: Methylphenidat; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: (Huss 2014; Shire 2007)	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in 0. 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 0.

Tabelle 4-78: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Responder Rate ADHD-RS für Erwachsene (Reduktion des Scores um ≥ 30 %) in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NRP104.303	niedrig	ja	ja	ja	Ja	niedrig
NCT01259492	niedrig	ja	ja	unklar	Ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie NRP104-303

Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten noch durch die behandelnden Personen zu erwarten. Die Auswertung erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden, für die der Wert zu Baseline und mindestens ein Wert nach Randomisierung für den primären Wirksamkeitsendpunkt erhoben wurde. Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung lag unter 5 %. Es finden sich in den

Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Insgesamt wird somit das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Studie NCT01259492

Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten noch durch die behandelnden Personen zu erwarten. Die Auswertung erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden. Ob es sich um eine ergebnisunabhängige Berichterstattung handelt, konnte ohne Vorliegen des Studienprotokolls und des statistischen Analyseplans nicht geprüft werden. Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Insgesamt wird somit das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Responder Rate ADHD-RS für Erwachsene (Reduktion des Scores um ≥ 30 %) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Analyse - LDX vs. Placebo

Im Folgenden werden die Rücklaufquoten und die Ergebnisse des Fragebogens ADHD-RS (Morbidität) der Studie NRP104.303 dargestellt.

Tabelle 4-79: Ergebnisse der Bestimmung der Anteile auswertbarer Patienten für die Analyse des Fragebogens ADHD-RS (Morbidität) aus RCT für indirekte Vergleiche

Endpunkt	**LDX**		**Placebo**	
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**
NRP104.303				
ADHD-RS, Gesamtscore	352	352 (100)	62	62 (100)

ADHD-RS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen Rating Scale; LDX: Lisdexamfetamin-dimesilat; n: Alle Patienten in der Behandlungsgruppe, die einen Wert zu Baseline und einen nicht-fehlenden Wert zum im Protokoll definierten Studienendpunkt hatten; N: Alle Patienten in der Behandlungsgruppe mit mindestens einem Wert zu Baseline

Quelle: (Shire 2019b)

Bei den in Tabelle 4-79 dargestellten Rücklaufquoten handelt es sich um den Anteil der Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe mit einem Wert zu Baseline und zu Studienende an allen Patienten in der Behandlungsgruppe mit einem Wert zu Baseline.

Tabelle 4-80: Ergebnisse der Studie NRP104.303 für den Endpunkt Responder Rate ADHD-RS für Erwachsene (Reduktion des Scores um ≥ 30 %) aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie Behandlungsarm	**N**	**Responder (%)**	**LDX vs. Placebo**			
			RR [95 %-KI] [a]	**OR [95 %-KI] [b]**	**RD [95 %-KI] [c]**	**p-Wert [d]**
NRP104.303 [f]						
LDX [e]	352	227 (64,5)	1,82 [1,288; 2,565]	3,30 [1,878; 5,804]	0,29 [0,161; 0,419]	< 0,0001
Placebo	62	22 (35,5)				

a: Es wurde ein asymptotisches KI berechnet

b: Es wurde ein logistisches Regressionsmodell verwendet, mit „Behandlung“ als Faktor und dem mittleren ADHD-RS Gesamtscore zu Baseline als Kovariate

c: Es wurde ein KI nach Wald berechnet

d: Es wurde der Chi^2-Test zum Signifikanzniveau 0,05 verwendet

Angewandte Methode für fehlende Werte: Non-Responder

e: für alle Dosierungen (30, 50, 70 mg)

f: Alle Angaben beziehen sich auf die Population aller randomisierten Patienten, für die der Wert zu Baseline und mindestens ein Wert nach Randomisierung für den primären Wirksamkeitsendpunkt erhoben wurde.

ADHD-RS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen Rating Scale; KI: Konfidenzintervall; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; N: Anzahl der Patienten, die für die Analyse herangezogen wurden; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Quelle: (Shire 2019b)

In der Studie NRP104.303 erreichten die Patienten, die mit LDX behandelt wurden, statistisch signifikant häufiger eine Reduktion des ADHD-RS Gesamtscores um ≥ 30 % im Vergleich zur Baseline als Patienten, die Placebo erhalten hatten. Der Anteil der Patienten mit einer Reduktion um ≥ 30 % lag annähernd doppelt so hoch wie in der Kontrollgruppe (RR = 1,82 [1,288; 2,565]) (Tabelle 4-80).

Damit konnte bezüglich der Reduktion des ADHD-RS Gesamtscores um ≥ 30 % im Vergleich zur Baseline eine statistisch signifikante Überlegenheit von LDX gegenüber der Kontrollgruppe gezeigt werden.

Analyse - MPH vs. Placebo

Im Folgenden werden die Ergebnisse des Fragebogens ADHD-RS (Morbidität) der Studie NCT01259492 dargestellt. Die Rücklaufquoten konnten ohne Vorliegen der entsprechenden Studienunterlagen nicht geprüft werden.

Tabelle 4-81: Ergebnisse der Studie NCT01259492 für den Endpunkt Responder Rate ADHD-RS für Erwachsene (Reduktion des Scores um ≥ 30 %) aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie Behandlungsarm	**N**	**Responder (%)**	**MPH vs. Placebo**		
			RR [95 %-KI]	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**
NCT01259492 [b]					
MPH [a]	528	418 (79,2)	1,36 [1,19; 1,56]	2,74 [1,89; 3,96]	0,210 [0,129; 0,292]
Placebo	172	100 (58,1)			

a: für alle Dosierungen (40, 60, 80 mg)

b: Alle Angaben beziehen sich auf die Population aller randomisierten Patienten, die in der doppelblinden Dosis-Bestätigungsphase behandelt wurden.

ADHD-RS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen Rating Scale; KI: Konfidenzintervall; MPH: Methylphenidat; N: Anzahl der Patienten, die für die Analyse herangezogen wurden; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Quelle: (Huss 2014)

In der Studie NCT01259492 erreichten die Patienten, die mit MPH behandelt wurden, statistisch signifikant häufiger eine Reduktion des ADHD-RS Gesamtscores um ≥ 30 % im Vergleich zur Baseline als Patienten, die Placebo erhalten hatten. Der Anteil der Patienten mit einer Reduktion um ≥ 30 % lag um 36 % höher als in der Kontrollgruppe (RR = 1,36 [1,19; 1,56]) (Tabelle 4-81).

Damit konnte bezüglich der Reduktion des ADHD-RS Gesamtscores um ≥ 30 % im Vergleich zur Baseline eine statistisch signifikante Überlegenheit von MPH gegenüber Placebo gezeigt werden.

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.

Adjustierter indirekter Vergleich LDX vs. MPH

Im Folgenden werden die Ergebnisse zum adjustierten indirekten Vergleich LDX vs. MPH für den Endpunkt Responder Rate ADHD-RS für Erwachsene (Reduktion des Scores um ≥ 30 %) der Studien NRP104.303 und NCT01259492 dargestellt. Diese Ergebnisse werden im vorliegenden Dossier zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Tabelle 4-82: Ergebnisse der Studien NRP104.303 und NCT01259492 für den Endpunkt Responder Rate ADHD-RS für Erwachsene (Reduktion des Scores um ≥ 30 %) – LDX vs. MPH

LDX vs. Placebo **RR [95 %-KI]**	**MPH vs. Placebo** **RR [95 %-KI]**	**LDX vs. MPH** **RR [95 %-KI]**
1,82 [1,29; 2,56]	1,36 [1,19; 1,56]	1,33 [0,92; 1,93]
ADHD-RS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen Rating Scale; KI: Konfidenzintervall; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; MPH: Methylphenidat; RR: Relatives Risiko Quelle: (Shire 2019a)		

Im adjustierten indirekten Vergleich von LDX gegenüber MPH mit dem Brückenkomparator Placebo nach Bucher zeigte sich für Anteil der Patienten mit einer Reduktion des ADHD-RS Gesamtscores um ≥ 30 % ein numerischer Vorteil für LDX. Das RR von LDX gegenüber MPH lag für den Endpunkt bei RR = 1,33 [0,92; 1,93] (Tabelle 4-82).

Die Ergebnisse der Studien NRP104.303 und NCT01259492 können uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, da überwiegend Patienten kaukasischer Abstammung (über 77 %) eingeschlossen wurden und die medizinischen Versorgungs-standards in den Vereinigten Staaten und in den europäischen Ländern (Belgien, Dänemark, Deutschland, Norwegen, Schweden), in denen die Patienten überwiegend behandelt wurden, mit denen in Deutschland vergleichbar sind. Zudem entsprachen die Dosierung und die Behandlung in den betrachteten Behandlungsarmen jeweils den Vorgaben der für Deutschland relevanten Fachinformationen (Medice Pharma 2018; Novartis Pharma 2018; Shire 2019c).

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.

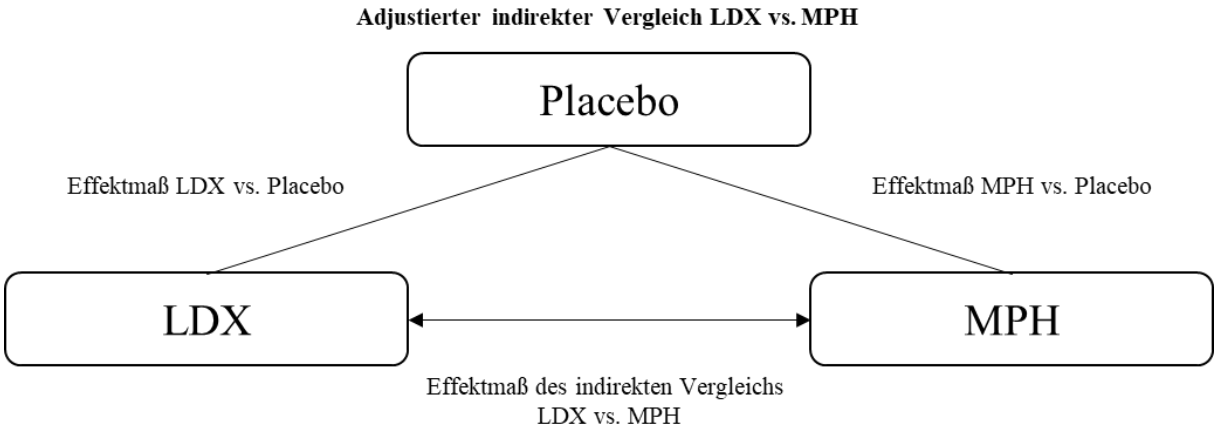
4.3.2.1.3.1.2 Responder Rate CGI-I (Erreichen eines CGI-I Scores der Kategorien 1 oder 2) – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-83: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	LDX	MPH	ATX	Placebo
1	NRP104.303	●			●
1	NCT01259492		●		●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.



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 des Endpunkts Responder Rate CGI-I (Erreichen eines Scores der Kategorien 1 oder 2)

Studie	Operationalisierung
Adjustierter indirekter Vergleich LDX vs. MPH	
NRP104.303	Die CGI-I Skala ist ein Fragebogen zur Bestimmung der Verbesserung des Schweregrads der Erkrankung und des Gesamtzustands des Patienten im zeitlichen Verlauf durch einen Arzt auf einer 7-Punkte Skala von 1 (sehr starke Verbesserung) bis 7 (sehr starke Verschlechterung). **Analyse** Analysiert wurde der Anteil an Patienten mit einem CGI-I Score der Kategorien 1 oder 2 bei ihrer letzten Untersuchung.

Studie	Operationalisierung
	Die Analysen der Daten des Endpunkts Responder Rate CGI-I (Erreichen eines Scores der Kategorien 1 oder 2) wurden auf Basis der Daten aller randomisierten Patienten, für die der Wert zu Baseline und mindestens ein Wert nach Randomisierung für den primären Wirksamkeitsendpunkt erhoben wurde, durchgeführt. Als Effektschätzer zum Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen LDX vs. Placebo wurden das RR, die OR und die RD mit den korrespondierenden 95 %-KI dargestellt.
NCT01259492	Die CGI-I Skala ist ein Fragebogen zur Bestimmung der Verbesserung des Schweregrads der Erkrankung und des Gesamtzustands des Patienten im zeitlichen Verlauf durch einen Arzt auf einer 7-Punkte Skala von 1 (sehr starke Verbesserung) bis 7 (sehr starke Verschlechterung). **Analyse** Analysiert wurde der Anteil an Patienten mit einem CGI-I Score der Kategorien 1 oder 2 bei ihrer letzten Untersuchung. Die Analysen der Daten des Endpunkts Responder Rate CGI-I (Erreichen eines Scores der Kategorien 1 oder 2) wurden auf Basis der Daten aller randomisierten Patienten, die in der doppelblinden Dosis-Bestätigungsphase behandelt wurden, durchgeführt. Als Effektschätzer zum Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen MPH vs. Placebo wurden das RR, die OR und die RD mit den korrespondierenden 95 %-KI dargestellt.
CGI-I: Clinical Global Impression – Improvement; KI: Konfidenzintervall; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; MPH: Methylphenidat; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: (Huss 2014; Shire 2007)	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in 0. 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 0.

Tabelle 4-85: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Responder Rate CGI-I (Erreichen eines Scores der Kategorien 1 oder 2) in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NRP104.303	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
NCT01259492	niedrig	ja	ja	unklar	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie NRP104-303

Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten noch durch die behandelnden Personen zu erwarten. Die Auswertung erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden, für die der Wert zu Baseline und mindestens ein Wert nach Randomisierung für den primären Wirksamkeitsendpunkt erhoben wurde. Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung lag unter 5 %. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Insgesamt wird somit das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Studie NCT01259492

Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten noch durch die behandelnden Personen zu erwarten. Die Auswertung erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden. Ob es sich um eine ergebnisunabhängige Berichterstattung handelt, konnte ohne Vorliegen des Studienprotokolls und des statistischen Analyseplans nicht geprüft werden. Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Insgesamt wird somit das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Responder Rate CGI-I (Erreichen eines Scores der Kategorien 1 oder 2) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Analyse - LDX vs. Placebo

Im Folgenden werden die Rücklaufquoten und die Ergebnisse des Fragebogens CGI-I (Morbidität) der Studie NRP104.303 dargestellt.

Tabelle 4-86: Ergebnisse der Bestimmung der Anteile auswertbarer Patienten für die Analyse des Fragebogens CGI-I (Morbidität) aus RCT für indirekte Vergleiche

Endpunkt	**LDX**		**Placebo**	
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**
NRP104.303				
CGI-I	352	352 (100)	62	62 (100)
CGI-I: Clinical Global Impression – Improvement; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; n: Alle Patienten in der Behandlungsgruppe, die einen Wert zu Baseline und einen nicht-fehlenden Wert zum im Protokoll definierten Studienendpunkt hatten; N: Alle Patienten in der Behandlungsgruppe mit mindestens einem Wert zu Baseline Quelle: (Shire 2019b)				

Bei den in Tabelle 4-86 dargestellten Rücklaufquoten handelt es sich um den Anteil der Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe mit einem Wert zu Baseline und zu Studienende an allen Patienten in der Behandlungsgruppe mit einem Wert zu Baseline.

Tabelle 4-87: Ergebnisse für den Endpunkt Responder Rate CGI-I (Erreichen eines Scores der Kategorien 1 oder 2) aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie Behandlungsarm	**N**	**Responder (%)**	**LDX vs. Placebo**			
			RR [95 %-KI] [a]	**OR [95 %-KI]** [b]	**RD [95 %-KI]** [c]	**p-Wert** [d]
NRP104.303 [f]						
LDX [e]	352	210 (59,7)	2,05 [1,379; 3,061]	3,61 [2,007; 6,507]	0,31 [0,182; 0,430]	< 0,0001
Placebo	62	18 (29,0)				

a: Es wurde ein asymptotisches KI berechnet

b: Es wurde ein logistisches Regressionsmodell verwendet, mit „Behandlung“ als Faktor und dem mittleren CGI-S zu Baseline als Kovariate

c: Es wurde ein KI nach Wald berechnet

d: Es wurde der Chi^2-Test zum Signifikanzniveau 0,05 verwendet

Angewandte Methode für fehlende Werte: Non-Responder

e: für alle Dosierungen (30, 50, 70 mg)

f: Alle Angaben beziehen sich auf die Population aller randomisierten Patienten, für die der Wert zu Baseline und mindestens ein Wert nach Randomisierung für den primären Wirksamkeitsendpunkt erhoben wurde.

CGI-I: Clinical Global Impression – Improvement; CGI-S: Clinical Global Impression – Severity; KI: Konfidenzintervall; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; N: Anzahl der Patienten, die für die Analyse herangezogen wurden; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Quelle: (Shire 2019b)

In der Studie NRP104.303 erreichten die Patienten, die mit LDX behandelt wurden, statistisch signifikant häufiger einen CGI-I Score der Kategorien 1 oder 2, als Patienten, die Placebo erhalten hatten. Der Anteil konnte unter der Behandlung mit LDX mehr als verdoppelt werden (RR = 2,05 [1,379; 3,061]) (Tabelle 4-87).

Damit konnte bezüglich des Erreichens eines CGI-I Scores der Kategorien 1 oder 2 eine statistisch signifikante Überlegenheit von LDX gegenüber der Kontrollgruppe gezeigt werden.

Analyse - MPH vs. Placebo

Im Folgenden werden die Ergebnisse des Fragebogens CGI-I (Morbidität) der Studie NCT01259492 dargestellt. Die Rücklaufquoten konnten ohne Vorliegen der entsprechenden Studienunterlagen nicht geprüft werden.

Tabelle 4-88: Ergebnisse der Studie NCT01259492 für den Endpunkt Responder Rate CGI-I (Erreichen eines Scores der Kategorien 1 oder 2) aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie Behandlungsarm	**N**	**Responder (%)**	**MPH vs. Placebo**		
			RR [95 %-KI]	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**
NCT01259492[b]					
MPH [a]	528	264 (50,0)	1,69 [1,32; 2,16]	2,37 [1,64; 3,43]	0,203 [0,123; 0,284]
Placebo	172	51 (29,7)			

a: für alle Dosierungen (40, 60, 80 mg)

b: Alle Angaben beziehen sich auf die Population aller randomisierten Patienten, die in der doppelblinden Dosis-Bestätigungsphase behandelt wurden.

CGI-I: Clinical Global Impression – Improvement; KI: Konfidenzintervall; MPH: Methylphenidat; N: Anzahl der Patienten, die für die Analyse herangezogen wurden; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Quelle: (Huss 2014)

In der Studie NCT01259492 erreichten die Patienten, die mit MPH behandelt wurden, statistisch signifikant häufiger einen CGI-I Score der Kategorien 1 oder 2 als Patienten, die Placebo erhalten hatten. Der Anteil der Patienten lag um 69 % höher als in der Kontrollgruppe (RR = 1,69 [1,32; 2,16]) (Tabelle 4-88).

Damit konnte bezüglich des Erreichens eines CGI-I Scores der Kategorien 1 oder 2 eine statistisch signifikante Überlegenheit von MPH gegenüber Placebo gezeigt werden.

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.

Adjustierter indirekter Vergleich LDX vs. MPH

Im Folgenden werden die Ergebnisse zum adjustierten indirekten Vergleich LDX vs. MPH für den Endpunkt Responder Rate CGI-I (Erreichen eines Scores der Kategorien 1 oder 2) der Studien NRP104.303 und NCT01259492 dargestellt. Diese Ergebnisse werden im vorliegenden Dossier zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Tabelle 4-89: Ergebnisse der Studien NRP104.303 und NCT01259492 für den Endpunkt Responder Rate CGI-I (Erreichen eines Scores der Kategorien 1 oder 2) – LDX vs. MPH

LDX vs. Placebo **RR [95 %-KI]**	**MPH vs. Placebo** **RR [95 %-KI]**	**LDX vs. MPH** **RR [95 %-KI]**
2,05 [1,38; 3,06]	1,69 [1,32; 2,16]	1,22 [0,76; 1,95]
CGI-I: Clinical Global Impression – Improvement; KI: Konfidenzintervall; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; MPH: Methylphenidat; N: Anzahl der Patienten, die für die Analyse herangezogen wurden; RR: Relatives Risiko Quelle: (Shire 2019a)		

Im adjustierten indirekten Vergleich von LDX gegenüber MPH mit dem Brückenkomparator Placebo nach Bucher et al. zeigte sich für Anteil der Patienten mit einen CGI-I Score der Kategorien 1 oder 2 ein numerischer Vorteil für LDX. Das RR von LDX gegenüber MPH lag für den Endpunkt bei RR = 1,22 [0,76; 1,95] (Tabelle 4-89).

Die Ergebnisse der Studien NRP104.303 und NCT01259492 können uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, da überwiegend Patienten kaukasischer Abstammung (über 77 %) eingeschlossen wurden und die medizinischen Versorgungs-standards in den Vereinigten Staaten und in den europäischen Ländern (Belgien, Dänemark, Deutschland, Norwegen, Schweden), in denen die Patienten überwiegend behandelt wurden, mit denen in Deutschland vergleichbar sind. Zudem entsprachen die Dosierung und die Behandlung in den betrachteten Behandlungsarmen jeweils den Vorgaben der für Deutschland relevanten Fachinformationen (Medice Pharma 2018; Novartis Pharma 2018; Shire 2019c).

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.

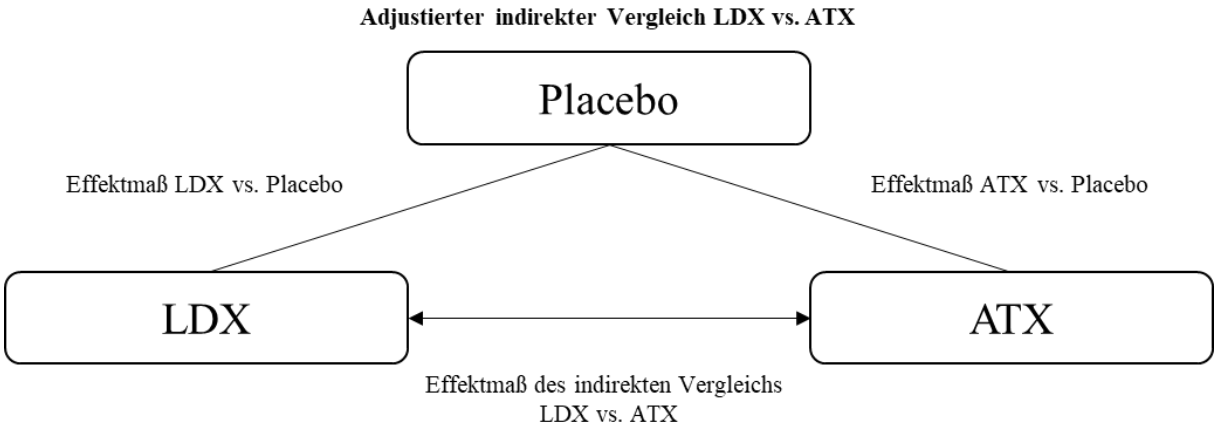
4.3.2.1.3.1.3 Veränderung zur Baseline im CGI-S Score – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-90: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	**Studie**	**LDX**	**MPH**	**ATX**	**Placebo**
1	SPD489-403	●			●
1	NCT00510276			●	●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.



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

Tabelle 4-91: Operationalisierung des Endpunkts Veränderung zur Baseline im CGI-S Score

Studie	Operationalisierung
Adjustierter indirekter Vergleich LDX vs. ATX	
SPD489-403	Die CGI-S Skala ist ein Fragebogen zur Bestimmung des Schweregrads der individuellen psychischen Erkrankung eines Patienten und seines Gesamtzustands durch einen Arzt auf einer 7-Punkte Skala von 1 (keine Symptome) bis 7 (sehr schwere Symptome). **Analyse** Analysiert wurde die Veränderung zur Baseline im CGI-S Score. Die Analysen der Daten des Endpunkts Veränderung zur Baseline im CGI-S Score wurden auf Basis der Daten aller randomisierten Patienten im Alter von 18 bis 30 Jahre, die in der doppelblinden Phase mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und für die mindestens ein post-Baseline Wert des primären Wirksamkeitsendpunkts erhoben wurde, durchgeführt. Als Effektschätzer zum Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen LDX vs. Placebo wurden das RR, die OR und die RD mit den korrespondierenden 95 %-KI dargestellt.
NCT00510276	Die CGI-S Skala ist ein Fragebogen zur Bestimmung des Schweregrads der individuellen psychischen Erkrankung eines Patienten und seines Gesamtzustands durch einen Arzt auf einer 7-Punkte Skala von 1 (keine Symptome) bis 7 (sehr schwere Symptome). **Analyse** Analysiert wurde die Veränderung zur Baseline im CGI-S Score. Die Analysen der Daten des Endpunkts Veränderung zur Baseline im CGI-S Score wurden auf Basis der Daten aller randomisierten Patienten durchgeführt. Als Effektschätzer zum Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen ATX vs. Placebo wurden das RR, die OR und die RD mit den korrespondierenden 95 %-KI dargestellt.
ATX: Atomoxetin; CGI-S: Clinical Global Impression – Severity; KI: Konfidenzintervall; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: (Adler 2014b; Durell 2013; Shire 2011)	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in 0. 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 0.

Tabelle 4-92: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Veränderung zur Baseline im CGI-S Score in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunktherheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
SPD489-403	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
NCT00510276	niedrig	ja	ja	unklar	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie SPD489-403

Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten noch durch die behandelnden Personen zu erwarten. Die Auswertung erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden, für die der Wert zu Baseline und mindestens ein Wert nach Randomisierung für den primären Wirksamkeitsendpunkt erhoben wurde. Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung lag unter 5 %. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Insgesamt wird somit das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Studie NCT00510276

Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten noch durch die behandelnden Personen zu erwarten. Die Auswertung erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden. Ob es sich um eine ergebnisunabhängige Berichterstattung handelt, konnte ohne Vorliegen des Studienprotokolls und des statistischen Analyseplans nicht geprüft werden. Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Insgesamt wird somit das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung zur Baseline im CGI-S Score für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Analyse - LDX vs. Placebo

Im Folgenden werden die Rücklaufquoten und die Ergebnisse des Fragebogens CGI-S (Morbidität) der Studie SPD489-403 dargestellt.

Tabelle 4-93: Ergebnisse der Bestimmung der Anteile auswertbarer Patienten (18 bis 30 Jahre) für die Analyse des Fragebogens CGI-S (Morbidität) aus RCT für indirekte Vergleiche

Endpunkt	**LDX**		**Placebo**	
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**
SPD489-403				
CGI-S	35	35 (100)	33	33 (100)

CGI-S: Clinical Global Impression – Severity; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; n: Alle Patienten in der Behandlungsgruppe, die einen Wert zu Baseline und einen nicht-fehlenden Wert zum im Protokoll definierten Studienendpunkt hatten; N: Alle Patienten in der Behandlungsgruppe mit mindestens einem Wert zu Baseline

Quelle: (Shire 2011)

Bei den in Tabelle 4-93 dargestellten Rücklaufquoten handelt es sich um den Anteil der Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe mit einem Wert zu Baseline und zu Studienende an allen Patienten in der Behandlungsgruppe mit einem Wert zu Baseline.

Tabelle 4-94: Ergebnisse der Studie SPD489-403 für den Endpunkt Veränderung zur Baseline im CGI-S Score aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie Behandlungs-arm	**N**	**MW (SD) zu Baseline**	**Veränderung zur Baseline LS MW (SE)**	**LDX vs. Placebo**		
				Differenz im LS MW [95 %-KI]	**SMD [a] [95 %-KI]**	**p-Wert [b]**
SPD489-403 [d]						
LDX [c]	35	4,7 (0,75)	-2,1 (0,22)	-0,90 [-1,51, -0,28]	-0,70 [-1,16, -0,24]	0,0051
Placebo	33	4,7 (0,64)	-1,2 (0,22)			

a: Effektschätzer Hedges‘ g

b: Es wurde ein ANCOVA Modell verwendet, mit „Behandlung“ als Faktor und dem mittleren CGI-S zu Baseline als Kovariate

c: für alle Dosierungen (30, 50, 70 mg)

d: Alle Angaben beziehen sich auf die Population aller Patienten im Alter von 18 bis 30 Jahre, die in der doppelblinden Phase mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und für die mindestens ein post-Baseline Wert des primären Wirksamkeitsendpunkts erhoben wurde.

CGI-S: Clinical Global Impression – Severity; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; LS: Least Square; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten, die für die Analyse herangezogen wurden; SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz

Quelle: (Shire 2011)

In der Studie SPD489-403 war die Veränderung zur Baseline im CGI-S Score unter den Patienten, die mit LDX behandelt wurden, statistisch signifikant höher als unter den Patienten, die Placebo erhalten hatten. Unter LDX lag die mittlere Veränderung zur Baseline im CGI-S Score bei -2,1 Punkten. Unter Placebo lag die Veränderung zur Baseline lediglich bei -1,2 Punkten. Dies resultierte in der statistisch signifikanten Differenz der mittleren Veränderungen von -0,90 [-1,51; -0,28] Punkten (Tabelle 4-94).

Damit konnte bezüglich der Veränderung zur Baseline im CGI-S Score eine statistisch signifikante Überlegenheit von LDX gegenüber Placebo gezeigt werden.

Analyse - ATX vs. Placebo

Im Folgenden werden die Ergebnisse des Fragebogens CGI-S (Morbidität) der Studie NCT00510276 dargestellt. Die Rücklaufquoten konnten ohne Vorliegen der entsprechenden Studienunterlagen nicht geprüft werden.

Tabelle 4-95: Ergebnisse der Studie NCT00510276 für den Endpunkt Veränderung zur Baseline im CGI-S Score aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie **Behandlungs-arm**	**N**	**MW (SD) zu Baseline**	**Veränderung zur Baseline** **LS MW (SE)**	**ATX vs. Placebo**	
				Differenz im LS MW **[95 %-KI]**	**SMD [a]** **[95 %-KI]**
NCT00510276 [b]					
ATX	192	4,8 (0,7)	-1,10 (0,10)	-0,44 [-0,87; 0,00]	-0,29 [-0,48; -0,09]
Placebo	200	4,7 (0,6)	-0,70 (0,10)		

a: Effektschätzer Hedges‘ g

b: Alle Angaben beziehen sich auf die Population aller randomisierten Patienten

ATX: Atomoxetin; CGI-S: Clinical Global Impression – Severity; LS: Least Square; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten, die für die Analyse herangezogen wurden; SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz

Quelle: (Adler 2014b; Durell 2013)

In der Studie NCT00510276 war die Veränderung zur Baseline im CGI-S Score unter den Patienten, die mit ATX behandelt wurden, statistisch signifikant höher als unter den Patienten, die Placebo erhalten hatten. Unter ATX lag die mittlere Veränderung zur Baseline im CGI-S Score bei -1,10 Punkten. Unter Placebo lag die Veränderung zur Baseline lediglich bei -0,7 Punkten. Dies resultierte in der statistisch signifikanten Differenz der mittleren Veränderungen von -0,44 [-0,87; 0,00] Punkten (Tabelle 4-95).

Damit konnte bezüglich der Veränderung zur Baseline im CGI-S Score eine statistisch signifikante Überlegenheit von ATX gegenüber Placebo gezeigt werden.

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.

Adjustierter indirekter Vergleich LDX vs. ATX

Im Folgenden werden die Ergebnisse zum adjustierten indirekten Vergleich für den Endpunkt Veränderung zur Baseline im CGI-S Score der Studien SPD489-403 und NCT00510276 dargestellt. Diese Ergebnisse werden im vorliegenden Dossier zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Tabelle 4-96: Ergebnisse der Studien SPD489-403 und NCT00510276 für den Endpunkt Veränderung zur Baseline im CGI-S Score – LDX vs. ATX

LDX vs. Placebo **SMD [95 %-KI]**	**ATX vs. Placebo** **SMD [95 %-KI]**	**LDX vs. ATX** **SMD [95 %-KI]**
-0,70 [-1,19; -0,20]	-0,29 [-0,48; -0,09]	-0,42 [-0,94; 0,11]
CGI-S: Clinical Global Impression – Severity; KI: Konfidenzintervall; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; MPH: Methylphenidat; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz Quelle: (Shire 2019a)		

Im adjustierten indirekten Vergleich von LDX gegenüber ATX mit dem Brückenkomparator Placebo nach Bucher et al. zeigte sich für die Veränderung zur Baseline im CGI-S Score kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die SMD von LDX gegenüber ATX lag für den Endpunkt bei SMD = -0.42 [-0,94; 0,11] (Tabelle 4-96).

Die Ergebnisse der Studien SPD489-403 und NCT00510276 können uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, da überwiegend Patienten der Ethnie „Weiß“ (über 73 %) eingeschlossen wurden und die medizinischen Versorgungsstandards in den Vereinigten Staaten, in denen die Patienten überwiegend behandelt wurden, mit denen in Deutschland vergleichbar sind. Zudem entsprachen die Dosierung und die Behandlung in den betrachteten Behandlungsarmen jeweils den Vorgaben der für Deutschland relevanten Fachinformationen (Lilly Deutschland 2015; Shire 2019c).

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.

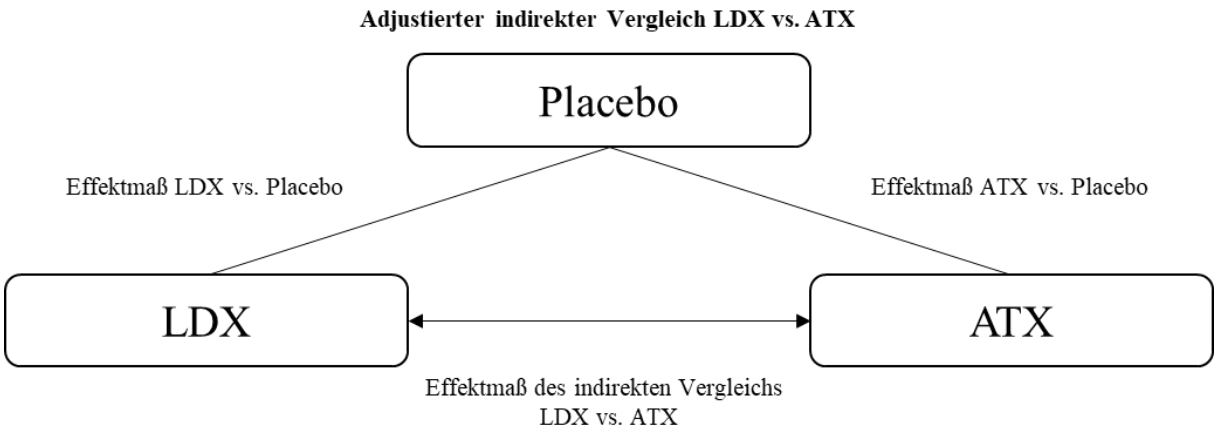
4.3.2.1.3.1.4 Veränderung zur Baseline im BRIEF-A GEC T-Score – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-97: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	LDX	MPH	ATX	Placebo
1	SPD489-403	●			●
1	NCT00510276			●	●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.



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

Tabelle 4-98: Operationalisierung des Endpunkts Veränderung zur Baseline im BRIEF-A GEC T-Score

Studie	Operationalisierung
Adjustierter indirekter Vergleich LDX vs. ATX	

SPD489-403	Der BRIEF-A ist ein 75 Items umfassendes Instrument zur Erfassung exekutiver Beeinträchtigungen im Alltagsverhalten bei einem breiten Spektrum von Störungen und über eine Vielzahl an Domänen. Der BRIEF-A liegt sowohl als Patienten-berichteter als auch als Auskunftsperson-berichteter Fragebogen vor. Betrachtet werden hier die Patienten-berichteten Ergebnisse. **Analyse** Analysiert wurde die Veränderung zur Baseline im Patienten-berichteten BRIEF-A GEC T-Score. Die Analysen der Daten des Endpunkts Veränderung zur Baseline im Patienten-berichteten BRIEF-A GEC T-Score wurden auf Basis der Daten aller randomisierten Patienten im Alter von 18 bis 30 Jahren, die in der doppelblinden Phase mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und für die mindestens ein post-Baseline Wert des primären Wirksamkeitsendpunkts erhoben wurde, durchgeführt. Als Effektschätzer zum Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen LDX vs. Placebo wurden das RR, die OR und die RD mit den korrespondierenden 95 %-KI dargestellt.
NCT00510276	Der BRIEF-A ist ein 75 Items umfassendes Instrument zur Erfassung exekutiver Beeinträchtigungen im Alltagsverhalten bei einem breiten Spektrum von Störungen und über eine Vielzahl an Domänen. Der BRIEF-A liegt sowohl als Patienten-berichteter als auch als Auskunftsperson-berichteter Fragebogen vor. Betrachtet werden hier die Patienten-berichteten Ergebnisse. **Analyse** Analysiert wurde die Veränderung zur Baseline im Patienten-berichteten BRIEF-A GEC T-Score. Die Analysen der Daten des Endpunkts Veränderung zur Baseline im Patienten-berichteten BRIEF-A GEC T-Score wurden auf Basis der Daten aller randomisierten Patienten durchgeführt. Als Effektschätzer zum Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen ATX vs. Placebo wurden das RR, die OR und die RD mit den korrespondierenden 95 %-KI dargestellt.
ATX: Atomoxetin; BRIEF-A: Behavior Rating Inventory of Executive Function – Adult Version; GEC: Global Executive Composite; KI: Konfidenzintervall; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: (Adler 2014b; Durell 2013; Shire 2011)	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in 0. 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 0.

Tabelle 4-99: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Veränderung zur Baseline im Patienten-berichteten BRIEF-A GEC T-Score in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SPD489-403	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
NCT00510276	niedrig	ja	ja	unklar	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie SPD489-403

Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten noch durch die behandelnden Personen zu erwarten. Die Auswertung erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden, für die der Wert zu Baseline und mindestens ein Wert nach Randomisierung für den primären Wirksamkeitsendpunkt erhoben wurde. Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung lag unter 5 %. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Insgesamt wird somit das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Studie NCT00510276

Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten noch durch die behandelnden Personen zu erwarten. Die Auswertung erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden. Ob es sich um eine ergebnisunabhängige Berichterstattung handelt, konnte ohne Vorliegen des Studienprotokolls und des statistischen Analyseplans nicht geprüft werden. Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Insgesamt wird somit das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung zur Baseline im Patienten-berichteten BRIEF-A GEC T-Score für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Analyse - LDX vs. Placebo

Im Folgenden werden die Rücklaufquoten und die Ergebnisse des Fragebogens BRIEF-A (Morbidität) der Studie SPD489-403 dargestellt.

Tabelle 4-100: Ergebnisse der Bestimmung der Anteile auswertbarer Patienten (18 bis 30 Jahre) für die Analyse des Fragebogens BRIEF-A (Morbidität) aus RCT für indirekte Vergleiche

Endpunkt	**LDX**		**Placebo**	
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**
SPD489-403				
BRIEF-A GEC	35	35 (100)	33	33 (100)

BRIEF-A: Behavior Rating Inventory of Executive Function – Adult Version; GEC: Global Executive Composite; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; n: Alle Patienten in der Behandlungsgruppe, die einen Wert zu Baseline und einen nicht-fehlenden Wert zum im Protokoll definierten Studienendpunkt hatten; N: Alle Patienten in der Behandlungsgruppe mit mindestens einem Wert zu Baseline

Quelle: (Shire 2011)

Bei den in Tabelle 4-100 dargestellten Rücklaufquoten handelt es sich um den Anteil der Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe mit einem Wert zu Baseline und zu Studienende an allen Patienten in der Behandlungsgruppe mit einem Wert zu Baseline.

Tabelle 4-101: Ergebnisse der Studie SPD489-403 für den Endpunkt Veränderung zur Baseline im Patienten-berichteten BRIEF-A GEC T-Score aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie Behandlungs-arm	**N**	**MW (SD) zu Baseline**	**Veränderung zur Baseline LS MW (SE)**	**LDX vs. Placebo**		
				Differenz im LS MW [95 %-KI]	**SMD [a] [95 %-KI]**	**p-Wert [b]**
SPD489-403 [d]						
LDX [c]	35	79,7 (7,26)	-24,3 (2,48)	-9,61 [-16,72, -2,50]	-0,65 [-1,14; -0,15]	0,0089
Placebo	33	79,5 (7,27)	-14,7 (2,56)			

a: Effektschätzer Hedges‘ g

b: Es wurde ein ANCOVA Modell verwendet, mit „Behandlung“ als Faktor und dem mittleren BRIEF-A GEC T-Score zu Baseline als Kovariate

c: für alle Dosierungen (30, 50, 70 mg)

d: Alle Angaben beziehen sich auf die Population aller Patienten im Alter von 18 bis 30 Jahren, die in der doppelblinden Phase mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und für die mindestens ein post-Baseline Wert des primären Wirksamkeitsendpunkts erhoben wurde.

BRIEF-A: Behavior Rating Inventory of Executive Function – Adult Version; GEC: Global Executive Composite; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; LS: Least Square; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten, die für die Analyse herangezogen wurden; SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz

Quelle: (Shire 2011)

In der Studie SPD489-403 war die Veränderung zur Baseline im Patienten-berichteten BRIEF--A GEC T-Score unter den Patienten, die mit LDX behandelt wurden, statistisch signifikant höher als unter den Patienten, die Placebo erhalten hatten. Unter LDX lag die mittlere

Veränderung zur Baseline im CGI-S Score bei -24,3 Punkten. Unter Placebo lag die Veränderung zur Baseline lediglich bei -14,7 Punkten. Dies resultierte in der statistisch signifikanten Differenz der mittleren Veränderungen von -9,61 [-16,72, -2,50] Punkten (Tabelle 4-101).

Damit konnte bezüglich der Veränderung zur Baseline im Patienten-berichteten BRIEF-A GEC T-Score eine statistisch signifikante Überlegenheit von LDX gegenüber Placebo gezeigt werden.

Analyse - ATX vs. Placebo

Im Folgenden werden die Ergebnisse des Fragebogens BRIEF-A (Morbidität) der Studie NCT00510276 dargestellt. Die Rücklaufquoten konnten ohne Vorliegen der entsprechenden Studienunterlagen nicht geprüft werden.

Tabelle 4-102: Ergebnisse der Studie NCT00510276 für den Endpunkt Veränderung zur Baseline im Patienten-berichteten BRIEF-A GEC T-Score aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie **Behandlungs-arm**	**N**	**MW (SD) zu Baseline**	**Veränderung zur Baseline** **LS MW (SE)**	**ATX vs. Placebo**	
				Differenz im LS MW **[95 %-KI]**	**SMD [a]** **[95 %-KI]**
NCT00510276 [b]					
ATX	161	155,0 (21,5)	-22,4 (1,9)	-7,58 [-12,37, -2,78]	-0,31 [-0,53; -0,09]
Placebo	167	156,1 (21,5)	-14,8 (1,9)		

a: Effektschätzer Hedges‘ g

b: Alle Angaben beziehen sich auf die Population aller randomisierten Patienten

ATX: Atomoxetin; BRIEF-A: Behavior Rating Inventory of Executive Function – Adult Version; GEC: Global Executive Composite; LS: Least Square MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten, die für die Analyse herangezogen wurden; SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz

Quelle: (Adler 2014b; Durell 2013)

In der Studie NCT00510276 war die Veränderung zur Baseline im Patienten-berichteten BRIEF-A GEC T-Score unter den Patienten, die mit ATX behandelt wurden, statistisch signifikant höher als unter den Patienten, die Placebo erhalten hatten. Unter LDX lag die mittlere Veränderung zur Baseline im CGI-S Score bei -22,4 Punkten. Unter Placebo lag die Veränderung zur Baseline lediglich bei -14,8 Punkten. Dies resultierte in der statistisch signifikanten Differenz der mittleren Veränderungen von -7,58 [-12,37; -2,78] Punkten (Tabelle 4-102).

Damit konnte bezüglich der Veränderung zur Baseline im Patienten-berichteten BRIEF-A GEC T-Score eine statistisch signifikante Überlegenheit von ATX gegenüber Placebo gezeigt werden.

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.

Adjustierter indirekter Vergleich LDX vs. ATX

Im Folgenden werden die Ergebnisse zum adjustierten indirekten Vergleich LDX vs. ATX für den Endpunkt Veränderung zur Baseline im Patienten-berichteten BRIEF-A GEC T-Score der Studien SPD489-403 und NCT00510276 dargestellt. Diese Ergebnisse werden im vorliegenden Dossier zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Tabelle 4-103: Ergebnisse der Studien SPD489-403 und NCT00510276 für den Endpunkt Veränderung zur Baseline im Patienten-berichteten BRIEF-A GEC T-Score – LDX vs. ATX

LDX vs. Placebo **SMD [95 %-KI]**	**ATX vs. Placebo** **SMD [95 %-KI]**	**LDX vs. ATX** **SMD [95 %-KI]**
-0,65 [-1,14; -0,15]	-0,31 [-0,53; -0,09]	-0,34 [-0,88; 0,19]
ATX: Atomoxetin; BRIEF-A: Behavior Rating Inventory of Executive Function – Adult Version; GEC: Global Executive Composite; KI: Konfidenzintervall; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz Quelle: (Shire 2019a)		

Im adjustierten indirekten Vergleich von LDX gegenüber ATX mit dem Brückenkomparator Placebo nach Bucher et al. zeigte sich für die Veränderung zur Baseline im Patienten-berichteten BRIEF-A GEC T-Score kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die SMD von LDX gegenüber ATX lag für den Endpunkt bei SMD = -0,34 [-0,88; 0,19] (Tabelle 4-103).

Die Ergebnisse der Studien SPD489-403 und NCT00510276 können uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, da überwiegend Patienten der Ethnie „Weiß“ (über 73 %) eingeschlossen wurden und die medizinischen Versorgungsstandards in den Vereinigten Staaten, in denen die Patienten überwiegend behandelt wurden, mit denen in Deutschland vergleichbar sind. Zudem entsprachen die Dosierung und die Behandlung in den betrachteten Behandlungsarmen jeweils den Vorgaben der für Deutschland relevanten Fachinformationen (Lilly Deutschland 2015; Shire 2019c).

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.

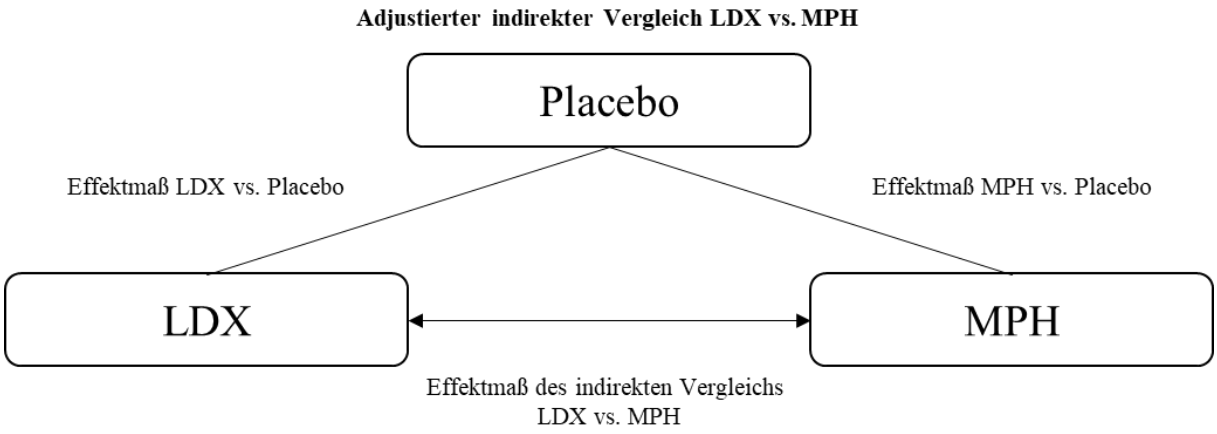
4.3.2.1.3.1.5 Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit – indirekte Vergleiche aus RCT

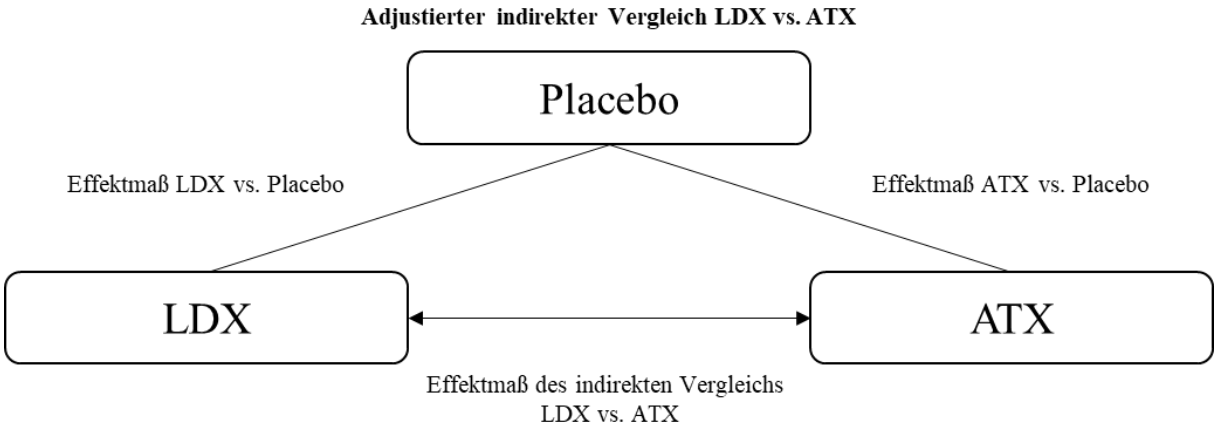
Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-104: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	LDX	MPH	ATX	Placebo
1	NRP104.303	●			●
1	NCT01259492		●		●
1	SPD489-403	●			●
1	NCT00510276			●	●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.





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

Tabelle 4-105: Operationalisierung der Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit

Studie	Operationalisierung
Adjustierter indirekter Vergleich LDX vs. MPH	
NRP104.303	**Analyse** Im vorliegenden Dossier werden folgende Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit dargestellt und untersucht: • UE: Anteil an Patienten mit mindestens einem UE. UE war definiert als jedes nachteilige Ereignis, das bei einem Studienteilnehmer nach Gabe der Studienmedikation auftrat und nicht notwendigerweise eine kausale Beziehung mit der Behandlung hatte. Ein UE konnte jedes unerwünschte und unerwartete Anzeichen (inklusive klinisch auffälliger Laborwerte), Symptom, Krankheit oder Verschlimmerung eines vorbestehenden Zustands sein, welche zeitlich mit der Anwendung eines medizinischen (Prüf-)präparats assoziiert waren. Die Kodierung der UE erfolgte unter Verwendung des MedDRA Version 9.1.

Studie	Operationalisierung

	• SUE: Anteil an Patienten mit mindestens einem SUE. SUE war definiert als jedes nachteilige Ereignis (unabhängig davon, ob es mit dem Prüfpräparat in Zusammenhang steht oder nicht), das in jeglicher Dosis
	  ○ Zum Tod führte
	  ○ Lebensbedrohlich war
	  ○ Zur Hospitalisierung oder Verlängerung der Hospitalisierung führte
	  ○ Zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung führte
	  ○ Eine kongenitale Anomalie / Geburtsdefekt war
	SUE wurden vom Zeitpunkt des Telefonats zum Einschluss in die Studie bis 30 Tage nach Behandlungsende erfasst. Die Kodierung der UE erfolgte unter Verwendung des MedDRA Version 9.1.
	• Therapieabbruch wegen UE: Anteil an Patienten, die die Therapie aufgrund von UE abbrachen
	Die Analysen zu Sicherheit und Verträglichkeit wurden auf Basis der Daten der Safety Population durchgeführt. Diese umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.
	Als Effektschätzer zum Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen LDX vs. Placebo wurden das RR, die OR und die RD mit den korrespondierenden 95 %-KI dargestellt.

NCT01259492	Im vorliegenden Dossier werden folgende Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit dargestellt und untersucht: • Anteil an Patienten mit mindestens einem UE • Anteil an Patienten mit mindestens einem SUE • Anteil an Patienten mit mindestens einem UE, das zu Therapieabbruch führte Die Analysen zu Sicherheit und Verträglichkeit wurden auf Basis der Daten der Safety Population durchgeführt. Diese umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Als Effektschätzer zum Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen LDX vs. Placebo wurden das RR, die OR und die RD mit den korrespondierenden 95 %-KI dargestellt.
Adjustierter indirekter Vergleich LDX vs. ATX	
SPD489-403	Im vorliegenden Dossier wird folgender Endpunkt zu Sicherheit und Verträglichkeit dargestellt und untersucht: • UE: Anteil an Patienten mit mindestens einem UE. UE war definiert als jedes nachteilige Ereignis, das bei einem Studienteilnehmer nach Gabe der Studienmedikation auftrat und nicht notwendigerweise eine kausale Beziehung mit der Behandlung hatte. Ein UE konnte jedes unerwünschte und unerwartete Anzeichen (inklusive klinisch auffälliger Laborwerte), Symptom, Krankheit oder Verschlimmerung eines vorbestehenden Zustands sein, welche zeitlich mit der Anwendung eines medizinischen (Prüf-)präparats assoziiert waren. Die Kodierung der UE erfolgte unter Verwendung des MedDRA Version 11.1. Die Analysen zu Sicherheit und Verträglichkeit wurden auf Basis der Daten der zugeschnittenen Safety Population durchgeführt. Diese umfasst alle randomisierten Patienten im Alter von 18 bis 30 Jahren, die in der doppelblinden Phase mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Als Effektschätzer zum Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen LDX vs. Placebo wurden das RR, die OR und die RD mit den korrespondierenden 95 %-KI dargestellt.

Studie	Operationalisierung
NCT00510276	Im vorliegenden Dossier werden folgende Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit dargestellt und untersucht: • Anteil an Patienten mit mindestens einem UE Die Analysen zu Sicherheit und Verträglichkeit wurden auf Basis der Daten der Safety Population durchgeführt. Diese umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Als Effektschätzer zum Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen LDX vs. Placebo wurden das RR, die OR und die RD mit den korrespondierenden 95 %-KI dargestellt.
ATX: Atomoxetin; KI: Konfidenzintervall; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; MedDRA: Medical Dicitionary for Regulatory Activities; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: (Adler 2014b; Durell 2013; Huss 2014; Shire 2007, 2011)	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in 0. 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 0.

Tabelle 4-106: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NRP104.303	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
NCT01259492	niedrig	ja	ja	unklar	ja	niedrig
SPD489-403	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
NCT00510276	niedrig	ja	ja	unklar	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie NRP104.303

Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten noch durch die behandelnden Personen zu erwarten. Die Auswertungen erfolgte für alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Insgesamt wird somit das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Studie NCT01259492

Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten noch durch die behandelnden Personen zu erwarten. Die Auswertungen erfolgte für alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Ob es sich um eine ergebnisunabhängige Berichterstattung handelt, konnte ohne Vorliegen des Studienprotokolls und des statistischen Analyseplans nicht geprüft werden. Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Insgesamt wird somit das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Studie SPD489-403

Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten noch durch die behandelnden Personen zu erwarten. Die Auswertungen erfolgte für alle randomisierten Patienten, die in der doppelblinden Phase mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Insgesamt wird somit das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Studie NCT00510276

Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten noch durch die behandelnden Personen zu erwarten. Die Auswertungen erfolgte für alle randomisierten Patienten, die in der doppelblinden Phase mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Ob es sich um eine ergebnisunabhängige Berichterstattung handelt, konnte ohne Vorliegen des Studienprotokolls und des statistischen Analyseplans nicht geprüft werden. Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Insgesamt wird somit das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

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

Analyse - LDX vs. Placebo

Im Folgenden werden die Ergebnisse für die Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit der der Studien NRP104.303 und SPD489-403 dargestellt.

Unerwünschtes Ereignis (UE)

Tabelle 4-107: Ergebnisse der Studien NRP104.303 und SPD489-403 (18 bis 30 Jahre) für den Endpunkt unerwünschtes Ereignis (UE) aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie Behandlungsarm	N	n (%)	LDX vs. Placebo			
			RR [95 %-KI] [a]	OR [95 %-KI] [b]	RD [95 %-KI] [c]	p-Wert [d]
NRP104.303 [f]						
LDX [e]	358	282 (78,8)	1,36 [1,091; 1,688]	2,68 [1,524; 4,713]	0,21 [0,077; 0,337]	0,0004
Placebo	62	36 (58,1)				
SPD489-403 [g]						
LDX [e]	35	27 (77,1)	1,42 [1,00; 2,02]	2,84 [1,01; 7,98]	0,23 [0,013; 0,444]	0,0440
Placebo	35	19 (54,3)				

a: Es wurde ein asymptotisches KI berechnet
b: Es wurde ein exaktes KI (Miettinen and Nurminen) berechnet
c: Es wurde ein KI nach Wald berechnet
d: Es wurde der Chi^2-Test zum Signifikanzniveau 0,05 verwendet
e: für alle Dosierungen (30, 50, 70 mg)
f: Alle Angaben beziehen sich auf die Population aller randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.
g: Alle Angaben beziehen sich auf die Population aller Patienten im Alter von 18 bis 30 Jahren, die in der doppelblinden Phase mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.
KI: Konfidenzintervall; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE; N: Anzahl der Patienten, die für die Analyse herangezogen wurden; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis
Quelle: (Shire 2019b)

In den Studien NRP104.303 und SPD489-403 traten UE statistisch signifikant häufiger im LDX-Arm auf als im Placebo-Arm (Studie NRP104.303: RR = 1,36 [1,091; 1,688]; Studie SPD489-403: RR = 1,42 [1,00; 2,02]) (Tabelle 4-107).

Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE)

Tabelle 4-108: Ergebnisse der Studie NRP104.303 für den Endpunkt schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie Behandlungsarm	N	n (%)	LDX vs. Placebo			
			RR [95 %-KI] [a]	OR [95 %-KI] [b]	RD [95 %-KI] [c]	p-Wert [d]
NRP104.303 [f]						
LDX [e]	358	2 (0,6)	NA	NA	0,01 [-0,002; 0,013]	NA
Placebo	62	0 (0,0)				

a: Es wurde ein asymptotisches KI berechnet
b: Es wurde ein exaktes KI (Miettinen and Nurminen) berechnet

c: Es wurde ein KI nach Wald berechnet

d: Es wurde der exakte Test nach Fisher zum Signifikanzniveau 0,05 verwendet

e: für alle Dosierungen (30, 50, 70 mg)

f: Alle Angaben beziehen sich auf die Population aller randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.

KI: Konfidenzintervall; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem SUE; N: Anzahl der Patienten, die für die Analyse herangezogen wurden; NA: nicht anwendbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis

Quelle: (Shire 2019b)

In der Studie NRP104.303 ergab sich bezüglich der SUE keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem LDX- und dem Placebo-Arm (Tabelle 4-108).

Therapieabbruch wegen UE

Tabelle 4-109: Ergebnisse der Studie NRP104.303 für den Endpunkt Therapieabbruch wegen UE, aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie Behandlungsarm	**N**	**n (%)**	**LDX vs. Placebo**			
			RR [95 %-KI] [a]	**OR [95 %-KI]** [b]	**RD [95 %-KI]** [c]	**p-Wert** [d]
NRP104.303 [f]						
LDX[a]	358	21 (5,9)	3,64 [0,498; 26,550]	3,80 [0,502; 28,785]	0,04 [0,003; 0,082]	0,2245
Placebo	62	1 (1,6)				

a: Es wurde ein asymptotisches KI berechnet

b: Es wurde ein exaktes KI (Miettinen and Nurminen) berechnet

c: Es wurde ein KI nach Wald berechnet

d: Es wurde der exakte Test nach Fisher zum Signifikanzniveau 0,05 verwendet

e: für alle Dosierungen (30, 50, 70 mg)

f: Alle Angaben beziehen sich auf die Population aller randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.

KI: Konfidenzintervall; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; n: Anzahl der Patienten mit Therapieabbruch wegen UE; N: Anzahl der Patienten, die für die Analyse herangezogen wurden; NA: nicht anwendbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis

Quelle: (Shire 2019b)

In der Studie NRP104.303 ergab sich bezüglich Therapieabbruch wegen UE, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (RR = 3,64 [0,498; 26,550]) (Tabelle 4-109).

Analyse - MPH vs. Placebo

Im Folgenden werden die Ergebnisse für die Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit der der Studie NCT01259492 dargestellt.

Unerwünschtes Ereignis (UE)

Tabelle 4-110: Ergebnisse der Studie NCT01259492 für den Endpunkt unerwünschtes Ereignis (UE) aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie Behandlungsarm	N	n (%)	MPH vs. Placebo		
			RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]
NCT01259492 [b]					
MPH [a]	542	401 (74,0)	1,23 [1,08; 1,40]	1,90 [1,33; 2,70]	0,14 [0,059; 0,220]
Placebo	180	108 (60,0)			

a: für alle Dosierungen (40, 60, 80 mg)

b: Alle Angaben beziehen sich auf die Population aller randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.

KI: Konfidenzintervall; MPH: Methylphenidat; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE; N: Anzahl der Patienten, die für die Analyse herangezogen wurden; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis

Quelle: (Huss 2014)

In der Studie NCT01259492 traten UE statistisch signifikant häufiger im MPH-Arm auf als im Placebo-Arm (RR = 1,23 [1,08; 1,40]) (Tabelle 4-110).

Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE)

Tabelle 4-111: Ergebnisse der Studie NCT01259492 für den Endpunkt schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie Behandlungsarm	N	n (%)	MPH vs. Placebo		
			RR [95 %-KI] [a]	OR [95 %-KI] [b]	RD [95 %-KI] [c]
NCT01259492 [b]					
MPH [a]	542	4 (0,7)	0,33 [0,08; 1,31]	0,33 [0,08; 1,32]	-0,02 [-0,038; 0,008]
Placebo	180	4 (2,2)			

a: für alle Dosierungen (40, 60, 80 mg)

b: Alle Angaben beziehen sich auf die Population aller randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.

KI: Konfidenzintervall; MPH: Methylphenidat; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem SUE; N: Anzahl der Patienten, die für die Analyse herangezogen wurden; NA: nicht anwendbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis

Quelle: (Huss 2014)

In der Studie NCT01259492 ergab sich bezüglich der SUE keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem MPH- und dem Placebo-Arm (RR = 0,33 [0,08; 1,31]) (Tabelle 4-111).

Therapieabbruch wegen UE

Tabelle 4-112: Ergebnisse der Studie NCT01259492 für den Endpunkt Therapieabbruch wegen UE aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie Behandlungsarm	N	n (%)	MPH vs. Placebo		
			RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]
NCT01259492 [b]					
LDX[a]	542	61 (11,3)	5,06 [1,87; 13,73]	5,58 [2,00; 15,57]	0,09 [0,056; 0,125]
Placebo	180	4 (2,2)			

a: für alle Dosierungen (40, 60, 80 mg)

b: Alle Angaben beziehen sich auf die Population aller randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.

KI: Konfidenzintervall; MPH: Methylphenidat; n: Anzahl der Patienten mit Therapieabbruch wegen UE; N: Anzahl der Patienten, die für die Analyse herangezogen wurden; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis

Quelle: (Huss 2014)

In der Studie NCT01259492 traten Therapieabbrüche wegen UE statistisch signifikant häufiger im MPH-Arm auf als im Placebo-Arm (RR = 5,06 [1,87; 13,73]) (Tabelle 4-112).

Analyse - ATX vs. Placebo

Im Folgenden werden die Ergebnisse für die Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit der der Studie NCT00510276 dargestellt.

Unerwünschtes Ereignis (UE)

Tabelle 4-113: Ergebnisse der Studie NCT00510276 für den Endpunkt unerwünschtes Ereignis (UE) aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie Behandlungsarm	N	n (%)	ATX vs. Placebo		
			RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]
NCT00510276 [a]					
ATX	188	145 (77,1)	1,25 [1,09; 1,42]	2,07 [1,33; 3,24]	0,15 [0,061; 0,243]
Placebo	197	122 (61,9)			

a: Alle Angaben beziehen sich auf die Population aller randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.

ATX: Atomoxetin; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE; N: Anzahl der Patienten, die für die Analyse herangezogen wurden; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis

Quelle: (Adler 2014b; Durell 2013)

In der Studie NCT00510276 traten UE statistisch signifikant häufiger im ATX-Arm auf als im Placebo-Arm (RR = 1,25 [1,09; 1,42]) (Tabelle 4-113).

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.

Adjustierter indirekter Vergleich LDX vs. MPH

Im Folgenden werden die Ergebnisse zum adjustierten indirekten Vergleich LDX vs. MPH für die Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit der Studien NRP104.303 und NCT01259492 dargestellt. Diese Ergebnisse werden im vorliegenden Dossier zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Tabelle 4-114: Ergebnisse der Studien NRP104.303 und NCT01259492 für die Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit – LDX vs. MPH

LDX vs. Placebo **RR [95 %-KI]**	**MPH vs. Placebo** **RR [95 %-KI]**	**LDX vs. MPH** **RR [95 %-KI]**
UE		
1,36 [1,09; 1,69]	1,23 [1,08; 1,40]	1,10 [0,85; 1,42]
SUE *		
0,69 [0,03; 15,18]	0,33 [0,08; 1,31]	2,09 [0,07; 61,26]
Therapieabbruch wegen UE		
3,64 [0,50; 26,55]	5,06 [1,87; 13,73]	0,72 [0,08; 6,64]
* Für den adjustierten indirekten Vergleich wurde ein Korrekturfaktor von 1 im Placebo-Arm angewendet KI: Konfidenzintervall; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; MPH: Methylphenidat; N: Anzahl der Patienten, die für die Analyse herangezogen wurden; RR: Relatives Risiko; SUE: schwerwiegende UE; UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: (Shire 2019a)		

Im adjustierten indirekten Vergleich von LDX gegenüber MPH mit dem Brückenkomparator Placebo nach Bucher et al. zeigten sich für die Endpunkte UE (RR = 1,10 [0,85; 1,42]), SUE (RR = 2,09 [0,07; 61,26]) und Therapieabbruch wegen UE (RR = 0,72 [0,08; 6,64]) keine statistisch signifikanten Unterschiede (Tabelle 4-114).

Die Ergebnisse der Studien NRP104.303 und NCT01259492 können uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, da überwiegend Patienten kaukasischer Abstammung (über 77 %) eingeschlossen wurden und die medizinischen Versorgungsstandards in den Vereinigten Staaten und in den europäischen Ländern (Belgien, Dänemark, Deutschland, Norwegen, Schweden), in denen die Patienten überwiegend behandelt wurden, mit denen in Deutschland vergleichbar sind. Zudem entsprachen die Dosierung und die Behandlung in den betrachteten Behandlungsarmen jeweils den Vorgaben der für Deutschland relevanten Fachinformationen (Medice Pharma 2018; Novartis Pharma 2018; Shire 2019c).

Adjustierter indirekter Vergleich LDX vs. ATX

Im Folgenden werden die Ergebnisse zum adjustierten indirekten Vergleich für die Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit der Studien SPD489-403 und NCT00510276 dargestellt. Diese Ergebnisse werden im vorliegenden Dossier zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Tabelle 4-115: Ergebnisse der Studien SPD489-403 und NCT00510276 für die Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit – LDX vs. ATX

LDX vs. Placebo **RR [95 %-KI]**	**ATX vs. Placebo** **RR [95 %-KI]**	**LDX vs. ATX** **RR [95 %-KI]**
UE		
1,42 [1,00; 2,02]	1,25 [1,09; 1,42]	1,14 [0,78; 1,67]
ATX: Atomoxetin; KI: Konfidenzintervall; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; N: Anzahl der Patienten, die für die Analyse herangezogen wurden; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: (Shire 2019a)		

Im adjustierten indirekten Vergleich von LDX gegenüber ATX mit dem Brückenkomparator Placebo nach Bucher et al. zeigten sich für den Endpunkt UE keine statistische signifikanten Unterschiede (RR = 1,14 [0,78; 1,67]) (Tabelle 4-115).

Die Ergebnisse der Studien SPD489-403 und NCT00510276 können uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, da überwiegend Patienten der Ethnie „Weiß“ (über 73 %) eingeschlossen wurden und die medizinischen Versorgungsstandards in den Vereinigten Staaten, in denen die Patienten überwiegend behandelt wurden, mit denen in Deutschland vergleichbar sind. Zudem entsprachen die Dosierung und die Behandlung in den betrachteten Behandlungsarmen jeweils den Vorgaben der für Deutschland relevanten Fachinformationen (Lilly Deutschland 2015; Shire 2019c).

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.***

Aufgrund fehlender Studienunterlagen zu den Studien NCT01259492 und NCT00510276 gab es nicht ausreichend Evidenz für die Durchführung von Subgruppenanalysen.

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 4-116: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten	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 4-117: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in 0. 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 0.

Tabelle 4-118: 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*

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-119: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
NRP104.304	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen	LDX

Stand der Information von Tabelle 4-119: 06.03.2019

Tabelle 4-120: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

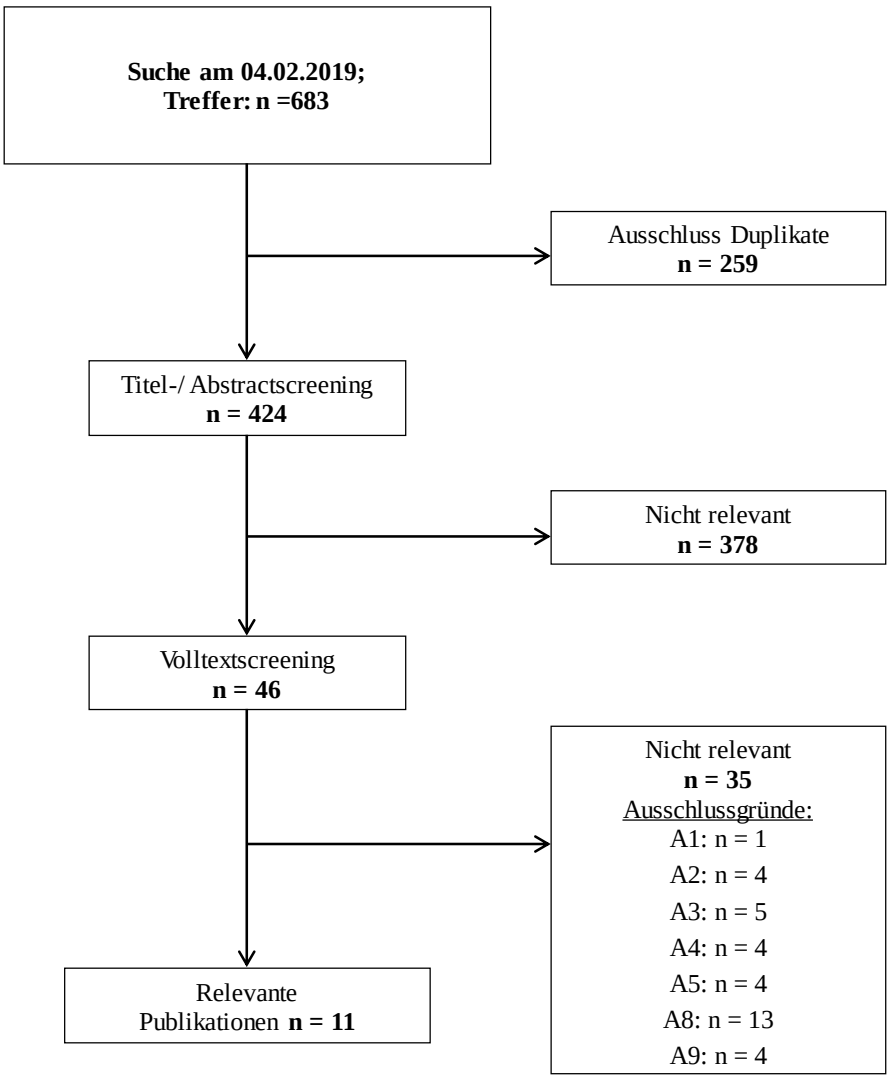


Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Tabelle 4-121: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen

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)
NRP104.304	clinicaltrials.gov NCT00337285 (ClinicalTrials.gov 2012) WHO ICTRP NCT00337285 (ICTRP 2017a)	ja	ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform Search Portal; WHO: World Health Organization				

Stand der Information: 11.02.2019 bis 12.02.2019

4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-122: Studienpool – weitere Untersuchungen

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])
NRP104 .304	ja	ja	nein	ja (Shire 2008)	ja clinicaltrials.gov NCT00337285 (ClinicalTrials.gov 2012) WHO ICTRP NCT00337285 (ICTRP 2017a)	Ja (Mattingly 2013; Weisler 2009)
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.						

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.
ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform Search Portal; WHO: World Health Organization

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.

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Tabelle 4-123: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Studiendesign	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durch-führung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
NRP104.304	Einarmig, offen, multizentrisch	Erwachsene mit ADHS Diagnose nach DSM-IV-TR, mit ADHD-RS Score ≥ 28	Aus Studie NRP104.303 eingeschlossen (n = 349)	• Screening / Baseline Phase • Dosis-Titrationsphase (4 Wochen) • Langzeit-Erhaltungsphase (bis zu 11 Monate)	USA (N = 45) 07/2006 – 06/2008	**Primäre Endpunkte** Sicherheit und Verträglichkeit **Sekundäre Endpunkte** • Änderung des ADHD-RS Gesamtscores von Baseline zum Behandlungsende • CGI-I • PSQI

ADHD-RS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen Rating Scale; ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen Scale; CGI-I: Clinical Global Impression – Improvement; CGI-S: Clinical Global Impression – Severity; DSM-IV-TR: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition – Text Revision; n: Anzahl der Patienten; PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index

Quelle: (Shire 2008)

Tabelle 4-124: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	LDX	Placebo	Titrationsphase
NRP104.304	Individuelle Dosis: 30 – 70 mg pro Tag Gabe: 1 Kapsel morgens: 30 mg / 50 mg / 70 mg LDX	–	Um die Verblindung aus Studie NRP104.303 zu wahren, begannen alle Teilnehmer der Studie die Behandlung mit LDX 30 mg pro Tag für die erste Woche. Zu den darauf-folgenden vier Visiten (Visiten 2, 3, 4, 5) konnte die patientenindividuelle Dosis von LDX wöchentlich um 20 mg erhöht oder gesenkt werden, um eine optimale Wirksam-keit und Verträglichkeit zu erreichen.
LDX: Lisdexamfetamindimesilat Quelle: (Shire 2008)			

Tabelle 4-125: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Patientencharakteristikum	LDX		
	Alle Patienten (N = 349)	**LDX in Studie NRP104.303 (N = 297)**	**Placebo in Studie NRP104.303 (N = 52)**
Studie NRP104.304 [a]			
Geschlecht (n (%))			
Männlich	190 (54,4)	165 (55,6)	25 (48,1)
Weiblich	159 (45,6)	132 (44,4)	27 (51,9)
Ethnizität (n (%))			
Kaukasisch	288 (82,5)	248 (83,5)	40 (76,9)
Afroamerikanisch	13 (3,7)	9 (3,0)	4 (7,7)
Hispanisch	36 (10,3)	30 (10,1)	6 (11,5)
Asiatisch	3 (0,9)	3 (1,0)	0
Indianisch	1 (0,3)	1 (0,3)	0
Andere	8 (2,3)	6 (2,0)	2 (3,8)
Alter in Jahren (MW (SD))	35,8 (10,1)	35,7 (10,1)	36,6 (10,5)
Altersgruppe in Jahren (n (%))			
18 – 29	111 (31,8)	95 (32,0)	16 (30,8)
30 – 39	101 (28,9)	87 (29,3)	14 (26,9)
40 – 49	100 (28,7)	84 (28,3)	16 (30,8)
50+	37 (10,6)	31 (10,4)	6 (11,5)
Körpergröße in cm (MW (SD))	171,7 (9,1)	171,7 (9,1)	171,5 (8,4)
Körpergewicht in kg (MW (SD))	79,3 (17,3)	78,4 (16,9)	82,7 (19,4)
Zeitlicher Abstand zwischen Studie NRP104.303 und NRP104.304, n (%)			
≤ 7 Tage	337 (96,6)	285 (96,0)	52 (100)
> 7 Tage	12 (3,4)	12 (4,0)	0

Patientencharakteristikum	LDX		
	Alle Patienten (N = 349)	**LDX in Studie NRP104.303 (N = 297)**	**Placebo in Studie NRP104.303 (N = 52)**
a: Alle Angaben beziehen sich auf die Safety Population, die alle Personen enthält, die in die Studie eingeschlossen wurden und das Prüfpräparat erhalten hatten. LDX: Lisdexamfetamindimesilat; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patienten; N: Anzahl der Patienten; SD: Standardabweichung (standard deviation) Quelle: (Shire 2008)			

Studie NRP104-304

Studiendesign

Bei Studie NRP104.304 handelt es sich um eine multizentrische, offene, einarmige Phase-III-Studie, in der die Langzeitsicherheit und -verträglichkeit von drei LDX Dosen (30 mg, 50 mg oder 70 mg täglich) bei Erwachsenen mit ADHS untersucht wurde. Die Studie startete im Juli 2006 und endete im November 2007. Die Studie bestand aus drei Phasen: einer Screening- / Baselinephase, einer vierwöchigen Dosis-Titrationsphase und einer Langzeit-Erhaltungsphase von bis zu 11 Monaten.

Es wurden 349 Patienten aus Studie NRP104.303 in die Studie eingeschlossen.

Um die Verblindung aus Studie NRP104.303 zu wahren, begannen alle Teilnehmer der Studie die Behandlung mit LDX 30 mg pro Tag für die erste Woche. Zu den darauffolgenden vier Visiten (Visiten 2, 3, 4, 5) konnte die patientenindividuelle Dosis von LDX wöchentlich um 20 mg erhöht oder gesenkt werden, um eine optimale Wirksamkeit und Verträglichkeit zu erreichen. Die tägliche Maximaldosis von LDX lag bei 70 mg und die Minimaldosis bei 30 mg. Am Ende der vierwöchigen Dosistitration (Visite 5) traten die Probanden in die Langzeit-Erhaltungsphase von bis zu 11 Monaten ein. Während dieser Phase konnte die Dosis bei jeder der monatlichen Visiten um 20 mg erhöht oder verringert werden, wenn dies vom Prüfarzt als angemessen erachtet wurde, um die optimale Behandlung in Bezug auf Wirksamkeit und Verträglichkeit aufrechtzuerhalten. Patienten, die nicht in der Lage waren, die minimale tägliche Dosis von LDX 30 mg aufgrund von Intoleranz beizubehalten, wurden aus der Studie ausgeschlossen.

Als Primärziel wurden Sicherheitsendpunkte untersucht. Des Weiteren wurden Wirksamkeitsendpunkte wie zum Beispiel Änderung des Gesamtscores des ADHD-RS für Erwachsene und Verbesserung der Symptome relativ zu Baseline mittels CGI-I untersucht (Shire 2008).

Studienpopulation

Insgesamt wurden 349 Probanden in die Studie aufgenommen. Die Mehrheit der Probandenpopulation war kaukasischer Abstammung (82,5 %). Etwas mehr als die Hälfte waren Männer (54,4 %). Der Großteil der Patienten war zu Studienbeginn jünger als 50 Jahre und die Patienten waren gleichmäßig auf die Altersgruppen 18 bis 29 (31,8 %), 30 bis 39 (28,9 %) und 40 bis 49 (28,7 %) verteilt. Das mittlere Alter betrug 35,8 Jahre. Die mittlere

Körpergröße betrug 171,7 cm und das mittlere Gewicht 79,3 kg. Der Großteil der Patienten (96,6 %) wurde innerhalb von sieben Tage nach Ende von Studie NRP104.303 in Studie NRP104.304 eingeschlossen (Shire 2008).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse können uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, da in der Studie NRP104.304 überwiegend Patienten mit kaukasischer Abstammung (82,5 %) eingeschlossen wurden.

4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials ist vor allem für die Einschätzung von RCT von Bedeutung. Ergebnisse aus nicht randomisierten Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt (IQWiG 2017). Eine explizite Beurteilung des Verzerrungspotenzials wird für nicht randomisierte Studien daher nicht durchgeführt.

Da es sich bei der dargestellten Studie NRP104.304 um eine offene und einarmige Studie handelt, ist das Verzerrungspotenzial daher zusammenfassend und formal als hoch einzuschätzen.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 Veränderung zur Baseline im ADHD-RS Gesamtscore – 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 4-126: Operationalisierung des Endpunkts Veränderung zur Baseline im ADHD-RS Gesamtscore

Studie	Operationalisierung
NRP104.304	Die ADHD-RS für Erwachsene ist ein 18 Items umfassendes Instrument zur Bewertung des Ausmaßes und der Schwere der ADHS Symptomatik. **Analyse** Analysiert wurde die Veränderung zur Baseline im ADHD-RS Gesamtscore im Zeitverlauf (Woche 1 bis Monat 12). Die Analysen der Daten des Endpunkts Veränderung zu Baseline im ADHD-RS Gesamtscore wurden auf Basis der Daten aller eingeschlossenen Patienten, für die der Wert zu Baseline und mindestens ein Wert nach Randomisierung für den primären Wirksamkeitsendpunkt (ADHD-RS Gesamtscore) erhoben wurde, durchgeführt. Da es sich um eine einarmige Studie handelt, wurden keine Effektschätzer dargestellt. Die Analyse der Veränderung zu Baseline im ADHD-RS Gesamtscore erfolgte deskriptiv.
ADHD-RS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen Rating Scale Quelle: (Shire 2008)	

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.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Bei der Studie NRP104.304 handelt es sich um eine nicht-kontrollierte Studie. Aufgrund des Fehlens von Kontrollarmen ist bei Studien mit diesem Design von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Veränderung zu Baseline im ADHD-RS Gesamtscore ist daher als „hoch“ anzunehmen. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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.

Analyse

Im Folgenden werden die Rücklaufquoten und die Ergebnisse des Fragebogens ADHD-RS (Morbidität) dargestellt.

Tabelle 4-127: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung zur Baseline im ADHD-RS Gesamtscore – Weitere Untersuchungen

Endpunkt zu Sicherheit und Verträglichkeit **Behandlungsarm in Studie NRP104.303**	**N**	**MW (SD)**	**Veränderung zu Baseline** **MW (SD)**	**p-Wert [c]**
NRP104.304 [b]				
Baseline				
Alle Patienten	345	40,6 (6,6)	-	-
LDX [a]	296	40,9 (6,6)	-	-
Placebo	49	38,7 (6,5)	-	-
Zeitpunkt der letzten gültigen Messung, die post-Baseline durchgeführt wurde				
Alle Patienten	345	15,8 (10,7)	-24,8 (11,7)	< 0,0001
LDX [a]	296	15,5 (10,4)	-25,4 (11,4)	< 0,0001
Placebo	49	17,3 (12,4)	-21,4 (12,9)	< 0,0001
Woche 1				
Alle Patienten	344	26,1 (11,7)	-14,5 (10,8)	< 0,0001
LDX [a]	295	26,0 (11,8)	-14,9 (11,1)	< 0,0001
Placebo	49	26,3 (11,3)	-12,3 (8,1)	< 0,0001
Woche 2				
Alle Patienten	342	20,6 (11,1)	-20,1 (10,8)	< 0,0001

Endpunkt zu Sicherheit und Verträglichkeit **Behandlungsarm in Studie NRP104.303**	**N**	**MW (SD)**	**Veränderung zu Baseline** **MW (SD)**	**p-Wert [c]**
LDX [a]	293	20,4 (11,0)	-20,5 (11,1)	< 0,0001
Placebo	49	21,4 (11,5)	-17,3 (9,0)	< 0,0001
Woche 3				
Alle Patienten	332	17,0 (9,9)	-23,7 (10,3)	< 0,0001
LDX [a]	285	16,9 (10,0)	-24,2 (10,5)	< 0,0001
Placebo	47	17,8 (9,6)	-20,7 (8,8)	< 0,0001
Woche 4				
Alle Patienten	329	15,2 (8,8)	-25,6 (9,6)	< 0,0001
LDX [a]	281	15,1 (8,9)	-26,0 (9,8)	< 0,0001
Placebo	48	15,5 (8,1)	-23,1 (7,8)	< 0,0001
Monat 2				
Alle Patienten	315	15,3 (9,0)	-25,3 (10,2)	< 0,0001
LDX [a]	269	15,2 (9,0)	-25,8 (10,4)	< 0,0001
Placebo	46	15,7 (9,0)	-22,7 (8,9)	< 0,0001
Monat 3				
Alle Patienten	303	14,5 (8,8)	-26,0 (9,9)	< 0,0001
LDX [a]	257	14,3 (8,8)	-26,6 (10,1)	< 0,0001
Placebo	46	15,6 (8,7)	-22,7 (8,6)	< 0,0001
Monat 4				
Alle Patienten	286	14,6 (8,9)	-25,9 (10,2)	< 0,0001
LDX [a]	241	14,3 (8,6)	-26,6 (9,9)	< 0,0001
Placebo	45	16,6 (10,4)	-22,0 (10,8)	< 0,0001
Monat 5				
Alle Patienten	267	13,6 (8,3)	-27,0 (9,4)	< 0,0001
LDX [a]	223	13,3 (7,8)	-27,7 (9,0)	< 0,0001
Placebo	44	15,3 (10,6)	-23,3 (10,5)	< 0,0001
Monat 6				
Alle Patienten	258	13,6 (8,7)	-27,0 (9,8)	< 0,0001
LDX [a]	218	13,3 (8,3)	-27,7 (9,5)	< 0,0001
Placebo	40	15,2 (10,4)	-23,4 (10,8)	< 0,0001
Monat 7				
Alle Patienten	244	14,0 (9,0)	-26,5 (10,0)	< 0,0001
LDX [a]	204	13,6 (8,6)	-27,2 (9,5)	< 0,0001
Placebo	40	15,9 (11,0)	-22,8 (11,9)	< 0,0001

Endpunkt zu Sicherheit und Verträglichkeit **Behandlungsarm in Studie NRP104.303**	**N**	**MW (SD)**	**Veränderung zu Baseline** **MW (SD)**	**p-Wert [c]**
Monat 8				
Alle Patienten	227	13,2 (8,4)	-26,9 (9,8)	< 0,0001
LDX [a]	189	12,7 (7,9)	-27,7 (9,4)	< 0,0001
Placebo	38	15,6 (10,1)	-22,9 (11,0)	< 0,0001
Monat 9				
Alle Patienten	217	13,2 (8,4)	-26,9 (9,4)	< 0,0001
LDX [a]	180	12,9 (8,3)	-27,5 (9,2)	< 0,0001
Placebo	37	14,6 (8,8)	-23,8 (10,1)	< 0,0001
Monat 10				
Alle Patienten	208	13,6 (8,9)	-26,5 (9,8)	< 0,0001
LDX [a]	172	13,4 (8,6)	-27,0 (9,6)	< 0,0001
Placebo	36	14,7 (10,1)	-23,6 (10,9)	< 0,0001
Monat 11				
Alle Patienten	196	13,0 (8,9)	-27,1 (10,2)	< 0,0001
LDX [a]	162	12,5 (8,3)	-28,0 (9,6)	< 0,0001
Placebo	34	15,6 (11,1)	-22,8 (11,9)	< 0,0001
Monat 12				
Alle Patienten	192	13,0 (9,1)	-27,2 (10,4)	< 0,0001
LDX [a]	159	12,4 (8,5)	-28,0 (9,9)	< 0,0001
Placebo	33	15,5 (11,3)	-23,0 (11,8)	< 0,0001

a: für alle Dosierungen (30, 50, 70 mg)

b: Alle Angaben beziehen sich auf die Population aller randomisierten Patienten, für die der Wert zu Baseline und mindestens ein Wert nach Randomisierung für den primären Wirksamkeitsendpunkt erhoben wurde

c: Es wurde ein gepaarter t-Test verwendet zum Signifikanzniveau 0,05 verwendet

LDX: Lisdexamfetamindimesilat; N: Anzahl der Patienten, die für die Analyse herangezogen wurden

Quelle: (Shire 2008)

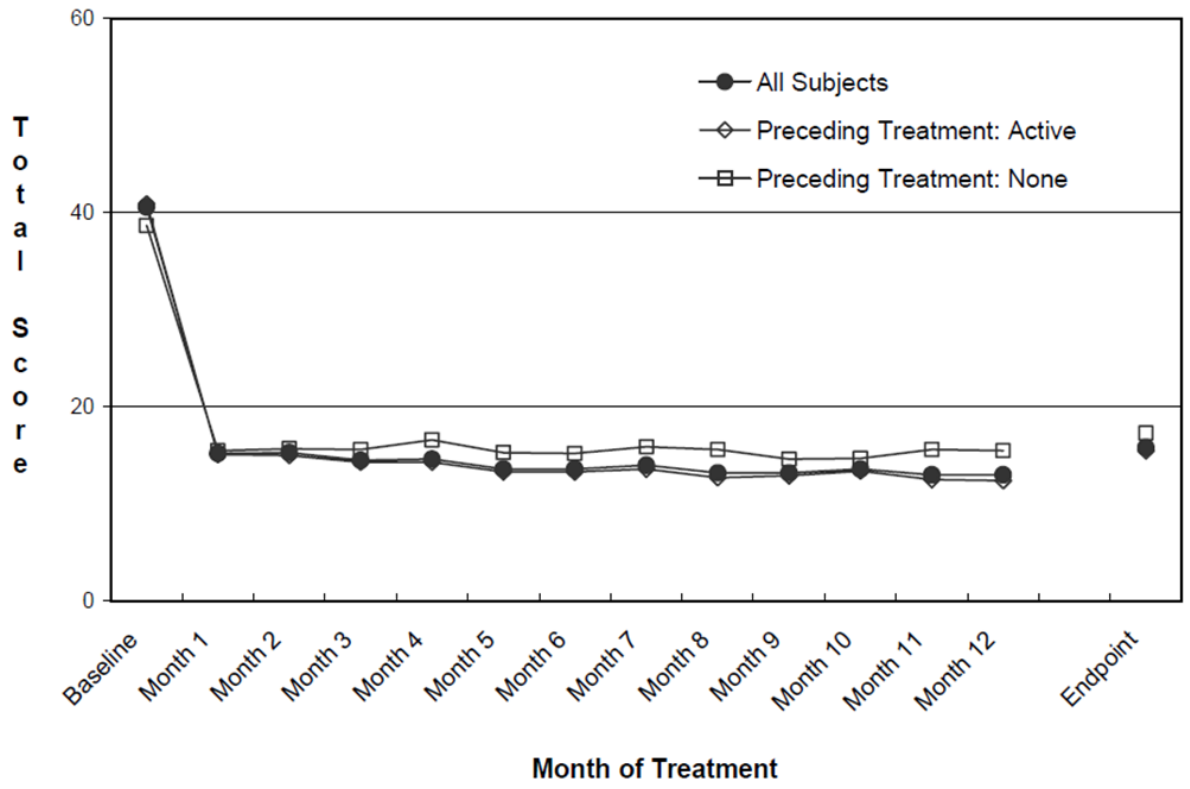


Abbildung 4: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung zur Baseline im ADHD-RS Gesamtscore – Weitere Untersuchungen
Quelle: (Shire 2008)

Für alle Patienten, für die der Wert zu Baseline und mindestens ein Wert nach Randomisierung erhoben wurde, konnte in der Studie NRP104.304 der AHDH-RS Gesamtscore von Baseline bis zum Zeitpunkt der letzten gültigen Messung, die post-Baseline durchgeführt wurde, statistisch signifikant um einen Mittelwert (SD) von -24,8 (11,7) gesenkt werden ($p < 0,0001$). Dies entspricht einer Verbesserung von mehr als 60 %. Signifikante Veränderungen gegenüber Baseline wurden zudem bei jeder Visite nach Baseline (Woche 1 bis Monat 12) beobachtet und bis zu dem Zeitpunkt der letzten gültigen Messung, die post-Baseline durchgeführt wurde, beibehalten. Das Ausmaß der Veränderungen gegenüber Baseline war ähnlich für Patienten mit und ohne LDX Vorbehandlung in der Studie NRP104.303 (Tabelle 4-127).

Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden. zeigt die mittlere Veränderung des AHDH-RS Gesamtscores von Baseline bis zu jeder Visite (Monat 1 bis Monat 12) differenziert nach der Gruppenzuteilung in Studie NRP104.303 (Preceding Treatment: Acitive (LDX) vs. Preceding Treatment: None (Placebo)). Für alle Patienten wurde der Rückgang des ADHD-RS-Gesamtscores im Monat 1 während der Dosis-Aufrechterhaltungsphase (Monat 2 bis Monat 12) und zum Zeitpunkt der letzten gültigen Messung, die post-Baseline durchgeführt wurde, beibehalten. Diese Ergebnisse zeigen, dass die Wirksamkeit von LDX über einen Behandlungszeitraum von 12 Monaten erhalten blieb.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da sich aufgrund der Heterogenität des Studiendesigns oben genannte Studien nicht meta-analytisch zusammenfassen lassen.

Die Ergebnisse können uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, da in der Studie NRP104.304 überwiegend Patienten mit kaukasischer Abstammung (82,5 %) eingeschlossen wurden.

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.

4.3.2.3.3.2 Responder Rate CGI-I (Erreichen eines CGI-I Scores der Kategorien 1 oder 2) – 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 4-128: Operationalisierung des Endpunkts Responder Rate CGI-I (Erreichen eines Scores der Kategorien 1 oder 2)

Studie	Operationalisierung
NRP104.304	Die CGI-I Skala ist ein Fragebogen zur Bestimmung der Verbesserung des Schweregrads der Erkrankung und des Gesamtzustands des Patienten im zeitlichen Verlauf durch einen Arzt auf einer 7-Punkte Skala von 1 (sehr starke Verbesserung) bis 7 (sehr starke Verschlechterung). **Analyse** Analysiert wurde der Anteil an Patienten mit einem CGI-I Score der Kategorien 1 oder 2 im Zeitverlauf (Woche 1 bis Monat 12). Die Analysen der Daten des Endpunkts Responder Rate CGI-I (Erreichen eines Scores der Kategorien 1 oder 2) wurden auf Basis der Daten aller eingeschlossenen Patienten, für die der Wert zu Baseline und mindestens ein Wert nach Randomisierung für den primären Wirksamkeitsendpunkt (ADHD-RS Gesamtscore) erhoben wurde, durchgeführt. Da es sich um eine einarmige Studie handelt, wurden keine Effektschätzer dargestellt. Die Analyse des Anteils an Patienten mit einem CGI-I Score der Kategorien 1 oder 2 erfolgte deskriptiv.
ADHD-RS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen Rating Scale; CGI-I: Clinical Global Impression – Improvement Quelle: (Shire 2008)	

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.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Bei der Studie NRP104.304 handelt es sich um eine nicht kontrollierte Studie. Aufgrund des Fehlens von Kontrollarmen ist bei Studien mit diesem Design von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Responder Rate CGI-I (Erreichen eines CGI-I Scores der Kategorien 1 oder 2) ist daher als „hoch“ anzunehmen. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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.

Analyse

Im Folgenden werden die Ergebnisse des Fragebogens CGI-I (Morbidität) dargestellt.

Tabelle 4-129: Ergebnisse für den Endpunkt Responder Rate CGI-I (Erreichen eines Scores der Kategorien 1 oder 2) – Weitere Untersuchungen

Endpunkt zu Sicherheit und Verträglichkeit Behandlungsarm in Studie NRP104.303	**N**	**Anzahl Patienten mit Ereignis (%)**
NRP104.304 [b]		
Zeitpunkt der letzten gültigen Messung, die post-Baseline durchgeführt wurde		
Alle Patienten	345	290 (84,1)
LDX [a]	296	251 (84,8)
Placebo	49	39 (79,6)
Woche 1		
Alle Patienten	344	151 (43,9)
LDX [a]	295	130 (44,1)
Placebo	49	21 (42,9)
Woche 2		
Alle Patienten	341	233 (68,3)
LDX [a]	292	201 (68,8)
Placebo	49	32 (65,3)
Woche 3		
Alle Patienten	331	276 (83,4)
LDX [a]	284	237 (83,5)
Placebo	47	39 (83,0)

Endpunkt zu Sicherheit und Verträglichkeit Behandlungsarm in Studie NRP104.303	**N**	**Anzahl Patienten mit Ereignis (%)**
Woche 4		
Alle Patienten	329	293 (89,1)
LDX [a]	281	248 (88,3)
Placebo	48	45 (93,8)
Monat 2		
Alle Patienten	314	276 (87,9)
LDX [a]	268	237 (88,4)
Placebo	46	39 (84,8)
Monat 3		
Alle Patienten	302	271 (89,7)
LDX [a]	256	231 (90,2)
Placebo	46	40 (87,0)
Monat 4		
Alle Patienten	282	254 (90,1)
LDX [a]	237	215 (90,7)
Placebo	45	39 (86,7)
Monat 5		
Alle Patienten	268	250 (93,3)
LDX [a]	224	211 (94,2)
Placebo	44	39 (88,6)
Monat 6		
Alle Patienten	253	237 (93,7)
LDX [a]	214	202 (94,4)
Placebo	39	35 (89,7)
Monat 7		
Alle Patienten	242	220 (90,9)
LDX [a]	203	187 (92,1)
Placebo	39	33 (84,6)
Monat 8		
Alle Patienten	227	213 (93,8)
LDX [a]	189	180 (95,2)
Placebo	38	33 (86,8)
Monat 9		
Alle Patienten	215	202 (94,0)
LDX [a]	179	170 (95,0)

Endpunkt zu Sicherheit und Verträglichkeit Behandlungsarm in Studie NRP104.303	**N**	**Anzahl Patienten mit Ereignis (%)**
Placebo	36	32 (88,9)
Monat 10		
Alle Patienten	206	193 (93,7)
LDX [a]	170	160 (94,1)
Placebo	36	33 (91,7)
Monat 11		
Alle Patienten	196	185 (94,4)
LDX [a]	162	155 (95,7)
Placebo	34	30 (88,2)
Monat 12		
Alle Patienten	188	174 (92,6)
LDX [a]	155	146 (94,2)
Placebo	33	28 (84,8)

a: für alle Dosierungen (30, 50, 70 mg)
b: Alle Angaben beziehen sich auf die Population aller randomisierten Patienten, für die der Wert zu Baseline und mindestens ein Wert nach Randomisierung für den primären Wirksamkeitsendpunkt erhoben wurde
LDX: Lisdexamfetamindimesilat; N: Anzahl der Patienten, die für die Analyse herangezogen wurden
Quelle: (Shire 2008)

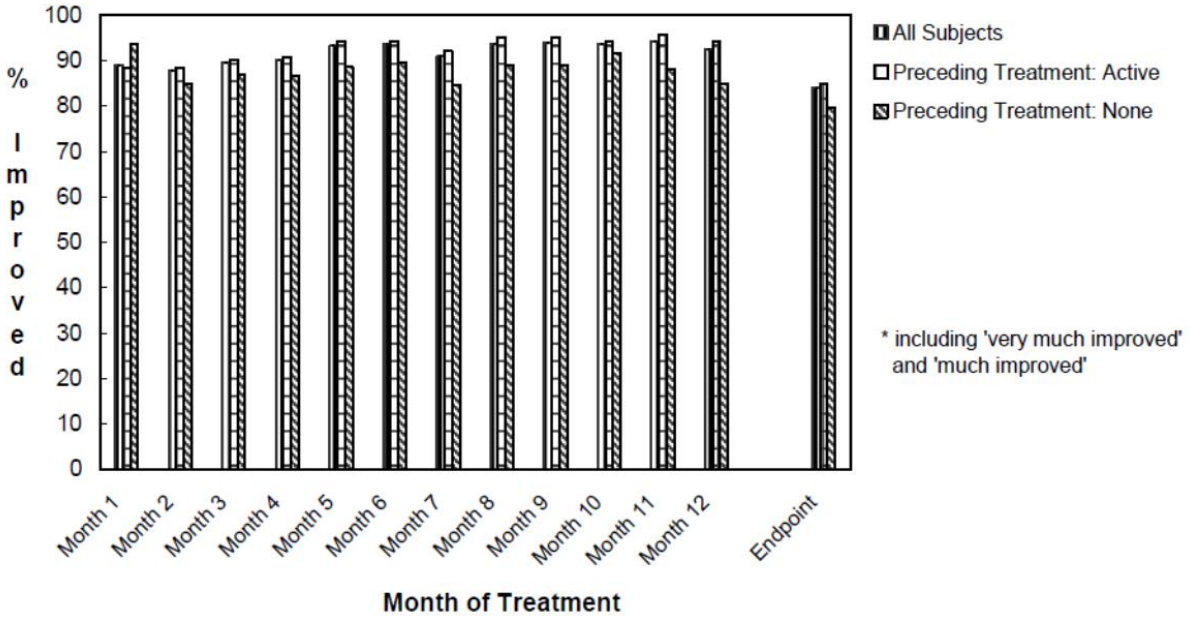


Abbildung 5: Ergebnisse für den Endpunkt Responder Rate CGI-I (Erreichen eines Scores der Kategorien 1 oder 2) – Weitere Untersuchungen
Quelle: (Shire 2008)

Die Ergebnisse des Fragebogens CGI-I wurden in die Kategorien „Verbessert“ und „Nicht verbessert“ dichotomisiert. Die Verbesserung umfasste die Kategorien "sehr stark verbessert" (CGI-I-Wert 1) und "stark verbessert" (CGI-I-Wert 2). In der Studie NRP104.304 lag der Anteil der Patienten mit einem CGI-I Score der Kategorien 1 oder 2 unter allen Patienten, für die der Wert zu Baseline und mindestens ein Wert nach Randomisierung erhoben wurde, bei insgesamt 84,1 % zum Zeitpunkt der letzten gültigen Messung, die post-Baseline durchgeführt wurde. Dabei betrug der Anteil 79,6 % unter den Patienten, die in der Studie NRP104.303 Placebo erhalten hatten (Preceding Treatment: None), und 84,8 % unter den Patienten, die LDX erhalten hatten (Preceding Treatment: Active) (Tabelle 4-129, **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**).

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da sich aufgrund der Heterogenität des Studiendesigns oben genannte Studien nicht meta-analytisch zusammenfassen lassen.

Die Ergebnisse können uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, da in der Studie NRP104.304 überwiegend Patienten mit kaukasischer Abstammung (82,5 %) eingeschlossen wurden.

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.

4.3.2.3.3.3 Sicherheit und Verträglichkeit – 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 4-130: Operationalisierung der Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit – Weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
NRP104.304	**Analyse** Im vorliegenden Dossier werden folgende Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit dargestellt und untersucht: • Mortalität: Da die Reduktion der Gesamtmortalität kein Therapieziel einer ADHS Therapie darstellt, wurde Mortalität im Rahmen des Monitorings der SUE erfasst. Es traten keine Todesfälle auf. • UE: Anteil an Patienten mit mindestens einem UE. UE war definiert als jedes

Studie	Operationalisierung

	nachteilige Ereignis, das bei einem Studienteilnehmer nach Gabe der Studienmedikation auftrat und nicht notwendigerweise eine kausale Beziehung mit der Behandlung hatte. Ein UE konnte jedes unerwünschte und unerwartete Anzeichen (inklusive klinisch auffälliger Laborwerte), Symptom, Krankheit oder Verschlimmerung eines vorbestehenden Zustands sein, welche zeitlich mit der Anwendung eines medizinischen (Prüf-)präparats assoziiert waren. Die Kodierung der UE erfolgte unter Verwendung des MedDRA Version 9.1.
	• SUE: Anteil an Patienten mit mindestens einem SUE. SUE war definiert als jedes nachteilige Ereignis (unabhängig davon, ob es mit dem Prüfpräparat in Zusammenhang steht oder nicht), das in jeglicher Dosis
	  ○ Zum Tod führte
	  ○ Lebensbedrohlich war
	  ○ Zur Hospitalisierung oder Verlängerung der Hospitalisierung führte
	  ○ Zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung führte
	  ○ Eine kongenitale Anomalie / Geburtsdefekt war
	SUE wurden vom Zeitpunkt des Telefonats zum Einschluss in die Studie bis 30 Tage nach Behandlungsende erfasst. Die Kodierung der UE erfolgte unter Verwendung des MedDRA Version 9.1.
	• Therapieabbruch wegen UE: Anteil an Patienten, die die Therapie aufgrund von UE abbrachen
	• Schweres UE: Schweres UE war definiert als UE, das den Studienteilnehmer außer Gefecht setzt, und der Studienteilnehmer ist unfähig zu arbeiten oder seinen gewohnten Aktivitäten nachzugehen
	• UE nach SOC und PT in ≥ 10 % der Patienten pro Behandlungsarm
	Die Analysen zu Sicherheit und Verträglichkeit wurden auf Basis der Daten der Safety Population durchgeführt. Diese umfasst alle eingeschlossenen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.
	Da es sich um eine einarmige Studie handelt, wurden keine Effektschätzer dargestellt. Die Analyse der Sicherheit und Verträglichkeit von LDX erfolgte deskriptiv.

ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; MedDRA: Medical Dicitionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Classes; SUE: schwerwiegendes UE; UE: unerwünschtes Ereignis Quelle: (Shire 2008)	

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.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Bei der Studie NRP104.304 handelt es sich um eine nicht kontrollierte Studie. Aufgrund des Fehlens von Kontrollarmen ist bei Studien mit diesem Design von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Das Verzerrungspotenzial der Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit ist daher als „hoch“ anzunehmen. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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.

Analyse

Im Folgenden werden die Ergebnisse für die Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit dargestellt.

Mortalität

In der Studie NRP104.304 trat ein Todesfall auf, der nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation stand.

Unerwünschtes Ereignis (UE)

Tabelle 4-131: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschtes Ereignis (UE) – Weitere Untersuchungen

Endpunkt zu Sicherheit und Verträglichkeit Behandlungsarm in Studie NRP104.303	**N**	**Anzahl Patienten mit Ereignis (%)**
NRP104.304 [b]		
UE		
Alle Patienten	349	306 (87,7)
LDX [a]	297	262 (88,2)
Placebo	52	44 (84,6)

a: für alle Dosierungen (30, 50, 70 mg)

b: Alle Angaben beziehen sich auf die Population aller eingeschlossenen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.

LDX: Lisdexamfetamindimesilat; N: Anzahl der Patienten, die für die Analyse herangezogen wurden; UE: Unerwünschtes Ereignis

Quelle: (Shire 2008)

In der Studie NRP104.304 trat bei insgesamt 87,7 % der Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, während der Studie mindestens ein UE auf. Die Inzidenzraten waren ähnlich bei den Patienten, die in der vorangegangenen Studie NRP104.303 LDX (88,2%) und bei den Patienten, die Placebo erhalten hatten (84,6%) (Tabelle 4-133).

Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE)

Tabelle 4-132: Ergebnisse für den Endpunkt schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) – Weitere Untersuchungen

Endpunkt zu Sicherheit und Verträglichkeit Behandlungsarm in Studie NRP104.303	**N**	**Anzahl Patienten mit Ereignis (%)**
NRP104.304 [b]		

SUE		
Alle Patienten	349	8 (2,3)
LDX [a]	297	8 (2,7)
Placebo	52	0

a: für alle Dosierungen (30, 50, 70 mg)

b: Alle Angaben beziehen sich auf die Population aller eingeschlossenen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.

LDX: Lisdexamfetamindimesilat; N: Anzahl der Patienten, die für die Analyse herangezogen wurden; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Quelle: (Shire 2008)

In der Studie NRP104.304 traten bei acht Patienten (2,3 %) insgesamt zehn SUE auf. Davon wurden alle aufgetretenen SUE vom Prüfarzt als von der Studienmedikation unabhängig beurteilt. Die zehn SUE traten bei den Patienten auf, die in der vorangegangenen Studie NRP104.303 einer aktiven Behandlung unterzogen worden waren (Tabelle 4-132).

Therapieabbruch wegen UE

Tabelle 4-133: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen UE – Weitere Untersuchungen

Endpunkt zu Sicherheit und Verträglichkeit Behandlungsarm in Studie NRP104.303	**N**	**Anzahl Patienten mit Ereignis (%)**
NRP104.304 [b]		
Therapieabbruch wegen UE		
Alle Patienten	349	29 (8,3)
LDX [a]	297	25 (8,4)
Placebo	52	4 (7,7)

a: für alle Dosierungen (30, 50, 70 mg)

b: Alle Angaben beziehen sich auf die Population aller eingeschlossenen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.

LDX: Lisdexamfetamindimesilat; N: Anzahl der Patienten, die für die Analyse herangezogen wurden; UE: Unerwünschtes Ereignis

Quelle: (Shire 2008)

In der Studie NRP104.304 brachen insgesamt 29 Patienten (8,3 %) die Therapie aufgrund eines UE ab. Dabei lag die Häufigkeit unter den Patienten, die in der vorangegangenen Studie NRP104.303 LDX erhalten hatten, bei 8,4 %. Bei den Patienten, die in der Studie NRP104.303 Placebo erhalten hatten, lag der Anteil ähnlich hoch bei 7,7 % (Tabelle 4-133).

Schweres UE

Tabelle 4-134: Ergebnisse für den Endpunkt schweres UE – Weitere Untersuchungen

Endpunkt zu Sicherheit und Verträglichkeit **Behandlungsarm in Studie NRP104.303**	**N**	**Anzahl Patienten mit Ereignis (%)**
NRP104.304 [b]		
Schwere UE		
Alle Patienten	349	42 (12,0)
LDX	297	36 (12,1)
Placebo	52	6 (11,5)

a: für alle Dosierungen (30, 50, 70 mg)

b: Alle Angaben beziehen sich auf die Population aller eingeschlossenen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.

LDX: Lisdexamfetamindimesilat; N: Anzahl der Patienten, die für die Analyse herangezogen wurden; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Quelle: (Shire 2008)

In der Studie NRP104.304 lag die Häufigkeit schwerer UE bei Patienten, die in der vorangegangenen Studie NRP104.303 LDX erhalten hatten (12,1 %) und bei Patienten, die Placebo erhalten hatten (11,5 %) ähnlich hoch (Tabelle 4-134).

Deskriptive Darstellung der UE nach SOC und PT in ≥ 10 % der Patienten pro Behandlungsarm

Tabelle 4-135: Deskriptive Darstellung der UE nach SOC und PT in ≥ 10 % der Patienten pro Behandlungsarm

System Organ Class **Preferred Term**	**Anzahl Patienten mit Ereignis (%)**
Studie NRP104.304	
	LDX (N = 349)
Alle Ereignisse	306 (87,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	111 (31,8)
Mundtrockenheit	58 (16,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	80 (22,9)
Reizbarkeit	39 (11,2)

System Organ Class **Preferred Term**	**Anzahl Patienten mit Ereignis (%)**
Infektionen und Infestationen	170 (48,7)
Infektionen der oberen Atemwege	76 (21,8)
Verletzungen, Vergiftungen und verfahrenstechnische Komplikationen	62 (17,8)
Untersuchungen	44 (12,6)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	63 (18,1)
Verminderter Appetit	50 (14,3)
Erkrankungen des Bewegungsapparates und des Bindegewebes	79 (22,6)
Erkrankungen des Nervensystems	107 (30,7)
Kopfschmerzen	60 (17,2)
Psychiatrische Erkrankungen	140 (40,1)
Schlafstörungen	68 (19,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	61 (17,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	40 (11,5)

a: für alle Dosierungen (30, 50, 70 mg)
b: MedDRA 9.1
LDX: Lisdexamfetamindimesilat; N: Anzahl der Patienten, die für die Analyse herangezogen wurden; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class
Quelle: (Shire 2008)

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da sich aufgrund der Heterogenität des Studiendesigns oben genannte Studien nicht meta-analytisch zusammenfassen lassen.

Die Ergebnisse können uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, da in der Studie NRP104.304 überwiegend Patienten mit kaukasischer Abstammung (82,5 %) eingeschlossen wurden.

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

4.3.2.3.3.4 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.

Darstellung des Zusatznutzens

Zum Nachweis des Zusatznutzens wurden zwei adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher et al. durchgeführt:

- Adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher et al. mit dem Brückenkomparator Placebo von LDX gegenüber ATX: Studie SPD489-403 und NCT00510276
- Adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher et al. mit dem Brückenkomparator Placebo von LDX gegenüber MPH: Studie NRP104.303 und NCT01259492

Adjustierter indirekter Vergleich LDX vs. ATX

Zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von LDX (Elvanse Adult®) gegenüber ATX in der Behandlung von Erwachsenen mit ADHS werden die Ergebnisse der zwei multizentrischen, offenen, einarmigen Phase-IV-Studie SPD489-403 und NCT00510276 zu den Endpunkten der Kategorien Morbidität sowie Sicherheit und Verträglichkeit herangezogen.

Morbidität

Im adjustierten indirekten Vergleich von LDX gegenüber der zVT MPH mit dem Brückenkomparator Placebo zeigte sich für Anteil der Patienten mit einen CGI-I Score der Kategorien 1 oder 2 ein numerischer Vorteil für LDX (RR = 1,22 [0,76; 1,95]). Außerdem

zeigte sich in Bezug auf die Veränderung zur Baseline im BRIEF-A GEC T-Score ein numerischer, aber nicht statistisch signifikanter Vorteil von LDX gegenüber ATX (SMD = -0,34 [-0,88; 0,19]).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für LDX und ATX lagen keine verwertbaren Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor, so dass kein indirekter Vergleich für diesen Endpunkt durchgeführt werden konnte.

Sicherheit und Verträglichkeit

Im adjustierten indirekten Vergleich von LDX gegenüber der zVT ATX mit dem Brückenkomparator Placebo zeigte sich bezogen auf den Anteil der Patienten mit UE ein geringer numerischer Nachteil für LDX (RR = 1,14 [0,78; 1,67]).

Adjustierter indirekter Vergleich LDX vs. MPH

Zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von LDX (Elvanse Adult®) gegenüber MPH in der Behandlung von Erwachsenen mit ADHS werden die Ergebnisse der zwei multizentrischen, offenen, einarmigen Phase-III-Studie NRP104.303 und NCT01259492 zu den Endpunkten der Kategorien Morbidität sowie Sicherheit und Verträglichkeit herangezogen.

Morbidität

Im adjustierten indirekten Vergleich von LDX gegenüber der zVT MPH mit dem Brückenkomparator Placebo zeigte sich in Bezug auf eine Reduktion des Gesamtscores der ADHD-RS um ≥ 30 % ein numerischer Vorteil von LDX gegenüber MPH (RR = 1,33 [0,92; 1,93]). Außerdem zeigte sich ein numerischer Vorteil für LDX für den Anteil der Patienten mit einen CGI-I Score der Kategorien 1 oder 2 (RR = 1,22 [0,76; 1,95]).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für LDX und MPH lagen keine verwertbaren Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor, so dass kein indirekter Vergleich für diesen Endpunkt durchgeführt werden konnte.

Sicherheit und Verträglichkeit

Im adjustierten indirekten Vergleich von LDX gegenüber der zVT MPH mit dem Brückenkomparator Placebo nach Bucher et al. zeigte sich bezogen auf den Anteil der Patienten mit SUE ein numerischer Nachteil für LDX (RR = 2,09 [0,07; 61,26]). Bezogen auf den Anteil der Patienten mit Therapieabbruch wegen UE, zeigte sich ein numerischer Vorteil für LDX (RR = 0,72 [0,08; 6,64]). Bezogen auf den Anteil der Patienten mit UE zeigte sich ein geringer numerischer Nachteil von LDX gegenüber MPH (RR = 1,10 [0,85; 1,42]).

Darstellung des medizinischen Nutzens

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens von LDX (Elvanse Adult®) in der Behandlung von Erwachsenen mit ADHS werden die Ergebnisse der multizentrischen, offenen, einarmigen Phase-III-Studie NRP104-304, in der die Langzeitsicherheit und -verträglichkeit, zu den Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität sowie Sicherheit und Verträglichkeit herangezogen.

Mortalität

Informationen zu Todesfällen wurden im Rahmen der (S)UE Dokumentation erhoben. In der Studie NRP104.304 trat ein Todesfall auf, der nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation stand.

Morbidität

In der Studie NRP104.304 konnte für alle Patienten, für die der Wert zu Baseline und mindestens ein Wert nach Randomisierung erhoben wurde, der AHDH-RS Gesamtscore von Baseline bis zum Zeitpunkt der letzten gültigen Messung, die post-Baseline durchgeführt wurde, statistisch signifikant um einen Mittelwert (SD) von -24,8 (11,7) gesenkt werden ($p < 0,0001$). Das Ausmaß der Veränderungen gegenüber Baseline war ähnlich für Patienten mit und ohne LDX Vorbehandlung in der Studie NRP104.303. Außerdem lag der Anteil der Patienten mit einem CGI-I Score der Kategorien 1 oder 2 unter allen Patienten, für die der Wert zu Baseline und mindestens ein Wert nach Randomisierung erhoben wurde, bei insgesamt 84,1 % zum Zeitpunkt der letzten gültigen Messung. Auch hier waren die Anteile ähnlich für Patienten mit und ohne LDX Vorbehandlung in der Studie NRP104.303.

Sicherheit und Verträglichkeit

In der Studie NRP104.304 trat bei insgesamt 87,7 % der Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, während der Studie mindestens ein UE auf. Die Inzidenzraten waren ähnlich bei den Patienten, die in der vorangegangenen Studie NRP104.304 LDX (88,2 %) und bei den Patienten, die Placebo erhalten hatten (84,6 %). Bei acht Patienten (2,3 %) traten insgesamt zehn SUE auf. Davon wurden alle der aufgetretenen SUE vom Prüfarzt als von der Studienmedikation unabhängig beurteilt. Die zehn SUE traten bei den Patienten auf, die in der vorangegangenen Studie NRP104.303 einer aktiven Behandlung unterzogen wurden. Insgesamt 29 Patienten (8,3 %) brachen die Therapie aufgrund eines UE ab. Dabei lag die Häufigkeit unter den Patienten, die in der vorangegangenen Studie NRP104.303 LDX erhalten hatten, bei 8,4 %. Bei den Patienten, die in der Studie NRP104.303 Placebo erhalten hatten, lag der Anteil ähnlich hoch bei 7,7 %. Die Häufigkeit schwerer UE lag bei den Patienten, die in der vorangegangenen Studie NRP104.304 LDX erhalten hatten (12,1 %) und bei Patienten, die Placebo erhalten hatten (11,5 %) ebenfalls ähnlich hoch.

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.

Nachfolgend wird die Aussagekraft der Unterlagen zur Darstellung des Nutzens von LDX vs. Placebo sowie der Nachweise des Zusatznutzens von LDX vs. ATX und MPH dargelegt.

Darstellung des Nutzens

Die Ergebnisse der Nutzenbewertung von LDX im Vergleich zu Placebo basieren auf den Studien NRP104.303, SPD489-316 und SPD489-403. Bei allen drei Studien handelt es sich um methodisch hochwertige, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Studien, die nach der in der Verfahrensordnung des G-BA dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib entsprechen (G-BA 2019). Für alle drei Studien ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene insgesamt als niedrig einzustufen. Die Randomisierungssequenz wurde jeweils adäquat erzeugt und die Verdeckung der Gruppenzuteilung war jeweils gewährleistet. Außerdem konnte in allen drei Studien eine verblindete Erhebung und ergebnisunabhängige Berichterstattung aller Endpunkte sichergestellt werden. Alle dargestellten Endpunkte sind patientenrelevant und stellen keine Surrogatparameter dar.

Zusätzlich wurde die Studie NRP104.304 zur Beurteilung der Langzeit-Wirksamkeit und -Sicherheit betrachtet. Hierbei handelt es sich um eine offene und einarmige Studie. Diese entspricht gemäß der vom G-BA festgelegten Evidenzklassifizierung der Evidenzstufe Ic (G-BA 2019). Aufgrund der niedrigen Evidenzstufe wird diese Studie lediglich unterstützend zur bereits dargestellten Evidenz betrachtet. Das Verzerrungspotenzial ist aufgrund des Studiendesigns formal als hoch einzustufen.

Die Patientenpopulationen der Studien NRP104.303, SPD489-316 und SPD489-403 enthalten sowohl Patienten, die bereits eine Arzneimitteltherapie erhalten haben, als auch Patienten, die bisher nicht medikamentös behandelt wurden. Die Auswertung der patientenrelevanten Endpunkte erfolgte für die Gesamtpopulation. Zusätzlich wurden Subgruppenanalysen für das Subgruppenmerkmal „ADHS Vorbehandlung“ durchgeführt und dargestellt. Es konnte für alle berücksichtigten Endpunkte keine Evidenz für eine Effektmodifikation identifiziert werden. Daher basiert die Ableitung des medizinischen Nutzens von LDX im Vergleich zu Placebo für alle berücksichtigten Endpunkte auf den Ergebnissen der Gesamtpopulation.

Für die Aussagen zum medizinischen Nutzen von LDX für die Behandlung von Erwachsenen mit ADHS im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie wird basierend auf den im Dossier vorgelegten Daten bezüglich der Aussagekraft und Ergebnissicherheit der Status eines **Belegs** beansprucht.

Darstellung des Zusatznutzens

Zum Nachweis des Zusatznutzens wurden zwei adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher et al. durchgeführt:

- Adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher et al. mit dem Brückenkomparator Placebo von LDX gegenüber ATX: Studie SPD489-403 und NCT00510276
- Adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher et al. mit dem Brückenkomparator Placebo von LDX gegenüber MPH: Studie NRP104.303 und NCT01259492

Adjustierter indirekter Vergleich LDX vs. ATX

Bei Studie SPD489-403 (LDX vs. Placebo) handelt es sich um eine methodisch hochwertige, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Studie, die nach der in der Verfahrensordnung des G-BA dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib entspricht (G-BA 2019). Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist insgesamt als niedrig einzustufen. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat erzeugt und die Verdeckung der Gruppenzuteilung war gewährleistet. Außerdem konnte eine verblindete Erhebung und ergebnisunabhängige Berichterstattung aller Endpunkte sichergestellt werden. Alle dargestellten Endpunkte sind patientenrelevant und stellen keine Surrogatparameter dar.

Bei Studie NCT00510276 (ATX vs. Placebo) handelt es sich um eine methodisch hochwertige, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Studie, die nach der in der Verfahrensordnung des G-BA dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib entspricht (G-BA 2019). Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist insgesamt als niedrig einzustufen. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat erzeugt und die Verdeckung der Gruppenzuteilung war gewährleistet. Außerdem konnte eine verblindete Erhebung und ergebnisunabhängige Berichterstattung aller Endpunkte sichergestellt werden. Alle dargestellten Endpunkte sind patientenrelevant und stellen keine Surrogatparameter dar.

Zum Nachweis des Zusatznutzens von LDX wurde ein adjustierter indirekter Vergleich der Studie SPD489-403 und der Studie NCT00510276 durchgeführt. Dabei wurde das Verfahren von Bucher et al. verwendet. Als Brückenkomparator wurde Placebo gewählt, da sowohl die Studie SPD489-403 als auch die Studie NCT00510276 Placebo-kontrolliert sind. In Studie NCT00510276 waren nur Patienten im Alter von 18 bis 30 Jahren eingeschlossen. Um die Vergleichbarkeit der Studien zu gewährleisten, wurde beim adjustierten indirekten Vergleich für Studie SPD489-403 nur die Subgruppe der 18 bis 30-Jährigen betrachtet. Hinsichtlich der weiteren demografischen und klinischen Patientencharakteristika lag eine sehr hohe Homogenität innerhalb und zwischen den Behandlungsarmen der beiden Studien vor. Dies ermöglicht eine kausale Rückführbarkeit eines Effekts auf die unterschiedlichen Behandlungen.

Im Rahmen des adjustierten indirekten Vergleichs wurden die patientenrelevanten Endpunkte zu Morbidität Veränderung zur Baseline im CGI-S Score und Veränderung zur Baseline im BRIEF-A GEC T-Score herangezogen, da diese in beiden Studien erhoben und berichtet wurden.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Veränderung zur Baseline im CGI-S Score wurde für die Studie SPD489-403 als niedrig eingestuft. Sowohl die Patienten als auch die Behandler waren verblindet und die Auswertung erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip. Es finden sich auch keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Veränderung zur Baseline im CGI-S Score wurde für die Studie NCT00510276 als niedrig eingestuft. Sowohl die Patienten als auch die Behandler waren verblindet und die Auswertung erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip. Ob es sich um eine ergebnisunabhängige Berichterstattung handelt, konnte ohne Vorliegen des Studienprotokolls und des statistischen Analyseplans nicht geprüft werden. Es wurden allerdings die in dieser Indikation üblichen Endpunkte berichtet.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Veränderung zur Baseline im BRIEF-A GEC T-Score wurde für die Studie NCT00510276 als niedrig eingestuft. Sowohl die Patienten als auch die Behandler waren verblindet und die Auswertung erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip. Ob es sich um eine ergebnisunabhängige Berichterstattung handelt, konnte ohne Vorliegen des Studienprotokolls und des statistischen Analyseplans nicht geprüft werden. Es wurden allerdings die in dieser Indikation üblichen Endpunkte berichtet.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Veränderung zur Baseline im BRIEF-A GEC T-Score wurde für die Studie SPD489-403 als niedrig eingestuft. Sowohl die Patienten als auch die Behandler waren verblindet und die Auswertung erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip. Es finden sich auch keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

In der Kategorie Verträglichkeit wurde kongruent in Studie SPD489-403 und Studie NCT00510276 lediglich der Endpunkt UE berichtet. Da dieser Endpunkt auch Surrogate wie zum Beispiel Laborwertänderungen enthält, die per se nicht als patientenrelevant eingestuft werden können, wird dieser Endpunkt in der Gesamtbetrachtung als nicht patientenrelevant eingestuft und daher nur ergänzend dargestellt.

Für die Endpunktdimension gesundheitsbezogene Lebensqualität lagen keine verwertbaren Daten für den adjustierten indirekten Vergleich vor.

Für die Effektschätzer sind die zugehörigen KI dargestellt, auch für statistisch nicht signifikante Ergebnisse. Die Ergebnisdarstellung gibt keinen Anlass zur Vermutung, dass Ergebnisse selektiv berichtet werden. Es kann daher von einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen werden.

Anhand einer bibliografischen Literaturrecherche (Stand 04.02.2019), einer Recherche in Studienregistern (Stand 11.02.2019 bis 13.02.2019) sowie einer Sichtung der Studien des pharmazeutischen Unternehmers (Stand 06.03.2019) wurde gewährleistet, dass jedwede adäquate Evidenz in die Beurteilung eines Zusatznutzens einfließt und dass keine Daten aus

abgebrochenen Studien und veröffentlichen Volltexten vorliegen, die einen Einfluss auf die Evidenz haben könnten.

Das sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene als niedrig bewertete Verzerrungspotenzial belegt die hohe Studienqualität sowie die Validität der Studien und der erhobenen Endpunkte. Die Ergebnissicherheit des adjustierten indirekten Vergleichs ist somit hoch und für eine valide Beurteilung des medizinischen Zusatznutzens von LDX geeignet.

Da aber einem hochwertigen adjustierten indirekten Vergleich eine niedrigere Ergebnissicherheit als den zugrunde liegenden klinischen Studien inhärent ist, wird die Ergebnissicherheit des adjustierten indirekten Vergleichs zweier hochwertiger RCT, von welchen jeweils einzeln ein Hinweis für einen Zusatznutzen abgeleitet werden könnte, auf einen **Anhaltspunkt** festgesetzt.

Adjustierter indirekter Vergleich LDX vs. MPH

Bei Studie NRP104.303 (LDX vs. Placebo) handelt es sich um eine methodisch hochwertige, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Studie, die nach der in der Verfahrensordnung des G-BA dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib entspricht (G-BA 2019). Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist insgesamt als niedrig einzustufen. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat erzeugt und die Verdeckung der Gruppenzuteilung war gewährleistet. Außerdem konnte eine verblindete Erhebung und ergebnisunabhängige Berichterstattung aller Endpunkte sichergestellt werden. Alle dargestellten Endpunkte sind patientenrelevant und stellen keine Surrogatparameter dar.

Bei Studie NCT01259492 (MPH vs. Placebo) handelt es sich um eine methodisch hochwertige, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Studie, die nach der in der Verfahrensordnung des G-BA dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib entspricht (G-BA 2019). Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist insgesamt als niedrig einzustufen. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat erzeugt und die Verdeckung der Gruppenzuteilung war gewährleistet. Außerdem konnte eine verblindete Erhebung und ergebnisunabhängige Berichterstattung aller Endpunkte sichergestellt werden. Alle dargestellten Endpunkte sind patientenrelevant und stellen keine Surrogatparameter dar.

Zum Nachweis des Zusatznutzens von LDX wurde ein adjustierter indirekter Vergleich der Studie NRP104.303 und der Studie NCT01259492 durchgeführt. Dabei wurde das Verfahren von Bucher et al. verwendet. Als Brückenkomparator wurde Placebo gewählt, da sowohl die NRP104.303 Studie als auch die NCT01259492 Studie Placebo-kontrolliert sind. Hinsichtlich der demografischen und klinischen Patientencharakteristika lag eine sehr hohe Homogenität innerhalb und zwischen den Behandlungsarmen der beiden Studien vor. Dies ermöglicht eine kausale Rückführbarkeit eines Effekts auf die unterschiedlichen Behandlungen.

Im Rahmen des adjustierten indirekten Vergleichs wurden patientenrelevante Endpunkte zu Morbidität und Verträglichkeit herangezogen. In der Kategorie Morbidität wurden die patientenrelevanten Endpunkt Responder Rate ADHD-RS für Erwachsene (Reduktion des Scores um ≥ 30 %) und Responder Rate CGI-I (Erreichen eines CGI-I Scores der Kategorien 1

oder 2) in beiden Studien erhoben und berichtet und sind in den indirekten Vergleich eingegangen.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Responder Rate ADHD-RS für Erwachsene (Reduktion des Scores um ≥ 30 %) wurde für die Studie NRP104.303 als niedrig eingestuft. Sowohl die Patienten als auch die Behandler waren verblindet und die Auswertung erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip. Es finden sich auch keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Responder Rate ADHD-RS für Erwachsene (Reduktion des Scores um ≥ 30 %) wurde für die Studie NCT01259492 als niedrig eingestuft. Sowohl die Patienten als auch die Behandler waren verblindet und die Auswertung erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip. Ob es sich um eine ergebnisunabhängige Berichterstattung handelt, konnte ohne Vorliegen des Studienprotokolls und des statistischen Analyseplans nicht geprüft werden. Es wurden allerdings die in dieser Indikation üblichen Endpunkte berichtet.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Responder Rate CGI-I (Erreichen eines CGI-I Scores der Kategorien 1 oder 2) wurde für die Studie NRP104.303 als niedrig eingestuft. Sowohl die Patienten als auch die Behandler waren verblindet und die Auswertung erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip. Es finden sich auch keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Responder Rate CGI-I (Erreichen eines CGI-I Scores der Kategorien 1 oder 2) wurde für die Studie NCT01259492 als niedrig eingestuft. Sowohl die Patienten als auch die Behandler waren verblindet und die Auswertung erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip. Ob es sich um eine ergebnisunabhängige Berichterstattung handelt, konnte ohne Vorliegen des Studienprotokolls und des statistischen Analyseplans nicht geprüft werden. Es wurden allerdings die in dieser Indikation üblichen Endpunkte berichtet.

In der Kategorie Verträglichkeit wurden kongruent in Studie NRP104.303 und Studie NCT01259492 die Endpunkte UE, SUE und Therapieabbruch wegen UE berichtet. Da der Endpunkt UE auch Surrogate wie zum Beispiel Laborwertänderungen enthält, die per se nicht als patientenrelevant eingestuft werden können, wird dieser Endpunkt in der Gesamtbetrachtung als nicht patientenrelevant eingestuft und daher nur ergänzend dargestellt.

Die Analyse zu den Endpunkten zu Sicherheit und Verträglichkeit für die Studie NRP104.303 erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation, in die alle Patienten aufgenommen wurden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte einer möglichen Verzerrung vor. Somit wird das Verzerrungspotenzial der Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit als niedrig eingestuft.

Die Analyse zum Endpunkt Verträglichkeit für die Studie NCT01259492 erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation, in die alle Patienten aufgenommen wurden, die mindestens eine Dosis

der Studienmedikation erhielten. Ob es sich um eine ergebnisunabhängige Berichterstattung handelt, konnte ohne Vorliegen des Studienprotokolls und des statistischen Analyseplans nicht geprüft werden. Es wurden allerdings die in dieser Indikation üblichen Endpunkte berichtet. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte einer möglichen Verzerrung vor. Somit wird das Verzerrungspotenzial der Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit als niedrig eingestuft.

In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität lagen keine verwertbaren Daten für den adjustierten indirekten Vergleich vor.

Für die Effektschätzer sind die zugehörigen KI dargestellt, auch für statistisch nicht signifikante Ergebnisse. Die Ergebnisdarstellung gibt keinen Anlass zur Vermutung, dass Ergebnisse selektiv berichtet werden. Es kann daher von einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen werden.

Anhand einer bibliografischen Literaturrecherche (Stand 04.02.2019), einer Recherche in Studienregistern (Stand 11.02.2019 bis 13.02.2019) sowie einer Sichtung der Studien des pharmazeutischen Unternehmers (Stand 13.02.2019) wurde gewährleistet, dass jedwede adäquate Evidenz in die Beurteilung eines Zusatznutzens einfließt und dass keine Daten aus abgebrochenen Studien und veröffentlichen Volltexten vorliegen, die einen Einfluss auf die Evidenz haben könnten.

Das sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene als niedrig bewertete Verzerrungspotenzial belegt die hohe Studienqualität sowie die Validität der Studien und der erhobenen Endpunkte. Die Ergebnissicherheit des adjustierten indirekten Vergleichs ist somit hoch und für eine valide Beurteilung des medizinischen Zusatznutzens von LDX geeignet.

Da aber einem hochwertigen adjustierten indirekten Vergleich eine niedrigere Ergebnissicherheit als den zugrunde liegenden klinischen Studien inhärent ist, wird die Ergebnissicherheit des adjustierten indirekten Vergleichs zweier hochwertiger RCT, von denen jeweils einzeln ein Hinweis für einen Zusatznutzen abgeleitet werden könnte, auf einen **Anhaltspunkt** festgesetzt.

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.

Im Folgenden wird der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von LDX, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß bewertet. Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von LDX gegenüber ATX und LDX gegenüber MPH beruht auf den gemäß der AM-NutzenV festgelegten Kategorien (BMG 2010). Dabei wird das Ausmaß des Zusatznutzens anhand der Kriterien der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrads des entsprechenden Ereignisses hergeleitet. Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von LDX gegenüber ATX und gegenüber MPH wird nicht für einzelne Endpunkte dargestellt, sondern erfolgt bei Betrachtung der Zusammenschau aller Nutzenkategorien.

Die Darstellung des medizinischen Nutzens von LDX basiert auf einem direkten Vergleich gegenüber Placebo hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte zu Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit und Verträglichkeit.

Der Zusatznutzen von LDX wird auf Basis eines adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher et al. von LDX gegenüber der zVT ATX und auf Basis eines adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher et al. von LDX gegenüber der zVT MPH bewertet. Brückenkomparator ist jeweils Placebo. Die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens basiert auf der Betrachtung des Zusatznutzens von LDX gegenüber ATX hinsichtlich der patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkte Veränderung zur Baseline im CGI-S Score und Veränderung zur Baseline im BRIEF-A GEC T-Score sowie auf der Betrachtung des Zusatznutzens von LDX gegenüber MPH hinsichtlich der patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkte Responder Rate ADHD-RS für Erwachsene (Reduktion des Scores um ≥ 30 %) und Responder Rate CGI-I (Erreichen eines CGI-I Scores der Kategorien 1 oder 2) sowie hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit.

Tabelle 4-H: Übersicht der Ergebnisse des Nutzens und Zusatznutzens von LDX

Endpunktkategorie Endpunkt	**Ergebnisse zum Nutzen** gegenüber Placebo Effektschätzer [95 %-KI] NRP104.303 SPD489-316 SPD489-403	**Ergebnisse zum Zusatznutzen** gegenüber **ATX** Effektschätzer [95 %-KI]	**Ergebnisse zum Zusatznutzen** gegenüber **MPH** Effektschätzer [95 %-KI]
Morbidität			
Responder Rate ADHD-RS für Erwachsene (Reduktion des Scores um ≥ 30 %) Gesamtscore	RR = 1,82 [1,288; 2,565]		RR = 1,33 [0,92; 1,93]
	RR = 4,17 [2,292; 7,569]		
	RR = 2,06 [1,519; 2,801]		
Responder Rate CGI-I (Erreichen eines Scores der Kategorien 1 oder 2)	RR = 2,05 [1,379; 3,061]		RR = 1,22 [0,76; 1,95]
	RR = 5,08 [2,587; 9,973]		
	RR = 2,06 [1,519; 2,801]		
Veränderung zur Baseline im CGI-S Score		SMD = -0,42 [-0,94; 0,11]	
Veränderung zur Baseline im BRIEF-A GEC T-Score		SMD = -0,34 [-0,88; 0,19]	
Responder Rate Patienten-berichteter BRIEF-A Score (Erreichen eines Scores < 65) GEC T-Score			
	RR = 1,67 [1,202; 2,319]		
Responder Rate PERMP Gesamtscore (Zunahme des Scores um ≥ 0,5 SD) 14 h nach Dosisgabe			
	RR = 1,41 [1,008; 1,985]		
Responder Rate CAARS:OS (Reduktion des Scores um ≥ 0,5 SD) Subskala Probleme mit der Selbsteinschätzung			
	RR = 1,69 [1,133; 2,527]		

Endpunktkategorie Endpunkt	**Ergebnisse zum Nutzen** gegenüber Placebo Effektschätzer [95 %-KI] NRP104.303 SPD489-316 SPD489-403	**Ergebnisse zum Zusatznutzen** gegenüber **ATX** Effektschätzer [95 %-KI]	**Ergebnisse zum Zusatznutzen** gegenüber **MPH** Effektschätzer [95 %-KI]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Responder Rate AIM-A (Reduktion des Scores um ≥ 0,5 SD) Subskala Leben mit ADHS	RR = 1,84 [1,366; 2,472]		
Responder Rate AIM-A (Reduktion des Scores um ≥ 0,5 SD) Subskala Allgemeinbefinden	RR = 1,90 [1,416; 2,546]		
Responder Rate AIM-A (Reduktion des Scores um ≥ 0,5 SD) Subskala Leistungsfähigkeit in der Arbeit, zuhause und in der Schule	RR = 1,90 [1,444; 2,496]		
Responder Rate AIM-A (Reduktion des Scores um ≥ 0,5 SD) Subskala Beziehungen / Kommunikation	RR = 1,37 [1,032; 1,822]		
Responder Rate AIM-A (Reduktion des Scores um ≥ 0,5 SD) Subskala Einfluss der Symptome auf den Alltag – tägliche Beeinträchtigung	RR = 1,79 [1,379; 2,324]		
Responder Rate AIM-A (Reduktion des Scores um ≥ 0,5 SD) Subskala Einfluss der Symptome auf den Alltag – Ärger / Sorge	RR = 1,84 [1,369; 2,428]		

Endpunktkategorie Endpunkt	**Ergebnisse zum Nutzen** gegenüber Placebo Effektschätzer [95 %-KI] NRP104.303 SPD489-316 SPD489-403	**Ergebnisse zum Zusatznutzen** gegenüber **ATX** Effektschätzer [95 %-KI]	**Ergebnisse zum Zusatznutzen** gegenüber **MPH** Effektschätzer [95 %-KI]
Sicherheit und Verträglichkeit			
UE	RR = 1,36 [1,091; 1,688]	RR = 1,14 [0,78; 1,67]	RR = 1,10 [0,85; 1,42]
	RR = 0,51 [0,279; 0,925]		
	RR = 1,34 [1,075; 1,659]		
SUE	NA		RR = 2,09 [0,07; 61,26]
	NA		
	NA		
Therapieabbruch wegen UE	RR = 3,64 [0,498; 26,550]		RR = 0,72 [0,08; 6,64]
	NA		
	RR = 5,06 [0,605; 42,369]		
Schwere UE	RR = 1,30 [0,305; 5,540]		
	RD = -0,02 [-0,046; 0,015]		
	RR = 1,01 [0,211; 4,867]		

ADHD-RS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen Rating Scale; ATX: Atomoxetin; BRIEF-A: Behavior Rating Inventory of Executive Function – Adult Version; GEC: Global executive Composite; CGI-I: Clinical Global Impression – Improvement; KI: Konfidenzintervall; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; MedDRA: Medical Dicitionary for Regulatory Activities; MPH: Methylphenidat; NA: Nicht anwendbar; PERMP: Permanent Product Measure of Performance; PT: Preferred Term; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: Unerwünschtes Ereignis

Graue Felder: Daten waren in den einzelnen Studien oder für den indirekten Vergleich nicht verfügbar.

Verlängerung des Überlebens

Die Reduktion der Gesamtmortalität stellt kein Ziel einer ADHS-Therapie dar, wurde jedoch im Rahmen der Evaluation der Sicherheit erfasst und im Dossier dargestellt. Eine gesonderte Bewertung des Zusatznutzens von LDX hinsichtlich dieser Zielgröße der Patientenrelevanz erfolgt deshalb nicht.

Verbesserung des Gesundheitszustandes

Die zusammenfassende Beurteilung der Ergebnisse dieser Endpunktkategorie basiert auf den Endpunkten Responder Rate ADHD-RS für Erwachsene (Reduktion des Scores um ≥ 30 %), Responder Rate CGI-I (Erreichen eines CGI-I Scores der Kategorien 1 oder 2), Veränderung zur Baseline im CGI-S Score, Veränderung zur Baseline im BRIEF-A GEC T-Score, Responder Rate Patienten-berichteter BRIEF-A (Erreichen eines Scores < 65), Responder Rate PERMP (Zunahme des Scores um ≥ 0,5 SD) und Responder Rate CAARS-O:S (Reduktion des Scores um ≥ 0,5 SD).

Die Kernsymptome der ADHS, Impulsivität und Aufmerksamkeitsstörung, verursachen deutliches Leiden und schränken die Betroffenen in der sozialen sowie schulischen oder beruflichen Funktionsfähigkeit ein. Das primäre Therapieziel einer ADHS Behandlung ist deshalb eine Verminderung der krankheitsspezifischen und für die Betroffenen belastenden Kernsymptomatik.

Responder Rate ADHD-RS für Erwachsene (Reduktion des Scores um ≥ 30 %)

Der patientenrelevante Endpunkt Responder Rate ADHD-RS für Erwachsene (Reduktion des Scores um ≥ 30 %) misst eine klinisch signifikante Verbesserung der Kernsymptomatik der ADHS.

Im adjustierten indirekten Vergleich von LDX gegenüber der zVT MPH mit dem Brückenkomparator Placebo zeigte sich in Bezug auf eine Reduktion des Gesamtscores der ADHD-RS um ≥ 30 % ein numerischer Vorteil von LDX gegenüber MPH (RR = 1,33 [0,92; 1,93]).

In den Studien NRP104.303, SPD489-316 und SPD489-403 erreichten die Patienten, die mit LDX behandelt wurden, statistisch signifikant häufiger eine Reduktion des ADHD-RS Gesamtscores um ≥ 30 % im Vergleich zur Baseline als Patienten, die Placebo erhielten. In der Studie NRP104.303 lag der Anteil der Patienten mit einer Reduktion um ≥ 30 % annähernd doppelt so hoch wie in der Kontrollgruppe (RR = 1,82 [1,288; 2,565]). In der Studie SPD489-403 konnte der Anteil der Patienten unter der Behandlung mit LDX sogar mehr als verdoppelt (RR = 2,06 [1,519; 2,801]) und in der Studie SPD489-316 sogar mehr als vervierfacht werden (RR = 4,17 [2,292; 7,569]). Auch bezüglich der Subskalen „Hyperaktivität / Impulsivität“ und „Unaufmerksamkeit“ erreichten die Patienten, die mit LDX behandelt wurden, ebenfalls statistisch signifikant häufiger eine Reduktion des ADHD-RS Scores um ≥ 30 % im Vergleich zur Baseline als Patienten, die Placebo erhielten.

Zudem konnte in der Erweiterungsstudie NRP104.304 gezeigt werden, dass die Wirksamkeit von LDX gemessen mittels ADHD-RS für Erwachsene über einen Zeitraum von 12 Monaten konstant blieb.

Somit konnte sowohl im adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher et al. als auch in den Placebo-kontrollierten Studien ein konsistenter Vorteil von LDX in Bezug auf die Reduktion der Kernsymptomatik der ADHS gezeigt werden.

CGI Skalen

Die patientenrelevanten CGI Skalen bieten sowohl eine zusammenfassende und praxisrelevante Einschätzung des Schweregrads der individuellen psychischen Erkrankung eines Patienten und seines Gesamtzustand (CGI-S Skala) als auch der Verbesserung des Schweregrads der Erkrankung und des Gesamtzustands des Patienten im zeitlichen Verlauf (CGI-I Skala) durch den Arzt.

Veränderung zur Baseline im CGI-S

Im adjustierten indirekten Vergleich von LDX gegenüber der zVT ATX mit dem Brückenkomparator Placebo zeigte sich in Bezug auf die Änderung des CGI-S Scores ein

numerischer, aber nicht statistisch signifikanter Vorteil von LDX gegenüber ATX (SMD = -0,42 [-0,94; 0,11]).

Responder Rate CGI-I (Erreichen eines CGI-I Scores der Kategorien 1 oder 2)

Im adjustierten indirekten Vergleich von LDX gegenüber der zVT MPH mit dem Brückenkomparator Placebo zeigte sich für Anteil der Patienten mit einen CGI-I Score der Kategorien 1 oder 2 ein numerischer Vorteil für LDX (RR = 1,22 [0,76; 1,95]).

In den Studien NRP104.303, SPD489-316 und SPD489-403 erreichten die Patienten, die mit LDX behandelt wurden, statistisch signifikant häufiger einen CGI-I Score der Kategorien 1 oder 2, als Patienten, die Placebo erhielten. Der Anteil konnte unter der Behandlung mit LDX in den Studien NRP104.303 und SPD489-403 mehr als verdoppelt (NRP104.303: RR = 2,05 [1,379; 3,061]; SPD489-403: RR = 2,26 [1,625; 3,154]) und in der Studie SPD489-316 sogar mehr als verfünffacht werden (RR = 5,08 [2,587; 9,973]).

Zudem konnte in der Erweiterungsstudie NRP104.304 gezeigt werden, dass die Wirksamkeit von LDX gemessen mittels CGI-I über einen Zeitraum von 12 Monaten konstant blieb.

Somit konnte sowohl im adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher et al. als auch in den Placebo-kontrollierten Studien ein konsistenter Vorteil von LDX in Bezug auf die Verbesserung des Schweregrades der Erkrankung gezeigt werden.

Patienten-berichteter BRIEF-A

Der BRIEF-A erfasst exekutive Beeinträchtigungen im Alltagsverhalten der Betroffenen. Eine Verbesserung bezüglich der exekutiven Funktionen ist höchst patientenrelevant, da gezeigt werden konnte, dass Erwachsene mit ADHS und Beeinträchtigung der exekutiven Funktionen im Vergleich zu Erwachsenen mit ADHS ohne Beeinträchtigung der exekutiven Funktionen einen signifikant niedrigeren sozioökonomischen Status sowie ein niedrigeres Bildungsniveau und niedrigeren beruflichen Erfolg aufweisen.

Veränderung zur Baseline im BRIEF-A GEC T-Score

Im adjustierten indirekten Vergleich von LDX gegenüber der zVT ATX mit dem Brückenkomparator Placebo zeigte sich in Bezug auf die Veränderung zur Baseline im BRIEF-A GEC T-Score ein numerischer, aber nicht statistisch signifikanter Vorteil von LDX gegenüber ATX (SMD = -0,34 [-0,88; 0,19]).

Responder Rate Patienten-berichteter BRIEF-A (Erreichen eines Scores < 65)

In der Studie SPD489-403 erreichten die Patienten, die mit LDX behandelt wurden, statistisch signifikant häufiger einen BRIEF-A GEC T-Score < 65 als Patienten, die Placebo erhielten. Der Anteil der Patienten konnte unter LDX um 67 % gesteigert werden im Vergleich zur Kontrollgruppe (RR = 1,67 [1,202; 2,319]). Bezüglich des Patienten-berichteten BRIEF-A Fragebogens, BRI, konnte in der Studie SPD489-403 unter der Behandlung mit LDX ebenfalls statistisch signifikant häufiger ein T-Score < 65 erreicht werden. Hier konnte der Anteil im Vergleich zu Placebo um 51 % gesteigert werden (RR = 1,51 [1,164; 1,969]). Bei der Betrachtung des Patienten-berichteten BRIEF-A MI zeigte sich ebenfalls, dass Patienten unter

der Behandlung mit LDX signifikant häufiger einen T-Score < 65 erreichen konnten als Patienten unter der Behandlung mit Placebo. Hier war der Anteil der Patienten in der Interventionsgruppe annähernd doppelt so hoch wie in der Kontrollgruppe (RR = 1,97 [1,369; 2,784]). Auch bezüglich der Subskalen des BRI und MI konnte dieser Effekt beobachtet werden. Nur auf der Subskala „Umstellen“ konnte unter LDX lediglich ein numerischer Vorteil gegenüber Placebo gezeigt werden.

Somit konnte sowohl im adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher et al. als auch in der Placebo-kontrollierten Studie SPD489-403 ein konsistenter Vorteil von LDX in Bezug auf die Verbesserung der exekutiven Funktionen gezeigt werden.

Responder Rate PERMP (Zunahme des Scores um ≥ 0,5 SD)

In der Studie SPD489-316 erreichten die Patienten, die mit LDX behandelt wurden, statistisch signifikant häufiger eine Zunahme im PERMP Gesamtscore um ≥ 0,5 SD 14 h nach Dosisgabe im Vergleich zur pre-Dosis (-0,5 h) als Patienten, die Placebo erhielten (RR = 1,41 [1,008; 1,985]). Der Anteil der Patienten konnte unter LDX im Zeitverlauf von 2 h zu 14 h nach Dosisgabe stetig gesteigert werden.

Responder Rate CAARS-O:S (Reduktion des Scores um ≥ 0,5 SD)

In der Studie SPD489-403 erreichten die Patienten, die mit LDX behandelt wurden, statistisch signifikant häufiger eine Reduktion um ≥ 0,5 SD des Scores auf der Subskala „Probleme mit der Selbsteinschätzung“ im Vergleich zur Baseline als Patienten, die Placebo erhielten. Der Anteil der Patienten konnte unter LDX um 69 % gesteigert werden im Vergleich zur Kontrollgruppe (RR = 1,69 [1,133; 2,527]). Bezüglich der Skalen „ADHD Index“, „Hyperaktivität /Unruhe“, „Impulsivität / Emotionale Labilität“ und „Unaufmerksamkeit / Gedächtnisprobleme“ konnte unter der Behandlung mit LDX ein numerischer Vorteil im Hinblick auf die Reduktion um ≥ 0,5 SD des Scores auf der jeweiligen Subskala gegenüber der Kontrollgruppe erreicht werden.

Verbesserung der Lebensqualität

Da die Instrumente zur Messung der Lebensqualität in den für den adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher et al. herangezogenen Studien nicht kongruent waren, kann eine Bewertung des Zusatznutzens von LDX hinsichtlich dieser Zielgröße der Patientenrelevanz nicht erfolgen.

Da aber die Symptome der ADHS insbesondere die Lebensqualität und die soziale, akademische und berufliche Funktionsfähigkeit erwachsener Patienten erheblich beeinträchtigen können, wird im Folgenden der medizinische Nutzen von LDX gegenüber Placebo in Bezug auf die Lebensqualität dargestellt.

Zur Darstellung des medizinischen Nutzens von LDX gegenüber Placebo werden die Ergebnisse zu den Endpunkten Responder Rate PSQI (Reduktion des Scores um ≥ 3 Punkte), Responder Rate AIM-A (Reduktion des Scores um ≥ 0,5 SD) und Responder Rate MIC (Reduktion des Scores um ≥ 0,5 SD) zusammenfassend dargestellt.

Responder Rate PSQI (Reduktion des Scores um ≥ 3 Punkte)

In der Studie SPD489-403 konnte unter der Behandlung mit LDX ein numerischer Vorteil im Hinblick auf die Reduktion im PSQI Gesamtscore um ≥ 3 Punkte im Vergleich zur Baseline gegenüber der Kontrollgruppe erreicht werden.

Responder Rate AIM-A (Reduktion des Scores um ≥ 0,5 SD)

In der Studie SPD489-403 erreichten die Patienten, die mit LDX behandelt wurden, statistisch signifikant häufiger eine Reduktion der Scores um ≥ 0,5 SD auf allen Subskalen des Fragebogens AIM-A. Der Anteil der Patienten konnte unter LDX bezüglich der Subskalen „Leben mit ADHS“ (RR = 1,84 [1,366; 2,472]), „Allgemeinbefinden“ (RR = 1,90 [1,416; 2,546]), „Leistungsfähigkeit in der Arbeit, zuhause und in der Schule“ (RR = 1,90 [1,444; 2,496]), „Einfluss der Symptome auf den Alltag – tägliche Beeinträchtigung“ (RR = 1,79 [1,379; 2,324]) und „Einfluss der Symptome auf den Alltag – Ärger / Sorge“ (RR = 1,84 [1,369; 2,428]) annähernd verdoppelt werden im Vergleich zur Kontrollgruppe. Bezüglich der Subskala „Beziehungen / Kommunikation“ konnte der Anteil unter der Behandlung mit LDX im Vergleich zu Placebo um 37 % gesteigert werden (RR = 1,37 [1,032; 1,822]).

Responder Rate MIC (Reduktion des Scores um ≥ 0,5 SD)

In der Studie SPD489-403 erreichten die Patienten, die mit LDX behandelt wurden, statistisch signifikant häufiger eine Reduktion der Scores um ≥ 0,5 SD auf den Subskalen der vom Patienten-berichteten MIC „Gesamtzahl der aufgetretenen Items“ und „Mean Negative Impact Rating“. Der Anteil der Patienten konnte unter LDX im Vergleich zur Kontrollgruppe bezüglich der Subskala „Mean Negative Impact Rating“ (RR = 1,60 [0,998; 2,562]) um 60 % gesteigert und bezüglich der Subskala „Gesamtzahl der aufgetretenen Items“ mehr als verdoppelt werden (RR = 2,20 [1,340; 3,598]). Im Hinblick auf die Subskala „Mean Unloved Rating“ und die Subskalen der Partner-berichteten MIC zeigte sich ein numerischer Vorteil für LDX.

Verringerung von Nebenwirkungen

Die zusammenfassende Beurteilung der Ergebnisse dieser Endpunktkategorie basiert auf den Endpunkten UE, SUE, Therapieabbruch wegen UE und schwerer UE.

Da für den adjustierten indirekten Vergleich von LDX gegenüber der zVT ATX mit dem Brückenkomparator Placebo nur der Endpunkt UE kongruent war, dieser aber nicht patientenrelevant ist, kann eine Bewertung des Zusatznutzens von LDX gegenüber ATX hinsichtlich dieser Zielgröße der Patientenrelevanz nicht erfolgen. Der nicht patientenrelevante Endpunkt UE wird nur ergänzend dargestellt.

Für den adjustierten indirekten Vergleich von LDX gegenüber der zVT MPH mit dem Brückenkomparator Placebo konnten die Endpunkte SUE und Therapieabbruch wegen UE dargestellt werden. Ergänzend wird der nicht patientenrelevante Endpunkt UE dargestellt.

Im adjustierten indirekten Vergleich von LDX gegenüber der zVT ATX mit dem Brückenkomparator Placebo zeigte sich bezogen auf den Anteil der Patienten mit UE ein geringer numerischer Nachteil für LDX (RR = 1,14 [0,78; 1,67]).

Im adjustierten indirekten Vergleich von LDX gegenüber der zVT MPH mit dem Brückenkomparator Placebo nach Bucher et al. zeigte sich bezogen auf den Anteil der Patienten mit SUE ein numerischer Nachteil für LDX (RR = 2,09 [0,07; 61,26]). Bezogen auf den Anteil der Patienten mit Therapieabbruch wegen UE, zeigte sich ein numerischer Vorteil für LDX (RR = 0,72 [0,08; 6,64]). Bezogen auf den Anteil der Patienten mit UE zeigte sich ein geringer numerischer Nachteil von LDX gegenüber MPH (RR = 1,10 [0,85; 1,42]).

In den Studien NRP104.303 und SPD489-403 traten UE statistisch signifikant häufiger im LDX-Arm auf als im Placebo-Arm (Studie NRP104.303: RR = 1,36 [1,091; 1,688]; Studie SPD489-403: RR = 1,34 [1,075; 1,659]). In Studie SPD489-316 traten ebenfalls UE häufiger im LDX-Arm auf als im Placebo-Arm, der Unterschied war aber nicht statistisch signifikant (RR = 0,51 [0,279; 0,925]).

In der Studie NRP104.303 ergaben sich bezüglich der SUE keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem LDX- und dem Placebo-Arm. In den Studien SPD489-316 und SPD489-403 traten in beiden Armen keine SUE auf.

In den Studien NRP104.303, SPD489-316 und SPD489-403 ergaben sich bezüglich der schweren UE keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (Studie NRP104.303: RR 1,30; 95 %-KI [0,305; 5,540]; Studie SPD489-316: RD -0,02; 95 %-KI [-0,046; 0,015]; Studie SPD489-403: RR 1,01; 95 %-KI [0,211; 4,867]).

Die sehr häufig auftretenden UE (in ≥ 10 % der Patienten) in den LDX-Armen der Studien NRP104.303 und SPD489-403 sind Zerfahrenheit, Reizbarkeit, Gewichtsabnahme, verminderter Appetit, Schlafstörungen, Mundtrockenheit und Kopfschmerzen. All diese Nebenwirkungen sind auch als sehr häufig (≥ 1/10) oder häufig (≥ 1/100 bis < 1/10) auftretend in der Fachinformation zu LDX genannt (Shire 2019c). Im Behandlungsalltag sind diese Nebenwirkungen aber als gut behandelbar und vorhersehbar und das Verträglichkeitsprofil von LDX somit als weitestgehend akzeptabel einzuschätzen.

Insgesamt gab es sehr wenige Studienabbrüche auf Basis von UE. Maximal 6,3 % der Patienten in den LDX-Armen brachen die Therapie wegen UE ab.

Auch in der Verlängerungsstudie NRP104.304 war das Nebenwirkungsprofil konsistent zu den Nebenwirkungsprofilen der Studien NRP104.303, SPD489-316 und SPD489-403. Somit konnte das positive Nebenwirkungsprofil auch für die Langzeitanwendung von LDX bestätigt werden.

Zusammenfassung zur Verringerung von Nebenwirkungen

Insgesamt ist das Nebenwirkungsprofil von LDX als günstig anzusehen. Es ergibt sich weder eine bessere noch eine schlechtere Verträglichkeit gegenüber der zVT ATX oder der zVT MPH.

Zusammenschau und Ableitung des Zusatznutzens

Zusammenfassung zur Verbesserung des Gesundheitszustandes

In der Gesamtschau zeigte LDX bezogen auf die Verbesserung des Gesundheitszustandes im adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher et al. mit dem Brückenkomparator Placebo sowohl gegenüber der zVT ATX als auch gegenüber der zVT MPH einen numerischen Vorteil. Das Nicht-Erreichen der Signifikanzschwelle ist vermutlich auch auf die geringe statistische Power zurückzuführen. Die Placebo-kontrollierten Studien konnten diese Ergebnisse bestätigen und zeigten eine statistisch signifikante Überlegenheit von LDX gegenüber der Kontrollgruppe für einen Großteil der Endpunkte zur Verbesserung des Gesundheitszustandes.

Die Ergebnisse der adjustierten indirekten Vergleiche nach Bucher et al. sind konsistent zu einer von Cortese et al. publizierten Netzwerk-Metaanalyse. Hier wurden die Ergebnisse von 51 Studien zur Behandlung von Erwachsenen mit ADHS zusammengeführt. Es konnte gezeigt werden, dass bezogen auf die Reduktion ADHS-spezifischer Symptome Amfetamine sowohl gegenüber ATX (SMD: -0,34 [-0,58; -0,10]) als auch gegenüber MPH (SMD: -0,29 [-0,54; -0,05]) statistisch signifikant überlegen sind (Cortese 2018).

Auch in der Verlängerungsstudie NRP104.304 war das Wirksamkeitsprofil konsistent zu den Wirksamkeitsprofilen der Studien NRP104.303, SPD489-316 und SPD489-403. Somit konnte die hohe Wirksamkeit auch für die Langzeitanwendung von LDX bestätigt werden.

Des Weiteren konnte in einer Placebo-kontrollierten Studie mit Entzugs-Design gezeigt werden, dass bei Erwachsenen mit ADHS der Entzug von LDX zu einem Wiederauftreten der ADHS-spezifischen Symptome führte (Brams 2012). So zeigten zu Studienende nur 8,9 % der Patienten, die LDX kontinuierlich weiternahmen im Vergleich zu 75 % der Patienten, denen LDX entzogen wurde, ein Wiederauftreten der ADHS-spezifischen Symptomatik. Das Wiederauftreten war definiert als eine ≥ 50 % Zunahme des ADHD-RS Gesamtscores und eine Zunahme um ≥ 2 Punkte auf der CGI-S Skala.

Zusammenfassung zur Verbesserung der Lebensqualität

Eine Bewertung des Zusatznutzens von LDX hinsichtlich dieser Zielgröße der Patientenrelevanz kann aufgrund fehlender Daten nicht erfolgen.

Allerdings zeigen die Ergebnisse des AIM-A im Vergleich von LDX gegenüber Placebo eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität der Betroffenen in allen relevanten Lebensbereichen und demonstrieren die hohe Wirksamkeit und den medizinischen Nutzen von LDX.

Zusammenfassung zur Verringerung von Nebenwirkungen

In der Zusammenschau ist weder ein Zusatznutzen von LDX im Vergleich zur zVT ATX sowie im Vergleich zur zVT MPH hinsichtlich einer Verringerung der Nebenwirkungen belegbar, noch ergibt sich eine geringere Verträglichkeit für LDX gegenüber der zVT ATX sowie der zVT MPH. Auch das langfristige Sicherheitsprofil von LDX zeigt die generell gute Verträglichkeit von LDX.

Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse zeigte sich somit gemäß § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen auf Basis der Verbesserung des Gesundheitszustandes. Dieser Zusatznutzen wird durch das ausgeglichene Nebenwirkungsprofil von LDX gegenüber ATX und MPH nicht geschmälert.

Auf Grundlage dieser Einschätzung ergibt sich für LDX gegenüber der zVT ATX und MPH in der Behandlung von Erwachsenen mit ADHS ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.**

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 4-136: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Elvanse Adult® wird im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Erwachsenen[a] angewendet.	Nicht quantifizierbar
a: Umfasst die vom G-BA bestimmten Teilpopulationen (Teilpopulation A: Erwachsene mit seit der Kindheit bestehenden Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) mit mindestens moderatem Schweregrad (mindestens moderate Funktionsbeeinträchtigung in zwei oder mehr Situationen und mehrere Aspekte des Lebens beeinflussend), die bereits eine Arzneimitteltherapie erhalten haben. Teilpopulation B: Erwachsene mit seit der Kindheit bestehenden Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) mit mindestens moderatem Schweregrad (mindestens moderate Funktionsbeeinträchtigung in zwei oder mehr Situationen und mehrere Aspekte des Lebens betreffend), die bisher nicht medikamentös behandelt wurden.)	

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.

Für den Nachweis des Zusatznutzens von LDX gegenüber der zVT MPH und der zVT ATX liegen gemäß Anwendungsgebiet (AWG) für die Behandlung von ADHS bei Erwachsenen keine direkt vergleichenden Studien vor. Aus diesem Grund wird für die Patientenpopulation

gemäß AWG ein adjustierter indirekter Vergleich über den Brückenkomparator Placebo durchgeführt. Die Placebo-Brücke stellt die einzige Möglichkeit dar, innerhalb der Population einen adjustierten indirekten Vergleich ohne Therapieregimewechsel durchzuführen, vorausgesetzt, es ist eine RCT mit der vom G-BA vorgeschlagenen ZVT gegen Placebo verfügbar.

Adjustierter indirekter Vergleich – LDX vs. MPH

Mittels systematischer Literatur- und Studienregisterrecherche konnte nur eine geeignete RCT identifiziert werden, die MPH gegen Placebo vergleicht. Die Charakteristika der Studie NRP104.303 und der Studie NCT01259492 für adjustierte indirekte Vergleiche sind in Abschnitt 4.3.2.1 aufgeführt. Beide eingeschlossenen Studien sind randomisiert, kontrolliert und doppelblind, mit parallelen Behandlungsarmen. Sie untersuchen u.a. die Effekte von LDX bzw. MPH hinsichtlich der patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkte Responder Rate ADHD-RS für Erwachsene (Reduktion des Scores um ≥ 30 %) und Responder Rate CGI-I (Erreichen eines CGI-I Scores der Kategorien 1 oder 2) sowie hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit.

Die Studien sind hinsichtlich demografischer und klinischer Charakteristika intern und untereinander weitgehend homogen. Bedingt durch die sehr homogene Verteilung der demografischen und klinischen Patientencharakteristika zwischen den Behandlungsarmen der beiden Studien wird eine kausale Rückführbarkeit eines Effektes auf die unterschiedlichen Behandlungen ermöglicht.

Insgesamt sind die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher et al. geeignet, um verlässliche Aussagen zum Zusatznutzen von LDX gegenüber der ZVT MPH zu treffen.

Adjustierter indirekter Vergleich – LDX vs. ATX

Mittels systematischer Literatur- und Studienregisterrecherche konnte nur eine geeignete RCT identifiziert werden, die ATX gegen Placebo vergleicht. Die Charakteristika der Studie SPD489-403 und der Studie NCT00510276 für adjustierte indirekte Vergleiche sind in Abschnitt 4.3.2.1 aufgeführt. Beide eingeschlossenen Studien sind randomisiert, kontrolliert und doppelblind, mit parallelen Behandlungsarmen. Sie untersuchen u.a. die Effekte von LDX bzw. MPH hinsichtlich der patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkte Veränderung zur Baseline im CGI-S Score und Veränderung zur Baseline im BRIEF-A GEC T-Score.

Um eine adäquate Homogenität zwischen der Studie SPD489-403 und der Studie NCT00510276 sicherzustellen, schließt die im Rahmen des adjustierten indirekten Vergleichs herangezogene Studienpopulation aus der Studie SPD489-403 nur Patienten im Alter von 18 bis 30 Jahren ein. Somit wird für den adjustierten indirekten Vergleich nur eine Teilpopulation der Studie SPD489-403 dargestellt. Die Studien sind dementsprechend in Bezug auf die Patientencharakteristika vergleichbar.

Die Studien sind hinsichtlich demografischer und klinischer Charakteristika intern und untereinander weitgehend homogen. Bedingt durch die sehr homogene Verteilung der

demografischen und klinischen Patientencharakteristika zwischen den Behandlungsarmen der beiden Studien wird eine kausale Rückführbarkeit eines Effektes auf die unterschiedlichen Behandlungen ermöglicht.

Insgesamt sind die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher et al. geeignet, um verlässliche Aussagen zum Zusatznutzen von LDX gegenüber der ZVT ATX zu treffen.

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.

Im vorliegenden Dossier wurde zusätzlich die Studie NRP104.304 zur Beurteilung der Langzeit-Wirksamkeit und -Sicherheit betrachtet. Hierbei handelt es sich um eine offene und einarmige Studie. Diese entspricht gemäß der vom G-BA festgelegten Evidenzklassifizierung der Evidenzstufe Ic (G-BA 2019). Aufgrund der niedrigen Evidenzstufe wird diese Studie lediglich unterstützend zur bereits dargestellten Evidenz betrachtet. Das Verzerrungspotenzial ist aufgrund des Studiendesigns formal als hoch einzustufen.

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[13], Molenberghs 2010[14]). 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[15]) 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[16]) 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

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

Nicht zutreffend.

[13] *Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.*
[14] *Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.*
[15] *Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.*
[16] *Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.*

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 4-137: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Verfügbare Quelle			
Studie	**Studienbericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
NRP 104.303	ja (Shire 2007)	ja Clinicaltrials.gov NCT00334880 (ClinicalTrials.gov 2009) WHO ICTRP NCT00334880 (ICTRP 2015)	ja (Adler 2008; Adler 2009; Faraone 2012)
SPD 489-316	ja (Shire 2009)	ja Clinicaltrials.gov NCT00697515 (ClinicalTrials.gov 2011) WHO ICTRP NCT00697515 (ICTRP 2017c)	ja (Wigal 2010; Wigal 2011)
SPD 489-403	ja (Shire 2011)	ja Clinicaltrials.gov NCT01101022 (ClinicalTrials.gov 2014a) WHO ICTRP NCT01101022 (ICTRP 2017b)	ja (Adler 2013b; Adler 2013a; Weisler 2017)
NCT00510276	nein	ja Clinicaltrials.gov NCT00510276 (ClinicalTrials.gov 2010) WHO ICTRP NCT00510276 (ICTRP 2017d)	ja (Adler 2014b; Durell 2013)

Verfügbare Quelle			
Studie	**Studienbericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
NCT01259492	nein	ja Clinicaltrials.gov NCT01259492 (ClinicalTrials.gov 2014b) EU-CTR 2010-021533-31 (EU-Clinical Trials Register 2010) WHO ICTRP 2010-021533-31 (ICTRP 2010) Pharm Net Bund 2010-021533-31 (PharmnetBund 2010)	ja (Huss 2014)
NRP104.304	ja (Shire 2008)	ja clinicaltrials.gov NCT00337285 (ClinicalTrials.gov 2012) WHO ICTRP NCT00337285 (ICTRP 2017a)	ja (Mattingly 2013; Weisler 2009)

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. Adler L., Tanaka Y., Williams D. et al. 2014a. *Executive Function in Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder During Treatment With Atomoxetine in a Randomized, Placebo-Controlled, Withdrawal Study.* Journal of clinical psychopharmacology 34 (4), S. 461–466.
2. Adler L. A., Clemow D. B., Williams D. W. et al. 2014b. *Atomoxetine Effects on Executive Function as Measured by the BRIEF-A in Young Adults with ADHD: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study.* PloS one 9 (8), S. e104175.

3. Adler L. A., Dirks B., Deas P. et al. 2013a. *Self-Reported quality of life in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and executive function impairment treated with lisdexamfetamine dimesylate: a randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled, parallel-group study.* BMC Psychiatry 13 (n.a.), S. 253.
4. Adler L. A., Dirks B., Deas P. F. et al. 2013b. *Lisdexamfetamine Dimesylate in Adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Who Report Clinically Significant Impairment in Executive Function: Results from a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study.* The Journal of Clinical Psychiatry 74 (7), S. 694–702.
5. Adler L. A., Goodman D., Weisler R. et al. 2009. *Effect of lisdexamfetamine dimesylate on sleep in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder.* Behavioral and Brain Functions : BBF 5 (n.a.), S. 34.
6. Adler L. A., Goodman D. W., Kollins S. H. et al. 2008. *Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Efficacy and Safety of Lisdexamfetamine Dimesylate in Adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder.* The Journal of Clinical Psychiatry 69 (9), S. 1364–1373.
7. Amador-Campos J. A., Gomez-Benito J. und Ramos-Quiroga J. A. 2014. *The Conners' Adult ADHD Rating Scales - Short Self-Report and Observer Forms: Psychometric properties of the Catalan version.* Journal of Attention Disorders 18 (8), S. 671–679.
8. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychatrie (DGKJP), Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V. (DGPPN) et al. 2018. *Langfassung der interdisziplinären evidenz- und konsensbasierten (S3) Leitlinie "Aufmerksamkeitsdefizit- / Hyperaktivitätsstörung (ADHS) im Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalter"*: *AWMF-Registernummer 028-045*. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/028-045l_S3_ADHS_2018-06.pdf, abgerufen am: 18.02.2019.
9. Bandelow B., Baldwin D. S., Dolberg O. T. et al. 2006. *What is the threshold for symptomatic response and remission for major depressive disorder, panic disorder, social anxiety disorder, and generalized anxiety disorder?* The Journal of Clinical Psychiatry 67 (9), S. 1428–1434.
10. Biederman J., Mick E., Fried R. et al. 2011. *Are stimulants effective in the treatment of executive function deficits? Results from a randomized double blind study of OROS-methylphenidate in adults with ADHD.* European Neuropsychopharmacology : the Journal of the European College of Neuropsychopharmacology 21 (7), S. 508–515.
11. Biederman J., Petty C. R., Doyle A. E. et al. 2008. *Stability of Executive Function Deficits in Girls with ADHD: A Prospective Longitudinal Followup Study into Adolescence.* Developmental Neuropsychology 33 (1), S. 44–61.
12. Biederman J., Petty C. R., Fried R. et al. 2007a. *Can Self-Reported Behavioral Scales Assess Executive Function Deficits?*: *A Controlled Study of Adults with ADHD.* The Journal of Nervous and Mental Disease 195 (3), S. 240–246.

13. Biederman J., Petty C. R., Fried R. et al. 2007b. *Stability of executive function deficits into young adult years: a prospective longitudinal follow-up study of grown up males with ADHD.* Acta Psychiatrica Scandinavica 116 (2), S. 129–136.

14. Brams M., Weisler R., Findling R. L. et al. 2012. *Maintenance of Efficacy of Lisdexamfetamine Dimesylate in Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Randomized Withdrawal Design.* The Journal of Clinical Psychiatry 73 (7), S. 977–983.

15. Brown T. E. 2008. *ADD/ADHD and Impaired Executive Function in Clinical Practice.* Current psychiatry reports 10 (5), S. 407–411.

16. Bucher H. C., Guyatt G. H., Griffith L. E. et al. 1997. *The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials.* Journal of Clinical Epidemiology 50 (6), S. 683–691.

17. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2010. *Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - Am-NutzenV)*: *Bundesgesetzblatt Jahrgang 2010 Teil I Nr. 68*. Verfügbar unter: https://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?startbk=Bundesanzeiger_BGBl&bk=Bundesanzeiger_BGBl&start=//*[@attr_id=%27bgbl110s2324.pdf%27]#__bgbl__%2F%2F*%5B%40attr_id%3D%27bgbl110s2324.pdf%27%5D__1551885614222, abgerufen am: 06.03.2019.

18. Busner J. und Targum S. D. 2007. *The Clinical Global Impressions Scale: Applying a Research Tool in Clinical Practice.* Psychiatry (Edgmont) 4 (7), S. 28–37.

19. Buysse D. J., Reynolds C. F., 3rd, 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.

20. Christiansen H., Kis B., Hirsch O. et al. 2012. *German validation of the Conners Adult ADHD Rating Scales (CAARS) II: Reliability, validity, diagnostic sensitivity and specificity.* European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists 27 (5), S. 321–328.

21. ClinicalTrials.gov 2009. *Study to Assess the Safety and Efficacy of NRP104 in Adults With Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)*: *NCT00334880*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00334880, abgerufen am: 04.02.2019.

22. ClinicalTrials.gov 2010. *Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) With Atomoxetine in Young Adults and Its Effects on Functional Outcomes. NCT00510276*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00510276, abgerufen am: 13.02.2019.

23. ClinicalTrials.gov 2011. *Safety and Efficacy Workplace Environment Study of Lisdexamfetamine Dimesylate (LDX) in Adults With Attention- Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). NCT00697515*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00697515, abgerufen am: 04.02.2019.

24. ClinicalTrials.gov 2012. *A Long-Term, Open-Label, and Single-Arm Study of NRP104 30 mg, 50 mg, or 70 mg Per Day in Adults With Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). NCT00337285*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00337285, abgerufen am: 11.02.2019.

25. ClinicalTrials.gov 2014a. *Safety and Efficacy of SPD489 on Executive Function Behaviors in Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). NCT01101022*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01101022, abgerufen am: 11.02.2019.

26. ClinicalTrials.gov 2014b. *Efficacy and Safety Study of Methylphenidate Hydrochloride Extended Release in Adults With Childhood-onset Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). NCT01259492.* Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01259492, abgerufen am: 13.02.2019.

27. Conners C. K., Sitarenios G., Parker J. D. et al. 1998. *The Revised Conners' Parent Rating Scale (CPRS-R): Factor Structure, Reliability, and Criterion Validity.* Journal of abnormal child psychology 26 (4), S. 279–291.

28. Cortese S., Adamo N., Del Giovane C. et al. 2018. *Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis.* The Lancet Psychiatry 5 (9), S. 727–738.

29. DuPaul G. J., Power T. J., Anastopoulos A. D. et al. 1998. *ADHD Rating Scale-IV*: *Checklists, Norms, and Clinical Interpretation.* The Guilford Press, New York.

30. Durell T. M., Adler L. A., Williams D. W. et al. 2013. *Atomoxetine Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Young Adults With Assessment of Functional Outcomes*: *A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial.* Journal of clinical psychopharmacology 33 (1), S. 45–54.

31. EU-Clinical Trials Register 2010. *A 40-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter efficacy and safety study of Ritalin® LA in the treatment of adult patients with childhood-onset ADHD*: *2010-021533-31*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021533-31, abgerufen am: 12.02.2019.

32. European Medicines Agency (EMA) 2010. *Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-attention-deficit-hyperactivity_en.pdf, abgerufen am: 08.10.2018.

33. Faraone S. V., Spencer T. J., Kollins S. H. et al. 2012. *Dose Response Effects of Lisdexamfetamine Dimesylate Treatment in Adults With ADHD: An Exploratory Study.* Journal of Attention Disorders 16 (2), S. 118–127.

34. Faries D. E., Yalcin I., Harder D. et al. 2001. *Validation of the ADHD Rating Scale as a clirlician administered and scored instrument.* Journal of Attention Disorders 5 (2), S. 107–115.

35. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses*: *in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert am 1. November 2018 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 17.01.2019 B4 in Kraft getreten am 18. Januar 2019*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1746/VerfO_2018-11-01_iK-2019-01-18.pdf, abgerufen am: 11.03.2019.

36. Hedges L. V., Olkin I. und Wasserman S. 1988. *Statistical Methods for Meta-Analysis.* Journal of Educational Statistics 13 (1), S. 75.

37. Higgins J. P. T. und Green S. 2011. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*: *Version 5.1.0 [updated March 2011]*. Verfügbar unter: http://handbook-5-1.cochrane.org/, abgerufen am: 09.10.2018.

38. Higgins J. P. T., Thompson S. G., Deeks J. J. et al. 2003. *Measuring inconsistency in meta-analyses.* BMJ 327 (7414), S. 557–560.

39. Hocking D. R., Reeve J. und Porter M. A. 2015. *Characterising the Profile of Everyday Executive Functioning and Relation to IQ in Adults with Williams Syndrome: Is the BRIEF Adult Version a Valid Rating Scale?* PloS one 10 (9), S. e0137628.

40. Hughes C. M., McCullough C. A., Bradbury I. et al. 2009. *Acupuncture and reflexology for insomnia: a feasibility study.* Acupuncture in medicine : journal of the British Medical Acupuncture Society 27 (4), S. 163–168.

41. Huss M., Ginsberg Y., Tvedten T. et al. 2014. *Methylphenidate Hydrochloride Modified-Release in Adults with Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial.* Advances in therapy 31 (1), S. 44–65.

42. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2009. *Selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) bei Patienten mit Depressionen*: *IQWiG-Berichte – Jahr: 2009 Nr. 55*. Auftrag A05-20A. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A05-20A_Abschlussbericht_SNRI_bei_Patienten_mit_Depressionen_V1-1.pdf, abgerufen am: 11.03.2019.

43. 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: 18.02.2019.

44. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2010. *Efficacy and Safety Study of Methylphenidate Hydrochloride Modified Release in Adults With Childhood-onset Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)*: *EUCTR2010-021533-31-DE*.

Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-021533-31-DE, abgerufen am: 12.02.2019.

45. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2015. *Study to Assess the Safety and Efficacy of NRP104 in Adults With Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)*: *NCT00334880*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00334880, abgerufen am: 04.02.2019.
46. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2017a. *An Open-label Study of NRP104 in Adults With Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)*: *NCT00337285*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00337285, abgerufen am: 11.02.2019.
47. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2017b. *Safety and Efficacy of SPD489 on Executive Function Behaviors in Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)*: *NCT01101022*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01101022, abgerufen am: 04.02.2019.
48. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2017c. *Safety and Efficacy Workplace Environment Study of Lisdexamfetamine Dimesylate (LDX) in Adults With Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)*: *NCT00697515*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00697515, abgerufen am: 04.02.2019.
49. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2017d. *Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) With Atomoxetine in Young Adults and Its Effects on Functional Outcomes*: *NCT00510276*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00510276, abgerufen am: 12.02.2019.
50. Koblan K. S., Hopkins S. C., Sarma K. et al. 2015. *Dasotraline for the Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Proof-of-Concept Trial in Adults.* Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology 40 (12), S. 2745–2752.
51. Landgraf J. M. 2007. *Monitoring Quality of Life in Adults with ADHD*: *Reliability and Validity of a New Measure.* Journal of Attention Disorders 11 (3), S. 351–362.
52. Leucht S. und Engel R. R. 2006. *The Relative Sensitivity of the Clinical Global Impressions Scale and the Brief Psychiatric Rating Scale in Antipsychotic Drug Trials.* Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology 31 (2), S. 406–412.
53. Leucht S., Kane J. M., Kissling W. et al. 2005. *Clinical implications of Brief Psychiatric Rating Scale scores.* The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science 187 (n.a.), S. 366–371.

54. Lilly Deutschland 2015. *Fachinformation Strattera® 10 mg / 18 mg / 25 mg / 40 mg / 60 mg / 80 mg / 100 mg Hartkapseln*: *Stand: Juni 2015*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 18.02.2019.

55. Macey K. 2003. *Conners' Adult ADHD Rating Scales (CAARS)*: *By C.K. Conners, D. Erhardt, M.A. Sparrow. New York: Multihealth Systems, Inc., 1999.* Archives of Clinical Neuropsychology 18 (4), S. 431–437.

56. Mattingly G. W., Weisler R. H., Young J. et al. 2013. *Clinical response and symptomatic remission in short- and long-term trials of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder.* BMC Psychiatry 13 (2), S. 39.

57. Medice Pharma 2018. *Fachinformation Medikinet® adult (Methylphenidathydrochlorid) 5 mg / 10 mg / 20 mg / 30 mg / 40 mg / 50 mg / 60 mg*: *Stand: März 2018*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 19.02.2019.

58. Mollayeva T., Thurairajah P., Burton K. et al. 2016. *The Pittsburgh sleep quality index as a screening tool for sleep dysfunction in clinical and non-clinical samples: A systematic review and meta-analysis.* Sleep medicine reviews 25 (n.a.), S. 52–73.

59. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2018. *Attention deficit hyperactivity disoder: diagnosis and management*: *NICE guideline*. Verfügbar unter: https://www.nice.org.uk/guidance/ng87, abgerufen am: 20.02.2019.

60. 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.

61. Novartis Pharma 2018. *Fachinformation Ritalin® Adult 10 mg / 20 mg / 30 mg / 40 mg / 60 mg Hartkapseln*: *Stand: Dezember 2018*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 11.03.2019.

62. PharmnetBund 2010. *A 40-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter efficacy and safety study of Ritalin® LA in the treatment of adult patients with childhood-onset ADHD*: *2010-021533-31*. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/static/de/suche/?q=2010-021533-31#&query=&sortfield=disptitle_sort&sortdir=asc, abgerufen am: 12.02.2019.

63. Richarte V., Corrales M., Pozuelo M. et al. 2017. *Spanish validation of the adult Attention Deficit/Hyperactivity Disorder Rating Scale (ADHD-RS): Relevance of clinical subtypes.* Revista de psiquiatria y salud mental 10 (4), S. 185–191.

64. Robin A. L. und Payson E. 2002. *The Impact of ADHD on Marriage.* The ADHD Report 10 (3), S. 9–14.

65. Sadeghi-Bazargani H., Amiri S., Hamraz S. et al. 2014. *Validity and Reliability of the Persian Version of Conner's Adult ADHD Rating Scales: Observer and Self-report Screening Versions.* Journal of Clinical Research & Governance 3 (2014), S. 42–47.

66. Shire 2019a. *Post-hoc Analysen (adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher)*. Data on file.

67. Shire Biostatistics and Programming Department (Shire) 2019b. *Post-hoc Analysen zu den Studien NRP104.303, SPD489-316 und SPD489-403*. Data on file.

68. Shire Development Inc. (Shire) 2007. *Clinical Study Report. NRP104.303. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Multi-Center, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Forced Dose Titration, Safety and Efficacy Study of NRP104 in Adults with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Data on file.

69. Shire Development Inc. (Shire) 2008. *Clinical Study Report. NRP104.304. A Long-Term, Open-Label, and Single-Arm Study of NRP104 30mg, 50mg, or 70mg Per Day in Adults with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Data on file.

70. Shire Development Inc. (Shire) 2009. *Clinical Study Report. SPD489-316. A Phase IIIb, Randomized, Double-Blind, Multicenter, Placebo-Controlled, Dose- Optimization, Crossover, Safety and Efficacy Workplace Environment Study of Lisdexamfetamine Dimesylate (LDX) in Adults with Attention-Deficit/ Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Data on file.

71. Shire Development Inc. (Shire) 2011. *Clinical Study Report. SPD489-403. A Phase 4, Randomized, Double-blind, Multi-center, Placebocontrolled, Parallel-group Study Evaluating the Safety and Efficacy of SPD489 on Executive Function (Self-regulation) Behaviors in Adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) Reporting Clinically Significant Impairment of Real-world Executive Function Behavior*. Data on file.

72. Shire Pharmaceutical Ireland Limited (Shire) 2019c. *Fachinformation Elvanse Adult® 30 mg / 50 mg / 70 mg Hartkapseln*: *Stand: März 2019*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 26.04.2019.

73. Spencer T., Biederman J., Wilens T. et al. 1998. *Effectiveness and Tolerability of Tomoxetine in Adults with Attention Deficit Hyperactivity Disorder.* The American Journal of Psychiatry 155 (5), S. 693–695.

74. Spencer T. J., Adler L. A., McGough J. J. et al. 2007. *Efficacy and Safety of Dexmethylphenidate Extended-Release Capsules in Adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder.* Biological Psychiatry 61 (12), S. 1380–1387.

75. Spielmans G. I. und McFall J. P. 2006. *A Comparative Meta-Analysis of Clinical Global Impressions Change in Antidepressant Trials.* The Journal of Nervous and Mental Disease 194 (11), S. 845–852.

76. Steele M., Jensen P. S. und Quinn D. M. P. 2006. *Remission Versus Response as the Goal of Therapy in ADHD: A New Standard for the Field?* Clinical Therapeutics 28 (11), S. 1892–1908.

77. Weisler R., Ginsberg L., Dirks B. et al. 2017. *Treatment With Lisdexamfetamine Dimesylate Improves Self- and Informant-Rated Executive Function Behaviors and Clinician- and Informant-Rated ADHD Symptoms in Adults: Data From a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study.* Journal of Attention Disorders 21 (14), S. 1198–1207.

78. Weisler R., Young J., Mattingly G. et al. 2009. *Long-Term Safety and Effectiveness of Lisdexamfetamine Dimesylate in Adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder.* CNS spectrums 14 (10), S. 573–585.

79. Wigal T., Brams M., Gasior M. et al. 2010. *Randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study of the efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: novel findings using a simulated adult workplace environment design.* Behavioral and Brain Functions: BBF 6 (n.a.), S. 34.

80. Wigal T., Brams M., Gasior M. et al. 2011. *Effect Size of Lisdexamfetamine Dimesylate in Adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder.* Postgraduate medicine 123 (2), S. 169–176.

81. Wigal T., Childress A., Frick G. et al. 2018. *Effects of SHP465 mixed amphetamine salts in adults with ADHD in a simulated adult workplace environment.* Postgraduate medicine 130 (1), S. 111–121.

82. Wilens T. E., Biederman J., Spencer T. J. et al. 1999. *Controlled Trial of High Doses of Pemoline for Adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder.* Journal of clinical psychopharmacology 19 (3), S. 257–264.

83. 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.

84. Zaider T. I., Heimberg R. G., Fresco D. M. et al. 2003. *Evaluation of the Clinical Global Impression Scale among individuals with social anxiety disorder.* Psychological Medicine 33 (4), S. 611–622.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

Tabelle 4-138 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE (mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	4. Februar 2019	
Zeitsegment	1974 bis Woche 5 2019	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
Population		
1	exp attention deficit disorder/	54300
2	attention deficit hyperactivity disorder*.af.	28921
3	attention deficit disorder* with hyperactivity.af.	1602
4	ADHD.af.	32563
5	attention deficit*.af.	60037
6	(attention adj2 (deficit* or disorder*)).af.	61901
7	(hyperactivity adj2 (deficit* or disorder*)).af.	31659
8	(attention deficit* and disruptive behavio?r disorder*).af.	997
9	Hyperkinetic Syndrome*.af.	440
10	Minimal Brain Dysfunction*.af.	1574
11	ADDH.af.	151
12	**1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11**	64817
Intervention		
13	exp lisdexamfetamin/	1157
14	lisdexamfetamin*.af.	1181
15	lisdexamphetamin*.af.	35
16	lisdexamfetamin* dimes#late.af.	334
17	lisdexamphetamin* dimes#late.af.	5
18	lisdexamfetamindimes#late.af.	0
19	lisdexamphetamindimes#late.af.	0
20	lisdexamfetamin* mes#late.af.	5
21	lisdexamphetamin* mes#late.af.	1
22	NRP104.af.	6
23	NRP 104.af.	14
24	SPD489.af.	35
25	SPD 489.af.	6

26	vyvanse.af.	314
27	elvanse.af.	20
28	venvanse.af.	4
29	LDX.af.	454
30	tyvense.af.	2
31	aduvanz.af.	0
32	**13 or 14 or (…) or 31**	1341
Studiendesign		
33	placebo.mp.	425928
34	"random*".tw.	1376493
35	"double-blind*".tw.	194897
36	**33 or 34 or 35**	**1621415**
Finale Verknüpfung		
37	**12 and 32 and 36**	**371**
38	**Remove duplicates from 37**	**368**

Tabelle 4-139 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE (mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R), Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) Daily Update	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	4. Februar 2019	
Zeitsegment	1946 bis 3. Februar 2019	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity.	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
Population		
1	exp Attention Deficit Disorder with Hyperactivity/	26289
2	attention deficit hyperactivity disorder*.af.	21830
3	attention deficit disorder* with hyperactivity.af.	26401
4	ADHD.af.	21705
5	attention deficit*.af.	36606
6	(attention adj2 (deficit* or disorder*)).af.	38110
7	(hyperactivity adj2 (deficit* or disorder*)).af.	33475
8	(attention deficit* and disruptive behavio?r disorder*).af.	2924
9	Hyperkinetic Syndrome*.af	340
10	Minimal Brain Dysfunction*.af	535
11	ADDH.af	115
12	**1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11**	**40175**
Intervention		
13	lisdexamfetamin.mp.	1
14	lisdexamfetamin*.af.	344
15	lisdexamphetamin*.af.	17
16	lisdexamfetamin* dimes#late.af.	282
17	lisdexamphetamin* dimes#late.af.	2
18	lisdexamfetamindimes#late.af.	0
19	lisdexamphetamindimes#late.af.	0
20	lisdexamfetamin* mes#late.af.	5
21	lisdexamphetamin* mes#late.af.	1
22	NRP104.af.	6
23	NRP 104.af.	4
24	SPD489.af.	8

25	SPD 489.af.	0
26	vyvanse.af.	39
27	elvanse.af.	4
28	venvanse.af.	1
29	LDX.af.	228
30	tyvense.af.	2
31	aduvanz.af.	0
32	**13 or 14 or (…) or 31**	422
Studiendesign		
33	randomized.mp.	760889
34	randomised.mp.	91949
35	random.mp.	333445
36	placebo.mp.	198359
37	randomized controlled trial.pt.	475597
38	**33 or 34 or 35 or 36 or 37**	1118537
Finale Verknüpfung		
39	**12 and 32 and 38**	124
40	**Remove duplicates from 39**	123

Tabelle 4-140 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane Central Register of Controlled Trials (mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Datenbank	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	4. Februar 2019	
Zeitsegment	Dezember 2018	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
Population		
1	exp attention deficit disorder with hyperactivity/	2359
2	attention deficit hyperactivity disorder*.af.	2819
3	attention deficit disorder* with hyperactivity.af.	2402
4	ADHD.af.	3286
5	attention deficit*.af.	4281
6	(attention adj2 (deficit* or disorder*)).af.	4558
7	(hyperactivity adj2 (deficit* or disorder*)).af.	3576
8	(attention deficit* and disruptive behavio?r disorder*).af.	306
9	Hyperkinetic Syndrome*.af	35
10	Minimal Brain Dysfunction*.af	45
11	ADDH.af	24
12	**1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11**	**4925**
Intervention		
13	lisdexamfetamin.mp. [mp=title, original title, abstract, mesh headings, heading words, keyword]	0
14	lisdexamfetamin*.af.	275
15	lisdexamphetamin*.af.	3
16	lisdexamfetamin* dimes#late.af.	235
17	lisdexamphetamin* dimes#late.af.	1
18	lisdexamfetamindimes#late.af.	0
19	lisdexamphetamindimes#late.af.	0
20	lisdexamfetamin* mes#late.af.	0
21	lisdexamphetamin* mes#late.af.	0
22	NRP104.af.	6
23	NRP 104.af.	3
24	SPD489.af.	51
25	SPD 489.af.	0
26	vyvanse.af.	20
27	elvanse.af.	0

28	venvanse.af.	183
29	LDX.af.	0
30	tyvense.af.	0
31	aduvanz.af.	0
32	**13 or 14 or (…) or 31**	294
Finale Verknüpfung		
33	**12 and 32**	186
34	**Remove duplicates from 33**	183

Tabelle 4-141 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane Database of Systematic Reviews (mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Datenbank	EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	4. Februar 2019	
Zeitsegment	2005 bis Januar 2019	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
Population		
1	attention deficit hyperactivity disorder*.af.	166
2	attention deficit disorder* with hyperactivity.af.	32
3	ADHD.af.	133
4	attention deficit*.af.	216
5	(attention adj2 (deficit* or disorder*)).af.	238
6	(hyperactivity adj2 (deficit* or disorder*)).af.	179
7	(attention deficit* and disruptive behavio?r disorder*).af.	28
8	Hyperkinetic Syndrome*.af	9
9	Minimal Brain Dysfunction*.af	9
10	**1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9**	**257**
Intervention		
11	lisdexamfetamin.mp. [mp=title, short title, abstract, full text, keywords, caption text]	2
12	lisdexamfetamin*.af.	10
13	lisdexamphetamin*.af.	4
14	lisdexamfetamin* dimes#late.af.	6
15	lisdexamphetamin* dimes#late.af.	1
16	lisdexamfetamindimes#late.af.	0
17	lisdexamphetamindimes#late.af.	0
18	lisdexamfetamin* mes#late.af.	0
19	lisdexamphetamin* mes#late.af.	0
20	NRP104.af.	0
21	NRP 104.af.	1
22	SPD489.af.	2
23	SPD 489.af.	0
24	vyvanse.af.	3
25	elvanse.af.	1
26	venvanse.af.	0
27	LDX.af.	1

28	tyvense.af.	0
29	aduvanz.af.	0
30	**11 or 12 or (…) or 29**	12
Finale Verknüpfung		
31	**10 and 30**	9
32	**Remove duplicates from 31**	9

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Tabelle 4-142 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE (für indirekte Vergleiche)

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	4. Februar 2019	
Zeitsegment	1974 bis Woche 6, 2019	
Suchfilter	Filter for randomized controlled trials according to Wong 2006 - Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
Population		
1	exp attention deficit disorder/	54377
2	attention deficit hyperactivity disorder*.af.	28964
3	attention deficit disorder* with hyperactivity.af.	1604
4	ADHD.af.	32608
5	attention deficit*.af.	60117
6	(attention adj2 (deficit* or disorder*)).af.	61986
7	(hyperactivity adj2 (deficit* or disorder*)).af.	31708
8	(attention deficit* and disruptive behavio?r disorder*).af.	998
9	Hyperkinetic Syndrome*.af	440
10	Minimal Brain Dysfunction*.af	1574
11	ADDH.af	151
12	**1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11**	**64906**
Population (Erwachsene)		
13	child*.ti	782172
14	p?ediatric*.ti	214453
15	**13 or 14**	**981908**
Intervention Atomoxetin		
16	exp atomoxetine/	4987
17	atomoxetine*.af.	5122
18	atomoxetine* hydrochlorid*.af.	93
19	ly?139602.af.	1
20	ly?139603.af.	9
21	recit.af.	76
22	Strattera.af.	674
23	tomoxetin*.af.	90
24	tomoxetin* hydrochlorid*.af.	12

25	Attentin*.af.	19
26	**16 or 17 or (…) or 25**	**5232**
Intervention Methylphenidat		
27	exp methylphenidate/	20296
28	methylpheni?dat*.af.	20926
29	methylphenidat* hydrochlorid*.af.	260
30	methylphenidylacetate.af.	0
31	ritalin*.af.	3390
32	ritalin* hydrochloride.af.	8
33	aptensio.af.	24
34	attenta.af.	9
35	cenedrin.af.	0
36	concerta.af.	1080
37	contempla.af.	6
38	daytrana.af.	229
39	difumenil.af.	0
40	equasym.af.	113
41	medanef.af.	0
42	medicebran.af.	1
43	medikinet.af.	132
44	mefinad.af.	0
45	metadat*.af.	3214
46	penid.af.	1
47	quasym.af.	4
48	quillichew.af.	18
49	quillivant.af.	46
50	ritaphen.af.	1
51	rubifen.af.	25
52	sr 20.af.	103
53	c 4311-b.af.	0
54	c4311-b.af.	0
55	c4311b.af.	0
56	**27 or 28 (…) or 55**	**23980**
Studiendesign		
57	placebo.mp.	426324
58	"random*".tw.	1378691
59	"double-blind*".tw.	195088

60	**57 or 58 or 59**	**1623788**
Finale Verknüpfung Atomoxetin		
61	**12 and 26 and 60**	**1029**
62	**61 NOT 15**	**688**
63	**Remove duplicates from 62**	**680**
Finale Verknüpfung Methylphenidat		
64	**12 and 56 and 60**	**2586**
65	**64 NOT 15**	**1612**
66	**Remove duplicates from 65**	**1595**
67	**66 not "Immediate-release methylphenidate for the treatment of ADHD in adults.".m_titl.**	**1594**

Tabelle 4-143 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE (für indirekte Vergleiche)

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R), Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) Daily Update
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	4. Februar 2019
Zeitsegment	1946 bis 1. Februar 2019
Suchfilter	Filter for randomized controlled trials according to Wong 2006 - Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Suchbegriffe	Ergebnis
Population		
1	exp attention deficit disorder/	26289
2	attention deficit hyperactivity disorder*.af.	21830
3	attention deficit disorder* with hyperactivity.af.	26401
4	ADHD.af.	21705
5	attention deficit*.af.	36606
6	(attention adj2 (deficit* or disorder*)).af.	38110
7	(hyperactivity adj2 (deficit* or disorder*)).af.	33475
8	(attention deficit* and disruptive behavio?r disorder*).af.	2924
9	Hyperkinetic Syndrome*.af	340
10	Minimal Brain Dysfunction*.af	535
11	ADDH.af	**115**
12	**1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11**	**40175**
Population (Erwachsene)		
13	child*.ti	692676
14	p?ediatric*.ti	151477
15	**13 or 14**	**833226**
Intervention Atomoxetin		
16	exp atomoxetine/	1098
17	atomoxetine*.af.	1605
18	atomoxetine* hydrochlorid*.af.	1129
19	ly?139602.af.	1
20	ly?139603.af.	8
21	recit.af.	51
22	Strattera.af.	61
23	tomoxetin*.af.	63
24	tomoxetin* hydrochlorid*.af.	5
25	Attentin*.af.	6

26	**16 or 17 or (…) or 25**	**1695**
Intervention Methylphenidat		
27	exp methylphenidate/	6792
28	methylpheni?dat*.af.	8606
29	methylphenidat* hydrochlorid*.af.	215
30	methylphenidylacetate.af.	157
31	ritalin*.af.	790
32	ritalin* hydrochloride.af.	11
33	aptensio.af.	6
34	attenta.af.	6
35	cenedrin.af.	0
36	concerta.af.	125
37	contempla.af.	13
38	daytrana.af.	10
39	difumenil.af.	0
40	equasym.af.	19
41	medanef.af.	0
42	medicebran.af.	0
43	medikinet.af.	19
44	mefinad.af.	0
45	metadat*.af.	2310
46	penid.af.	1
47	quasym.af.	0
48	quillichew.af.	2
49	quillivant.af.	4
50	ritaphen.af.	0
51	rubifen.af.	1
52	sr 20.af.	84
53	c 4311-b.af.	0
54	c4311-b.af.	0
55	c4311b.af.	0
56	**27 or 28 (…) or 55**	**11076**
Studiendesign		
57	randomized.mp.	760889
58	randomised.mp.	91949
59	random.mp.	333445
60	placebo.mp.	198359

61	randomized controlled trial.pt.	475597
62	**57 or 58 or 59 or 60 or 61**	**1118537**
Finale Verknüpfung Atomoxetin		
63	**12 and 26 and 62**	**399**
64	**63 NOT 15**	**247**
65	**Remove duplicates from 64**	**247**
Finale Verknüpfung Methylphenidat		
66	**12 and 56 and 62**	**1347**
67	**66 NOT 15**	**753**
68	**Remove duplicates from 67**	**753**

Tabelle 4-144 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane Central Register of Controlled Trials (für indirekte Vergleiche)

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	4. Februar 2019	
Zeitsegment	Dezember 2018	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
Population		
1	exp attention deficit disorder with hyperactivity/	2359
2	attention deficit hyperactivity disorder*.af.	2819
3	attention deficit disorder* with hyperactivity.af.	2402
4	ADHD.af.	3286
5	attention deficit*.af.	4281
6	(attention adj2 (deficit* or disorder*)).af.	4558
7	(hyperactivity adj2 (deficit* or disorder*)).af.	3576
8	(attention deficit* and disruptive behavio?r disorder*).af.	306
9	Hyperkinetic Syndrome*.af	35
10	Minimal Brain Dysfunction*.af	45
11	ADDH.af	24
12	**1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11**	**4925**
Population (Erwachsene)		
13	child*.ti	51937
14	p?ediatric*.ti	10852
15	**13 or 14**	**61978**
Intervention Atomoxetin		
16	exp serotonin uptake inhibitors/	5969
17	atomoxetine*.af.	548
18	atomoxetine* hydrochlorid*.af.	314
19	ly?139602.af.	0
20	ly?139603.af.	2
21	recit.af.	0
22	Strattera.af.	23
23	tomoxetin*.af.	14
24	tomoxetin* hydrochlorid*.af.	2
25	Attentin*.af.	2
26	**16 or 17 (…) or 25**	**6513**
Intervention Methylphenidat		

27	exp methylphenidate/	1407
28	methylpheni?dat*.af.	2312
29	methylphenidat* hydrochlorid*.af.	96
30	methylphenidylacetate.af.	0
31	ritalin*.af.	174
32	ritalin* hydrochloride.af.	2
33	aptensio.af.	4
34	attenta.af.	0
35	cenedrin.af.	0
36	concerta.af.	67
37	contempla.af.	2
38	daytrana.af.	2
39	difumenil.af.	0
40	equasym.af.	4
41	medanef.af.	0
42	medicebran.af.	0
43	medikinet.af.	14
44	mefinad.af.	0
45	metadat*.af.	43
46	penid.af.	0
47	quasym.af.	0
48	quillichew.af.	0
49	quillivant.af.	4
50	ritaphen.af.	0
51	rubifen.af.	1
52	sr 20.af.	37
53	c 4311-b.af.	0
54	c4311-b.af.	0
55	c4311b.af.	0
56	**27 or (…) or 55**	**2413**
Finale Verknüpfung Atomoxetin		
57	**12 and 26**	**455**
59	**57 NOT 15**	**264**
60	**Remove duplicates from 59**	**256**
Finale Verknüpfung Methylphenidat		
61	**12 and 56**	**1554**
62	**61 NOT 15**	**806**

63	**Remove duplicates from 62**	**781**

Tabelle 4-145 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane Central Register of Systematic Reviews (für indirekte Vergleiche)

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	4. Februar 2019	
Zeitsegment	2005 nis 30. Januar 2019	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
Population		
1	attention deficit hyperactivity disorder*.af.	166
2	attention deficit disorder* with hyperactivity.af.	32
3	ADHD.af.	133
4	attention deficit*.af.	216
5	(attention adj2 (deficit* or disorder*)).af.	238
6	(hyperactivity adj2 (deficit* or disorder*)).af.	179
7	(attention deficit* and disruptive behavio?r disorder*).af.	28
8	Hyperkinetic Syndrome*.af	9
9	Minimal Brain Dysfunction*.af	9
10	**1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9**	**257**
Population (Erwachsene)		
11	child*.ti	813
12	p?ediatric*.ti	31
13	**11 or 12**	**842**
Intervention Atomoxetin		
14	atomoxetine*.af.	58
15	atomoxetine* hydrochlorid*.af.	7
16	ly?139602.af.	0
17	ly?139603.af.	0
18	recit.af.	0
19	Strattera.af.	8
20	tomoxetin*.af.	16
21	tomoxetin* hydrochlorid*.af.	0
22	Attentin*.af.	2
23	**14 or 15 (…) or 22**	**65**
Intervention Methylphenidat		
24	methylpheni?dat*.af.	130
25	methylphenidat* hydrochlorid*.af.	12
26	methylphenidylacetate.af.	1

27	ritalin*.af.	24
28	ritalin* hydrochloride.af.	3
29	aptensio.af.	2
30	attenta.af.	2
31	cenedrin.af.	0
32	concerta.af.	13
33	contempla.af.	0
34	daytrana.af.	4
35	difumenil.af.	0
36	equasym.af.	7
37	medanef.af.	0
38	medicebran.af.	0
39	medikinet.af.	5
40	mefinad.af.	0
41	metadat*.af.	15
42	penid.af.	2
43	quasym.af.	0
44	quillichew.af.	1
45	quillivant.af.	1
46	ritaphen.af.	0
47	rubifen.af.	2
48	sr 20.af.	1
49	c 4311-b.af.	0
50	c4311-b.af.	0
51	c4311b.af.	0
52	**24 or (…) or 51**	**142**
Finale Verknüpfung Atomoxetin		
53	**10 and 23**	**35**
54	**53 NOT 13**	**21**
Finale Verknüpfung Methylphenidat		
55	**10 and 52**	**78**
56	**55 NOT 13**	**55**

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-146 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE (mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	4. Februar 2019	
Zeitsegment	1974 bis Woche 5 2019	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
Population		
1	exp attention deficit disorder/	54300
2	attention deficit hyperactivity disorder*.af.	28921
3	attention deficit disorder* with hyperactivity.af.	1602
4	ADHD.af.	32563
5	attention deficit*.af.	60037
6	(attention adj2 (deficit* or disorder*)).af.	61901
7	(hyperactivity adj2 (deficit* or disorder*)).af.	31659
8	(attention deficit* and disruptive behavio?r disorder*).af.	997
9	Hyperkinetic Syndrome*.af.	440
10	Minimal Brain Dysfunction*.af.	1574
11	ADDH.af.	151
12	**1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11**	64817
Intervention		
13	exp lisdexamfetamin/	1157
14	lisdexamfetamin*.af.	1181
15	lisdexamphetamin*.af.	35
16	lisdexamfetamin* dimes#late.af.	334
17	lisdexamphetamin* dimes#late.af.	5
18	lisdexamfetamindimes#late.af.	0
19	lisdexamphetamindimes#late.af.	0
20	lisdexamfetamin* mes#late.af.	5

21	lisdexamphetamin* mes#late.af.	1
22	NRP104.af.	6
23	NRP 104.af.	14
24	SPD489.af.	35
25	SPD 489.af.	6
26	vyvanse.af.	314
27	elvanse.af.	20
28	venvanse.af.	4
29	LDX.af.	454
30	tyvense.af.	2
31	aduvanz.af.	0
32	**13 or 14 or (…) or 31**	1341
Studiendesign		
33	placebo.mp.	425928
34	"random*".tw.	1376493
35	"double-blind*".tw.	194897
36	**33 or 34 or 35**	**1621415**
Finale Verknüpfung		
37	**12 and 32 and 36**	**371**
38	**Remove duplicates from 37**	**368**

Tabelle 4-147 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE (mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R), Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) Daily Update	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	4. Februar 2019	
Zeitsegment	1946 bis 3. Februar 2019	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity.	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
Population		
1	exp Attention Deficit Disorder with Hyperactivity/	26289
2	attention deficit hyperactivity disorder*.af.	21830
3	attention deficit disorder* with hyperactivity.af.	26401
4	ADHD.af.	21705
5	attention deficit*.af.	36606
6	(attention adj2 (deficit* or disorder*)).af.	38110
7	(hyperactivity adj2 (deficit* or disorder*)).af.	33475
8	(attention deficit* and disruptive behavio?r disorder*).af.	2924
9	Hyperkinetic Syndrome*.af	340
10	Minimal Brain Dysfunction*.af	535
11	ADDH.af	115
12	**1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11**	**40175**
Intervention		
13	lisdexamfetamin.mp.	1
14	lisdexamfetamin*.af.	344
15	lisdexamphetamin*.af.	17
16	lisdexamfetamin* dimes#late.af.	282
17	lisdexamphetamin* dimes#late.af.	2
18	lisdexamfetamindimes#late.af.	0
19	lisdexamphetamindimes#late.af.	0
20	lisdexamfetamin* mes#late.af.	5
21	lisdexamphetamin* mes#late.af.	1
22	NRP104.af.	6
23	NRP 104.af.	4
24	SPD489.af.	8

25	SPD 489.af.	0
26	vyvanse.af.	39
27	elvanse.af.	4
28	venvanse.af.	1
29	LDX.af.	228
30	tyvense.af.	2
31	aduvanz.af.	0
32	**13 or 14 or (…) or 31**	422
Studiendesign		
33	randomized.mp.	760889
34	randomised.mp.	91949
35	random.mp.	333445
36	placebo.mp.	198359
37	randomized controlled trial.pt.	475597
38	**33 or 34 or 35 or 36 or 37**	1118537
Finale Verknüpfung		
39	**12 and 32 and 38**	124
40	**Remove duplicates from 39**	123

Tabelle 4-148 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane Central Register of Controlled Trials (mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Datenbank	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	4. Februar 2019	
Zeitsegment	Dezember 2018	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
Population		
1	exp attention deficit disorder with hyperactivity/	2359
2	attention deficit hyperactivity disorder*.af.	2819
3	attention deficit disorder* with hyperactivity.af.	2402
4	ADHD.af.	3286
5	attention deficit*.af.	4281
6	(attention adj2 (deficit* or disorder*)).af.	4558
7	(hyperactivity adj2 (deficit* or disorder*)).af.	3576
8	(attention deficit* and disruptive behavio?r disorder*).af.	306
9	Hyperkinetic Syndrome*.af	35
10	Minimal Brain Dysfunction*.af	45
11	ADDH.af	24
12	**1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11**	**4925**
Intervention		
13	lisdexamfetamin.mp. [mp=title, original title, abstract, mesh headings, heading words, keyword]	0
14	lisdexamfetamin*.af.	275
15	lisdexamphetamin*.af.	3
16	lisdexamfetamin* dimes#late.af.	235
17	lisdexamphetamin* dimes#late.af.	1
18	lisdexamfetamindimes#late.af.	0
19	lisdexamphetamindimes#late.af.	0
20	lisdexamfetamin* mes#late.af.	0
21	lisdexamphetamin* mes#late.af.	0
22	NRP104.af.	6
23	NRP 104.af.	3
24	SPD489.af.	51
25	SPD 489.af.	0
26	vyvanse.af.	20
27	elvanse.af.	0

28	venvanse.af.	183
29	LDX.af.	0
30	tyvense.af.	0
31	aduvanz.af.	0
32	**13 or 14 or (…) or 31**	294
Finale Verknüpfung		
33	**12 and 32**	186
34	**Remove duplicates from 33**	183

Tabelle 4-149 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane Database of Systematic Reviews (mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Datenbank	EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	4. Februar 2019	
Zeitsegment	2005 bis Januar 2019	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
Population		
1	attention deficit hyperactivity disorder*.af.	166
2	attention deficit disorder* with hyperactivity.af.	32
3	ADHD.af.	133
4	attention deficit*.af.	216
5	(attention adj2 (deficit* or disorder*)).af.	238
6	(hyperactivity adj2 (deficit* or disorder*)).af.	179
7	(attention deficit* and disruptive behavio?r disorder*).af.	28
8	Hyperkinetic Syndrome*.af	9
9	Minimal Brain Dysfunction*.af	9
10	**1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9**	**257**
Intervention		
11	lisdexamfetamin.mp. [mp=title, short title, abstract, full text, keywords, caption text]	2
12	lisdexamfetamin*.af.	10
13	lisdexamphetamin*.af.	4
14	lisdexamfetamin* dimes#late.af.	6
15	lisdexamphetamin* dimes#late.af.	1
16	lisdexamfetamindimes#late.af.	0
17	lisdexamphetamindimes#late.af.	0
18	lisdexamfetamin* mes#late.af.	0
19	lisdexamphetamin* mes#late.af.	0
20	NRP104.af.	0
21	NRP 104.af.	1
22	SPD489.af.	2
23	SPD 489.af.	0
24	vyvanse.af.	3
25	elvanse.af.	1
26	venvanse.af.	0
27	LDX.af.	1

28	tyvense.af.	0
29	aduvanz.af.	0
30	**11 or 12 or (…) or 29**	12
Finale Verknüpfung		
31	**10 and 30**	9
32	**Remove duplicates from 31**	9

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

Tabelle 4-150 (Anhang): Studienregisterrecherche in clinicaltrials.gov (mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	11.02.2019 bis 12.02.2019
Suchstrategie	(ADHD OR attention deficit hyperactivity disorder) [Condition or disease] (Lisdexamfetamin OR Lisdexamphetamin OR Lisdexamfetamine OR Lisdexamphetamine OR Lisdexamfetamindimesylate OR Lisdexamphetamindimesylate OR Lisdexamfetamindimesilate OR Lisdexamphetamindimesilate OR Vyvanse OR Elvanse OR SPD489 OR NRP104)[Intervention/treatment] (Adult (18-64) Older Adult (65+)) [Filter Age Group]
Treffer	32

Tabelle 4-151 (Anhang): Studienregisterrecherche in WHO ICTRP (mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	11.02.2019 bis 12.02.2019
Suchstrategie	Lisdexamfetamin OR Lisdexamphetamin OR Lisdexamfetamine OR Lisdexamphetamine OR Lisdexamfetamindimesylate OR

	Lisdexamphetamindimesylate OR Lisdexamfetamindimesilate OR Lisdexamphetamindimesilate OR Vyvanse OR Elvanse OR Venvanse OR Tyvense OR Aduvanz OR LDX OR SPD489 OR SPD 489 OR NRP104 OR NRP 104
Treffer	105

Tabelle 4-152 (Anhang): Studienregisterrecherche in EU-CTR (mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	11.02.2019 bis 12.02.2019
Suchstrategie	"Lisdexamfetamin" OR "Lisdexamphetamin" OR "Lisdexamfetamine" OR "Lisdexamphetamine" OR "Lisdexamfetamindimesylate" OR "Lisdexamphetamindimesylate" OR "Lisdexamfetamindimesilate" OR "Lisdexamphetamindimesilate" OR "Vyvanse" OR "Elvanse" OR "Venvanse" OR "Tyvense" OR "Aduvanz" OR "LDX" OR "SPD489" OR "SPD 489" OR "NRP104" OR "NRP 104"
Treffer	511

Tabelle 4-153 (Anhang): Studienregisterrecherche in PharmNetBund (mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Studienregister	PharmNetBund
Internetadresse	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	11.02.2019 bis 12.02.2019
Suchstrategie	Lisdexamfetamin [Textfelder] ODER Lisdexamphetamin [Textfelder] ODER Lisdexamfetamindimesylate [Textfelder] ODER Lisdexamphetamindimesylate [Textfelder] ODER Lisdexamfetamindimesilate [Textfelder] ODER Lisdexamphetamindimesilate [Textfelder] ODER Vyvanse [Textfelder] ODER Elvanse [Textfelder] ODER Venvanse [Textfelder] Tyvense [Textfelder] OR Aduvanz [Textfelder] OR LDX [Textfelder] OR SPD489 [Textfelder] SPD 489 [Textfelder] OR NRP104 [Textfelder] ODER NRP 104 [Textfelder]
Treffer	5 + 9 = 14

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Tabelle 4-154 (Anhang): Studienregisterrecherche in clinicaltrials.gov (für indirekte Vergleiche mit ATX)

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	11.02.2019 bis 12.02.2019
Suchstrategie	Atomoxetine OR Atomoxetine Hydrochlorid OR recit OR Strattera OR tomoxetin OR tomoxetin hydrochlorid OR ly?139602 OR ly?139603
Treffer	182

Tabelle 4-155 (Anhang): Studienregisterrecherche in clinicaltrials.gov (für indirekte Vergleiche mit MPH)

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	11.02.2019 bis 12.02.2019
Suchstrategie	(Methylphenidate OR methylphenidate hydrochlorid OR Ritalin OR aptensio OR attenta OR cenedrin OR concerta OR contempla OR daytrana OR difumenil OR equasym OR medanef OR medicebran OR medikinet OR mefinad OR ritaphen OR c4311b OR c4311-b) (Adult (18-64)) [Filter Age Group]
Treffer	277

Tabelle 4-156 (Anhang): Studienregisterrecherche in WHO ICTRP (für indirekte Vergleiche mit ATX)

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	11.02.2019 bis 12.02.2019
Suchstrategie	Atomoxetine OR Atomoxetine Hydrochlorid OR Strattera OR tomoxetin OR tomoxetin hydrochlorid OR attentin' OR ly?139602 OR ly?139602
Treffer	215

Tabelle 4-157 (Anhang): Studienregisterrecherche in WHO ICTRP (für indirekte Vergleiche mit MPH)

Studienregister	WHO ICTRP

Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	11.02.2019 bis 12.02.2019
Suchstrategie	Methylphenidate AND Attention deficit hyperactivity disorder OR methylphenidate hydrochlorid AND Attention deficit hyperactivity disorder OR Ritalin AND Attention deficit hyperactivity disorder OR cenedrin AND Attention deficit hyperactivity disorder OR concerta AND Attention deficit hyperactivity disorder OR medikinet AND Attention deficit hyperactivity disorder OR c4311b AND Attention deficit hyperactivity disorder OR sr 20 AND Attention deficit hyperactivity disorder
Treffer	331

Tabelle 4-158 (Anhang): Studienregisterrecherche in EU-CTR (für indirekte Vergleiche mit ATX)

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	11.02.2019 bis 12.02.2019
Suchstrategie	“Atomoxetine” OR “Atomoxetine Hydrochlorid” OR “Strattera” OR “tomoxetin” OR “tomoxetin hydrochlorid” OR “attentin*” OR “ly?139602” OR “ly?139603”
Treffer	59

Tabelle 4-159 (Anhang): Studienregisterrecherche in EU-CTR (für indirekte Vergleiche mit MPH)

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	11.02.2019 bis 12.02.2019
Suchstrategie	(“Methylphenidate” OR “methylphenidate hydrochlorid” OR “Ritalin” OR “aptensio” OR “attenta” OR “cenedrin” OR “concerta” OR “contempla” OR “daytrana” OR “difumenil” OR “equasym” OR “medanef “OR “medicebran” OR “medikinet” OR “mefinad” OR “metadat” OR “penid” OR “quasym” OR “quillichew” OR “quillivant” OR “ritaphen” OR “rubifen” OR “c4311b” OR “c 4311-b” OR “c4311-b” OR "sr 20") AND ADHD
Treffer	84

Tabelle 4-160 (Anhang): Studienregisterrecherche in PharmNetBund (für indirekte Vergleiche mit ATX)

Studienregister	PharmNetBund
Internetadresse	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	11.02.2019 bis 12.02.2019

Suchstrategie	Atomoxetine [Textfelder] ODER Atomoxetine Hydrochlorid [Textfelder] ODER Strattera [Textfelder] ODER Tomoxetin [Textfelder] ODER Tomoxetin Hydrochlorid [Textfelder] ODER Attentin [Textfelder] ODER ly?139602 [Textfelder] ODER ly?139603 [Textfelder] quillichew [Textfelder] OR quillivant [Textfelder] OR ritaphen [Textfelder] OR rubifen [Textfelder] OR c4311b [Textfelder] OR c 4311-b [Textfelder] OR c4311-b [Textfelder] or sr 20 [Textfelder]
Treffer	8 + 1 = 9

Tabelle 4-161 (Anhang): Studienregisterrecherche in PharmNetBund (für indirekte Vergleiche mit MPH)

Studienregister	PharmNetBund
Internetadresse	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	11.02.2019 bis 12.02.2019
Suchstrategie	Methylphenidate [Textfelder] OR methylphenidate hydrochlorid [Textfelder] OR Ritalin [Textfelder] OR aptensio [Textfelder] OR attenta [Textfelder] OR cenedrin [Textfelder] OR concerta [Textfelder] OR contempla [Textfelder] OR daytrana [Textfelder] difumenil [Textfelder] OR equasym [Textfelder] OR medanef [Textfelder] OR medicebran [Textfelder] OR medikinet [Textfelder] OR mefinad [Textfelder] OR metadat [Textfelder] OR penid [Textfelder] OR quasym [Textfelder]
Treffer	14 + 3 = 17

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-162 (Anhang): Studienregisterrecherche in clinicaltrials.gov (mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	11.02.2019 bis 12.02.2019
Suchstrategie	(ADHD OR attention deficit hyperactivity disorder) [Condition or disease] (Lisdexamfetamin OR Lisdexamphetamin OR Lisdexamfetamine OR

	Lisdexamphetamine OR Lisdexamfetamindimesylate OR Lisdexamphetamindimesylate OR Lisdexamfetamindimesilate OR Lisdexamphetamindimesilate OR Vyvanse OR Elvanse OR SPD489 OR NRP104)[Intervention/treatment] (Adult (18-64) Older Adult (65+)) [Filter Age Group]
Treffer	32

Tabelle 4-163 (Anhang): Studienregisterrecherche in WHO ICTRP (mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	11.02.2019 bis 12.02.2019
Suchstrategie	Lisdexamfetamin OR Lisdexamphetamin OR Lisdexamfetamine OR Lisdexamphetamine OR Lisdexamfetamindimesylate OR Lisdexamphetamindimesylate OR Lisdexamfetamindimesilate OR Lisdexamphetamindimesilate OR Vyvanse OR Elvanse OR Venvanse OR Tyvense OR Aduvanz OR LDX OR SPD489 OR SPD 489 OR NRP104 OR NRP 104
Treffer	105

Tabelle 4-164 (Anhang): Studienregisterrecherche in EU-CTR (mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	11.02.2019 bis 12.02.2019
Suchstrategie	"Lisdexamfetamin" OR "Lisdexamphetamin" OR "Lisdexamfetamine" OR "Lisdexamphetamine" OR "Lisdexamfetamindimesylate" OR "Lisdexamphetamindimesylate" OR "Lisdexamfetamindimesilate" OR "Lisdexamphetamindimesilate" OR "Vyvanse" OR "Elvanse" OR "Venvanse" OR "Tyvense" OR "Aduvanz" OR "LDX" OR "SPD489" OR "SPD 489" OR "NRP104" OR "NRP 104"
Treffer	511

Tabelle 4-165 (Anhang): Studienregisterrecherche in PharmNetBund (mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Studienregister	PharmNetBund
Internetadresse	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	11.02.2019 bis 12.02.2019

Suchstrategie	Lisdexamfetamin [Textfelder] ODER Lisdexamphetamin [Textfelder] ODER Lisdexamfetamindimesylate [Textfelder] ODER Lisdexamphetamindimesylate [Textfelder] ODER Lisdexamfetamindimesilate [Textfelder] ODER Lisdexamphetamindimesilate [Textfelder] ODER Vyvanse [Textfelder] ODER Elvanse [Textfelder] ODER Venvanse [Textfelder] Tyvense [Textfelder] OR Aduvanz [Textfelder] OR LDX [Textfelder] OR SPD489 [Textfelder] SPD 489 [Textfelder] OR NRP104 [Textfelder] ODER NRP 104 [Textfelder]
Treffer	5 + 9 = 14

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

Tabelle 4-166 (Anhang): Aus der Bewertung ausgeschlossene, im Volltext gesichtete Dokumente bei der bibliografischen Literaturrecherche mit Ausschlussgrund (mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Nr	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
1	Faraone et al. A comparison of the efficacy of medications for adult attention-deficit/ hyperactivity disorder using meta-analysis of effect sizes. Journal of Clinical Psychiatry. 71 (6) (pp 754-763), 2010.	A2
2	Coghill et al. A systematic review of the safety of lisdexamfetamine dimesylate. CNS Drugs. 28 (6) (pp 497-511), 2014.	A8
3	Castells et al. Amphetamines for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults [Systematic Review]. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018;(8)	A8
4	Weisler et al. Analysis of individual items on the attention deficit/hyperactivity disorder symptom rating scale in children and adults: the effects of age and sex in pivotal trials of lisdexamfetamine dimesylate. Neuropsychiatric disease and treatment. Vol.10, pp.1-12, 2014.	A8
5	Mattingly et al. Attention deficit hyperactivity disorder subtypes and symptom response in adults treated with lisdexamfetamine dimesylate. Innovations in clinical neuroscience. 9(5-6):22-30, 2012.	A8
6	Lenard et al. Clinical effects of lisdexamfetamine and mixed amphetamine salts immediate release in adult ADHD: results of a crossover design clinical trial. Postgraduate medicine. 126 (5) (pp 17-24), 2014.	A3
7	Brown et al. Clinical utility of ADHD symptom thresholds to assess normalization of executive function with lisdexamfetamine dimesylate treatment in adults. Current Medical Research and Opinion. 27 (SUPPL. 2) (pp 23-33), 2011.	A3
8	Cortese et al. Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis. The Lancet Psychiatry. 5 (9) (pp 727-738), 2018.	A2

9	DuPaul et al. Double-blind, placebo-controlled, crossover study of the efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in college students with ADHD. Journal of Attention Disorders. 16 (3) (pp 202-220), 2012.	A5
10	Adler et al. Effectiveness and Duration of Effect of Open-Label Lisdexamfetamine Dimesylate in Adults With ADHD. Journal of attention disorders. 21(2):149-157, 2017.	A5
11	NCT01342445. Effects of LDX on Functioning of College Students With ADHD.	A5
12	Brams et al. Effects of open-label lisdexamfetamine dimesylate on self-reported quality of life in adults with ADHD. Postgraduate medicine. 123(3):99-108, 2011.	A3
13	Babcock et al. Efficacy of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder previously treated with amphetamines: analyses from a randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled titration study. BMC pharmacology & toxicology. Vol.13, pp.18, 2012.	A8
14	Stuhec et al. Efficacy, Acceptability, and Tolerability of Lisdexamfetamine, Mixed Amphetamine Salts, Methylphenidate, and Modafinil in the Treatment of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. Annals of Pharmacotherapy. 53 (2) (pp 121-133), 2019.	A8
15	Maneeton et al. Exploratory meta-analysis on lisdexamfetamine versus placebo in adult ADHD. Drug Design, Development and Therapy. 8 (pp 1685-1693), 2014.	A8
16	NCT01415440. Imaging the Effects of Stimulant Medication on Emotional Lability in Patients With ADHD.	A9
17	Surman et al. Impact of stimulant pharmacotherapy on sleep quality: post hoc analyses of 2 large, double-blind, randomized, placebo-controlled trials. Journal of clinical psychiatry. 72(7):903-908, 2011.	A8
18	Goodman et al. Interpreting ADHD rating scale scores: Linking ADHD rating scale scores and CGI levels in two randomized controlled trials of lisdexamfetamine dimesylate in ADHD. Primary Psychiatry. 17 (3) (pp 44-52), 2010.	A3
19	NCT01010750. Lisdexamfetamine Dimesylate (LDX) Pilot Cognition Study to Evaluate the Utility of a Standardized Battery of Tests in Adults With Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD).	A3
20	Kollins et al. Lisdexamfetamine dimesylate for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in adults with a history of depression or history of substance use disorder. Innovations in Clinical Neuroscience. 8(2):28-32, 2011 Feb.	A1
21	NCT01863459. Lisdexamfetamine Dimesylate in the Treatment of Adult ADHD With Anxiety Disorder Comorbidity	A9
22	Weber et al. Lisdexamfetamine dimesylate: In attention-deficit hyperactivity disorder in adults. CNS Drugs. 23 (5) (pp 419-425), 2009.	A8

23	Cowles et al. Lisdexamfetamine for treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. Annals of Pharmacotherapy. 43 (4) (pp 669-676), 2009.	A8
24	NCT02170298. Lisdexamfetamine's Effect In ADHD in the Brain and Cognition.	A9
25	Ginsberg et al. Long-term treatment outcomes with lisdexamfetamine dimesylate for adults with attention-deficit/hyperactivity disorder stratified by baseline severity. Current Medical Research and Opinion. 27 (6) (pp 1097-1107), 2011.	A8
26	Brams et al. Maintenance of efficacy of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: randomized withdrawal design. Journal of clinical psychiatry. 73(7):977-983, 2012.	A2
27	Brown et al. Open-label administration of lisdexamfetamine dimesylate improves executive function impairments and symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. Postgraduate medicine. 122(5):7-17, 2010.	A5
28	Cunill et al. Pharmacological treatment of attention deficit hyperactivity disorder with co-morbid drug dependence. Journal of Psychopharmacology. 29 (1) (pp 15-23), 2015.	A4
29	Meszaros et al. Pharmacotherapy of adult attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): A meta-analysis. International Journal of Neuropsychopharmacology. 12 (8) (pp 1137-1147), 2009.	A8
30	Fridman et al. Predicted effect size of lisdexamfetamine treatment of attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) in European adults: Estimates based on indirect analysis using a systematic review and meta-regression analysis. European Psychiatry. 30 (4) (pp 521-527), 2015.	A4
31	Waxmonsky et al. Prediction of placebo response in 2 clinical trials of lisdexamfetamine dimesylate for the treatment of ADHD. Journal of clinical psychiatry. 72(10):1366-1375, 2011.	A4
32	Weisler et al. Relationship of ADHD symptoms and global illness severity in adults treated with lisdexamfetamine dimesylate. Postgraduate medicine. 126(5):31-41, 2014.	A2
33	NCT02635035. Shire SCT: lisdexamfetamine Treatment for ADHD and SCT	A9
34	Adler et al. Short-term effects of lisdexamfetamine dimesylate on cardiovascular parameters in a 4-week clinical trial in adults with attention-deficit/ hyperactivity disorder. Journal of Clinical Psychiatry. 70 (12) (pp 1652-1661), 2009.	A4
35	Najib et al. The efficacy and safety profile of lisdexamfetamine dimesylate, a prodrug of d-amphetamine, for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adults. Clinical Therapeutics. 31 (1) (pp 142-176), 2009.	A8

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Tabelle 4-167 (Anhang): Aus der Bewertung ausgeschlossene, im Volltext gesichtete Dokumente bei der bibliografischen Literaturrecherche mit Ausschlussgrund (für indirekte Vergleiche)

Nr	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
1	Wender et al. A controlled study of methylphenidate in the treatment of attention deficit disorder, residual type, in adults. American journal of psychiatry. 142(5):547-552, 1985.	A4
2	Reimherr et al. A double-blind, placebo-controlled, crossover study of osmotic release oral system methylphenidate in adults with ADHD with assessment of oppositional and emotional dimensions of the disorder. Journal of clinical psychiatry. 68(1):93-101, 2007.	A2
3	Spencer et al. A large, double-blind, randomized clinical trial of methylphenidate in the treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. Biological psychiatry. 57(5):456-463, 2005.	A2
4	Wender et al. A one year trial of methylphenidate in the treatment of ADHD. Journal of attention disorders. 15(1):36-45, 2011.	A10
5	Rosler et al. A randomised, placebo-controlled, 24-week, study of low-dose extended-release methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. European archives of psychiatry and clinical neuroscience. 259(2):120-129, 2009.	A2
6	Biederman et al. A randomized, 3-phase, 34-week, double-blind, long-term efficacy study of osmotic-release oral system-methylphenidate in adults with attention-deficit/ hyperactivity disorder. Journal of Clinical Psychopharmacology. 30 (5) (pp 549-553), 2010.	A2
7	Takahasi et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of osmotic-controlled release oral delivery system methylphenidate HCl in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder in Japan. World journal of biological psychiatry. 15(6):488-498, 2014.	A2
8	Biederman et al. A randomized, placebo-controlled trial of OROS methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. Biological psychiatry. 59(9):829-835, 2006.	A2
9	Medori et al. A randomized, placebo-controlled trial of three fixed dosages of prolonged-release OROS methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. Biological psychiatry. 63(10):981-989, 2008.	A2
10	Wilens et al. A review of the pharmacotherapy of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. Journal of attention disorders. 5 (4) (pp 189-202), 2002.	A8
11	NCT00714688. A Study to Evaluate Effectiveness and Safety of Prolonged Release OROS Methylphenidate in Adults With Attention Deficit Hyperactivity Disorder	A2

12	Adler et al. Adult ADHD pharmacotherapy. Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry. 10 (6) (pp 469), 2008.	A8
13	Sutherland et al. An 8-week, randomized controlled trial of atomoxetine, atomoxetine plus buspirone, or placebo in adults with ADHD. Journal of clinical psychiatry. 73(4):445-450, 2012.	A2
14	Tanaka et al. Assessment of effects of atomoxetine in adult patients with ADHD: Consistency among 3 geographic regions in a response maintenance study. European neuropsychopharmacology. Vol.23, pp.S600, CONFERENCE START: 2013 Oct 5 CONFERENCE END: 2013 Oct 9, 26th European College of Neuropsychopharmacology, ECNP Congress Barcelona Spain.	A4
15	Anonymous. Atomoxetine (strattera) for ADHD. Medical Letter on Drugs & Therapeutics. 45(1149):11-2, 2003 Feb 03.	A8
16	Anonymous. Atomoxetine (Strattera) revisited. Medical Letter on Drugs & Therapeutics. 46(1189):65, 2004 Aug 16.	A8
17	Michelson et al. Atomoxetine in adults with ADHD: two randomized, placebo-controlled studies. Biological psychiatry. 53(2):112-120, 2003.	A2
18	Wietecha et al. Atomoxetine Increased Effect over Time in Adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Treated for up to 6 Months: pooled Analysis of Two Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Trials. CNS neuroscience & therapeutics. 22(7):546-557, 2016.	A2
19	Wietecha et al. Atomoxetine once daily for 24 weeks in adults with attention-deficit/ hyperactivity disorder (ADHD): Impact of treatment on family functioning. Clinical Neuropharmacology. 35 (3) (pp 125-133), 2012.	A8
20	NCT00962104. Atomoxetine to Treat Asian Adult Patients With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder	A2
21	Durell et al. Atomoxetine treatment for ADHD: younger adults compared with older adults. Journal of Attention Disorders. 13(4):401-6, 2010 Jan.	A2
22	Adler et al. Atomoxetine treatment in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbid social anxiety disorder. Depression and anxiety. 26(3):212-221, 2009.	A1
23	Walker et al. Atomoxetine treatment in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. Postgraduate medicine. 127 (7) (pp 686-701), 2015. Date of Publication: 2015.	A8
24	Adler et al. Atomoxetine Treatment Outcomes in Adolescents and Young Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: results From a Post Hoc, Pooled Analysis. Clinical therapeutics. 34(2):363-373, 2012.	A2
25	Simpson et al. Atomoxetine: A Review of its Use in Adults with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. Drugs. 64 (2) (pp 205-222), 2004.	A8
26	Spencer et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder-specific quality of life with triple-bead mixed amphetamine salts (SPD465) in adults: Results of a randomized, double-blind, placebo-	A2

	controlled study. Journal of Clinical Psychiatry. 69 (11) (pp 1766-1775), 2008.	
27	Biederman et al. Comparative acute efficacy and tolerability of OROS and immediate release formulations of methylphenidate in the treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. BMC Psychiatry. 7:49, 2007 Sep 14.	A2
28	Rosler et al. Correlation of symptomatic improvements with functional improvements and patient-reported outcomes in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder treated with OROS methylphenidate. World Journal of Biological Psychiatry. 14(4):282-90, 2013 May.	A2
29	Cox et al. Effect of stimulant medication on driving performance of young adults with attention-deficit hyperactivity disorder: a preliminary double-blind placebo controlled trial. Journal of nervous and mental disease. 188(4):230-234, 2000.	A4
30	Spencer et al. Effectiveness and tolerability of tomoxetine in adults with attention deficit hyperactivity disorder. American journal of psychiatry. 155(5):693-695, 1998.	A10
31	Philipsen et al. Effects of group psychotherapy, individual counseling, methylphenidate, and placebo in the treatment of adult attention-deficit/hyperactivity disorder a randomized clinical trial. JAMA Psychiatry. 72 (12) (pp 1199-1210), 2015.	A2
32	Moukhtarian et al. Effects of stimulants and atomoxetine on emotional lability in adults: A systematic review and meta-analysis. European Psychiatry. 44 (pp 198-207), 2017.	A2
33	Goto et al. Efficacy and Safety of Atomoxetine Hydrochloride in Asian Adults With ADHD. Journal of attention disorders. 21(2):100-109, 2017.	A2
34	Lee et al. Efficacy and safety of atomoxetine hydrochloride in Korean adults with attention-deficit hyperactivity disorder. Asia-Pacific psychiatry : Official Journal of the Pacific Rim College of Psychiatrists. 6(4):386-96, 2014 Dec.	A2
35	Spencer et al. Efficacy and safety of dexmethylphenidate extended-release capsules in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. Biological psychiatry. 61(12):1380-1387, 2007.	A2
36	Kooij et al. Efficacy and safety of methylphenidate in 45 adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. A randomized placebo-controlled double-blind cross-over trial. Psychological medicine. 34(6):973-982, 2004.	A10
37	Adler et al. Efficacy and safety of OROS methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel group, dose-escalation study. Journal of clinical psychopharmacology. 29(3):239-247, 2009.	A2
38	Casas et al. Efficacy and safety of prolonged-release OROS methylphenidate in adults with attention deficit/hyperactivity disorder: a 13-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose study. World Journal of Biological Psychiatry. 14(4):268-81, 2013 May.	A2

39	Jain et al. Efficacy of a novel biphasic controlled-release methylphenidate formula in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: results of a double-blind, placebo-controlled crossover study. Journal of clinical psychiatry. 68(2):268-277, 2007.	A10
40	Faraone et al. Efficacy of atomoxetine in adult attention-Deficit/hyperactivity disorder: a drug-placebo response curve analysis. Behavioral and brain functions. Vol.1, 2005.	A2
41	Castells et al. Efficacy of methylphenidate for adults with attention-deficit hyperactivity disorder: a meta-regression analysis. CNS Drugs. 25(2):157-69, 2011 Feb.	A8
42	Philipsen et al. Erratum: comparison ofMethylphenidate and Psychotherapy in Adult ADHD Study (COMPAS) Consortium. Effects of group psychotherapy, individual counseling, methylphenidate, and placebo in the treatment of adult attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized clinical trial (JAMA Psychiatry (2015). JAMA psychiatry. 73(1):90, 2016.	A2
43	Adler et al. Executive function in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder during treatment with atomoxetine in a randomized, placebo-controlled, withdrawal study. Journal of clinical psychopharmacology. 34(4):461-466, 2014.	A8
44	Luo et al. Exploring longitudinal course and treatment-baseline severity interactions in secondary outcomes of smoking cessation treatment in individuals with attention-deficit hyperactivity disorder. American journal of drug and alcohol abuse. 1-7p. 2018.	A1
45	Boesen et al. Extended-release methylphenidate for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults [Protocol]. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017;(11)	A1
46	Adler et al. Functional outcomes in the treatment of adults with ADHD. Journal of attention disorders. 11(6):720-727, 2008.	A8
47	Boonstra et al. Hyperactive night and day? Actigraphy studies in adult ADHD: a baseline comparison and the effect of methylphenidate. Sleep. 30(4):433-442, 2007.	A4
48	Epstein et al. Immediate-release methylphenidate for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016;(5)	A9
49	Buitelaar et al. Long-term efficacy and safety outcomes with OROS-MPH in adults with ADHD. The international journal of neuropsychopharmacology. 15(1):1-13, 2012.	A8
50	Marchant et al. Long-term open-label response to atomoxetine in adult ADHD: influence of sex, emotional dysregulation, and double-blind response to atomoxetine. ADHD attention deficit and hyperactivity disorders. 3(3):237-244, 2011.	A8
51	Upadhyaya et al. Maintenance of response after open-label treatment with atomoxetine hydrochloride in international European and non-European adult outpatients with attention-deficit/hyperactivity disorder: a placebo-controlled, randomised withdrawal study. European journal of psychiatry. 27(3):185-205, 2013.	A8

52	Faraone et al. Meta-analysis of the efficacy of methylphenidate for treating adult attention-deficit/hyperactivity disorder. Journal of Clinical Psychopharmacology. 24(1):24-9, 2004 Feb.	A8
53	Marchant et al. Methylphenidate transdermal system in ADHD adhd and impact on emotional and oppositional symptoms. Journal of Attention Disorders. 15 (4) (pp 295-304), 2011.	A2
54	Ginsberg et al. Methylphenidate treatment of adult male prison inmates with attention-deficit hyperactivity disorder: randomised double-blind placebo-controlled trial with open-label extension. British journal of psychiatry. 200(1):68-73, 2012.	A1
55	Retz et al. Multiscale assessment of treatment efficacy in adults with ADHD: a randomized placebo-controlled, multi-centre study with extended-release methylphenidate. World journal of biological psychiatry. 13(1):48-59, 2012.	A2
56	Adler et al. Once-daily atomoxetine for adult attention-deficit/hyperactivity disorder: a 6-month, double-blind trial. Journal of clinical psychopharmacology. 29(1):44-50, 2009.	A2
57	Lall et al. Once-daily atomoxetine in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. Current Psychiatry Reports. 12 (5) (pp 363-365), 2010.	A2
58	Young et al. Once-daily treatment with atomoxetine in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Clinical neuropharmacology. 34(2):51-60, 2011.	A2
59	Bron et al. OROS-methylphenidate efficacy on specific executive functioning deficits in adults with ADHD: a randomized, placebo-controlled cross-over study. European neuropsychopharmacology. 24(4):519-528, 2014.	A10
60	Thome et al. Predictors of relapse or maintenance of response of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder symptoms after discontinuation of long-term treatment with atomoxetine. ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders. Vol.7, pp.S97.	A2
61	Goodman et al. Randomized, 6-Week, Placebo-Controlled Study of Treatment for Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: individualized Dosing of Osmotic-Release Oral System (OROS) Methylphenidate With a Goal of Symptom Remission. Journal of clinical psychiatry. 78(1):105-114, 2017.	A2
62	De Bruyckere et al. Relationships Between Functional Outcomes and Symptomatic Improvement in Atomoxetine-Treated Adult Patients with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Post Hoc Analysis of an Integrated Database. CNS Drugs. 30(6):541-58, 2016 06.	A8
63	Camporeale et al. Safety and tolerability of atomoxetine hydrochloride in a long-term, placebo-controlled randomized withdrawal study in European and Non-European adults with attention-deficit/ hyperactivity disorder. European journal of psychiatry. 27(3):206-224, 2013.	A8
64	Camporeale et al. Safety and tolerability of atomoxetine in treatment of attention deficit hyperactivity disorder in adult patients: an integrated analysis of 15 clinical trials. Journal of Psychopharmacology. 29(1):3-14, 2015 Jan.	A8

65	Asherson et al. The effects of atomoxetine on emotional control in adults with ADHD: An integrated analysis of multicenter studies. European Psychiatry: the Journal of the Association of European Psychiatrists. 30(4):511-20, 2015 Jun.	A2
66	Bouffard et al. The efficacy of 2 different dosages of methylphenidate in treating adults with attention-deficit hyperactivity disorder. Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie. 48(8):546-554, 2003.	A10
67	Ravishankar et al. The efficacy of atomoxetine in treating adult attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): A meta-analysis of controlled trials. Asian Journal of Psychiatry. 24:53-58, 2016 Dec.	A2
68	Agarwal et al. The quality of life of adults with attention deficit hyperactivity disorder: A systematic review. Innovations in Clinical Neuroscience. 9 (5-6) (pp 10-21), 2012.	A8
69	Upadhyaya et al. Time-to-onset and -resolution of adverse events before/after atomoxetine discontinuation in adult patients with ADHD. Postgraduate medicine. 127(7):677-685, 2015.	A2
70	Castells et al. Treatment discontinuation with methylphenidate in adults with attention deficit hyperactivity disorder: A meta-analysis of randomized clinical trials. European Journal of Clinical Pharmacology. 69 (3) (pp 347-356), 2012.	A2

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-168 (Anhang): Aus der Bewertung ausgeschlossene, im Volltext gesichtete Dokumente bei der bibliografischen Literaturrecherche mit Ausschlussgrund (mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Nr	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
1	Faraone et al. A comparison of the efficacy of medications for adult attention-deficit/ hyperactivity disorder using meta-analysis of effect sizes. Journal of Clinical Psychiatry. 71 (6) (pp 754-763), 2010.	A2
2	Coghill et al. A systematic review of the safety of lisdexamfetamine dimesylate. CNS Drugs. 28 (6) (pp 497-511), 2014.	A8
3	Castells et al. Amphetamines for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults [Systematic Review]. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018;(8)	A8

4	Weisler et al. Analysis of individual items on the attention deficit/hyperactivity disorder symptom rating scale in children and adults: the effects of age and sex in pivotal trials of lisdexamfetamine dimesylate. Neuropsychiatric disease and treatment. Vol.10, pp.1-12, 2014.	A8
5	Mattingly et al. Attention deficit hyperactivity disorder subtypes and symptom response in adults treated with lisdexamfetamine dimesylate. Innovations in clinical neuroscience. 9(5-6):22-30, 2012.	A8
6	Lenard et al. Clinical effects of lisdexamfetamine and mixed amphetamine salts immediate release in adult ADHD: results of a crossover design clinical trial. Postgraduate medicine. 126 (5) (pp 17-24), 2014.	A3
7	Brown et al. Clinical utility of ADHD symptom thresholds to assess normalization of executive function with lisdexamfetamine dimesylate treatment in adults. Current Medical Research and Opinion. 27 (SUPPL. 2) (pp 23-33), 2011.	A3
8	Cortese et al. Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis. The Lancet Psychiatry. 5 (9) (pp 727-738), 2018.	A2
9	DuPaul et al. Double-blind, placebo-controlled, crossover study of the efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in college students with ADHD. Journal of Attention Disorders. 16 (3) (pp 202-220), 2012.	A5
10	Adler et al. Effectiveness and Duration of Effect of Open-Label Lisdexamfetamine Dimesylate in Adults With ADHD. Journal of attention disorders. 21(2):149-157, 2017.	A5
11	NCT01342445. Effects of LDX on Functioning of College Students With ADHD.	A5
12	Brams et al. Effects of open-label lisdexamfetamine dimesylate on self-reported quality of life in adults with ADHD. Postgraduate medicine. 123(3):99-108, 2011.	A3
13	Babcock et al. Efficacy of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder previously treated with amphetamines: analyses from a randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled titration study. BMC pharmacology & toxicology. Vol.13, pp.18, 2012.	A8
14	Stuhec et al. Efficacy, Acceptability, and Tolerability of Lisdexamfetamine, Mixed Amphetamine Salts, Methylphenidate, and Modafinil in the Treatment of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. Annals of Pharmacotherapy. 53 (2) (pp 121-133), 2019.	A8
15	Maneeton et al. Exploratory meta-analysis on lisdexamfetamine versus placebo in adult ADHD. Drug Design, Development and Therapy. 8 (pp 1685-1693), 2014.	A8
16	NCT01415440. Imaging the Effects of Stimulant Medication on Emotional Lability in Patients With ADHD.	A9
17	Surman et al. Impact of stimulant pharmacotherapy on sleep quality: post hoc analyses of 2 large, double-blind, randomized,	A8

	placebo-controlled trials. Journal of clinical psychiatry. 72(7):903-908, 2011.	
18	Goodman et al. Interpreting ADHD rating scale scores: Linking ADHD rating scale scores and CGI levels in two randomized controlled trials of lisdexamfetamine dimesylate in ADHD. Primary Psychiatry. 17 (3) (pp 44-52), 2010.	A3
19	NCT01010750. Lisdexamfetamine Dimesylate (LDX) Pilot Cognition Study to Evaluate the Utility of a Standardized Battery of Tests in Adults With Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD).	A3
20	Kollins et al. Lisdexamfetamine dimesylate for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in adults with a history of depression or history of substance use disorder. Innovations in Clinical Neuroscience. 8(2):28-32, 2011 Feb.	A1
21	NCT01863459. Lisdexamfetamine Dimesylate in the Treatment of Adult ADHD With Anxiety Disorder Comorbidity	A9
22	Weber et al. Lisdexamfetamine dimesylate: In attention-deficit hyperactivity disorder in adults. CNS Drugs. 23 (5) (pp 419-425), 2009.	A8
23	Cowles et al. Lisdexamfetamine for treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. Annals of Pharmacotherapy. 43 (4) (pp 669-676), 2009.	A8
24	NCT02170298. Lisdexamfetamine's Effect In ADHD in the Brain and Cognition.	A9
25	Ginsberg et al. Long-term treatment outcomes with lisdexamfetamine dimesylate for adults with attention-deficit/hyperactivity disorder stratified by baseline severity. Current Medical Research and Opinion. 27 (6) (pp 1097-1107), 2011.	A8
26	Brams et al. Maintenance of efficacy of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: randomized withdrawal design. Journal of clinical psychiatry. 73(7):977-983, 2012.	A2
27	Brown et al. Open-label administration of lisdexamfetamine dimesylate improves executive function impairments and symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. Postgraduate medicine. 122(5):7-17, 2010.	A5
28	Cunill et al. Pharmacological treatment of attention deficit hyperactivity disorder with co-morbid drug dependence. Journal of Psychopharmacology. 29 (1) (pp 15-23), 2015.	A4
29	Meszaros et al. Pharmacotherapy of adult attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): A meta-analysis. International Journal of Neuropsychopharmacology. 12 (8) (pp 1137-1147), 2009.	A8
30	Fridman et al. Predicted effect size of lisdexamfetamine treatment of attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) in European adults: Estimates based on indirect analysis using a systematic review and meta-regression analysis. European Psychiatry. 30 (4) (pp 521-527), 2015.	A4

31	Waxmonsky et al. Prediction of placebo response in 2 clinical trials of lisdexamfetamine dimesylate for the treatment of ADHD. Journal of clinical psychiatry. 72(10):1366-1375, 2011.	A4
32	Weisler et al. Relationship of ADHD symptoms and global illness severity in adults treated with lisdexamfetamine dimesylate. Postgraduate medicine. 126(5):31-41, 2014.	A2
33	NCT02635035. Shire SCT: lisdexamfetamine Treatment for ADHD and SCT	A9
34	Adler et al. Short-term effects of lisdexamfetamine dimesylate on cardiovascular parameters in a 4-week clinical trial in adults with attention-deficit/ hyperactivity disorder. Journal of Clinical Psychiatry. 70 (12) (pp 1652-1661), 2009.	A4
35	Najib et al. The efficacy and safety profile of lisdexamfetamine dimesylate, a prodrug of d-amphetamine, for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adults. Clinical Therapeutics. 31 (1) (pp 142-176), 2009.	A8

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 2007. *Safety, Tolerability and Abuse Liability Study of Intravenous NRP104 in Adults With Stimulant Abuse Histories*: *NCT00247572*. New River Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00247572, abgerufen am: 11.02.2019.
   Ausschlussgrund: A1.
2. ClinicalTrialsGOV 2007. *Study to Evaluate the Likeability, Safety, and Abuse Potential of NRP 104 in Adults With Histories of Stimulant Abuse*: *NCT00248092*. New River Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00248092, abgerufen am: 11.02.2019.
   Ausschlussgrund: A1.
3. ClinicalTrialsGOV 2011. *The Reinforcing Mechanisms of Smoking in Adult ADHD*: *NCT00573859*. University of California, Irvine (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00573859, abgerufen am: 11.02.2019.
   Ausschlussgrund: A1.
4. ClinicalTrialsGOV 2012. *Cardiovascular Study of Lisdexamfetamine in Healthy and Hypertensive Attention Deficit Hyperactivity Disorder Adults*: *NCT00753012*. Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00753012, abgerufen am: 11.02.2019.
   Ausschlussgrund: A3.
5. ClinicalTrialsGOV 2012. *Safety and Efficacy of Vyvanse in Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder*: *NCT00877487*. Shire (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00877487, abgerufen am: 11.02.2019.
   Ausschlussgrund: A2.
6. ClinicalTrialsGOV 2012. *To Evaluate the Safety and Metabolic Profile of Vyvanse for the Treatment of ADHD in Euthymic Adults With Bipolar I/II Disorder*: *NCT01263548*. University Health Network, Toronto (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01263548, abgerufen am: 11.02.2019.
   Ausschlussgrund: A1.
7. ClinicalTrialsGOV 2014. *A Study to Evaluate the Abuse Potential of EB-1020 Immediate-Release in Healthy Recreational Stimulant Users*: *NCT02144415*. Neurovance, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02144415, abgerufen am: 11.02.2019.
   Ausschlussgrund: A4.
8. ClinicalTrialsGOV 2014. *Does Pharmacological Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in Adults Enhance Parenting Performance?*:

NCT01127607. Florida International University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01127607, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1; A4.

9. ClinicalTrialsGOV 2014. *Effect of Vyvanse on Driving in Young Adults With ADHD*: *NCT00801229*. Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00801229, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A4.
10. ClinicalTrialsGOV 2014. *Effects of LDX on Functioning of College Students With ADHD*: *NCT01342445*. University of Rhode Island (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01342445, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A5.
11. ClinicalTrialsGOV 2014. *Lisdexamfetamine Dimesylate (LDX) Pilot Cognition Study to Evaluate the Utility of a Standardized Battery of Tests in Adults With Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)*: *NCT01010750*. Shire (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01010750, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A2.
12. ClinicalTrialsGOV 2017. *A Comparison of PRC-063 and Lisdexamfetamine in the Driving Performance of Adults With ADHD*: *NCT02555150*. Rhodes Pharmaceuticals, L.P. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02555150, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A2.
13. ClinicalTrialsGOV 2017. *ADHD Medication and Predictors of Treatment Outcome*: *NCT02136147*. Karolinska Institutet (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02136147, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A4.
14. ClinicalTrialsGOV 2017. *Experimental fMRI Study of Guanfacine and Lisdexamfetamine in ADHD Adolescents*: *NCT03333668*. King's College London (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03333668, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
15. ClinicalTrialsGOV 2017. *Lisdexamfetamine Dimesylate in the Treatment of Adult ADHD With Anxiety Disorder Comorbidity*: *NCT01863459*. Centre for Anxiety, Attention Deficit and Trauma, Ontario, Canada (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01863459, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
16. ClinicalTrialsGOV 2017. *Lisdexamfetamine's Effect In ADHD in the Brain and Cognition*: *NCT02170298*. University of California, Davis (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02170298, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A4.
17. ClinicalTrialsGOV 2017. *Treatment of Traumatic Brain Injury (TBI)-Related Attention Deficits*: *NCT01000064*. Vanderbilt University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01000064, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
18. ClinicalTrialsGOV 2018. *Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) Smoking Cessation Study*: *NCT00736255*. Duke University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00736255, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A2.
19. ClinicalTrialsGOV 2018. *Effectiveness and Duration of Effect of Open Treatment in Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) Patients Treated With*

Lisdexamfetamine Dimesylate(Vyvanse): *NCT01070394*. New York University School of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01070394, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A5.

20. ClinicalTrialsGOV 2018. *Efficacy of Cognitive Behavioral Therapy in Treatment of Adults With Attention Deficit Hyperactivity Disorder*: *NCT02210728*. Lily Hechtman (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02210728, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A2; A3.
21. ClinicalTrialsGOV 2018. *Efficacy of Lisdexamfetamine Dimesylate for Promoting Occupational Success in Young Adults With ADHD*: *NCT03446885*. Gregory Fabiano (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03446885, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
22. ClinicalTrialsGOV 2018. *Imaging the Effects of Stimulant Medication on Emotional Lability in Patients With ADHD*: *NCT01415440*. New York State Psychiatric Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01415440, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A4.
23. ClinicalTrialsGOV 2018. *Neurobiological Basis of Response to Vyvanse in Adults With ADHD: an fMRI Study of Brain Activation*: *NCT01924429*. Jeffrey Newcorn (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01924429, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A3.
24. ClinicalTrialsGOV 2018. *Omega-3 Fatty Acid Supplementation to ADHD Pharmacotherapy in ADHD Adults With Deficient Emotional Self-Regulation Traits*: *NCT01399827*. Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01399827, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1; A2; A3.
25. ClinicalTrialsGOV 2018. *Sequencing Treatments for Mothers With ADHD and Their At - Risk Children*: *NCT01816074*. Seattle Children's Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01816074, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
26. ClinicalTrialsGOV 2018. *Shire SCT: Lisdexamfetamine Treatment for ADHD and SCT*: *NCT02635035*. New York University School of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02635035, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
27. ClinicalTrialsGOV 2018. *The Effectiveness of Aerobic Exercise in the Treatment of Adults With Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)*: *NCT02788851*. McGill University Health Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02788851, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A2; A3.
28. ClinicalTrialsGOV 2018. *Treatments for Fathers With ADHD and Their At-Risk Children (Fathers Too)*: *NCT02675400*. Seattle Children's Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02675400, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
29. EU-Clinical Trials Register 2004. *A 52-week extension to a multicenter, randomized, double-blind, active controlled study to compare the effect of 52 weeks treatment with*

LAF237 50 mg bid to metformin up to 1000 mg bid in drug naïv. Novartis Pharmaceuticals UK Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002136-25, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

30. EU-Clinical Trials Register 2004. *A Multicenter, Double-Blind, Randomized Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of MK-0431 Compared With Sulfonylurea Therapy in Patients With Type 2 Diabetes With Inadequate Glyc*. Suomen MSD Oy (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002159-16, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
31. EU-Clinical Trials Register 2004. *A multicenter, double-blind, randomized, active controlled study to compare the effect of long term treatment with LAF237 50 mg bid to gliclazide up to 320 mg daily in drug naïve patients with type*. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000540-24, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
32. EU-Clinical Trials Register 2004. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of MK-0431 Monotherapy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control*. Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000313-19, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
33. EU-Clinical Trials Register 2004. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of MK-0431 to Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Metfor*. Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000312-93, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
34. EU-Clinical Trials Register 2004. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active Controlled Study to Compare the Long-Term Effect (up to 5 Years) of Treatment with LAF237 50 mg bid to Glimepiride up to 6 mg Daily as Add-On Therapy*. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004559-21, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
35. EU-Clinical Trials Register 2004. *A multi-centre, randomised, double-blind, parallel group study assessing the efficacy and safety of IV nesiritide versus placebo, in addition to background care, in the treatment of subjects with a*. GlaxoSmithKline Research & Development Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-005213-11, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
36. EU-Clinical Trials Register 2004. *A Phase 1/2, Randomized, Masked, Single and Multiple-Dose, Sequential Dose-Escalation Study of the Safety and Efficacy of AG-013958 in Subjects with Subfoveal Choroidal Neovascularization Associate*. Pfizer Global Research and Development (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004857-24, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
37. EU-Clinical Trials Register 2004. *A Phase II Study to Determine the Activity of BMS-354825 in Subjects with Chronic Phase Philadelphia Chromosome-Positive Chronic*

Myeloid Leukemia Who Have Disease that is Resistant to High Dose Ima. Bristol Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002601-69, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

38. EU-Clinical Trials Register 2004. *A Phase III Study of the Efficacy and Safety of Alzhemed(tm) as Add-on Therapy in Mild to Moderate Alzheimer's Disease Patients*. Neurochem Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-003435-31, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
39. EU-Clinical Trials Register 2004. *A phase III trial evaluating the role of ovarian function suppression and the role of exemestane as adjuvant therapies for premenopausal women with endocrine responsive breast cancer*. International Breast Cancer Study Group (IBCSG) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000166-13, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
40. EU-Clinical Trials Register 2004. *A phase IIIb, double-blind, randomized, placebo-controlled, multi-country and multi-center study to assess the efficacy, safety and immunogenicity of two doses of GSK Biologicals' oral live attenua*. GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001175-19, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
41. EU-Clinical Trials Register 2004. *A Prospective, Multicenter, Open-Label Study of Aripiprazole in the Management of Patients with Schizophrenia in General Psychiatric Practices*. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001181-41, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
42. EU-Clinical Trials Register 2004. *A randomised placebo controlled trial of itraconazole in the treatment of fungal-sensitised patients with severe asthma and without ABPA*. South Manchester University Hospitals NHS Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002440-96, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
43. EU-Clinical Trials Register 2004. *A Randomized, Double-Blind Trial of Telbivudine (LdT) versus Lamivudine in Adults with Decompensated Chronic Hepatitis B and Evidence of Cirrhosis*. Idenix Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000443-17, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
44. EU-Clinical Trials Register 2004. *A randomized, double-blind, parallel group study of the safety and prevention of structural joint damage during treatment with MRA versus placebo, in combination with methotrexate, in patients with*. F. Hoffmann La-Roche Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-003733-14, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
45. EU-Clinical Trials Register 2004. *A Randomized, Open-Label, Comparative Evaluation of the Safety and Efficacy of Sirolimus versus Cyclosporine when Combined in a Regimen*

Containing Basiliximab, Mycophenolate Mofetil, and Corticoste. Wyeth Research Division of Wyeth Pharmaceuticals Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000973-69, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

46. EU-Clinical Trials Register 2004. *An Open Label Trial of Telbivudine (LdT) in Adults with Chronic Hepatitis B Previously Treated in Idenix-Sponsored Telbivudine Studies*. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004274-87, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
47. EU-Clinical Trials Register 2004. *An Open-label, Multi-Centre and Long-Term Extension Study to Evaluate the Safety and Tolerability of oral Tesaglitazar 1 mg in patients with Type 2 Diabetes*. AstraZeneca AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002549-11, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
48. EU-Clinical Trials Register 2004. *Einfluß einer supplementären Therapie mit postprandial injiziertem Insulin Lispro (Huma-log(r)) auf diabetesbezogene Komplikationen und Lebensqualität bei geriatrischen Patienten mit Typ 2 Diabetes*. Profil Institut fuer Stoffwechselforschung GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-003700-38, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
49. EU-Clinical Trials Register 2004. *Endothelin antagonist trial in mildly symptomatic PAH patients. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to assess the efficacy, safety, and tolerability of bosentan in pat*. Actelion Pharmaceuticals Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000478-30, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
50. EU-Clinical Trials Register 2004. *Ibuprofen and paracetamol in combination and separately for fever in pre-school children presenting to primary care: a randomised controlled trial*. Department of Health (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000160-28, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
51. EU-Clinical Trials Register 2004. *Multicenter, Randomized, Parallel-group, Double-blind, Placebo-controlled Phase III Study of the Efficacy and Safety of Quetiapine Fumarate and Lithium as Monotherapy for up to 104 weeks Maintenanc*. AstraZeneca R&D Sodertalje (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000915-25, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
52. EU-Clinical Trials Register 2004. *Peginterferon alfa-2a and Ribavirin Combination Therapy in Patients with HBeAg-negative Chronic HBV Infection*. Erasmus MC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004736-30, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

53. EU-Clinical Trials Register 2004. *Randomizált, kettos vak, multicentrikus vizsgálat disztális, szenzomotoros típusú diabéteszes neuropátiás fájdalomban az együttesen adott emelkedo dózisú 150 mg-os tolperisone filmtabletta és 30 mg*. Gedeon Richter LTD (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-003735-31, abgerufen am: 11.02.2019.
    Ausschlussgrund: A1.
54. EU-Clinical Trials Register 2005. *A 2-Year Study (1-Year Weight Loss Followed by 1-Year Prevention of Weight Regain) to Assess the Safety, Tolerability and Efficacy of Taranabant (MK-0364) in Obese Patients Followed by a 1-Year Ext*. Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002454-21, abgerufen am: 11.02.2019.
    Ausschlussgrund: A1.
55. EU-Clinical Trials Register 2005. *A double blind, placebo controlled study to evaluate the safety and immunogenicity of escalating doses of 108 CFU, 109 CFU and 1010 CFU of M04NM11 in patients who have chronic Hepatitis B infection*. Emergent Product Development UK Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005293-70, abgerufen am: 11.02.2019.
    Ausschlussgrund: A1.
56. EU-Clinical Trials Register 2005. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind Factorial Study of the Co-Administration of MK-0431 and Metformin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control*. MSD (Norge) AS (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000407-34, abgerufen am: 11.02.2019.
    Ausschlussgrund: A1.
57. EU-Clinical Trials Register 2005. *A multicenter, randomized, open label study to compare the development of liver fibrosis at 12 months after transplantation for hepatitis C cirrhosis in patients receiving either Neoral or tacrolim*. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001221-28, abgerufen am: 11.02.2019.
    Ausschlussgrund: A1.
58. EU-Clinical Trials Register 2005. *A multi-centre, double blind, double-dummy, placebo-controlled, randomised, adaptive, dose-range study to evaluate the dafety and efficacy of SB-773812 administered once daily for 12 weeks in adult*. GlaxoSmithKline Research and Development Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002883-27, abgerufen am: 11.02.2019.
    Ausschlussgrund: A1.
59. EU-Clinical Trials Register 2005. *A Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-Masked, Controlled Study of Squalamine Lactate (MSI-1256F) for Injection for the Treatment of Subfoveal Choroidal Neovascularization Associated with Age-Re*. Genaera Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001235-30, abgerufen am: 11.02.2019.
    Ausschlussgrund: A1.
60. EU-Clinical Trials Register 2005. *A Phase III Randomized, Controlled Trial of Myocet, Trastuzumab and Paclitaxel versus Trastuzumab and Paclitaxel for First line Therapy of Metastatic Breast Cancer*. Sopherion Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-006109-19, abgerufen am: 11.02.2019.
    Ausschlussgrund: A1.

61. EU-Clinical Trials Register 2005. *A Scandinavian, randomized, rater-blinded study of single and double-dose (2x250 mcg e.o.d.) Betaferon in patients with early secondary progressive multiple sclerosis*. Schering Nordiska AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001540-23, abgerufen am: 11.02.2019.
    Ausschlussgrund: A1.
62. EU-Clinical Trials Register 2005. *An eight-week, double-blind placebo controlled, multicenter study evaluating the efficacy, safety, tolerability of a fixed dose of SR58611A (350 mg q12) in elderly patients with Major Depressive Di*. sanofi-aventis Recherche & Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005597-67, abgerufen am: 11.02.2019.
    Ausschlussgrund: A1.
63. EU-Clinical Trials Register 2005. *An Open-Label, Randomized Efficacy and Safety Study of Infliximab Versus Methotrexate in the Treatment of Moderate to Severe Psoriasis*. Schering-Plough Research Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000085-39, abgerufen am: 11.02.2019.
    Ausschlussgrund: A1.
64. EU-Clinical Trials Register 2005. *DOUBLE-BLIND FOLLOW-ON STUDY OF PITAVASTATIN (4 MG) VERSUS ATORVASTATIN (20 MG AND 40 MG), WITH A SINGLE BLIND EXTENSION OF TREATMENT IN PATIENTS WITH TYPE II DIABETES MELLITUS AND COMBINED DYSLIPI*. Kowa Research Europe Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-006041-16, abgerufen am: 11.02.2019.
    Ausschlussgrund: A1.
65. EU-Clinical Trials Register 2005. *Estudio aleatorizado, abierto en el que se comparan los efectos del pamoato de olanzapina depot con los de olanzapina oral en los resultados del tratamiento en pacientes ambulatorios con esquizofrenia*. Lilly S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004157-99, abgerufen am: 11.02.2019.
    Ausschlussgrund: A1.
66. EU-Clinical Trials Register 2005. *Estudio prospectivo y aleatorizado para la evaluación del efecto del everolimus en la progresión clínica y por ecografía intracoronaria de la enfermedad vascular del injerto cardíaco (EVI) establec*. Fundación Investigación y Desarrollo Área Cardiovascular & Dr. Javier Segovia, Unidad de Trasplante (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002220-34, abgerufen am: 11.02.2019.
    Ausschlussgrund: A1.
67. EU-Clinical Trials Register 2005. *Evaluation of bio-clinician plus of perisurgery administration of Metilprednisolone MP in high doses in short term in laparotomy and laparoscopic colic surgeryfor neoplastic patology. Prospective*. OSPEDALE S. RAFFAELE (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005692-15, abgerufen am: 11.02.2019.
    Ausschlussgrund: A1.
68. EU-Clinical Trials Register 2005. *Insulina humana preprandial inhalada con el sistema AERx(r) iDMS frente a insulina aspart s.c. en diabetes tipo 2: ensayo de 52 semanas de duración, abierto, multicéntrico, aleatorizado seguido de*. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-

search/search?query=eudract_number:2005-005378-58, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

69. EU-Clinical Trials Register 2005. *Randomisierte Phase II Studie zum Vergleich einer wöchentlichen Topotecangabe mit der Topotecangabe an fünf aufeinander folgenden Tagen bei Patientinnen mit platinresistentem rezidiviertem epitheli*. Charité-Campus Mitte und Campus Virchow-Klinikum (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001559-39, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
70. EU-Clinical Trials Register 2005. *Response to Parenteral Morphine and Oxycodone in Acute Pain*. The Royal Marsden NHS Foundation Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003795-37, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
71. EU-Clinical Trials Register 2005. *SimSepT: Simvastatin and severe sepsis in the ICU*. Oxford Radcliffe Hospitals NHS Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003438-17, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
72. EU-Clinical Trials Register 2005. *The effect of eplerenone versus placebo on cardiovascular mortality and heart failure hospitalization in subjects with NYHA Class II Chronic Systolic Heart Failure*. Pfizer Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003351-12, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
73. EU-Clinical Trials Register 2005. *Treat-to-target study of olmesartan medoxomil and an add-on treatment algorithm consisting of hydrochlorothiazide and amlodipine besylate in patients with mild to moderate hypertension*. Daiichi SankyoGmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004659-36, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
74. EU-Clinical Trials Register 2005. *Wirkung einer einmaligen Einnahme eines alkoholischen Baldrian/Hopfen Flüssigextraktes (Dormeasan(r) -Tropfen) im Vergleich zu Placebo auf das Schlafverhalten von Patienten mit Ein- bzw. Durchschlafs*. Bioforce GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001031-29, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
75. EU-Clinical Trials Register 2006. *A 52-Week, Multinational, Multi-Centre, Open-Labelled Extension Trial of Insulin Detemir in Children and Adolescents 3-17 years with Type 1 Diabetes on a Basal- Bolus Regimen with Insulin Aspart as*. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002478-23, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
76. EU-Clinical Trials Register 2006. *A Multi-centre, Open Label Extension Study to Evaluate the Long-term Safety, Tolerability and Efficacy of E2007 as an Adjunctive Therapy in Levodopa Treated Parkinson's Disease Patients with Motor*. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-

search/search?query=eudract_number:2006-002339-26, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

77. EU-Clinical Trials Register 2006. *A phase 2 randomized, controlled, open-label (dose-blinded), multi-center, dose-finding study of the safety and efficacy of I-0401 in the treatment of patients with fractures of the tibial plateau*. Kuros Biosurgery AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003688-30, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
78. EU-Clinical Trials Register 2006. *A Phase 2, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Comparing the Combination of CNTO 328 (Anti-IL-6 Monoclonal Antibody) and Velcade(r) versus Velcade alone in Subjects with Relapsed or Re*. Centocor B.V. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001904-36, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
79. EU-Clinical Trials Register 2006. *A phase II, single-blind, randomized, controlled, multicentre vaccination study to evaluate the safety and immune response of the GSK Biologicals Zoster vaccine, gE/AS01B, and to compare 3 doses of*. GlaxoSmithKline Biologicals (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004863-69, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
80. EU-Clinical Trials Register 2006. *A Phase IIa, Multicenter, Randomized, Third-Party Unblinded, Adjuvant and Placebo-Controlled, Multiple Ascending Dose, Safety, Tolerability, and Immunogenicity Trial of ACC-001 and QS-21 Adjuvant i*. Wyeth Pharmaceuticals Inc, a wholly owned subsidiary of Pfizer Inc, 500 Arcola Road, Collegeville, PA 19426 USA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002061-39, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
81. EU-Clinical Trials Register 2006. *A phase IIIb, double blind, randomised, placebo-controlled, multi-country, multicentre study to assess the safety, reactogenicity and immunogenicity of two doses of GlaxoSmithKline (GSK) Biological*. GlaxoSmithKline Biologicals (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003762-33, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
82. EU-Clinical Trials Register 2006. *A Prospective, Randomized, Open-Label, Parallel-Group, Multicenter Study to Demonstrate the Superiority of Matrix-induced Autologous Chondrocyte Implantation (MACI(r) implant) versus Arthroscopic Mi*. Genzyme Europe B.V. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004817-16, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
83. EU-Clinical Trials Register 2006. *A Randomised Phase II Study of PEP02, Irinotecan or Docetaxel as a Second Line Therapy in Patients with Locally Advanced or Metastatic Gastric of Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma*. PharmaEngine Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006452-35, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
84. EU-Clinical Trials Register 2006. *A Randomized, Open-Label, Comparative Evaluation of Conversion From Calcineurin Inhibitors to Sirolimus Versus Continued Use of*

Calcineurin Inhibitors in Renal Allograft Recipients. Wyeth Research (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005687-44, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

85. EU-Clinical Trials Register 2006. *A Rollover Protocol of Telaprevir (VX-950) in Combination with Peginterferon Alfa-2a (Pegasys(r)) and Ribavirin (Copegus(r)) in Subjects Enrolled in the Control Group (Group A) of Study VX06-950-106 Wh*. Vertex Pharmaceuticals Incorporated (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005123-42, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
86. EU-Clinical Trials Register 2006. *A single center, randomized, partially blind, placebo controlled, crossover, single oral dose study to assess the effect of concomitant antacid (calcium carbonate) on the pharmacokinetics and pharm*. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004177-95, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
87. EU-Clinical Trials Register 2006. *An extension to study protocol CVAL489K2302 to evaluate the long term safety, tolerability and efficacy of valsartan children 6 to 17 years of age with hypertension, versus enalapril treatment for*. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005408-14, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
88. EU-Clinical Trials Register 2006. *An Open-Label Extension Study of Patients with Late-Onset Pompe Disease Who Were Previously Enrolled in Protocol AGLU02704*. Genzyme Europe BV (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003644-31, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
89. EU-Clinical Trials Register 2006. *Comparison of oral and intravenous paracetamol plasma levels when given as premedication for perioperative analgesia*. North Bristol NHS Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002370-21, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
90. EU-Clinical Trials Register 2006. *Comparison of the Effects of Teriparatide with those of Risendronate on Lumbar Spine Volumetric Bone Mineral Density in GLucocorticpid-Induced Osteoporosis in Men*. Eli Lilly and Company Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006315-68, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
91. EU-Clinical Trials Register 2006. *Estudio internacional, randomizado, doble ciego, con grupos de tratamiento paralelos para evaluar la seguridad y eficacia de ocrelizumab en combinación con metotrexato (MTX) comparado con MTX como*. F. Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005353-30, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
92. EU-Clinical Trials Register 2006. *Etude prospective, randomisée, en double aveugle, comparant l'effet d'une décontamination oro-pharyngée par la povidone-iodée à un placebo sur la réduction des pneumopathies acquises sous ventilati*. Centre Hospitalier

Universitaire de Rennes (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006353-27, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

93. EU-Clinical Trials Register 2006. *Influence du traitement par Pioglitazone sur l'Ostéoprotégérine dans le diabète de tye II*. INSERM (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-007027-14, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
94. EU-Clinical Trials Register 2006. *Klinische Studie zum Vergleich des Einflusses der intravitrealen Injektion von Bevacizumab (Avastin(r)) und von Pegaptanib (Macugen(r)) auf den Visus bei neovaskulärer Alters-abhängiger Makula-Degenera*. Dr. Gerhard Franz Kieselbach (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002841-34, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
95. EU-Clinical Trials Register 2006. *Seponering av antipsykotika og antidepressiva hos demente pasienter med APSD i sykehjem - en åpen studie*. Sykehuset Innlandet HF (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000287-84, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
96. EU-Clinical Trials Register 2006. *Topotecan plus Carboplatin im Vergleich zur Standardtherapie (Paclitaxel plus Carboplatin oder Gemcitabin plus Carboplatin oder pegyliertes liposomales Doxorubicin plus Carboplatin) in der Therapie*. Charité - Universitätsmedizin Berlin (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004628-34, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
97. EU-Clinical Trials Register 2006. *Vascular function in impaired glucose tolerance - effect of pioglitazone*. Belfast City Hospital Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002084-49, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
98. EU-Clinical Trials Register 2007. *A 24-week international, randomized, parallel-group, double-blind, placebo-controlled Phase III study with a 24-week extension period to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin therapy wh*. AstraZeneca AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007540-10, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
99. EU-Clinical Trials Register 2007. *A 52-Week, International, Multi-centre, Randomised, Parallel-group, Double-blind, Active-controlled, Phase III study with a 156-Week Extension Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapaglif*. AstraZeneca AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005220-33, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
100. EU-Clinical Trials Register 2007. *A 76-Week, Worldwide, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study to Assess the Tolerability and Efficacy of Anacetrapib When Added to Ongoing Therapy With a Statin in Patients*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-

005839-28, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

101. EU-Clinical Trials Register 2007. *A Comparative Study of the Antiviral Efficacy and Safety of Entecavir Plus Tenofovir versus Adefovir Added to Continuing Lamivudine in Adults with Lamivudine Resistant Chronic Hepatitis B Virus Inf*. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001269-14, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

102. EU-Clinical Trials Register 2007. *A Historical-controlled, Multicenter, Double-blind, Randomized Trial to Assess the Efficacy and Safety of Conversion to Lacosamide 400mg/day Monotherapy in Subjects with Partial-onset Seizures*. UCB BIOSCIENCES, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005439-27, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

103. EU-Clinical Trials Register 2007. *A multicenter open label study to explore the efficacy and tolerability of Tenofovir DF (TDF) (300 mg) in chronic hepatitis B, HBeAg positive or negative, patients with suboptimal response to adefo*. AZIENDA UNIVERSITARIA POLICLINICO UMBERTO I DI ROMA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001789-34, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

104. EU-Clinical Trials Register 2007. *A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group, event-driven, Phase III study to assess the effects of ACT-064992 on morbidity and mortality in patients with symptomati*. Actelion Pharmaceuticals Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002440-14, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

105. EU-Clinical Trials Register 2007. *A Non-inferiority Comparison of 35mg Delayed-release Risedronate, Administered Once-weekly Either Before or After Breakfast, and 5mg Immediate-release Risedronate, Administered Once-daily Before Br*. Procter & Gamble Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001521-98, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

106. EU-Clinical Trials Register 2007. *A Phase 3, Randomized, Active-Controlled, Modified Double-Blind Trial, Evaluating the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of a 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Compared With a 23-Valen*. Wyeth Research Division of Wyeth Pharmaceuticals Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004465-18, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

107. EU-Clinical Trials Register 2007. *A Phase 3, randomized, double-masked, parallel-assignment study of intravitreal bevasiranib sodium, administered every 8 or 12 weeks as maintenance therapy following three injections of Lucentis(r) c*. Opko Health, Incorporated (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003042-15, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

108. EU-Clinical Trials Register 2007. *A Phase I/II multi-center, open label study of TKI258 administered orally on an intermittent schedule in adult patients with advanced or metastatic Renal Cell Cancer (RCC)*. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004391-39, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
109. EU-Clinical Trials Register 2007. *A PHASE I/IIa DOSE ESCALATION STUDY OF REPEATED ADMINISTRATION OF "CYT107" (glyco-r-hIL-7) ADD ON TREATMENT IN GENOTYPE 1 or 4 HCV INFECTED PATIENTS RESISTANT TO PEGYLATED INTERFERON-ALPHA AND RIB*. CYTHERIS (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007147-28, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
110. EU-Clinical Trials Register 2007. *A Phase III, Randomised, Double-Blind, Dose-Response, Stratified, Placebo-Controlled Study Evaluating the Safety and Efficacy of SPD476 versus Placebo over 104 weeks in the Prevention of Recurrence*. Shire Pharmaceutical Development Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004896-20, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
111. EU-Clinical Trials Register 2007. *A Phase III, Randomised, Double-Blind, Dose-Response, Stratified, Placebo-Controlled Study Evaluating the Safety and Efficacy of SPD476 versus Placebo over 104 weeks in the Prevention of Recurrence*. Shire Pharmaceutical Development Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004895-37, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
112. EU-Clinical Trials Register 2007. *A Phase III, Randomised, Placebo-controlled, Double-blind Study to Assess the Efficacy and Safety of Once-daily Orally Administered ZD4054 10 mg in Non-metastatic Hormone-resistant Prostate Cancer*. AstraZeneca AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003224-38, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
113. EU-Clinical Trials Register 2007. *A randomised, double-blind, active-controlled parallel group efficacy and safety study of BI 1356 (5.0 mg, administered orally once daily) compared to glimepiride (1 to 4 mg once daily) over two ye*. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004585-40, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
114. EU-Clinical Trials Register 2007. *A Randomized, Double-Blind, Trial of AMG 745 or Placebo for the Treatment of Cachexia in Subjects with Non-Small Cell Lung Cancer*. Amgen Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000570-22, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
115. EU-Clinical Trials Register 2007. *A Randomized, Double-Blind, Vehicle-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of SCH 900340 5% Solution Compared with Vehicle Administered Topically in the Treatment of Dist*. Schering-Plough

Research Institute, a Division of Schering Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004331-27, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

116. EU-Clinical Trials Register 2007. *A single-arm, multinational, two year study evaluating the efficacy and safety of lead-in telbivudine for 24 weeks with or without tenofovir treatment intensification in adult patients with HBeAg-p*. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004845-14, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

117. EU-Clinical Trials Register 2007. *An open prospective, monocenter, consecutive non randomized clinical trial on therapy with monoclonal antibodies anti-CD20 in the treatment of pemphigus vulgare or foliaceus, serious and resistant*. ISTITUTO DERMOPATICO IMMACOLATA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005711-26, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

118. EU-Clinical Trials Register 2007. *Combined therapy with Adefovir and Interferon-Pegylated alfa 2a vs Adefovir alone, in patients affected by chronic hepatitis B, HbeAg negative (The PAC (Peg Adefovir Combination) Study)*. AZIENDA OSPEDALIERA DI CASERTA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005332-83, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

119. EU-Clinical Trials Register 2007. *Estudio aleatorizado, doble ciego, comparando colistina intravenosa con colistina intravenosa más colistina intravenosa más colistina nebulizada en pacientes con neumonía asociada a ventilación mec*. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío, Servicio Andaluz de Salud. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006137-13, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

120. EU-Clinical Trials Register 2007. *"Evaluation of erectyle disfonction in patients suffering from testosterone deficiency, before and after tretament by Testopatch"*. Pierre Fabre Médicament (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007670-38, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

121. EU-Clinical Trials Register 2007. *Impact of oral application of Gastrografin on the meconium evacuation in very low birth weight infants*. Medizinische Unversität Wien, Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000851-33, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

122. EU-Clinical Trials Register 2007. *Nouvelle stratégie de traitement de la polyangeite microscopique, de la periartérite noueuse et du syndrome de la churg-strauss sans facteur de mauvais pronostic : Etude prospective multicentrique*. ASSISTANCE PUBLIQUE - HOPITAUX DE PARIS (AP-HP) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003690-11, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

123. EU-Clinical Trials Register 2007. *OPTIMA: A Randomized, Open-label, 104-week Treatment Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Telbivudine or Tenofovir Treatment in HBeAg-negative Chronic Hepatitis B Patients Based on the Road*. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000180-13, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
124. EU-Clinical Trials Register 2007. *PHASE 2, MULTICENTER, OPEN-LABEL, TWO-STAGE STUDY TO EVALUATE THE SAFETY AND EFFICACY OF INTRA-ARTERIAL CATHETER-DIRECTED ALFIMEPRASE FOR RESTORATION OF NEUROLOGIC FUNCTION AND RAPID OPENING OF ART*. Nuvelo, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005254-24, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
125. EU-Clinical Trials Register 2007. *Phase II Randomized, Open-Label Study of IMC-1121B With or Without Dacarbazine in Patients with Metastatic Malignant Melanoma*. ImClone Systems Incorporated (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006713-16, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
126. EU-Clinical Trials Register 2007. *PHASE II STUDY OF DOCETAXEL AND OXALIPLATIN ASSOCIATION AS I LINE THERAPY IN ADVANCED NON SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC) PATIENTS: SCHEDULE-DEPENDENT ACTIVITY AND MOLECULAR TARGETS EVALUATION*. ISTITUTO DERMOPATICO IMMACOLATA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001123-35, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
127. EU-Clinical Trials Register 2007. *Phase II, Multicenter, Open-label, Single Arm Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Oral E7080 in Medullary and Iodine-131 Refractory, Unresectable Differentiated Thyroid Cancers, Stratified*. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005933-12, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
128. EU-Clinical Trials Register 2007. *RandomisEd Dabigatran Etexilate dose finding study in patients with acute coronary syndromes post index Event with additional risk factors for cardiovascular complications also receiving aspirin an*. Boehringer Ingelheim AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004301-99, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
129. EU-Clinical Trials Register 2007. *Réponse au traitement néoadjuvant par l'anti-aromatase anastrozole et l'anti-oestrogène pur fulvestrant : étude de phase II randomisée chez des patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein n*. Institut Bergonié (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004216-31, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
130. EU-Clinical Trials Register 2007. *Study of Coronary Atheroma by InTravascular Ultrasound: Effect of Rosuvastatin Versus AtorvastatiN (SATURN): A 104-week, randomized, double-blind, parallel group, multi-center Phase IIIb study comp*. AstraZeneca AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-

search/search?query=eudract_number:2007-004000-13, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

131. EU-Clinical Trials Register 2007. *THE EFFECT OF GABAPENTIN ON THORACIC EPIDURAL ANALGESIA FOLLOWING THORACOTOMY - A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED TRIAL*. Department of Cardiothoracic and Vascular Surgery (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002769-11, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

132. EU-Clinical Trials Register 2008. *A 2 year prospective multicentre randomised controlled trial comparing effectiveness in daily practice of different treatment strategies for early RA*. University Hospitals Leuven (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007225-39, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

133. EU-Clinical Trials Register 2008. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Study to Evaluate the Durability of the Efficacy and Safety of Alogliptin Compared to Glipizide When Used in Combination with Metformin in*. Takeda Global Research & Development Centre (Europe) Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007444-34, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

134. EU-Clinical Trials Register 2008. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 12-Week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Extended Release (ER) Niacin/Laropiprant When Added to Ongoing Lipid-Modifying Ther*. Laboratoires Merck Sharp & Dohme - Chibret (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000465-37, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

135. EU-Clinical Trials Register 2008. *A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study of AMG 386 in Combination with FOLFIRI in Subjects with Previously Treated Metastatic Colorectal Carcinoma*. Amgen Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003258-14, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

136. EU-Clinical Trials Register 2008. *A phase 3 randomized, placebo-controlled blinded investigation of six weeks vs. six months of oral valgancoclovir therapy in infants with symtomatic congenital cytomegalovirus infection. DMID # 06-*. University College london (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005508-14, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

137. EU-Clinical Trials Register 2008. *A PHASE 3, INTERGROUP MULTICENTRE, RANDOMIZED, CONTROLLED 3 ARM PARALLEL GROUP STUDY TO DETERMINE THE EFFICACY AND SAFETY OF LENALIDOMIDE IN COMBINATION WITH DEXAMETHASONE (Rd) VERSUS MELPHALAN, PR*. FONDAZIONE NEOPLASIE SANGUE ONLUS (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008606-52, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

138. EU-Clinical Trials Register 2008. *A Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled, Blinded, Multicenter Study of the Induction and Maintenance of Clinical Response and Remission by MLN0002 in Patients with Moderate to Severe Ulcerative C*. Millennium Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002782-32, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
139. EU-Clinical Trials Register 2008. *A PHASE II STUDY, COMPARING A DOSE-TITRATION REGIMEN OF FULVESTRANT WITH THE APPROVED DOSING REGIMEN IN POSTMENOPAUSAL PATIENTS WITH HORMONE-RESPONSIVE ADVANCED BREAST CANCER (ABC)*. ISTITUTI FISIOTERAPICI OSPITALIERI (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004988-19, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
140. EU-Clinical Trials Register 2008. *A Phase III, Randomized, Double-Blind, Parallel Group, Placebo Controlled, Multicenter Study to Assess the Efficacy and Safety of the Beta-3 Agonist YM178 (25 mg qd and 50 mg qd) in Subjects with*. Astellas Pharma Europe B.V. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007087-42, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
141. EU-Clinical Trials Register 2008. *A Phase III, randomized, parallel group, double-blind, placebo-controlled, multi-center study to assess the efficacy and safety of PGL4001 (ulipristal) versus placebo for pre-operative treatment of*. PregLem S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001804-22, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
142. EU-Clinical Trials Register 2008. *A Prospective, Randomized, Active-controlled, Rater-blinded Study of the Prevention of Relapse Comparing Paliperidone Palmitate with Oral Risperidone in Adults with Recently-Diagnosed Schizophrenia*. Janssen-Cilag International NV (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007800-27, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
143. EU-Clinical Trials Register 2008. *"A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy and safety of two doses of ketoprofen lysinate lozenges (6.25mg and 12.5mg) in patients with sore throat"*. SANOFI-AVENTIS GROUPE (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008265-36, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
144. EU-Clinical Trials Register 2008. *A Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Albiglutide When Used in Combination With Metformin Compared Wi*. GlaxoSmithKline LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007660-41, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
145. EU-Clinical Trials Register 2008. *A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Phase 2 Trial of Paclitaxel in Combination With AMG 386 in Subjects With Advanced Recurrent Epithelial Ovarian or Primary Peritoneal Cancer*. Amgen Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-

search/search?query=eudract_number:2008-004438-25, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

146. EU-Clinical Trials Register 2008. *Biweekly Bevacizumab and weekly Carboplatin and Paclitaxel as II line therapy in advanced Malignant Melanoma patients: a phase II study*. ISTITUTO DERMOPATICO IMMACOLATA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006191-30, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

147. EU-Clinical Trials Register 2008. *Estudio aleatorizado, controlado con placebo, para evaluar la seguridad y eficacia de añadir tocilizumab (TCZ) a metotrexato (MTX) frente al cambio a TCZ (controlado con placebo), con la posibilida*. F Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001847-20, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

148. EU-Clinical Trials Register 2008. *Estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, con grupos paralelos y de 104 semanas de duración, para evaluar la eficacia de aliskiren en la progresión de la aterosclerosis en pacientes con enf*. Novartis Farmacéutica (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006447-40, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

149. EU-Clinical Trials Register 2008. *Extension Phase of the Multi-National Open-Label Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Efficacy of Tocilizumab in Patients with Active Rheumatoid Arthritis on Background Non-biologic DMARD*. F. Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006924-68, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

150. EU-Clinical Trials Register 2008. *Phase II randomised, placebo controlled trial to investigate repeat dose antimicrobial photodynamic therapy in patients with chronic leg ulcers*. Photopharmica Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005079-90, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

151. EU-Clinical Trials Register 2008. *Tenofovir for the treatment of chronic hepatitis B: a study of efficacy and safety in clinical practice in NUC naive or IFN experienced patients*. OSPEDALE MAGGIORE DI MILANO (IRCCS) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003214-94, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

152. EU-Clinical Trials Register 2009. *A 24-week, multicentre, randomised, double-blind, age-stratified, placebo controlled phase III study with an 80-week extension period to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin 10 mg once*. AstraZeneca AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016791-71, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

153. EU-Clinical Trials Register 2009. *A 24-week, multicentre, randomised, double-blind, age-stratified, placebo controlled phase III study with an 80-week extension period to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin 10 mg once*. AstraZeneca AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-

search/search?query=eudract_number:2009-017061-28, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

154. EU-Clinical Trials Register 2009. *A 24-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Safety and Efficacy of Once-Daily KRP-104 in Patients with Type 2 Diabetes with Inadequate Glycemic Control on Metformin*. ActivX Biosciences, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015071-27, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

155. EU-Clinical Trials Register 2009. *A multicenter, double-blind, randomized, 52 week extension study to evaluate the long term safety, tolerability and efficacy of aliskiren compared to enalapril in pediatric hypertensive patients 6-*. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017029-20, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

156. EU-Clinical Trials Register 2009. *A Multicenter, Multifactorial, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Dose- Finding Study of Nifedipine GITS and Candesartan in Combination Compared to Monotherapy in Adult Patients with Esse*. Bayer Healthcare AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017077-37, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

157. EU-Clinical Trials Register 2009. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Safety, Tolerability, Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Effects of BMS-708163 in the Treatment of Patients with Prodromal*. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010067-16, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

158. EU-Clinical Trials Register 2009. *A Ph II/III seamless, multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study of the reduction in signs and symptoms and inhibition of structural damage during treatment with tocilizumab v*. F. Hoffmann-La Roche Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017443-34, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

159. EU-Clinical Trials Register 2009. *A Phase 2, Multi-center, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multiple-dose Study to Determine the Safety and Efficacy of Daily Orally Administered LX3305 in Subjects with Active Rheumatoi*. Lexicon Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012705-19, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

160. EU-Clinical Trials Register 2009. *A phase 3, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group, multi-center, multi-national study for the evaluation of efficacy and safety of (LMW) heparin/edoxaban versus (LMW) heparin/warfar*. Daiichi Sankyo Development Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014290-40, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

161. EU-Clinical Trials Register 2009. *A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Multinational, Placebo-Controlled Study to Evaluate Efficacy and Safety of Teplizumab (MGA031), a Humanized, FcR Non-Binding, Anti-CD3 Monoclonal Antibody, in C.*

MacroGenics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011606-41, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

162. EU-Clinical Trials Register 2009. *A phase II a , Multicenter, Randomized , Third - party Unblinded , Long- term Extension study to Determine Safety, Tolerability and Immunogenicity of ACC-001 with QS-21 Adjuvant in Subjects with Mil*. Wyeth Pharmaceuticals Inc, a wholly owned subsidiary of Pfizer Inc, 500 Arcola Road, Collegeville, PA 19426 USA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010922-21, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

163. EU-Clinical Trials Register 2009. *A Phase II Open Label Study of MK-7009 Administered Concomitantly with Pegylated Interferon Alfa and Ribavirin to Patients with Chronic Hepatitis C Infection After Participation in Other MK-7009 Cl*. Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013053-15, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

164. EU-Clinical Trials Register 2009. *A Phase II, Open-label, 1:1 Randomized, Controlled Trial Exploring the Efficacy of EMD 1201081 in Combination with Cetuximab in Second-Line Cetuximab-Naïve Subjects with Recurrent or Metastatic Squ*. Merck KGaA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014440-10, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

165. EU-Clinical Trials Register 2009. *A phase III randomised, double-blind, active-controlled parallel group efficacy and safety study of BI 10773 compared to glimepiride administered orally during 104 weeks in patients with type 2 dia*. Boehringer Ingelheim B.V. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016244-39, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

166. EU-Clinical Trials Register 2009. *A pilot trial of noninvasive assessment of methotrexate hepatotoxicity in the course of pharmacokinetically guided pharmacotherapy of psoriasis with methotrexate and folic acid*. Faculty Hospital Hradec Králové (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015403-95, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

167. EU-Clinical Trials Register 2009. *A Randomized, Double-Blind, 3-Arm Parallel-Group, 2-Year (104-Week), Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of JNJ 28431754 100 mg and JNJ-28431754 300 mg Compared Wit*. Janssen Cilag International NV (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009320-36, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

168. EU-Clinical Trials Register 2009. *A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group, Multiple Dose, Multicenter Study to Assess the Safety and Efficacy of BGP-15 when Administered Orally Once or Twice Daily as Add-on T*. N-GENE Research Laboratories, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013328-21, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

169. EU-Clinical Trials Register 2009. *An Extension Protocol for Participants of Genzyme-Sponsored Prospective, Randomized, Open-Label, Parallel-Group, Multicenter Study of Matrix-Induced Autologous Chondrocyte Implantation (MACI(r) impl*. Genzyme Europe BV (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016970-33, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
170. EU-Clinical Trials Register 2009. *An extension trial to NN1250-3579 comparing safety and efficacy of NN1250 plus OAD(s) with insulin glargine plus OAD(s) in type 2 diabetes*. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015754-38, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
171. EU-Clinical Trials Register 2009. *An extension trial to trial NN1250-3583 comparing safety and efficacy of NN1250 with insulin glargine, both with insulin aspart as meal-time insulin, in type 1 diabetes*. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015755-24, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
172. EU-Clinical Trials Register 2009. *An open-label, multicenter, multinational study of lacosamide as first add-on anti epileptic drug (AED) treatment in subjects with partial onset seizures. ESTUDIO ABIERTO, MULTICÉNTRICO Y MULTINACI*. Schwartz Biosciences, INC - UCB Group (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011181-28, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
173. EU-Clinical Trials Register 2009. *Antiangiogenic activity of metronomic therapy with capecitabine in metastatic solid tumors of gastrointestinal tract: a phase II study*. ISTITUTO DERMOPATICO IMMACOLATA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009919-21, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
174. EU-Clinical Trials Register 2009. *Estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego, con doble enmascaramiento, controlado frente a un comparador activo para evaluar la eficacia, seguridad y tolerancia de taspoglutida (RO5073031) co*. F. Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009157-24, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
175. EU-Clinical Trials Register 2009. *Helkrops MR, MR af sacroiliacaled og columna totalis og cirkulerende biomarkører hos patienter med spondylartritis i behandling med adalimumab (ASIM)*. Mikkel Østergaard (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014348-12, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
176. EU-Clinical Trials Register 2010. *A multicenter, phase II study of bortezomib and dexamethasone as induction treatment followed by high dose melphalan (HDM) and autologous stem cell transplantation (SCT) in patients with de novo am*. HOVON Foundation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-

search/search?query=eudract_number:2010-021445-42, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

177. EU-Clinical Trials Register 2010. *A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Study of CNTO 136 (sirukumab), a Human Anti-IL-6 Monoclonal Antibody, Administered Subcutaneously, in Subjects with Activ*. Janssen-Cilag International N.V. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022242-24, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

178. EU-Clinical Trials Register 2010. *A Multicenter, Single-Arm, Open-Label, Study to Evaluate the Immunogenicity and Pharmacokinetics of BIIB019, Daclizumab High Yield Process (DAC HYP), Prefilled Syringe Administered by Subcutaneo*. Biogen Idec Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023856-97, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

179. EU-Clinical Trials Register 2010. *A parallel, randomised, double blind, placebo controlled study to investigate the effect of SagaPro on nocturia in men*. SagaMedica ehf. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019668-35, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

180. EU-Clinical Trials Register 2010. *A Phase 2 Proof-of-Concept, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Efficacy of Pomalidomide (CC*. Celgene Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023047-15, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

181. EU-Clinical Trials Register 2010. *A PHASE 2 RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL GROUP, MULTI-CENTER STUDY TO INVESTIGATE THE SAFETY AND EFFICACY OF MULTISTEM (PF-05285401) IN SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVERE ULCE*. Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, UK (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022766-27, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

182. EU-Clinical Trials Register 2010. *A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of LY2127399 in Patients with Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis (RA) who had an*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022205-17, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

183. EU-Clinical Trials Register 2010. *A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ustekinumab Maintenance Therapy in Subjects with Moderately to Seve*. Janssen-Cilag International N.V. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022760-12, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

184. EU-Clinical Trials Register 2010. *A phase II randomised, double-blind, placebo-controlled incomplete cross-over trial with 4-week treatment periods to evaluate efficacy and safety of tiotropium inhalation solution (doses of 1.25 µg*. Boehringer Ingelheim

Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022458-18, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

185. EU-Clinical Trials Register 2010. *A PHASE II, MULTI-CENTER, RANDOMIZED, PARALLEL GROUP, DOUBLE-BLIND, METHOTREXATE CONTROLLED STUDY TO ASSESS THE CLINICAL EFFICACY, SAFETY, AND TOLERABILITY OF CH-4051 IN PATIENTS WITH ACTIVE RHEUMA*. Chelsea Therapeutics, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019134-27, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

186. EU-Clinical Trials Register 2010. *A phase III, multicentre, prospective, double blind, randomised, placebo controlled study, assessing the efficacy and safety of Dysport intramuscular injections used for the treatment of upper limb*. Ipsen Innovation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019069-28, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

187. EU-Clinical Trials Register 2010. *A phase III, multicentre, prospective, open label extension study to assess the long term safety and efficacy of repeated treatment of Dysport intramuscular injections used for the treatment of upp*. Ipsen Innovation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019162-83, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

188. EU-Clinical Trials Register 2010. *A Randomised Double-blind Phase IIa Study (with Combination Safety Run-in) to Assess the Safety and Efficacy of AZD4547 in Combination with Fulvestrant vs. Fulvestrant Alone in ER+ Breast Cancer Pa*. AstraZeneca AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021220-10, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

189. EU-Clinical Trials Register 2010. *A Randomized Phase II Study Of Reirradiation And Hyperthermia Versus Reirradiation And Hyperthermia Plus Chemotherapy For Locally Recurrent Breast Cancer In Previously Irradiated Area*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019225-33, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

190. EU-Clinical Trials Register 2010. *A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 3-Arm, Parallel-Group, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Canagliflozin in the Treatment of Subjects With Type 2*. Janssen Cilag International NV (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024256-28, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

191. EU-Clinical Trials Register 2010. *A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of secukinumab to demonstrate the efficacy at 16 weeks and to assess the long term safety, tolerability and efficacy up to 2 years*. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024529-18, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

192. EU-Clinical Trials Register 2010. *A Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Canagliflozin Compared With Placebo in the Treatment of Older*. Janssen-Cilag International NV (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018411-15, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
193. EU-Clinical Trials Register 2010. *Alteplase-Tenecteplase Trial Evaluation for Stroke Thrombolysis - pilot phase*. NHS Greater Glasgow & Clyde R&D Office (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024541-67, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
194. EU-Clinical Trials Register 2010. *Concomitant therapy with levofloxacyn versus sequential therapy with levofloxacin for eradication of H. pylori infection*. AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA DELLA SECONDA UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI NAPOLI (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024644-15, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
195. EU-Clinical Trials Register 2010. *Continued Efficacy and Safety Monitoring of Solanezumab, an Anti-Amyloid ß Antibody in Patients with Alzheimer's Disease*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021155-11, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
196. EU-Clinical Trials Register 2010. *Doubler la dose du clopidogrel ou passer au Prasugrel pour contrer l'interaction liée aux inhibiteurs de pompe à protons*. Medco Health Solutions, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019154-40, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
197. EU-Clinical Trials Register 2010. *Estudio de 12 semanas de duración, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, aleatorizado de etanercept con un AINE de base en el tratamiento de sujetos adultos con espondiloartritis axia*. Pfizer, S.A (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020077-16, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
198. EU-Clinical Trials Register 2010. *Estudio de extensión multicéntrico no controlado que evalúa la eficacia y seguridad de SAR153191 junto con Fármacos Anti-Reumáticos Modificadores de la Enfermedad (FARMEs) en pacientes con Artritis*. sanofi-aventis Recherche & Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019262-86, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
199. EU-Clinical Trials Register 2010. *ESTUDIO FASE III RANDOMIZADO PARA EVALUAR LA EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO CONTINUADO Y DE REINDUCCIÓN CON BEVACIZUMAB EN COMBINACIÓN CON QUIMIOTERAPIA EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA LOCALM*. F. Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020998-16, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

200. EU-Clinical Trials Register 2010. *Evaluation de l'efficacité et de la tolérance d'un traitement court de 7 jours par ceftriaxone intraveineux le 1er jour puis par cefixime per os du 2éme au 7éme jours dans la prise en charge aux ur*. CHU de Clermont-Ferrand (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023697-39, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
201. EU-Clinical Trials Register 2010. *INVESTIGATOR-INITIATED, DOUBLE BLIND, TWO-ARMED, PLACEBO-CONTROLLED, RANDOMIZED CLINICAL TRIAL WITH AN OPEN-LABEL EXTENSION PHASE, TO INVESTIGATE EFFICACY OF 5% MINOXIDIL TOPICAL FOAM TWICE DAILY I*. Charité-Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, CRC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018291-25, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
202. EU-Clinical Trials Register 2010. *Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Two Year Study to Evaluate the Effect of Subcutaneous RO4909832 on Cognition and Function in Prodromal Alzheimer's Disease*. F. Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019895-66, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
203. EU-Clinical Trials Register 2010. *Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Ularitide (Urodilatin) Intravenous Infusion in Patients Suffering from Acute Decomp*. Cardiorentis Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024249-59, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
204. EU-Clinical Trials Register 2010. *Teriparatide (Forsteo) Treatment in Postmenopausal Women: Mechanism of Action. A two year open label single arm study of teriparatide in secondary care*. Sheffield Teaching Hospitals NHS Foundation Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021009-19, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
205. EU-Clinical Trials Register 2010. *The effect of clopidogrel and prasugrel with and without acetylsalicylic acid (ASA) on hemostatic system activation at the site of plug formation in vivo in man*. Medizinische Universität Wien, Univ.Klinik f.Innere Medizin I, Abt.f.Hämatologie u.Hämostaseologie (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019643-19, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
206. EU-Clinical Trials Register 2010. *The efficAcy and safety of Trimetazidine in Patients with angina pectoris having been treated by percutaneous Coronary Intervention. ATPCI study An international, multicentre, randomised, doub*. I.R.I.S. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022134-89, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
207. EU-Clinical Trials Register 2011. Comparacion de bloqueo TAP (abordaje lumbar) versus bloqueo femoral para analgesia postoperatoria de artroplastia parcial de cadera, ambos guidos con ultrasonidos. MARIA TERESA PARRAS MALDONADO (Hrsg.).

Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004167-68, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

208. EU-Clinical Trials Register 2011. *A 24-week, Double-Blind, Randomized, Parallel Group, Placebo-Controlled, Phase 2 Study of Different Doses of VX-509 in Adult Subjects With Active Rheumatoid Arthritis on Stable Methotrexate Therapy*. Vertex Pharmaceuticals Incorporated (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004419-22, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

209. EU-Clinical Trials Register 2011. *A 36-month, multi-centre, randomized double-blind placebo-controlled study to evaluate the safety and efficacy of low dose Ladostigil in patients with Mild Cognitive Impairment (MCI)*. Avraham Pharmaceuticals Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004187-30, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

210. EU-Clinical Trials Register 2011. *A 52-Week Open-Label Extension and Safety Study of Pitavastatin in High-Risk Hyperlipidaemia in Childhood, P/266/2011, P/267/2011, P/268/2011*. Kowa Research Europe, Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004983-32, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

211. EU-Clinical Trials Register 2011. *A double-blind, placebo-controlled, randomised trial to prove the therapeutic concept and to determine the safety, tolerability and pharmacokinetic profile of EMA401 (angiotensin II type 2 receptor*. Spinifex Pharmaceuticals Pty Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000977-29, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

212. EU-Clinical Trials Register 2011. *A Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled, Parallel-Group, 12-Week Study of Pitavastatin in High-Risk Hyperlipidaemia in Childhood P/266/2011, P267/2011, P268/2011*. Kowa Research Europe, Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004964-32, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

213. EU-Clinical Trials Register 2011. *A multicenter, 52 to 104 week extension study to evaluate the long term growth and development of pediatric hypertensive patients 6 - 17 years of age treated previously with aliskiren*. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004411-22, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

214. EU-Clinical Trials Register 2011. *A MULTICENTER, OPEN-LABEL, SINGLE ARM, LONG TERM EXTENSION STUDY OF WA19926 TO DESCRIBE SAFETY DURING TREATMENT WITH TOCILIZUMAB IN PATIENTS WITH EARLY, MODERATE TO SEVERE RHEUMATOID ARTHRITIS*. Roche (Magyarország) Kft. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006125-14, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

215. EU-Clinical Trials Register 2011. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of TAK-875 25 mg and 50 mg Compared to Glimepiride When Used in Combination with Metfor*. Takeda Global Research & Development Centre (Europe) Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001731-24, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
216. EU-Clinical Trials Register 2011. *A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Study of the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of the Human Anti-TNF Monoclonal Antibody Adalimumab in Children With Juvenile Rheuma*. Abbott Laboratories (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001661-40, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
217. EU-Clinical Trials Register 2011. *A multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of certolizumab pegol in combination with methotrexate for inducing and sustaining clinical re*. UCB Pharma SA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001729-25, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
218. EU-Clinical Trials Register 2011. *A multicenter, single blind, randomized parallel group study to assess the short and long term efficacy of certolizumab pegol plus methotrexate compared with adalimumab plus methotrexate in subject*. UCB Pharma SA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002067-20, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
219. EU-Clinical Trials Register 2011. *A Multi-Dose, Double-Blind, Double-Dummy, Active Control, Randomized Clinical (Phase II) Study of Two Dosing Regimens of Finafloxacin for the Treatment of cUTI and/or Acute Pyelonephritis Requiring*. MerLion Pharmaceuticals GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006041-14, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
220. EU-Clinical Trials Register 2011. *A Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of GS-5885, GS-9451, Tegobuvir and Ribavirin (RBV) Compared with GS-5885, GS-9451 with Tegobuvir or RBV in Treatment-Experienced Subject*. Gilead Sciences Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002748-28, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
221. EU-Clinical Trials Register 2011. *A Phase 2b, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Evaluating Response Guided Therapy with GS 5885 Alone or in Combination with GS-9451 with Peginterferon Alfa 2a and Ribavirin in Treat*. Gilead Sciences Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000456-42, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
222. EU-Clinical Trials Register 2011. *A Phase 3 Study with Asunaprevir and Daclatasvir (DUAL) for Null or Partial Responders to Peginterferon Alfa and Ribavirin (P/R), Intolerant or Ineligible to P/R Subjects and Treatment- Naive Subje*. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-

005446-35, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

223. EU-Clinical Trials Register 2011. *A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of apremilast (CC-10004) in the treatment of active ankylosing spondyl*. Celgene Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001555-37, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

224. EU-Clinical Trials Register 2011. *A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belimumab plus Standard of Care versus Placebo plus Standard of Care in Adult Subjects with Acti*. Human Genome Sciences, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004570-28, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

225. EU-Clinical Trials Register 2011. *A Phase I/III Open-label, Multicenter, Crossover Safety, Efficacy and Pharmacokinetic Study of Recombinant Coagulation Factor VIII (rFVIII) Compared to Recombinant Factor VIII (rFVIII; INN: octocog*. CSL Behring GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002393-23, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

226. EU-Clinical Trials Register 2011. *A Phase II, Randomized, Active Comparator-Controlled Clinical Trial to Study the Safety, Tolerability, and Efficacy of MK-7655 + Imipenem/Cilastatin Versus Imipenem/Cilastatin Alone in Patients wit*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005707-32, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

227. EU-Clinical Trials Register 2011. *A phase III, randomised, double blind, parallel group, placebo controlled, multicentre study to assess efficacy and safety of expanded allogeneic adipose-derived stem cells (eASCs) for the treatm*. TiGenix S.A.U. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006064-43, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

228. EU-Clinical Trials Register 2011. *A pilot study on educational aproach to improve compliance to medical precriptions in transplantation recipients*. AZIENDA OSPEDALIERA DI PADOVA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001995-20, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

229. EU-Clinical Trials Register 2011. *A prospective, multicenter, randomised, open-label, active-controlled, two-parallel groups, phase 3 study to compare the efficacy and safety of masitinib to sunitinib in patients with gastrointesti*. AB Science (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001790-41, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

230. EU-Clinical Trials Register 2011. *A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of SAR236553/REGN727 in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Not Adequat*. sanofi-aventis

Recherche & Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005109-56, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

231. EU-Clinical Trials Register 2011. *A Randomized, Placebo Controlled, Parallel-Group, Double Blind Efficacy and Safety Trial of MK-8931 in Subjects with Mild to Moderate Alzheimer?s Disease. (Phase 2/3; Protocol No. MK-8931-017-02)*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003151-20, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

232. EU-Clinical Trials Register 2011. *A Single Blind, Randomized, Controlled Study to Evaluate the Safety and Effectiveness of EVICEL(r) as an Adjunct to Gastrointestinal Anastomosis Techniques*. Ethicon Inc., a Johnson & Johnson Co. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005479-17, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

233. EU-Clinical Trials Register 2011. *An international, multicenter, open-label, efficacy and safety trial of intravenous zoledronic acid in infants less than one year of age, with severe osteogenesis imperfecta*. Schriners Hospitals for Children (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000745-21, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

234. EU-Clinical Trials Register 2011. *An open-label extension study of the long-term safety, tolerability and efficacy of GSK2402968 in subjects with Duchenne Muscular Dystrophy*. GlaxoSmithKline Research and Development LTD (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001266-17, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

235. EU-Clinical Trials Register 2011. *An open-label study to evaluate the long-term safety and tolerability of AFQ056 in adolescent patients with Fragile X Syndrome*. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002379-40, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

236. EU-Clinical Trials Register 2011. *BEL114674: A 2 year study of efficacy and safety of intravenous belimumab versus placebo in subjects with idiopathic membranous nephropathy*. GlaxoSmithKline Research & Development Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000242-38, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

237. EU-Clinical Trials Register 2011. *Does simvastatin treatment affect COPD exacerbations? - Evaluation in a randomized controlled trial*. Abteilung für Pulmologie, Landesklinikum Thermenregion Hochegg (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004166-16, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

238. EU-Clinical Trials Register 2011. *ECOG 2809: Phase II, Randomized Study of MK-2206 - Bicalutamide Combination in Patients With Rising PSA at High-Risk of*

Progression After Primary Therapy. ICORG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003847-22, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

239. EU-Clinical Trials Register 2011. *Efficacy and Safety of Bone Marrow-Derived Mesenchymal Cardiopoietic Cells (C3BS-CQR-1) for the Treatment of Chronic Advanced Ischemic Heart Failure*. Celyad SA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001117-13, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

240. EU-Clinical Trials Register 2011. *Ensayo aleatorizado controlado sobre la terapia guiada por el antígeno carbohidrato 125 en los pacientes dados de alta por insuficiencia cardiaca aguda: efecto sobre la mortalidad a 1 año*. Consorcio de Apoyo a la Investigacion Biomedica en Red (CAIBER) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000414-20, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

241. EU-Clinical Trials Register 2011. *Exploration of TNF-alpha Blockade with golimumab in the Induction of Clinical Remission in Patients with Early peripheral SpondyloArthritis (SpA) according to ASAS-criteria ('CRESPA')*. Ghent University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003678-97, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

242. EU-Clinical Trials Register 2011. *Ingenol Mebutate Gel, 0.015% Repeat Use for Multiple Actinic Keratoses on Face and Scalp*. LEO Pharma A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005018-13, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

243. EU-Clinical Trials Register 2011. *Long-term, interventional, open label extension study evaluating the safety of tocilizumab treatment in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis from Germany who completed t*. Roche Pharma AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001097-25, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

244. EU-Clinical Trials Register 2011. *Prevention of Recurrence in Early-Stage, Node-Positive Breast Cancer with Low to Intermediate HER2 Expression with NeuVax(tm) Treatment (PRESENT)*. Galena Biopharma, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005219-98, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

245. EU-Clinical Trials Register 2011. *Prospective randomized, placebo-controlled, double blind, multicenter study (phase III) to evaluate clinical efficacy and safety of avian polyclonal anti-Pseudomonas antibodies (IgY) in prevention*. Mukoviszidose Institute gGmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000801-39, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

246. EU-Clinical Trials Register 2011. *Prospective, randomized, partly blinded, in part placebo-controlled, multicenter, dose-finding trial exploring safety, tolerability and*

efficacy of a topical resiquimod gel in patients with multipl. Spirig Pharma AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003943-23, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

247. EU-Clinical Trials Register 2011. *Randomized multicentric open-label phase III clinical trial to evaluate the efficacy of continual treatment versus discontinuation based in the presence of prodromes in a first episode of non-affe*. Fundacion Progreso y Salud (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004826-87, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

248. EU-Clinical Trials Register 2011. *Randomized Phase II Study of Cabazitaxel versus Topotecan in Small Cell Lung Cancer Patients with Progressive Disease during or after a First Line Platinum Based Chemotherapy*. sanofi-aventis Recherche & Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003415-31, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

249. EU-Clinical Trials Register 2012. *A Multicenter, Controlled, Open-label Extension (OLE) Study to Assess the Long-term Safety and Efficacy of AMG 145*. Amgen Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004357-83, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

250. EU-Clinical Trials Register 2012. *A multicenter, double-blind and open label, 4 year extension study of subcutaneous secukinumab in prefilled syringes, assessing long-term safety, tolerability and efficacy in subjects with moderate*. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000985-39, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

251. EU-Clinical Trials Register 2012. *A multicenter, prospective, randomized clinical trial for patients with relapsed osteosarcoma*. ITALIAN SARCOMA GROUP (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001010-42, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

252. EU-Clinical Trials Register 2012. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of the Addition of MK-3102 to Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Co*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003670-11, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

253. EU-Clinical Trials Register 2012. *A multicenter, two stage, phase II study, evaluating the efficacy of oral BEZ235 plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC in the treatment of patients with advanced pancreatic neuro*. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000675-16, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

254. EU-Clinical Trials Register 2012. *A Phase 2 Study of Neratinib and Neratinib Plus Temsirolimus in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Carrying Known HER2 Activating Mutations*. Puma Biotechnology, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004743-68, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

255. EU-Clinical Trials Register 2012. *A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of VX 509 using Magnetic Resonance Imaging and Arthroscopic Biopsi*. Vertex Pharmaceuticals Incorporated (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003439-41, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

256. EU-Clinical Trials Register 2012. *A Phase 2/3 Open-label Extension Study to Evaluate Long-term Safety and Efficacy With VX 509 in a Treat to Target Setting in Subjects With Rheumatoid Arthritis on Disease-Modifying Antirheumatic Drugs*. Vertex Pharmaceuticals Incorporated (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004342-14, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

257. EU-Clinical Trials Register 2012. *A Phase 3 Randomized Safety and Efficacy Trial of HP802-247 in the Treatment of Chronic Venous Leg Ulcers (EU)*. Smith & Nephew Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003286-18, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

258. EU-Clinical Trials Register 2012. *A PHASE 3 RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, ACTIVE-CONTROLLED, MULTICENTER STUDY OF THE LONG-TERM SAFETY AND EFFICACY OF SUBCUTANEOUS ADMINISTRATION OF TANEZUMAB IN SUBJECTS WITH OSTEOARTHRITIS OF THE HIP*. Pfizer Inc, 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003721-22, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

259. EU-Clinical Trials Register 2012. *A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BMS-188667 (Abatacept) or Placebo on a Background of Mycophenolate Mofetil (MMF) and Corticostero*. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000714-11, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

260. EU-Clinical Trials Register 2012. *A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/GS-5885 Fixed-Dose Combination ± Ribavirin for 12 and 24 Weeks in Treatment-Naïve Subjects*. Gilead Sciences, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003387-43, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

261. EU-Clinical Trials Register 2012. *A Phase 3, Open-label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir plus Ribavirin in Chronic Genotype 1, 2, 3 and 4 Hepatitis C Virus (HCV) and Human Immunodeficiency Virus (HIV) Co-i*. Gilead Sciences Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004154-28, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

262. EU-Clinical Trials Register 2012. *A PHASE I/IIa STUDY OF UV1 VACCINATION IN PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER*. Oslo University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001852-20, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
263. EU-Clinical Trials Register 2012. *A Phase III, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Double-Blind Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of MK-8931 (SCH 900931) in Subjects with Amnestic Mild Cognitive Impairment*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005542-38, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
264. EU-Clinical Trials Register 2012. *A Randomised, Double-Blind, Parallel Group, Multicentre Clinical Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics and Immunogenicity of SB4 Compared to Enbrel(r) in Subjects with Moderate to*. Samsung Bioepis Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005026-30, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
265. EU-Clinical Trials Register 2012. *A randomised, double-blind, placebo-controlled, single ascending and multiple ascending dose study of the safety, tolerability, pharmacokinetics (PK) and pharmacodynamics (PD) of lomitapide in Japa*. Aegerion Pharmaceuticals Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004220-37, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
266. EU-Clinical Trials Register 2012. *A randomized phase II double-blind trial of sunitinib versus placebo in combination with lanreotide in patients with progressive advanced/metastatic midgut carcinoid tumors*. GERCOR (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001098-94, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
267. EU-Clinical Trials Register 2012. *A randomized phase II trial of pertuzumab in combination with trastuzumab with or without chemotherapy, both followed by T-DM1 in case of progression, in patients with HER2-positive metastatic brea*. UNICANCER (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002556-17, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
268. EU-Clinical Trials Register 2012. *A randomized, double-blind, 104-weeks treatment study to evaluate the efficacy, safety, tolerability and pharmacokinetics of telbivudine oral solution and tablets in children and adolescents with c*. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004942-14, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
269. EU-Clinical Trials Register 2012. *A Randomized, Double-Blind, 12-Week, Placebo-Controlled Study Followed by a 12-Week Extension Phase Without Placebo to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral VB-201 in Subjects with Mild to Moder*. Vascular Biogenics Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003974-18, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

270. EU-Clinical Trials Register 2012. *A RANDOMIZED, MULTICENTER, OPEN LABEL PHASE III STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF TRASTUZUMAB EMTANSINE VERSUS TRASTUZUMAB AS ADJUVANT THERAPY FOR PATIENTS WITH HER2-POSITIVE PRIMARY BRE*. F. Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002018-37, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
271. EU-Clinical Trials Register 2012. *An Open-label Extension of Study HGT-MLD-070 Evaluating Long Term Safety and Efficacy of Intrathecal Administration of HGT-1110 in Patients with Metachromatic Leukodystrophy*. Shire Human Genetics Therapies Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003775-20, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
272. EU-Clinical Trials Register 2012. *An Open-Label Study to Explore the Clinical Efficacy of GS-7977 with Ribavirin Administered Pre-Transplant in Preventing Hepatitis C Virus (HCV) Recurrence Post-Transplant*. Gilead Sciences Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000637-39, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
273. EU-Clinical Trials Register 2012. *Assessing the Efficacy and Tolerability of TRAVATAN(r) Solution without BAK, containing Polyquad(r) Preservative (travoprost 0.004%) versus LUMIGAN(r) 0.01% Solution with BAK (bimatoprost 0.01%) in Trea*. Alcon Research, Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002078-30, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
274. EU-Clinical Trials Register 2012. *BEL116472. A 2 year mechanistic study of belimumab in Idiopathic Membranous Glomerulonephropathy*. GlaxoSmithKline Research and Development LTD (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000385-38, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
275. EU-Clinical Trials Register 2012. *BOTOX(r) Treatment in Pediatric Lower Limb Spasticity: Double-blind Study*. Allergan Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000042-35, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
276. EU-Clinical Trials Register 2012. *BOTOX(r) Treatment in Pediatric Upper Limb Spasticity: Double-blind Study*. Allergan Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000062-38, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
277. EU-Clinical Trials Register 2012. *Estudio de extensión a largo plazo de los estudios WA22762 y NA25220, multicéntrico, abierto para evaluar la seguridad y eficacia de tocilizumab subcutáneo en pacientes con artritis reumatoide mode*. Roche Farma, S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002632-87, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

278. EU-Clinical Trials Register 2012. *Evaluation of safety and feasibility of bone marrow derived autologous MSCs to enhance bone healing in patients with avascular necrosis of femoral head*. Universidad Autónoma de Madrid (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002010-39, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
279. EU-Clinical Trials Register 2012. *Impact of Aggressive Empiric Antibiotic Therapy and Duration of Therapy on the Emergence of Antimicrobial Resistance during the Treatment of Hospitalized Subjects with Pneumonia Requiring Mechanica*. University of Florida Board of Trustees (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003483-46, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
280. EU-Clinical Trials Register 2012. *International Randomised Controlled Trial for the Treatment of Newly Diagnosed Ewing's Sarcoma Family of Tumours*. University of Birmingham (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002107-17, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
281. EU-Clinical Trials Register 2012. *RING - RItuximab for lupus Nephritis with remission as a Goal, an investigator-initiated randomized international open multicentric study*. Cliniques Universitaires Saint Luc, Université catholique de Louvain (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003314-13, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
282. EU-Clinical Trials Register 2012. *The efficacy and safety of liraglutide as adjunct therapy to insulin in the treatment of type 1 diabetes A 52-week randomised, treat-to-target, placebo-controlled, double-blinded, parallelgroup*. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003580-21, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
283. EU-Clinical Trials Register 2013. *A 104-WEEK, FLEXIBLE-DOSE, OPEN-LABEL, MULTICENTER, EXTENSION STUDY TO EVALUATE THE LONG-TERM SAFETY AND EFFECTIVENESS OF LURASIDONE IN PEDIATRIC SUBJECTS WITH SCHIZOPHRENIA AND SUBJECTS WITH IRRIT*. SUNOVION PHARMACEUTICALS INC. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001694-24, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
284. EU-Clinical Trials Register 2013. *A Multicenter Single-arm Extension Study to Describe the Long-term Safety of AMG 416 in the Treatment of Secondary Hyperparathyroidism in Subjects With Chronic Kidney Disease on Hemodialysis*. KAI Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004136-30, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
285. EU-Clinical Trials Register 2013. *A MULTICENTRE EXTENSION STUDY TO EVALUATE THE LONG-TERM SAFETY AND DURABILITY OF THE THERAPEUTIC EFFECT OF LUM001, AN APICAL SODIUM-DEPENDENT BILE ACID TRANSPORTER INHIBITOR (ASBTI), IN THE TREATME*. Lumena Pharmaceuticals, LLC. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-

search/search?query=eudract_number:2013-003832-54, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

286. EU-Clinical Trials Register 2013. *A Multicentre, Randomised, Placebo-controlled, Double-blinded Study of the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Lubiprostone in Paediatric Subjects Aged = 6 Years to < 18 Years with Functional*. Sucampo Pharma Europe Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003468-30, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

287. EU-Clinical Trials Register 2013. *A multi-centre, single-blind, parallel group, clinical evaluation of the efficacy and safety of clindamycin 1% / benzoyl peroxide 3% and azelaic acid 20% in the topical treatment of mild to moder*. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004158-81, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

288. EU-Clinical Trials Register 2013. *A Phase 1 Study of Onapristone in Patients with Advanced Castration-resistant Prostate Cancer*. Arno Therapeutics Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004405-30, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

289. EU-Clinical Trials Register 2013. *A Phase 2 Study to Investigate the Safety and Efficacy of ABT-122 Given with Methotrexate in Subjects with Active Rheumatoid Arthritis Who Have an Inadequate Response to Methotrexate*. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004019-37, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

290. EU-Clinical Trials Register 2013. *A PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, 26-WEEK MULTICENTER STUDY WITH A 78-WEEK EXTENSION TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ERTUGLIFLOZIN IN SUBJECTS WITH TYPE 2 DIABETES MEL*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003290-95, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

291. EU-Clinical Trials Register 2013. *A Phase 3, Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygo*. Vertex Pharmaceuticals Incorporated (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000604-41, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

292. EU-Clinical Trials Register 2013. *A PHASE 3B, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF APREMILAST (CC-10004) MONOTHERAPY IN SUBJECTS WITH ACTIVE PSORIATI*. Celgene Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001590-25, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

293. EU-Clinical Trials Register 2013. *A Phase 4 Multicenter, Open-Label, Single Arm Study to Evaluate Switching from BRACET/Gilenya(r) to Natalizumab in Subjects with*

Relapsing Forms of Multiple Sclerosis (MS). Biogen Idec Research Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005586-39, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

294. EU-Clinical Trials Register 2013. *A Phase II, Open-label, Study in Subjects with BRAF V600E Mutated Rare Cancers with Several Histologies to Investigate the Clinical Efficacy and Safety of the Combination Therapy of Dabrafenib and*. GlaxoSmithKline Research & Development Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001705-87, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

295. EU-Clinical Trials Register 2013. *A Phase II/III randomized, double-blind, placebo-controlled, cognitive endpoint, multicenter study of potential disease modifying therapies in individuals at risk for and with dominantly inherited*. Washington University in St. Louis (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000307-17, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

296. EU-Clinical Trials Register 2013. *A PHASE III, OPEN-LABEL, EXTENSION TRIAL OF ECU-NMO-301 TO EVALUATE THE SAFETY AND EFFICACY OF ECULIZUMAB IN PATIENTS WITH RELAPSING NEUROMYELITIS OPTICA (NMO)*. Alexion Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001151-12, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

297. EU-Clinical Trials Register 2013. *A Phase III, Randomized, Double-Blind, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of the Combination of Ertugliflozin (MK-8835/PF-04971729) with Sitagliptin Compared with Ertugliflozin A*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003698-82, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

298. EU-Clinical Trials Register 2013. *A Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter efficacy and safety study of Gantenerumab in patients with Mild Alzheimer's disease: Part II: Open-label exten*. F. Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003390-95, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

299. EU-Clinical Trials Register 2013. *A Prospective, Single-Arm, Clinical-Setting Study to Describe Efficacy, Tolerability and Convenience of Teriflunomide Treatment Using Patient Reported Outcomes (PROs) in Relapsing Multiple Sclerosi*. Genzyme Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001439-34, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

300. EU-Clinical Trials Register 2013. *A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Centre Phase III Study to Assess the Efficacy and Safety of Vandetanib (CAPRELSA(tm)) 300 mg in Patients with Papillary or Poorly Differentiated T*. AstraZeneca AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000422-58, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

301. EU-Clinical Trials Register 2013. *A Randomised, Parallel Group, Assessor-Blind, Multicentre Study to Compare the Safety and Efficacy of Watson rhFSH with Follitropin Alfa (GONAL-f) in Stimulating Multiple Follicular Development in*. Watson Laboratories, Inc. - A subsidiary of Actavis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003788-67, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
302. EU-Clinical Trials Register 2013. *A randomized, 30 week, active-controlled, open-label, 3-treatment arm, parallel-group multicenter study comparing the efficacy and safety of insulin glargine/ lixisenatide fixed ratio combination t*. sanofi-aventis Recherche & Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003131-30, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
303. EU-Clinical Trials Register 2013. *A randomized, 30-week, active-controlled, open label, 2-treatment arm, parallel-group, multicenter study comparing the efficacy and safety of the insulin glargine/lixisenatide fixed ratio combinati*. sanofi-aventis Recherche & Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003132-79, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
304. EU-Clinical Trials Register 2013. *A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, 2-Part Study of Orally Administered ALS-008176 to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Single Ascending Dosing*. Janssen Research & Development, LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005104-33, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
305. EU-Clinical Trials Register 2013. *A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, MULTI-CENTER TRIAL TO EVALUATE THE SAFETY AND EFFICACY OF ECULIZUMAB IN PATIENTS WITH RELAPSING NEUROMYELITIS OPTICA (NMO)*. Alexion Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001150-10, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
306. EU-Clinical Trials Register 2013. *A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Parallel, Placebo-Controlled Study of the Effects of Canagliflozin on Renal Endpoints in Adult Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus*. Janssen-Cilag International NV (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003050-25, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
307. EU-Clinical Trials Register 2013. *Biomarker discovery randomized phase IIb trial with carboplatin-cyclophosphamide versus paclitaxel with or without atezolizumaB as first-line treatment in advanced triple negative Breast cancer*. BOOG Study Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001484-23, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
308. EU-Clinical Trials Register 2013. *Evaluation of the use of an oral direct anti-Xa anticoagulant, Apixaban in prevention of venous thromboembolic disease in patients treated with IMiDs during myeloma: a pilot study*. CHU de Grenoble (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-

003190-99, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

309. EU-Clinical Trials Register 2013. *LONG-TERM EXTENSION STUDY TO EVALUATE THE SAFETY AND EFFICACY OF SUBCUTANEOUS TOCILIZUMAB IN PATIENTS WITH POLYARTICULAR-COURSE AND SYSTEMIC JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS*. F. Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005212-98, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

310. EU-Clinical Trials Register 2013. *Multicenter, randomized, open label, controlled clinical trial that compares the efficacy of the combination of colistin and meropenem versus monotherapy for the treatment of bacteremia and pneumon*. Consorci Parc de Salut Mar de Barcelona (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005583-25, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

311. EU-Clinical Trials Register 2013. *Open label extension study to evaluate the long-term safety and tolerability of dupilumab in patients with asthma who participated in previous dupilumab asthma clinical study*. Sanofi-aventis recherche et développement (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003856-19, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

312. EU-Clinical Trials Register 2013. *PHASE III CLINICAL TRIAL, single-center, randomized, double blind IN TWO GROUPS PARALLELS TO COMPARE THE EFFICACY AND SAFETY OF RICH PLASMA GROWTH FACTORS (PRGF) IN FRONT OF fibrin glue (TISSUCOL*. C. HOSPITALARIO VIRGEN DEL ROCIO (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002579-16, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

313. EU-Clinical Trials Register 2013. *Randomized, open label, multicenter phase IIIb study evaluating the efficacy and safety of ruxolitinib versus best available therapy in patients with polycythemia vera who are hydroxyurea resistant*. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003583-31, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

314. EU-Clinical Trials Register 2013. *The effect of Zinc-D-gluconate on bleeding propensity of the periodontium in patients with chronic parodontitis - a randomised, placebo-controlled, double-blind interventional study*. University Hospital Schleswig-Holstein, UKSH Campus Kiel (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001866-40, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

315. EU-Clinical Trials Register 2013. *The utilization of mesenchymal stem cells (MSC) for the treatment of graft versus host disease (GVHD) after allogeneic stem cell transplantation*. Fakultní nemocnice Plzen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003626-88, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

316. EU-Clinical Trials Register 2014. *A 104 week clinical trial comparing long term glycaemic control of insulin degludec/liraglutide (IDegLira) versus insulin glargine therapy in subjects with type 2 diabetes mellitus*. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005639-15, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
317. EU-Clinical Trials Register 2014. *A 156-week three-part, open-label, multicenter, multinational study of the safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and exploratory efficacy of GZ/SAR402671 in combination with Cer*. Genzyme Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002550-39, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
318. EU-Clinical Trials Register 2014. *A 24 week Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled Study followed by 72 week open-label extension to assess the efficacy, safety and tolerability of drisapersen sodium in subjects with Duchenne*. BioMarin Pharmaceutical Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005296-81, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
319. EU-Clinical Trials Register 2014. *A 24-Month, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Efficacy, Safety, Tolerability, Biomarker and Pharmacokinetics Study of AZD3293 in Early Alzheimer's Disease (*Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002601-38, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
320. EU-Clinical Trials Register 2014. *A Multicenter Extension Study of the Efficacy, Tolerability, and Safety of Immune Globulin Subcutaneous (Human) IgPro20 in Subjects With Primary Immunodeficiency (PID)*. CSL Behring AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003605-15, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
321. EU-Clinical Trials Register 2014. *A Multicenter Single-arm Extension Study to Characterize the Long-term Safety of Cinacalcet Hydrochloride in the Treatment of Secondary Hyperparathyroidism in Pediatric Subjects With Chronic Kidn*. Amgen, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003563-38, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
322. EU-Clinical Trials Register 2014. *A Multicenter, Open-label Extension (OLE) Study to Assess the Long-term Safety and Efficacy of Evolocumab*. Amgen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001524-30, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
323. EU-Clinical Trials Register 2014. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled, Parallel Group, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin as an Add-on to Insulin Therapy in Subjects with Type*. AstraZeneca AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004599-49, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

324. EU-Clinical Trials Register 2014. *A Multicentre, Randomized, Double-blind, Parallel Group, Placebo Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tralokinumab in Reducing Oral Corticosteroid Use in Adults and Adol*. AstraZeneca AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001391-54, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
325. EU-Clinical Trials Register 2014. *A PHASE 2, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED, MULTICENTER STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF APREMILAST (CC-10004) FOR TREATMENT OF SUBJECTS WITH ACTIVE ULCERATIVE COLITIS*. Celgene Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002981-64, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
326. EU-Clinical Trials Register 2014. *A Phase 2b Open-label Study of Selinexor (KPT-330) in Patients with Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL)*. Karyopharm Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001977-15, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
327. EU-Clinical Trials Register 2014. *A PHASE 3 DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED STUDY TO EVALUATE THE SAFETY AND EFFICACY OF AMG0001 IN SUBJECTS WITH CRITICAL LIMB ISCHEMIA*. AnGes Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001129-34, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
328. EU-Clinical Trials Register 2014. *A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Center Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Pyridorin(r) (pyridoxamine dihydrochloride) in Subjects With Nephropathy Due to Type*. NephroGenex (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001641-24, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
329. EU-Clinical Trials Register 2014. *A PHASE 3, MULTI-CENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, DOUBLE-DUMMY STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY, SAFETY, AND TOLERABILITY OF CARBAVANCE(tm) (MEROPENEM/RPX7009) COMPARED TO PIPERACILLIN/TAZOBACTAM IN TH*. Rempex Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000545-78, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
330. EU-Clinical Trials Register 2014. *A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ivacaftor and VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Olde*. Vertex Pharmaceuticals Incorporated (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004788-18, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
331. EU-Clinical Trials Register 2014. *A Phase 3, Single-arm, Open-label, International, Multi-center Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lomitapide in Pediatric Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia on Stable*. Aegerion Pharmaceuticals

Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003806-33, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

332. EU-Clinical Trials Register 2014. *A Phase 3b, Multicenter, Open-label, Single-arm, Expanded Access Protocol of Talimogene Laherparepvec for the Treatment of Subjects in Europe With Unresected Stage IIIB to IVM1c Melanoma*. Amgen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002834-30, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

333. EU-Clinical Trials Register 2014. *A Phase II Multicenter, Open-Label Extension Study Assessing the Long-Term Efficacy and Safety of Subcutaneous ALX-0061 in Subjects with Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis who Have Completed O*. Ablynx NV (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003034-42, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

334. EU-Clinical Trials Register 2014. *A Phase IIa study to assess the safety, tolerability, plasma pharmacokinetics and efficacy of intermittent oral administration of standard levodopa/carbidopa vs. semi-continuous intra-oral administ*. SynAgile Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002295-87, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

335. EU-Clinical Trials Register 2014. *A proSpective randomized controlled trial comParing infliximAb-antimetabolites combination therapy to anti-metabolites monotheRapy and infliximab monothErapy in Crohn's disease patients in sustaine*. GETAID (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002311-41, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

336. EU-Clinical Trials Register 2014. *A randomised, parallel-group, open-label Phase II trial of the immunological effects of three regimens of GX301 vaccination in castration-resistant prostate cancer patients who have achieved respon*. Laboratoires Leurquin Mediolanum S.A.S. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000095-26, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

337. EU-Clinical Trials Register 2014. *A randomized controlled multicenter trial of a five day course of oral colistin and neomycin followed by restoration of the gut microbiota using fecal transplantation to eradicate intestinal carr*. Geneva University Hospitals (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003727-22, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

338. EU-Clinical Trials Register 2014. *A randomized, double blind, placebo-controlled, parallel, international multicenter study assessing the efficacy of S066913 in patients with paroxysmal atrial fibrillation Double-blind, Internati*. Institut de Recherches Internationales Servier (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002333-63, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

339. EU-Clinical Trials Register 2014. *A randomized, double-blind Phase III study of copanlisib versus placebo in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin's lymphoma (iNHL) - CHRONOS-2*. Bayer Healthcare AG (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000925-19, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

340. EU-Clinical Trials Register 2014. *A Randomized, Double-Blind, Efficacy and Safety Study of AR 14 (AZILSARTAN MEDOXOMIL) Treatment and Withdrawal, Followed by an Open-Label Extension, in Children 6 to Less Than 18 Years of Age With*. Arbor Pharmaceuticals, LLC. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000674-18, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

341. EU-Clinical Trials Register 2014. *A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 study of paclitaxel in combination with reparixin compared to paclitaxel alone as front-line therapy for Metastatic Triple-Negative Breast Can*. Dompé Farmaceutici s.p.a. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004796-23, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

342. EU-Clinical Trials Register 2014. *A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2/3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Blisibimod Administration in Subjects with IgA Nephropathy*. Anthera Pharmaceuticals, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001365-26, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

343. EU-Clinical Trials Register 2014. *A Randomized, Multicenter, Open-Label, 3 Arm Phase 3 Study of Obinutuzumab in Combination with Chlorambucil, ACP 196 in Combination with Obinutuzumab, and ACP-196 Monotherapy in Subjects with Previ*. Acerta Pharma BV (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005582-73, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

344. EU-Clinical Trials Register 2014. *A randomized, multicenter, open-label, phase II trial to evaluate the efficacy and safety of palbociclib in combination with fulvestrant or letrozole in patients with HER2 negative, ER+ metastatic*. Medica Scientia Innovation Research (MedSIR) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004698-17, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

345. EU-Clinical Trials Register 2014. *A Randomized, Open-label, 2-arm Parallel-group, Multicenter, 26-week Study Assessing the Safety and Efficacy of H0E901-U300 Versus Lantus in Older Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Control*. sanofi-aventis Recherche & Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002399-10, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

346. EU-Clinical Trials Register 2014. *A Randomized, Open-label, Phase 3 Study in Subjects with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma Receiving Carfilzomib in Combination with Dexamethasone, Comparing Once-weekly versus Twice-weekly*. Onyx Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005325-12, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

347. EU-Clinical Trials Register 2014. *A Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study in Pediatric Subjects Ages 10 Through 17 Years to Evaluate the Efficacy and Safety*

of BG00012 for the Treatment of Relapsing-Remitting Forms o. Biogen Idec Research Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005624-98, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

348. EU-Clinical Trials Register 2014. *A single arm Phase I/II study of the safety and efficacy of gene-modified WT1 TCR therapy in patients with myelodysplastic syndrome (MDS) or acute myeloid leukaemia (AML) who have failed to achieve*. Cell Medica Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003111-10, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

349. EU-Clinical Trials Register 2014. *ADS-5102 (Amantadine HCl) Extended Release Efficacy and Safety Study in Parkinson's Disease Patients with Levodopa-Induced Dyskinesia*. Adamas Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003738-24, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

350. EU-Clinical Trials Register 2014. *An interventional, randomised, double-blind, parallel-group, active-comparator, flexible-dose study on the efficacy of vortioxetine versus escitalopram on cognitive dysfunction in patients with*. H. Lundbeck A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000231-16, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

351. EU-Clinical Trials Register 2014. *An open label extension study to investigate the safety of cannabidiol (GWP42003-P; CBD) in children and adults with inadequately controlled Dravet or Lennox-Gastaut Syndromes*. GW Research Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001834-27, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

352. EU-Clinical Trials Register 2014. *Breakthrough pain incidence in pregnant women comparing two Epidural analgesia shemes added to a continuous infusion (bowling planned indicators and analgesia epidural patient controlled): double-b*. HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ, SERVICIO DE ANESTESIA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004696-24, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

353. EU-Clinical Trials Register 2014. *Ilaris(r) (canakinumab) efficacy and safety in CAPS patients without confirmed mutation on exon 3 of gene CIAS1 and young (<2yrs) CAPS patients with severe neurological (CINCA) phenotype*. UZ Leuven (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001393-34, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

354. EU-Clinical Trials Register 2014. *Managing neovascular age-related macular degeneration (nAMD) over 2 years with a Treat and Extend (T&E) regimen of 2 mg intravitreal (IVT) aflibercept - a randomized, open-label, active-controlled*. Bayer AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003132-39, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

355. EU-Clinical Trials Register 2014. *Multicenter, Double-Blind, Randomized, 2-Arm, Parallel-Group, Equivalence Study Evaluating Efficacy and Safety Similarity of Mylan Adalimumab (MYL-1401A) Compared With Humira(r) in Subjects With Mode*. Mylan GmbH (Mylan) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003420-46, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
356. EU-Clinical Trials Register 2014. *Phase IV study to assess, the effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics of Thiotepa and the potential of Thiotepa to alter the QT interval in pedatric patients undergoing allogeneic haem*. ADIENNE SA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004371-22, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
357. EU-Clinical Trials Register 2014. *Positron Emission Tomography assessment of Ketamine Binding of the Serotonin Transporter and its Relevance for Rapid Antidepressant Response*. Medical University of Vienna (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003280-38, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
358. EU-Clinical Trials Register 2014. *Prévention des crises Epileptiques à la phase Aiguë des accidents vasculaires Cérébraux Hémorragiques*. Hospices Civils de Lyon (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000436-41, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
359. EU-Clinical Trials Register 2014. *Randomized clinical trial to analysis of pain after administration intramuscular benzathine penicillin needle gauge and length greater local anesthetic or not, in the administration with a traditio*. Vicente Estrada Pérez (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003969-24, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
360. EU-Clinical Trials Register 2014. *Study 200622: A randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of mepolizumab in the treatment of adolescent and adult subjects with severe hypereosinophi*. GlaxoSmithKline Research & Development Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001232-11, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
361. EU-Clinical Trials Register 2014. *Study of Daratumumab in Combination with Bortezomib (VELCADE), Thalidomide, and Dexamethasone (VTD) in the First Line Treatment of Transplant Eligible Subjects with Newly Diagnosed Multiple Myeloma*. Intergroupe Francophone du Myelome (IFM) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004781-15, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
362. EU-Clinical Trials Register 2014. *The Dolutegravir Antiretroviral Mono-Therapy for HIV Trial*. Erasmus MC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005454-19, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

363. EU-Clinical Trials Register 2014. *The SYNBioSe Study A proof-of-concept study involving synergetic B-cell imunnomodulation in patients with refractory systemic lupus erythematosus*. Leiden University Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000488-42, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
364. EU-Clinical Trials Register 2015. *A 24-Week, Multicenter, Randomized, Open-label, Parallel-group Study Comparing the Efficacy and Safety of Toujeo(r) and Tresiba(r) in Insulin-Naive Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Not Adequately*. SANOFI-AVENTIS GROUPE (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005101-36, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
365. EU-Clinical Trials Register 2015. *A Multi-Center, Open-Label Study Evaluating the Safety, Tolerability, and Efficacy of Pridopidine in Patients with Huntington's Disease*. Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000904-24, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
366. EU-Clinical Trials Register 2015. *A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Three-Arm, Parallel-Group trial to assess the efficacy and safety of NTRA-9620 in infants with Short Bowel Syndrome (SBS) following surgical resection*. Nutrinia Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000181-60, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
367. EU-Clinical Trials Register 2015. *A Multicenter, Randomized, Open-Label, Controlled Trial to Assess the Safety and Tolerability of Lucinactant for Inhalation in Preterm Neonates 26 to 28 Weeks PMA*. Windtree Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005624-26, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
368. EU-Clinical Trials Register 2015. *A MULTINATIONAL, MULTICENTER, MASKED, RANDOMIZED, CONTROLLED STUDY TO ASSESS THE SAFETY AND EFFICACY OF LUCINACTANT FOR INHALATION IN PRETERM NEONATES 26 TO 32 WEEKS GESTATIONAL AGE WITH RESPIRATOR*. Windtree Therapeutics, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003519-40, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
369. EU-Clinical Trials Register 2015. *A Phase 1/2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE C19 in Subjects with Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) (ZUMA-1)*. Kite Pharma, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005007-86, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
370. EU-Clinical Trials Register 2015. *A Phase 1/2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-C19 in Pediatric and Adolescent Subjects with Relapsed/Refractory B precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (r/r ALL) (ZUMA-4).* Kite Pharma, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-

search/search?query=eudract_number:2015-005010-30, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

371. EU-Clinical Trials Register 2015. *A Phase 1/2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-X19 in Adult Subjects with Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (r/r ALL) (ZUMA-3)*. Kite Pharma Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005009-35, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

372. EU-Clinical Trials Register 2015. *A Phase 2 Multicenter Study Evaluating the Efficacy of KTE-C19 in Subjects with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma (r/r MCL) (ZUMA-2)*. Kite Pharma, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005008-27, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

373. EU-Clinical Trials Register 2015. *A Phase 2, Open-Label, Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of BMN 111 in Children with Achondroplasia*. BioMarin Pharmaceutical Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004004-30, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

374. EU-Clinical Trials Register 2015. *A Phase 3, Global, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Investigate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/GS-9857 Fixed-Dose Combination for 12 Weeks in Di*. Gilead Sciences, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003455-21, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

375. EU-Clinical Trials Register 2015. *A Phase 3, Global, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/GS-9857 Fixed-Dose Combination for 12 Weeks and Sofosbuvir/Velpatasvir*. Gilead Sciences, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003167-10, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

376. EU-Clinical Trials Register 2015. *A Phase 3, Global, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/GS-9857 Fixed-Dose Combination for 8 Weeks and Sofosbuvir/Velpatasvir f*. Gilead Sciences, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002996-12, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

377. EU-Clinical Trials Register 2015. *A Phase 3, Global, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/GS-9857 Fixed-Dose Combination for 8 Weeks Compared to Sofosbuvir/Velpa*. Gilead Sciences, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003460-36, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

378. EU-Clinical Trials Register 2015. *A Phase 3, Multicenter Study with a 36-Week Open-Label Period Followed by a Randomized Double-Blind Withdrawal Period from Week 36 to Week 104 to Evaluate the Long Term Efficacy and Safety of Ixeki*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-

search/search?query=eudract_number:2015-002433-22, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

379. EU-Clinical Trials Register 2015. *A Phase 3, Multicenter, Open-Label Extension Trial of Oral RPC1063 as Therapy for Moderate to Severe Ulcerative Colitis*. Celgene International II Sàrl (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001600-64, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

380. EU-Clinical Trials Register 2015. *A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of Oral RPC1063 as Induction and Maintenance Therapy for Moderate to Severe Ulcerative Colitis*. Celgene International II Sàrl (CIS II) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000319-41, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

381. EU-Clinical Trials Register 2015. *A Phase 3, Open-label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination for 12 weeks in Subjects with Chronic Hepatitis C Virus (HCV) infection*. Gilead Sciences, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003001-42, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

382. EU-Clinical Trials Register 2015. *A Phase 3, randomized, active-controlled, double-blind study to evaluate efficacy and safety of darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (D/C/F/TAF) once daily fixed dose combinatio*. Janssen Sciences Ireland UC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000754-38, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

383. EU-Clinical Trials Register 2015. *A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of LY2951742 in Patients with Episodic Migraine - the EVOLVE-2 Study*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001882-17, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

384. EU-Clinical Trials Register 2015. *A Phase I/Ib open-label, multi-center, dose escalation study of GWN323 (anti-GITR) as a single agent and in combination with PDR001 (anti-PD-1) in patients with advanced solid tumors and lymphomas*. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004206-42, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

385. EU-Clinical Trials Register 2015. *A Phase I/II Study of MEDI4736 (Anti-PD-L1 Antibody) in Combination with Olaparib (PARP inhibitor) in Patients with Advanced Solid Tumors*. Astra Zeneca AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004005-16, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

386. EU-Clinical Trials Register 2015. *A Phase Ib/III, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of vismodegib in combination with ruxolitinib versus placebo and ruxolitinib in patients with*. F. Hoffmann-La Roche Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-

search/search?query=eudract_number:2015-001620-33, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

387. EU-Clinical Trials Register 2015. *A phase II study of the anti-PDL1 antibody atezolizumab, bevacizumab and acetylsalicylic acid to investigate safety and efficacy of this combination in recurrent platinum-resistant ovarian, fallopi*. European Organisation For Research and Treatment of Cancer (EORTC) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004601-17, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

388. EU-Clinical Trials Register 2015. *A Phase II, randomized, double-blind, placebo controlled, parallel-group, multicenter trial to evaluate the efficacy and safety of abituzumab in subjects with systemic sclerosis-associated intersti*. Merck KGaA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005023-11, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

389. EU-Clinical Trials Register 2015. *A Phase III Multi-Center, Double-Blind, Randomized, Parallel Group, up to 104 Weeks Dosing, Placebo- Controlled Clinical Trial in High-Risk Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) Subjects with Coronary Ar*. Resverlogix Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002040-14, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

390. EU-Clinical Trials Register 2015. *A placebo-controlled, double-blind, randomized trial to compare the effect of different doses of ALN-PCSSC given as single or multiple subcutaneous injections in subjects with high cardiovascular r*. The Medicines Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003772-74, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

391. EU-Clinical Trials Register 2015. *A prospective, multicenter study to investigate the pharmacokinetics, safety, and efficacy of cadazolid versus vancomycin in pediatric subjects with Clostridium difficile-associated diarrhea*. Actelion Pharmaceuticals Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004805-17, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

392. EU-Clinical Trials Register 2015. *A Prospective, Open-Label, Multicenter, Phase 2 Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of the Combination of Tirabrutinib (GS-4059) and Idelalisib with and without Obinutuzumab in Subjects with*. Gilead Sciences, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003909-42, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

393. EU-Clinical Trials Register 2015. *A Randomized, Double-blind, 52-week, Placebo Controlled Efficacy and Safety Study of Dupilumab, in Patients with Bilateral Nasal Polyposis on a Background Therapy with Intranasal Corticosteroids*. SANOFI-AVENTIS RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001314-10, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

394. EU-Clinical Trials Register 2015. *A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study of secukinumab 150 mg in patients with active non-radiographic axial*

spondyloarthritis to evaluate the safety, tolerability and effi. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001106-33, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

395. EU-Clinical Trials Register 2015. *A randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center study to evaluate the safety and efficacy of Obinutuzumab in patients with ISN/RPS 2003 class III or IV Lupus Nephritis*. Roche Farma, S.A., que representa en España a F. Hoffmann-La Roche Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002022-39, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

396. EU-Clinical Trials Register 2015. *A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Multicenter, Two-Year Study to Evaluate the Ocular Safety of Once-Daily, Fluticasone Furoate Nasal Spray 110mcg in Adults and Adolesc*. GlaxoSmithKline Research & Development Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004891-31, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

397. EU-Clinical Trials Register 2015. *A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BIIB074 in Subjects With Neuropathic Pain From Lumbosacral Radiculopathy*. Biogen Idec Research Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004775-78, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

398. EU-Clinical Trials Register 2015. *A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter, event-driven Phase III study to investigate the efficacy and safety of finerenone, in addition to standard of care, on t*. Bayer AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000990-11, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

399. EU-Clinical Trials Register 2015. *A randomized, multicenter Study to evaluate the Effect of secukinumab 300 mg s.c. administered during 52 Weeks to patients suffering from new-onset moderate to severe plaque Psoriasis as early Inte*. Novartis Farmacéutica, S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002423-26, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

400. EU-Clinical Trials Register 2015. *A Randomized, Open-Label, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Alirocumab Versus Usual Care in Patients with Type 2 Diabetes and Mixed Dyslipidemia at High Cardiovascular Ris*. SANOFI-AVENTIS GROUPE (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001934-19, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

401. EU-Clinical Trials Register 2015. *"ADAMANT" A 24-months randomised, placebo-controlled, parallel group, double blinded, multi centre, phase 2 study to assess safety and efficacy of AADvac1 applied to patients with mild Alzheimer's*. AXON Neuroscience SE (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000630-30, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

402. EU-Clinical Trials Register 2015. *Alternatives to prophylactic antibiotics for the treatment of recurrent urinary tract infection in women*. The Newcastle upon Tyne Hospitals NHS Foundation Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003487-36, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
403. EU-Clinical Trials Register 2015. *An exploratory, randomized, double-blind, placebo-controlled study of the effects of dupilumab on airway inflammation of adults with persistent asthma*. SANOFI-AVENTIS RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001572-22, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
404. EU-Clinical Trials Register 2015. *An Open-Label Study of Volanesorsen Administered Subcutaneously to Patients with Familial Chylomicronemia Syndrome (FCS)*. Akcea Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003755-21, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
405. EU-Clinical Trials Register 2015. *An open-label, behavioral-treatment-controlled evaluation of the effects of extended release methylphenidate (Ritalin(r) LA) on the frequency of cytogenetic abnormalities in children 6 - 12 years of*. Novartis Pharmaceutical corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004444-19, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
406. EU-Clinical Trials Register 2015. *An Open-label, Multicenter Extension Study to Evaluate the Long-term Safety of LUM001, an Apical Sodium-dependent Bile Acid Transporter Inhibitor (ASBTi), in Patients with Alagille Syndrome (ALGS)*. Shire Human Genetic Therapies Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000906-20, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
407. EU-Clinical Trials Register 2015. *An Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Long-term Safety of Weekly Intravenous Alphal-Proteinase Inhibitor (Human), Modified Process 60 mg/kg in Subjects With Pulmonary Emphysema Due to A*. Grifols Therapeutics Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004110-23, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
408. EU-Clinical Trials Register 2015. *An Open-label, Randomised, Active-controlled, Parallel Group, Multicentre, Phase 3 Study to Investigate the Safety and Efficacy of PA21 (Velphoro(r)) and Calcium Acetate (Phoslyra(r)) in Paediatric and*. Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004155-43, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
409. EU-Clinical Trials Register 2015. *An Open-label, Sequential, Ascending, Repeated Dose-finding Study of Sarilumab, Administered with Subcutaneous (SC) Injection, in Children and Adolescents, Aged 1 to 17 Years, with Systemic Juvenil*. sanofi-aventis Recherche & Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-

004000-35, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

410. EU-Clinical Trials Register 2015. *An Open-label, Sequential, Ascending, Repeated Dose-finding Study of Sarilumab, Administered with Subcutaneous (SC) Injection, in Children and Adolescents, Aged 2 to 17 Years, with Polyarticular-co*. sanofi-aventis Recherche & Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003999-79, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

411. EU-Clinical Trials Register 2015. *An Open-label, Single-dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Etelcalcetide (AMG 416) in Paediatric Subjects Aged 2 to less than 18 Years with Sec*. Amgen Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005051-28, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

412. EU-Clinical Trials Register 2015. *An Uncontrolled, Open-Label Extension Study to Evaluate the Long Term Safety, Tolerability, and Maintenance of Effect of BIIB074 in Subjects With Neuropathic Pain From Lumbosacral Radiculopathy*. Biogen Idec Research Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004796-68, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

413. EU-Clinical Trials Register 2015. *Clinical Trial of Nivolumab (BMS-936558) Combined with Ipilimumab Followed by Nivolumab Monotherapy as First-Line Therapy of Subjects with Histologically Confirmed Stage III (Unresectable) or Stage*. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001274-17, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

414. EU-Clinical Trials Register 2015. *Efficacy and safety of 2 doses of agomelatine (10mg, 25mg) given orally in children (from 7 to less than 12 years) and adolescents (from 12 to less than 18 years) with moderate to severe Major Depr*. Institut de Recherche International Servier (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002181-23, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

415. EU-Clinical Trials Register 2015. *Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Using a Flexible Dose Adjustment Based on Clinical Evaluation versus Sitagliptin in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus. A 52 week Randomised, Open-label*. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005593-38, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

416. EU-Clinical Trials Register 2015. *Efficacy in controlling glycaemia with Victoza(r) (liraglutide) as add-on to metformin vs. OADs as add-on to metformin after up to 104 weeks of treatment in subjects with type 2 diabetes inadequately*. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002417-29, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

417. EU-Clinical Trials Register 2015. *Efficacy of recombinant human club (clara) cell 10kDa protein (CC10) administered to premature neonates with respiratory distress*

syndrome. Therabron Therapeutics Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000253-21, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

418. EU-Clinical Trials Register 2015. *Isoquercetin as an adjunct therapy in patients with kidney cancer receiving first-line sunitinib: a phase I/II trial*. CONSORZIO ONCOTECH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000194-12, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

419. EU-Clinical Trials Register 2015. *mFOLFOX6 vs. mFOLFOX6 + aflibercept as neoadjuvant treatment in MRI-defined T3-rectal cancer: a randomized phase-II-trial*. AIO-Studien-gGmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002773-38, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

420. EU-Clinical Trials Register 2015. *Multicenter, open-label, single-arm study to evaluate long term safety, tolerability, and effectiveness of 10mg/kg BID olesoxime in patients with Spinal Muscular Atrophy*. F. Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001589-25, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

421. EU-Clinical Trials Register 2015. *Open-label, Single-arm, Multicenter Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Efficacy of Evolocumab for LDL-C Reduction, as Add-on to Diet and Lipid-lowering Therapy, in Pediatric Subjects Fr*. Amgen Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002276-25, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

422. EU-Clinical Trials Register 2015. *Pilot phase II clinical trial, randomized, double-blind, controlled, single-center study to evaluate the efficacy and safety of Solanum malacoxylon 9CH in patients with calcific tendinitis of shoulder*. Fundación Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003238-29, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

423. EU-Clinical Trials Register 2015. *Pragmatic Randomised 104 Week Multicentre Trial to Evaluate the Comparative Effectiveness of dapagliflozin and Standard of Care in Type 2 Diabetes. The DECIDE Study*. University of Liverpool (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001873-42, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

424. EU-Clinical Trials Register 2015. *Prospective, phase II/III, randomized clinical study to compare BEGEDINA(r) versus "conventional treatment" for treating steroid resistant acute graft-versus host disease*. ADIENNE SA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001360-19, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

425. EU-Clinical Trials Register 2015. *Valproic acid regulation of plasma PAI-1*. Sahlgrenska Akademien Wallenberglaboratoriet (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-

001092-49, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

426. EU-Clinical Trials Register 2016. *A Long Term Follow-up Study of AMG0001 in Subjects with Critical Limb Ischemia*. AnGes Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003491-41, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

427. EU-Clinical Trials Register 2016. *A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, 24 months Study in Patients with amnestic Mild Cognitive Impairment or Very Mild Alzheimer's Disease to Investigate the Safety, Tolerabi*. Araclon Biotech, S.L. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004352-30, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

428. EU-Clinical Trials Register 2016. *A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of 2 dose regimens of orally administered SENS-111 (100mg and 200mg) given during 4 days in patie*. Sensorion SA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003927-45, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

429. EU-Clinical Trials Register 2016. *A Phase 1/2 Study of the Mitogen Activated Protein Kinase Kinase(MEK) 1 Inhibitor Selumetinib (AZD6244, ARRY-142886, Hydrogen Sulfate) in Children With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable*. National Cancer Institute, Cancer Therapy Evaluation Program (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000847-16, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

430. EU-Clinical Trials Register 2016. *A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination in Subjects with Chronic HCV Infection who have Received a Liver Transp*. Gilead Sciences, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000416-15, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

431. EU-Clinical Trials Register 2016. *A Phase 2, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination (FDC) and Sofosbuvir/Velpatasvir FDC and Ribavirin in Subje*. Gilead Sciences, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000417-73, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

432. EU-Clinical Trials Register 2016. *A Phase 2, Multicenter, Randomized, Parallel-Arm, Placebo- Controlled Study of LY3074828 in Subjects with Active Crohn's Disease (SERENITY)*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002204-84, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

433. EU-Clinical Trials Register 2016. *A Phase 2/3 Trial of the Efficacy and Safety of Bardoxolone Methyl in Patients with Alport Syndrome*. Reata Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-

search/search?query=eudract_number:2016-004395-22, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

434. EU-Clinical Trials Register 2016. *A Phase 2a, Open-Label Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of the Combination of AL-335 and Odalasvir, with or without Simeprevir, in Treatment-Naïve Subjects with Genotype*. Alios BioPharma, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002845-46, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

435. EU-Clinical Trials Register 2016. *A Phase 2b, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Antiviral Activity, Clinical Outcomes, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Orally Administered ALS-008176 Re*. Janssen-Cilag International NV (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001653-40, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

436. EU-Clinical Trials Register 2016. *A Phase 3 Placebo-Controlled, Double-Blind Randomized Withdrawal Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BIIB074 (Vixotrigine) in Subjects With Trigeminal Neuralgia*. Biogen Idec Research Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001449-16, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

437. EU-Clinical Trials Register 2016. *A Phase 3 Randomized, Multicenter, Multinational, Double-blinded Study Comparing the Efficacy and Safety of Repeated Biweekly Infusions of NeoGAA (GZ402666) and Alglucosidase Alfa in Treatment naïv*. Genzyme Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000942-77, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

438. EU-Clinical Trials Register 2016. *A Phase 3, Global, Multicenter, Open-Label Study to Investigate the Efficacy of Elbasvir/Grazoprevir Fixed-Dose Combination for 8 Weeks in Treatment-Naïve, HCV GT1b-Infected Patients, with non-seve*. CHU de Clermont-Ferrand (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001363-37, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

439. EU-Clinical Trials Register 2016. *A Phase 3, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo- Controlled, 104-Week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belimumab Administered in Combination with Rituximab to Adult Subject*. GlaxoSmithKline Research & Development Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003050-32, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

440. EU-Clinical Trials Register 2016. *A phase I/II study of Inotuzumab Ozogamicin as a single agent and in combination with chemotherapy for pediatric CD22-positive relapsed/refractory Acute Lymphoblastic Leukemia*. Erasmus Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000227-71, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

441. EU-Clinical Trials Register 2016. *A Phase Ib-II Study of tazemetostat (EPZ-6438) in newly diagnosed Diffuse Large B Cell Lymphoma (DLBCL) patients with poor prognosis treated by R-CHOP*. LYSARC (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001499-31, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

442. EU-Clinical Trials Register 2016. *A phase II, multicenter, open-label, randomized two-year study to evaluate the efficacy and safety of deferasirox film-coated tablet versus phlebotomy in patients with Hereditary Hemochromatosis*. Novartis Farmacéutica, S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002529-12, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

443. EU-Clinical Trials Register 2016. *A Phase II, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Dose-Ranging Study To Evaluate the Safety and Efficacy of M2951 in Subjects with Systemic Lupus Erythematosus (SLE)*. Merck KGaA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002950-19, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

444. EU-Clinical Trials Register 2016. *A Phase III Double-Blind, Randomized, Placebo Controlled, Multi-Center Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Intravenous L-citrulline for the Prevention of Clinical Sequelae of Acut*. Asklepion Pharmaceuticals, LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002427-28, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

445. EU-Clinical Trials Register 2016. *A phase III randomized open-label multi-center study of ruxolitinib vs. best available therapy in patients with corticosteroid-refractory acute graft vs. host disease after allogenic stem cell tran*. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002584-33, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

446. EU-Clinical Trials Register 2016. *A Phase III Randomized, Open-label Study to Evaluate Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Axitinib versus Sunitinib Monotherapy as a First-line Treatment for Locally A*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000588-17, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

447. EU-Clinical Trials Register 2016. *A Phase III, Randomized, Multicenter, Open-Label, Comparative Study to Determine the Efficacy of Durvalumab or Durvalumab and Tremelimumab in Combination With Platinum-Based Chemotherapy for the Fi*. AstraZeneca AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001203-23, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

448. EU-Clinical Trials Register 2016. *A Phase III, Randomized, Multicenter, Parallel-group, Open- Label Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Long-Acting Intramuscular Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance o*. ViiV Healthcare, S.L. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001646-25, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

449. EU-Clinical Trials Register 2016. *A Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of CCX168 (Avacopan) in Patients with*

Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)-Associated Vasculi. ChemoCentryx, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001121-14, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

450. EU-Clinical Trials Register 2016. *A Randomized, Double-Blind, Delayed-Start Study of LY3314814 (AZD3293) in Early Alzheimer's Disease Dementia (Extension of Study AZES, The AMARANTH Study)*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003440-36, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

451. EU-Clinical Trials Register 2016. *A randomized, double-blind, double dummy, active-controlled, 3-period complete cross-over study to assess the bronchodilator effect and safety of two doses of QVM149 compared to a fixed dose combin*. Novartis Pharma AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005164-34, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

452. EU-Clinical Trials Register 2016. *A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Parallel Arm Dose Titration Study to Assess the Effects of SAR407899 in Patients with Microvascular Angina (MVA) and/or Persistent Stable Angina despi*. SANOFI-AVENTIS RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000629-38, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

453. EU-Clinical Trials Register 2016. *A Randomized, Open-label, Multi-center, Phase II Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Deferasirox (ICL670) 20 mg/kg/Day Relative to Subcutaneous Deferoxamine in Sickle Cell Disease Patients*. Novartis Pharmaceuticals Corp (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002583-14, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

454. EU-Clinical Trials Register 2016. *A three-part randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of secukinumab treatment in Juvenile Idiopathic arthritis subtypes of psoriatic and enthesitis*. Novartis Pharma AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003761-26, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

455. EU-Clinical Trials Register 2016. *AIEOP-BFM ALL 2017 - International collaborative treatment protocol for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia*. Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001935-12, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

456. EU-Clinical Trials Register 2016. *Clinical Evaluation of Daily Application of Nestorone(r) (NES) and Testosterone (T) Combination Gel for Male Contraception*. National Institutes of Health - Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002498-36, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

457. EU-Clinical Trials Register 2016. *Combined Phase 2b/3, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Studies Evaluating the Efficacy and Safety of Filgotinib in the Induction and Maintenance of Remission in Subjects with Moderately*. Gilead Sciences, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001392-78, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
458. EU-Clinical Trials Register 2016. *Efficacy and safety of long-term treatment with ICL670 in beta-thalassemia patients with transfusional hemosiderosis*. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004322-42, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
459. EU-Clinical Trials Register 2016. *FOsfomycin Randomised controlled trial for E.coli Complicated urinary tract infections as Alternative Stepdown Treatment*. University Medical Centre Utrecht (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004486-37, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
460. EU-Clinical Trials Register 2016. *GRASP: Getting it Right: Addressing Shoulder Pain. Clinical and cost effectiveness of progressive exercise compared to best practice advice, with or without corticosteroid injection, for the treat*. University of Oxford (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002991-28, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
461. EU-Clinical Trials Register 2016. *LIBERTY 1: An International Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study to Evaluate Relugolix Co Administered with and without Low-Dose Estradiol and Norethindron*. Myovant Sciences GmbH c/o Vischer AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003727-27, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
462. EU-Clinical Trials Register 2016. *LIBERTY 2: An International Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study to Evaluate Relugolix Co Administered with and without Low-Dose Estradiol and Norethindron*. Myovant Sciences GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005113-50, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
463. EU-Clinical Trials Register 2016. *Long-Term Tolerability and Safety of Immune Globulin Infusion 10% (Human) with Recombinant Human Hyaluronidase (HYQVIA/HyQvia) for the Treatment of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculone*. Baxalta Innovations GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000374-37, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
464. EU-Clinical Trials Register 2016. *Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo Controlled Study to Assess the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of GZ/SAR402671 in Patients with Early-stage Parkinson's Disea*. Genzyme Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000657-12, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

465. EU-Clinical Trials Register 2016. *Open label, Two Cohort (with and without Imiglucerase), Multicenter Study to Evaluate Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Eliglustat in Pediatric Patients with Gaucher Disease Type 1 and Type 3*. Genzyme Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000301-37, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
466. EU-Clinical Trials Register 2016. *PERSISTENCE OF MAJOR MOLECULAR REMISSION IN CHRONIC MYELOID LEUKEMIA AFTER a second stop of TKI TREATMENT in patients who failed an initial stop attempt: A prospective multicenter study*. Uppsala University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004106-34, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
467. EU-Clinical Trials Register 2016. *Phase 2 Single-Arm Open-Label Extension Study to Investigate Safety with Risankizumab in Psoriatic Arthritis Subjects Who Have Completed Week 24 Visit of Study 1311.5*. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003113-94, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
468. EU-Clinical Trials Register 2016. *Phase 2b, Multicenter, Randomized, Double-blind, Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Intravenous VIS410 in Addition to Oseltamivir (Tamiflu(r)) Compared With Oseltamivir Alone in*. Visterra, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004009-15, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
469. EU-Clinical Trials Register 2016. *Phase II trial: uPAR-PET/CT for prognostication in head- and neck cancer*. Andreas Kjaer (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002082-65, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
470. EU-Clinical Trials Register 2016. *Pre and post-operative corticosteroid and NSAID combination treatment in cataract surgery of diabetic patient*. Raimo Tuuminen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004514-10, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
471. EU-Clinical Trials Register 2016. *Prospective Follow-up Study for Patients who Completed Study ALX0681-C301 (HERCULES) to Evaluate Long-term Safety and Efficacy of Caplacizumab (Post-HERCULES)*. Ablynx NV (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001503-23, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
472. EU-Clinical Trials Register 2016. *Protocol I1F-MC-RHBY A Multicenter, Long-Term Extension Study of 104 Weeks, Including a Double-Blind, Placebo-Controlled 40-Week Randomized Withdrawal-Retreatment Period, to Evaluate the Maintenanc*. Lilly S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002634-69, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

473. EU-Clinical Trials Register 2016. *Protocol I6T-MC-AMAF A Phase 2, Multicenter, Randomized, Parallel-arm, Placebo-Controlled Study of LY3074828 in Subjects with Moderate to Severe Plaque Psoriasis*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001098-34, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
474. EU-Clinical Trials Register 2016. *The effect of oxytocin administration on empathy and emotion recognition in healthy and antisocial adolescents*. Radboud University Nijmegen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000367-16, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
475. EU-Clinical Trials Register 2016. *The long-term effect of marine n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on glomerular filtration rate and development of fibrosis in the renal allograft: a randomized double blind placebo con*. Akershus University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003537-18, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
476. EU-Clinical Trials Register 2016. *Therapeutic drug monitoring (TDM) for personalized antibiotic treatment with piperacillin-tazobactam (PipTaz) in patients with febrile neutropenia after myelo-suppressive cytostatic chemotherapy*. Friedrich-Schiller-University Jena (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002388-33, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
477. EU-Clinical Trials Register 2017. *A 2x2 factorial randomised examiner blind open label trial to determine the CLinical and cost- Effectiveness of hypertonic saline (HTS 6%) and carbocisteine for Airway cleaRance versus usual care o*. Belfast Health and Social Care Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000664-14, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
478. EU-Clinical Trials Register 2017. *A Multi Center, Randomized, Double-Masked, Active-Controlled, Comparative Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MYL-1701P and Eylea(r) in Subjects with Diabetic Macular Edema*. Mylan Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004358-40, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
479. EU-Clinical Trials Register 2017. *A multi-center open-label parallel group randomized controlled trial to compare iGlarLixi versus premixed insulin in patients with type 2 diabetes who have failed to achieve glycemic control with b*. SANOFI-AVENTIS GROUPE (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003370-13, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
480. EU-Clinical Trials Register 2017. *A Multicenter, Multinational Clinical Assessment Study for Pediatric Patients with Achondroplasia*. BioMarin Pharmaceutical Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000701-21, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
481. EU-Clinical Trials Register 2017. *A multi-centre, open-label extension, safety study to describe the longterm clinical experience of mepolizumab in participants with*

hypereosinophilic syndrome (HES) from Study 200622. GlaxoSmithKline Research & Development Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000184-32, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

482. EU-Clinical Trials Register 2017. *A Phase 1/2 Study of VX-445 in Healthy Subjects and Subjects with Cystic Fibrosis*. Vertex Pharmaceuticals Incorporated (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000797-11, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

483. EU-Clinical Trials Register 2017. *A Phase 2, multi-center, open label study of NIR178 in combination with PDR001 in patients with selected advanced solid tumors and non-Hodgkin lymphoma*. Novartis Pharma AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000241-49, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

484. EU-Clinical Trials Register 2017. *A Phase 2, Randomized, Open-label Study of Nivolumab or Nivolumab/BMS-986205 Alone or Combined with Intravesical BCG in Participants with BCG-Unresponsive, High-Risk, Non-Muscle Invasive Bladder Ca*. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003581-27, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

485. EU-Clinical Trials Register 2017. *A phase 3 randomised, double blind, clinical trial investigating the effectiveness of repurposed simvastatin compared to placebo, in secondary progressive multiple sclerosis, in slowing the progres*. University College London Comprehensive Clinical Trials Unit (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003328-56, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

486. EU-Clinical Trials Register 2017. *A Phase 3 Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Efficacy and Safety Study of SHP647 as Maintenance Therapy in Subjects With Moderate to Severe Crohn's Disease (CARMEN CD 307)*. Shire Human Genetic Therapies, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000617-23, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

487. EU-Clinical Trials Register 2017. *A Phase 3 Randomized, Open-label, Multicenter Study Assessing the Clinical Benefit of Isatuximab (SAR650984) in Combination with Bortezomib (Velcade(r)), Lenalidomide (Revlimid(r)) and Dexamethasone ve*. sanofi-aventis Recherche & Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002238-21, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

488. EU-Clinical Trials Register 2017. *A PHASE 3, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PARALLEL-ARM, PLACEBO-CONTROLLED MAINTENANCE STUDY OF MIRIKIZUMAB IN PATIENTS WITH MODERATELY TO SEVERELY ACTIVE ULCERATIVE COLITIS (LUCENT 2)*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-

003238-96, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

489. EU-Clinical Trials Register 2017. *A Phase 3, Open-Label Long-Term Extension Study to Evaluate the Safety and Efficacy of BMN 111 in Children with Achondroplasia*. BioMarin Pharmaceutical Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002404-28, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

490. EU-Clinical Trials Register 2017. *A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Multi-Center Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Cefepime- AAI101 Compared to Piperacillin/Tazobactam in the Treatment of Complicated Ur*. Allecra Therapeutics SAS (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004868-35, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

491. EU-Clinical Trials Register 2017. *A phase 3, Randomized, Double-Blind, Parallel Group Safety Trial to Evaluate the Immunogenicity of Dasiglucagon And GlucaGen(r) Administered Subcutaneously in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus (*Zealand Pharma A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000062-30, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

492. EU-Clinical Trials Register 2017. *A Phase 3, Randomized, Open-Label Study Evaluating the Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel versus Standard of Care Therapy in Subjects with Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma (ZUMA-7).* Kite Pharma, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002261-22, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

493. EU-Clinical Trials Register 2017. *A PHASE I, OPEN-LABEL, RANDOMIZED, PHARMACOKINETIC, PHARMACODYNAMIC, AND SAFETY STUDY OF ETROLIZUMAB FOLLOWED BY OPEN-LABEL EXTENSION AND SAFETY MONITORING IN PEDIATRIC PATIENTS FROM 4 YEARS TO LES*. Roche Farma S.A. (Soc unipersonal) que realiza el ensayo en España y que actúa como represntante de FHoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003649-10, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

494. EU-Clinical Trials Register 2017. *A Phase I/II, open label, dose escalation study to investigate the pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and clinical activity of begelomab as an initial treatment of acute Graft-versus-Host D*. ADIENNE SA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002715-34, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

495. EU-Clinical Trials Register 2017. *A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) AS ADJUVANT THERAPY AFTER DEFINITIVE LOCAL THERAPY IN PATIENTS WITH HIGH-RISK LOCA*. F. Hoffman-La Roche Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003302-40, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

496. EU-Clinical Trials Register 2017. *A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBOCONTROLLED, PARALLEL-GROUP, EFFICACY, AND SAFETY STUDY OF GANTENERUMAB IN PATIENTS WITH EARLY (PRODROMAL TO MILD) ALZHEIMER'S DISEASE*. Roche Farma S.A.(Soc. Unipersonal)que realiza el ensayo en España y que actúa como representante F.Hoffmann-La Roche LTD (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001364-38, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
497. EU-Clinical Trials Register 2017. *A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP, EFFICACY, AND SAFETY STUDY OF GANTENERUMAB IN PATIENTS WITH EARLY (PRODROMAL TO MILD) ALZHEIMER'S DISEASE*. Roche Farma S.A.(Soc. Unipersonal) que realiza el ensayo en España y actúa como representante de F.Hoffmann-La Roche LTD (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001365-24, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
498. EU-Clinical Trials Register 2017. *A Pilot, Open-Label, Phase 2, Single-Center, Repeat Dose, Proof-of-Concept Safety, Pharmacodynamics and Efficacy Study of Orally Administered Dapansutrile Capsules in Subjects with Schnitzler's Syn*. Olatec Therapeutics LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003282-98, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
499. EU-Clinical Trials Register 2017. *A Prospective, Randomized, Controlled, Multicenter, Phase II / III, Clinical Study to Evaluate the Effectiveness and Safety of NTC chondrograft(r) versus the Standard Procedure Arthroscopic Microfrac*. PrimeCell Advanced Therapy a.s. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002601-35, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
500. EU-Clinical Trials Register 2017. *A randomized, double-blind, multicenter study to assess the efficacy and safety of a 6 month oral treatment with the chymase inhibitor BAY 1142524 at a dose of 25 mg BID in comparison to placebo*. Bayer AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000656-26, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
501. EU-Clinical Trials Register 2017. *A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Followed by an Open Label Treatment Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Alirocumab in Children and Adolescents with Heterozygous Famil*. sanofi-aventis Recherche & Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001903-60, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
502. EU-Clinical Trials Register 2017. *A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of sarilumab in patients with giant cell arteritis*. sanofi-aventis Recherche & Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002988-18, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

503. EU-Clinical Trials Register 2017. *A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, 52-WEEK PHASE II STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY OF INTRAVENOUS RO7046015 (PRX002) IN PARTICIPANTS WITH EARLY PARKINSON'S DISEASE WITH A 52 WEEK BLIND*. F. Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000087-15, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
504. EU-Clinical Trials Register 2017. *A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter Study to Demonstrate the Effects of Sotagliflozin on Cardiovascular and Renal Events in Patients with Type 2 Diabetes, Ca*. SANOFI-AVENTIS RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002644-32, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
505. EU-Clinical Trials Register 2017. *A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter Study to Evaluate the Effect of Efpeglenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes Patients at High Cardiovascul*. sanofi-aventis Recherche & Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002954-35, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
506. EU-Clinical Trials Register 2017. *A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter Study to Evaluate the Effects of Sotagliflozin on Clinical Outcomes in Hemodynamically Stable Patients with Type 2 Diabet*. sanofi-aventis Recherche & Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003510-16, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
507. EU-Clinical Trials Register 2017. *A randomized, partially-blinded, active-controlled multicenter study of secukinumab to demonstrate reduction of radiographic progression versus GP2017 (adalimumab biosimilar) at 104 weeks and to as*. Novartis Pharma AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000679-10, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
508. EU-Clinical Trials Register 2017. *A Stratification trial to determine key immunological factors predicting Tofacitinib efficacy and drug free remission in Psoriatic Arthritis (PsA). TOFA-PREDICT*. UMC Utrecht (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003900-28, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
509. EU-Clinical Trials Register 2017. *An open, non-controlled, parallel, ascending multiple-dose, multicenter study to assess the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of SOBI003 in pediatric MPS IIIA patients*. Swedish Orphan Biovitrum AB (publ) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002806-10, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
510. EU-Clinical Trials Register 2017. *CareRA2020: Effectiveness of a combination of Methotrexate and a step down glucocorticoid regimen (COBRA-Slim) for remission*

induction in patients with early Rheumatoid Arthritis (RA), with or with. University Hospitals Leuven (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004054-41, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

511. EU-Clinical Trials Register 2017. *Effectiveness and cost of integrating a protocol with use of liraglutide 3.0mg into an obesity service (STRIVE Study)*. University of Leicester (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002998-20, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

512. EU-Clinical Trials Register 2017. *Evaluation of Safety and Thrombolytic Effect of Ascending Doses of DS-9231 (TS23) in Subjects with Intermediate-Risk (sub-massive) Acute Pulmonary Embolism (PE)*. Daiichi Sankyo Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000552-25, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

513. EU-Clinical Trials Register 2017. *Induction Study #1 - A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Oral Ozanimod as Induction Therapy for Moderately to Severely Active Crohn's Disease*. Celgene International II Sàrl (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004292-31, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

514. EU-Clinical Trials Register 2017. *Multicenter, Open-Label, Single Arm, Phase II Exploratory Study to Evaluate the Effect of a One-Year Consolidation Treatment with Ponatinib 15 mg on Treatment Free-Remission Rate in Patients with P*. FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004565-27, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

515. EU-Clinical Trials Register 2017. *Ph3 trial of Glivec in CML-CP patients previously untreated with IFN-alfa*. Novartis Pharma K.K (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001804-31, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

516. EU-Clinical Trials Register 2017. *Phase 3, Randomized, Open-label, Controlled, Multiple-Dose, Efficacy, Safety, Pharmacokinetic, and Pharmacodynamic Study of Etelcalcetide in Pediatric Subjects 28 days to < 18 Years of age With Sec*. Amgen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002411-34, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

517. EU-Clinical Trials Register 2017. *Poca*. CHU Nantes (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004967-11, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

518. EU-Clinical Trials Register 2017. *Randomised phase II trial of definitive radiotherapy with or without metformin in patients with inoperable stage III non-small cell lung cancer*. Antwerp University Hospital, Department Thoracic Oncology (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-

004877-15, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

519. EU-Clinical Trials Register 2017. *Safety and Efficacy of turoctocog alfa pegol (N8-GP) in Prophylaxis and Treatment of Bleeds in Previously N8-GP Treated Patients with Severe Haemophilia A*. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003788-36, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

520. EU-Clinical Trials Register 2017. *Single dose rabies PRE-exposure Priming induces a rapid and effective anamnestic Antibody REsponse*. Leiden University Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000089-31, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

521. EU-Clinical Trials Register 2017. *SPIRIT EXTENSION: An International Phase 3 Open-Label, Single-Arm, Safety and Efficacy Extension Study to Evaluate Relugolix Co-Administered with Low-Dose Estradiol and Norethindrone Acetate in Wom*. Myovant Sciences GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004066-10, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

522. EU-Clinical Trials Register 2017. *The DREAMING study: Efficacy of low dose amitriptyline and mirtazapine for insomnia disorder: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial in general practice*. VU University Medical Centre (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003766-27, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

523. EU-Clinical Trials Register 2017. *The efficacy and safety of a single dose Flebavena(r) (Diosmin) of 1000 mg per day in patients with chronic venous disease (LIGHTEN-UP)*. Krka, d.d., Novo mesto (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004804-23, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

524. EU-Clinical Trials Register 2017. *Two-year effect and safety of semaglutide 2.4 mg once-weekly in subjects with overweight or obesity*. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003726-32, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

525. EU-Clinical Trials Register 2018. *A Long-Term Follow-up Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Adeno-Associated Virus (AAV) Serotype 8 (AAV8)-Mediated Gene Transfer of Human Ornithine Transcarbamylase (OTC) in Adults with Lat*. Ultragenyx Pharmaceutical, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000156-18, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

526. EU-Clinical Trials Register 2018. *A Phase 2, Multicenter, Randomized, Parallel-Group, Double-Blind, Controlled Study of Aducanumab (BIIB037) in Subjects With Mild Cognitive Impairment due to Alzheimer's Disease or With Mild Alzheim*. Biogen Idec Research Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002102-31, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

527. EU-Clinical Trials Register 2018. *A Phase 3b, Randomized, Double-blind, Active-controlled, Multicenter Study to Evaluate Further Therapeutic Strategies with Guselkumab in Patients with Moderate-to-Severe Plaque-Type Psoriasis*. Janssen-Cilag GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001238-16, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
528. EU-Clinical Trials Register 2018. *A Phase II Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Adaptive Design Study to Assess the Safety, Tolerability, Immunogenicity and Target Engagement of ACI-24 Formulations in Patients with Mild*. AC Immune SA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000445-39, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
529. EU-Clinical Trials Register 2018. *A trial investigating the long-term efficacy and safety of two doses of NN-220 (somatropin [genetical recombination]) in short stature due to Noonan syndrome*. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000750-22, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
530. EU-Clinical Trials Register 2018. *An extension study of subcutaneous secukinumab to evaluate the long-term efficacy, safety and tolerability up to 4 years in patients with Juvenile Idiopathic Arthritis subtypes of Juvenile Psoriati*. Novartis Pharma AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002521-30, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
531. EU-Clinical Trials Register 2018. *An International Phase 3 Double-Blind, Placebo-controlled, Randomized Withdrawal Study of Relugolix Co-administered with Estradiol and Norethindrone Acetate in Women with Heavy Menstrual Bleeding A*. Myovant Sciences GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001368-43, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
532. EU-Clinical Trials Register 2018. *An Open-label, Multicenter Study to Evaluate the Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of AEB1102 in Patients with Arginase I Deficiency*. Aeglea Biotherapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003163-67, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
533. EU-Clinical Trials Register 2018. *An open-label, single-arm, multi-centre, long-term extension trial to evaluate the safety and efficacy of tralokinumab in subjects with atopic dermatitis who participated in previous tralokinumab c*. LEO Pharma A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000746-19, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
534. EU-Clinical Trials Register 2018. *Evaluation of safety, feasibility and preliminary efficacy of MSCs from third party donors in the treatment of patients with osteonecrosis of the femoral head after allogeneic Stem Cell Transplanta*. Enrique Gomez-Barrena (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000886-35, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

535. EU-Clinical Trials Register 2018. *Phase 1/2 Multicenter Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-C19 in Adult Subjects with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia*. Kite Pharma, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001923-38, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
536. EU-Clinical Trials Register 2018. *Prospective, multi-center, single-arm, open-label long-term study assessing the safety, tolerability, and effectiveness of macitentan in Fontan-palliated adult and adolescent subjects*. Actelion Pharmaceuticals Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002821-45, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
537. EU-Clinical Trials Register 2018. *Prospective, Randomized, Open, Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the MON4STRAT Approach for Optimizing Meropenem Therapy in Intubated and Mechanically-Ventilated*. Fundación Investigación Biomédica Hospital Ramón y Cajal (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000450-21, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
538. EU-Clinical Trials Register 2018. *Pulmonary vein isolation with versus without continued antiarrhythmic drug treatment in subjects with persistent atrial fibrillation: a prospective multi-centre randomized controlled clinical study*. AZ Sint-Jan Brugge-Oostende AV (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002103-33, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
539. EU-Clinical Trials Register 2018. *Validation of respiratory epithelial functional assessment to predict clinical efficacy of Orkambi(r). Pathway to personalized therapy in Cystic Fibrosis PREDICT-CF*. ASSISTANC-PUBLIQUE-HOPITAUX DE PARIS (AP-HP) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002624-16, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
540. PharmnetBund ACTR. *A Phase 3, Multicenter, Double-blind, Placebo-controlled, Randomized-withdrawal Study to Evaluate the Maintenance of Efficacy of SPD489 in Adults Aged 18-55 Years with Moderate to Severe Binge Eating Disorder*. Shire Development LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
541. PharmnetBund EUCT. *A Phase 3, Open-label, Multicenter, 12-month Extension Safety and Tolerability Study of SPD489 in Combination With an Antidepressant in the Treatment of Adults With Major Depressive Disorder With Residual Symptoms or Inadequate Response Following Treatment With an Antidepressant*. Shire Development Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
542. PharmnetBund EUCT. *A Phase 3b, Double-blind, Randomised, Active-controlled, Parallel-group Study to Compare the Time to Response of Lisdexamfetamine Dimesylate to Atomoxetine Hydrochloride in Children and Adolescents aged 6-17 years with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) Who Have Had an Inadequate Response to*

Methylphenidate Therapy. Shire Pharmaceutical Development Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

543. PharmnetBund EUCT. *A Phase 4, Open-label, Multicentre, 2-Year Safety Study ofLisdexamfetamine Dimesylate in Children and Adolescents Aged6-17 Years with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Shire Pharmaceutical Development Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

544. PharmnetBund ACTR. *A Phase 4, Randomised, Double-blind, Multicenter, Parallel-group, Active-controlled, Forced-dose Titration, Safety and Efficacy Study of SPD489 Compared with OROS-MPH with a Placebo Referance Arm, in Adolescents Aged 13-17 Years with Attention-deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Shire Development LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

545. PharmnetBund NCT0. *A Phase III, Double- Blind, Placebo- Controlled, Randomised Withdrawal, Multicentre, Extension, Safety and Efficacy of Lisdexamfetamine Dimesylate (LDX) in Children and Adolescents Aged 6-17 with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Shire Pharmaceutical Development Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

546. PharmnetBund EUCT. *A Phase III, Randomised, Double-Blind, Multicentre, Parallel-Group, Placebo- and Active-Controlled, Dose-Optimisation Safety and Efficacy Study of Lisdexamfetamine Dimesylate (LDX) in Children and Adolescents aged 6-17 with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Shire Pharmaceutical Development Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

547. PharmnetBund ACTR. *Offene 12-monatige, multizentrische, Phase 3-Erweiterungsstudie zur Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von SPD489 bei der Behandlung von Erwachsenen mit Essstörung (BED)*. Shire Development LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

548. PharmnetBund EUCT. *The SPD489-343, Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled, Dose-optimization Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of SPD489 in Adults Aged 18-55 Years with Moderate to Severe Binge Eating Disorder*. Shire Development, LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

549. PharmnetBund 2008. *A Phase III, Double- Blind, Placebo- Controlled, Randomised Withdrawal, Multicentre, Extension, Safety and Efficacy of Lisdexamfetamine Dimesylate (LDX) in Children and Adolescents Aged 6-17 with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Shire Pharmaceutical Development Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

550. PharmnetBund 2008. *A Phase III, Double- Blind, Placebo- Controlled, Randomised Withdrawal, Multicentre, Extension, Safety and Efficacy of Lisdexamfetamine Dimesylate (LDX) in Children and Adolescents Aged 6-17 with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Shire Pharmaceutical Development Limited (Hrsg.). Verfügbar unter:

WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

551. PharmnetBund 2008. *A Phase III, Randomised, Double-Blind, Multicentre, Parallel-Group, Placebo- and Active-Controlled, Dose-Optimisation Safety and Efficacy Study of Lisdexamfetamine Dimesylate (LDX) in Children and Adolescents aged 6-17 with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Shire Pharmaceutical Development Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

552. PharmnetBund 2008. *A Phase III, Randomised, Double-Blind, Multicentre, Parallel-Group, Placebo- and Active-Controlled, Dose-Optimisation Safety and Efficacy Study of Lisdexamfetamine Dimesylate (LDX) in Children and Adolescents aged 6-17 with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Shire Pharmaceutical Development Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

553. PharmnetBund 2009. *A Phase 3b, Double-blind, Randomised, Active-controlled, Parallel-group Study to Compare the Time to Response of Lisdexamfetamine Dimesylate to Atomoxetine Hydrochloride in Children and Adolescents aged 6-17 years with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) Who Have Had an Inadequate Response to Methylphenidate Therapy*. Shire Pharmaceutical Development Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

554. PharmnetBund 2009. *A Phase 3b, Double-blind, Randomised, Active-controlled, Parallel-group Study to Compare the Time to Response of Lisdexamfetamine Dimesylate to Atomoxetine Hydrochloride in Children and Adolescents aged 6-17 years with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) Who Have Had an Inadequate Response to Methylphenidate Therapy*. Shire Pharmaceutical Development Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

555. PharmnetBund 2010. *A Phase 4, Open-label, Multicentre, 2-Year Safety Study ofLisdexamfetamine Dimesylate in Children and Adolescents Aged6-17 Years with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Shire Pharmaceutical Development Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

556. PharmnetBund 2010. *A Phase 4, Open-label, Multicentre, 2-Year Safety Study ofLisdexamfetamine Dimesylate in Children and Adolescents Aged6-17 Years with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Shire Pharmaceutical Development Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

557. PharmnetBund 2011. *A Phase 3, Open-label, Multicenter, 12-month Extension Safety and Tolerability Study of SPD489 in Combination With an Antidepressant in the Treatment of Adults With Major Depressive Disorder With Residual Symptoms or Inadequate Response Following Treatment With an Antidepressant*. Shire Development Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

558. PharmnetBund 2011. *A Phase 4, Randomised, Double-blind, Multicenter, Parallel-group, Active-controlled, Forced-dose Titration, Safety and Efficacy Study of SPD489 Compared with OROS-MPH with a Placebo Referance Arm, in Adolescents Aged 13-17 Years with Attention-deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Shire Development LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
559. PharmnetBund 2011. *A Phase 4, Randomised, Double-blind, Multicenter, Parallel-group, Active-controlled, Forced-dose Titration, Safety and Efficacy Study of SPD489 Compared with OROS-MPH with a Placebo Referance Arm, in Adolescents Aged 13-17 Years with Attention-deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Shire Development LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
560. PharmnetBund 2012. *A Phase 3, Multicenter, Double-blind, Placebo-controlled, Randomized-withdrawal Study to Evaluate the Maintenance of Efficacy of SPD489 in Adults Aged 18-55 Years with Moderate to Severe Binge Eating Disorder*. Shire Development LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
561. PharmnetBund 2012. *Offene 12-monatige, multizentrische, Phase 3-Erweiterungsstudie zur Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von SPD489 bei der Behandlung von Erwachsenen mit Essstörung (BED)*. Shire Development LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
562. PharmnetBund 2012. *The SPD489-343, Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled, Dose-optimization Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of SPD489 in Adults Aged 18-55 Years with Moderate to Severe Binge Eating Disorder*. Shire Development, LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
563. WHO ICTRP 2015. *A Study to Evaluate the Abuse Potential of EB-1020 Immediate-Release in Healthy Recreational Stimulant Users*. Neurovance, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02144415, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.
564. WHO ICTRP 2015. *Adjunctive Lisdexamfetamine (LDX) in Bipolar Depression*. Lindner Center of HOPE (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01131559, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.
565. WHO ICTRP 2015. *Clinical Performance Evaluation of the Cholestech LDX Cardiac hsCRP Test (CLEAR)*. Biosite (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00933764, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.
566. WHO ICTRP 2015. *Effect of Vyvanse on Sleep in Children Aged 6-12 Years With Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Clinical Study Centers, LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00807222, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.

567. WHO ICTRP 2015. *Efficacy Study of Lisdexamfetamine to Treat Bipolar Depression*. Lindner Center of HOPE (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01093963, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.
568. WHO ICTRP 2015. *Event Rate and Effects of Stimulants in ADHD*. University Ghent (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01913912, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.
569. WHO ICTRP 2015. *NRP104, Adderall XR or Placebo in Children Aged 6-12 Years With ADHD*. New River Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00557011, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.
570. WHO ICTRP 2015. *Phase 3 Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study of NRP104 in Children Aged 6-12 With ADHD*. New River Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00556296, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.
571. WHO ICTRP 2015. *Phase 4, Open Label, Multicentre, 2 Year Safety Study of Lisdexamfetamine Dimesylate in Children/Adolescents With ADHD*. Maastricht University Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01413165, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.
572. WHO ICTRP 2015. *Pilot Study of Lisdexamfetamine for Treatment of Cocaine Dependence*. University of Minnesota - Clinical and Translational Science Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01490216, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.
573. WHO ICTRP 2015. *Safety and Efficacy of SPD489 in Adolescent Subjects Aged 13-17 Years With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Shire (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01274221, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.
574. WHO ICTRP 2015. *SPD489 as Adjunctive Treatment in Adults With Negative Symptoms of Schizophrenia*. Shire (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01234298, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.
575. WHO ICTRP 2015. *Study of Lisdexamfetamine Sulfate to Treat Cognitive Dysfunction in Multiple Sclerosis*. State University of New York at Buffalo (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01615887, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.
576. WHO ICTRP 2015. *Study to Evaluate the Likeability, Safety, and Abuse Potential of NRP 104 in Adults With Histories of Stimulant Abuse*. New River Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00248092, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.
577. WHO ICTRP 2015. *The Effects of Vyvanse(TM) on Brain Hemodynamics and Reading*. University of California, Irvine (Hrsg.). Verfügbar unter:

http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00733356, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.

578. WHO ICTRP 2015. *To Evaluate the Safety and Metabolic Profile of Vyvanse for the Treatment of ADHD in Euthymic Adults With Bipolar I/II Disorder*. University Health Network, Toronto (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01263548, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.

579. WHO ICTRP 2016. *Characterization and Sequential Pharmacotherapy of Severe Mood Dysregulation*. University of California, Los Angeles (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01714310, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.

580. WHO ICTRP 2016. *Circulating Tumor Cells in Non-Small Cell Lung Carcinoma*. Epic Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01830426, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.

581. WHO ICTRP 2016. *Efficacy Study of Lisdexamfetamine to Treat Binge Eating Disorder*. Lindner Center of HOPE (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01090713, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.

582. WHO ICTRP 2016. *Lisdexamfetamine in Binge Eating Disorder (BED): fMRI Effects*. Lindner Center of HOPE (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02659488, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.

583. WHO ICTRP 2016. *Safety, Tolerability, Pharmacokinetic, and Efficacy Study of SPD489 in Preschool Children With Attention-deficit/Hyperactivity Disorder*. Shire (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02402166, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.

584. WHO ICTRP 2017. *A Classroom Study to Assess the Time of Onset of Vyvanse (Lisdexamfetamine Dimesylate) in Pediatric Subjects Aged 6-12 With Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Shire (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00500149, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.

585. WHO ICTRP 2017. *A Comparison of PRC-063 and Lisdexamfetamine in the Driving Performance of Adults With ADHD*. Rhodes Pharmaceuticals, L.P. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02555150, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A2.

586. WHO ICTRP 2017. *A Drug Interaction Study of SPD503 and Vyvanse Administered Alone and In Combination in Normal Healthy Volunteers*. Shire (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00919867, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.

587. WHO ICTRP 2017. *ADHD Medication and Predictors of Treatment Outcome*. Karolinska Institutet (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02136147, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.

588. WHO ICTRP 2017. *Adjunctive SPD489 to Antipsychotic Medication in Clinically Stable Adults With Persistent Predominant Negative Symptoms of Schizophrenia*. Shire

(Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01738698, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.

589. WHO ICTRP 2017. *Assess the Safety and Pharmacokinetics of Ascending, Multiple Oral Doses of SPD489 in Adults With Schizophrenia*. Shire (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01457339, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.

590. WHO ICTRP 2017. *Attention & Memory Impairments in Menopausal Women*. University of Pennsylvania (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01324024, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.

591. WHO ICTRP 2017. *Bioavailability Study of SPD489 Administered With Two Different Means of Administration in Healthy Adult Volunteers*. Shire (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01890785, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.

592. WHO ICTRP 2017. *Cardiovascular Study of Lisdexamfetamine in Healthy and Hypertensive Attention Deficit Hyperactivity Disorder Adults*. Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00753012, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A3.

593. WHO ICTRP 2017. *Clinical Efficacy of Lisdexamfetamine for Methamphetamine Dependence*. University of Arkansas (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02034201, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.

594. WHO ICTRP 2017. *Co-Administration of LDX (SPD489) and Venlafaxine XR (EFFEXOR XR) in Healthy Volunteers*. Shire (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01235338, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.

595. WHO ICTRP 2017. *Compare Subjective Drug Liking & Pharmacokinetics of Vyvanse™ and ADDERALL XR® When Administered as an Oral Solution*. Shire (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00776555, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.

596. WHO ICTRP 2017. *Comparing the Effectiveness of New Versus Older Treatments for Attention Deficit Hyperactivity Disorder (The NOTA Study)*. Duke University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00889915, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.

597. WHO ICTRP 2017. *Does Pharmacological Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in Adults Enhance Parenting Performance?* Florida International University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01127607, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.

598. WHO ICTRP 2017. *Dose-Optimization Study Evaluating the Efficacy, Safety and Tolerability of Vyvanse (Lisdexamfetamine Dimesylate) in Children Aged 6-12 Diagnosed With ADHD*. Shire (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00500071, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.

599. WHO ICTRP 2017. *E2 and LDX for the Treatment of Cognitive Complaints After Oophorectomy*. University of Pennsylvania (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01986764, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.
600. WHO ICTRP 2017. *Effect of Vyvanse on Driving in Young Adults With ADHD*. Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00801229, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A4.
601. WHO ICTRP 2017. *Effectiveness of Vyvanse Compared to Concerta in Adolescents With Attention-deficit/Hyperactivity Disorder*. Shire (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01552902, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.
602. WHO ICTRP 2017. *Effectiveness of Vyvanse Compared to Concerta in Adolescents With Attention-deficit/Hyperactivity Disorder*. Shire (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01552915, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.
603. WHO ICTRP 2017. *Effects of LDX on Functioning of College Students With ADHD*. University of Rhode Island (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01342445, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A5.
604. WHO ICTRP 2017. *Efficacy and Safety of Lisdexamfetamine Dimesylate (LDX) in Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Shire (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00735371, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.
605. WHO ICTRP 2017. *Efficacy and Safety of Lisdexamfetamine Dimesylate in Adults With Chronic Fatigue Syndrome*. Rochester Center for Behavioral Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01071044, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.
606. WHO ICTRP 2017. *Efficacy and Safety Study of SPD489 in Combination With an Antidepressant in the Treatment of Adults With Major Depressive Disorder*. Shire (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01436162, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.
607. WHO ICTRP 2017. *Efficacy and Safety Study of SPD489 in Combination With an Antidepressant in the Treatment of Adults With Major Depressive Disorder*. Shire (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01436149, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.
608. WHO ICTRP 2017. *Efficacy, Safety, and Tolerability of SPD489 in Adults With Schizophrenia and Predominant Negative Symptoms*. Shire (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00922272, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.
609. WHO ICTRP 2017. *Evaluate the Maintenance of Efficacy of SPD489 in Adults Aged 18-55 Years With Moderate to Severe Binge Eating Disorder*. Shire (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02009163, abgerufen am:

43507.
Ausschlussgrund: A1.
610. WHO ICTRP 2017. *Experimental fMRI Study of Guanfacine and Lisdexamfetamine in ADHD Adolescents*. King's College London (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03333668, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.
611. WHO ICTRP 2017. *Exploratory Study of SPD489 in Adults With Major Depressive Disorder (MDD) as Augmentation Therapy to an Antidepressant*. Shire (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00905424, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.
612. WHO ICTRP 2017. *Forced-dose Titration of SPD489 in Adults With Binge Eating Disorder*. Shire (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01291173, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.
613. WHO ICTRP 2017. *LDX for the Treatment of Cognitive Functioning Issues in Women Post-Oophorectomy*. University of Pennsylvania (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01986777, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.
614. WHO ICTRP 2017. *Lisdexamfetamine Dimesylate (LDX) Pilot Cognition Study to Evaluate the Utility of a Standardized Battery of Tests in Adults With Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Shire (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01010750, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A2.
615. WHO ICTRP 2017. *Lisdexamfetamine Dimesylate in Residual Symptoms and Cognitive Impairment in Major Depressive Disorder*. Mclean Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01148979, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.
616. WHO ICTRP 2017. *Lisdexamfetamine Dimesylate in the Treatment of Adult ADHD With Anxiety Disorder Comorbidity*. Centre for Anxiety, Attention Deficit and Trauma, Ontario, Canada (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01863459, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.
617. WHO ICTRP 2017. *Lisdexamfetamine's Effect In ADHD in the Brain and Cognition*. University of California, Davis (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02170298, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A4.
618. WHO ICTRP 2017. *Long-term Safety of SPD489 When Added to Stable Doses of Antipsychotic Medications in Clinically Stable Adults With Negative Symptoms of Schizophrenia*. Shire (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01760993, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.
619. WHO ICTRP 2017. *Magnetic Resonance Imaging Study of Lisdexamfetamine for Bipolar Depression*. Steward St. Elizabeth's Medical Center of Boston, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01051440, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.

620. WHO ICTRP 2017. *Open Label Extension in Adults With Binge Eating Disorder (BED)*. Shire (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01657019, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.
621. WHO ICTRP 2017. *Pharmacodynamic Profile of SPD489 in Healthy Adult Males Undergoing a Nocturnal Period of Acute Sleep Loss*. Shire (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01096680, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.
622. WHO ICTRP 2017. *Pilot Study of Vyvanse™ In ADHD Adolescents at Risk for Substance Abuse*. New York State Psychiatric Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00573534, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.
623. WHO ICTRP 2017. *Safety and Efficacy of Vyvanse in Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder*. Shire (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00877487, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A2.
624. WHO ICTRP 2017. *SPD489 Adult Major Depressive Disorder (MDD) Open-label Safety and Tolerability Rollover Extension Study*. Shire (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01436175, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.
625. WHO ICTRP 2017. *SPD489 in Adults Aged 18-55 Years With Moderate to Severe Binge Eating Disorder*. Shire (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01718509, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.
626. WHO ICTRP 2017. *SPD489 in Adults Aged 18-55 Years With Moderate to Severe Binge Eating Disorder*. Shire (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01718483, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.
627. WHO ICTRP 2017. *SPD489 in Adults With Persistent Executive Function Impairments (EFI) and Partial or Full Remission of Recurrent Major Depressive Disorder*. Shire (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00985725, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.
628. WHO ICTRP 2017. *SPD489 in Combination With an Antidepressant in the Treatment of Adults With Major Depressive Disorder*. Shire (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01435759, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.
629. WHO ICTRP 2017. *SPD489 Low Dose and High Dose Ranges When Added to Stable Doses of Antipsychotic Medications in Clinically Stable Adults With Negative Symptoms of Schizophrenia*. Shire (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01760889, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.
630. WHO ICTRP 2017. *Treatment of Cocaine Dependence With Lisdexamfetamine*. University of Minnesota - Clinical and Translational Science Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00958282, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.

631. WHO ICTRP 2017. *Treatment of Traumatic Brain Injury (TBI)-Related Attention Deficits*. Vanderbilt University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01000064, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.
632. WHO ICTRP 2017. *Vyvanse Adolescent Open-Label Safety and Efficacy Extension Study*. Shire (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00764868, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.
633. WHO ICTRP 2017. *Vyvanse and Adderall XR Given Alone and in Combination With Prilosec OTC*. Shire (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00746733, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.
634. WHO ICTRP 2017. *Vyvanse and Glucose Intolerance in Children With Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and Obesity*. Duke University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01017263, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.
635. WHO ICTRP 2018. *An fMRI Study of Stimulant vs. Non-Stimulant Treatment of ADHD*. New York State Psychiatric Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02259517, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.
636. WHO ICTRP 2018. *Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) Smoking Cessation Study*. Duke University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00736255, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.
637. WHO ICTRP 2018. *Bariatric Surgery and Pharmacokinetics of Lisdexamphetamine*. Norwegian University of Science and Technology (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03497169, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.
638. WHO ICTRP 2018. *Effectiveness and Duration of Effect of Open Treatment in Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) Patients Treated With Lisdexamfetamine Dimesylate(Vyvanse)*. New York University School of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01070394, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A5.
639. WHO ICTRP 2018. *Efficacy of Lisdexamfetamine Dimesylate for Promoting Occupational Success in Young Adults With ADHD*. Gregory Fabiano (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03446885, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.
640. WHO ICTRP 2018. *Endocrine and Emotional Effects of Lisdexamfetamine and d-Amphetamine*. University Hospital, Basel, Switzerland (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02668926, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.
641. WHO ICTRP 2018. *Evaluation of the Effect and Safety of Lisdexamfetamine in Children Aged 6-12 With ADHD and Autism*. JPM van Stralen Medicine Professional (Hrsg.). Verfügbar unter:

http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03337646, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.

642. WHO ICTRP 2018. *Imaging the Effects of Stimulant Medication on Emotional Lability in Patients With ADHD*. New York State Psychiatric Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01415440, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A4.

643. WHO ICTRP 2018. *IMProving Executive Function Study*. University of Pennsylvania (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03187353, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.

644. WHO ICTRP 2018. *LDX and Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI in Menopausal Women*. University of Pennsylvania (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01977625, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.

645. WHO ICTRP 2018. *Lisdexamfetamine for Adults With Bulimia Nervosa*. Aaron Keshen (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03397446, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.

646. WHO ICTRP 2018. *Neurobiological Basis of Response to Vyvanse in Adults With ADHD: an fMRI Study of Brain Activation*. Jeffrey Newcorn (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01924429, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.

647. WHO ICTRP 2018. *Open-Label Pilot Study of Lisdexamfetamine for Cocaine Dependence*. New York State Psychiatric Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01486810, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.

648. WHO ICTRP 2018. *Pharmacokinetics of Lisdexamfetamine (Vyvanse®) in Post-bariatric Surgery Patients*. North Dakota State University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03070509, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1; A5.

649. WHO ICTRP 2018. *Safety and Efficacy Study in Preschool Children Aged 4-5 Years With Attention-deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Shire (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03260205, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.

650. WHO ICTRP 2018. *Sequencing Treatments for Mothers With ADHD and Their At - Risk Children*. Seattle Children's Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01816074, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A3.

651. WHO ICTRP 2018. *Shire SCT: Lisdexamfetamine Treatment for ADHD and SCT*. New York University School of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02635035, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.

652. WHO ICTRP 2018. *Treatment of Traumatic Brain Injury (TBI)-Related Attention Deficits in Children*. Vanderbilt University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02712996, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.

653. WHO ICTRP 2018. *Treatments for Fathers With ADHD and Their At-Risk Children (Fathers Too)*. Seattle Children's Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02675400, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.
654. WHO ICTRP 2019. *Safety and Tolerability Study of SPD489 in Preschool Children Aged 4-5 Years, Diagnosed With Attention-deficit/Hyperactivity Disorder*. Shire (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02466386, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

1. ClinicalTrialsGOV 2006. *A Combination of Two Currently Approved Drugs to Enhance the Treatment of Schizophrenia*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00089869, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
2. ClinicalTrialsGOV 2006. *A Functional Outcomes Study With Atomoxetine-Hydrochloride and Placebo in Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00190931, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A4.
3. ClinicalTrialsGOV 2006. *Atomoxetine vs Placebo in the Treatment of ADHD in Swedish Children and Adolescents*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00191542, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
4. ClinicalTrialsGOV 2006. *Effect of Atomoxetine on ADHD-Related Insomnia in Children and Adolescents*. Rhode Island Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00252278, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
5. ClinicalTrialsGOV 2006. *Efficacy of Concerta in Treating ADHD in Mothers of Children With ADHD*. University of Maryland (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00318981, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A3.
6. ClinicalTrialsGOV 2006. *Maintenance of Benefit With Atomoxetine Hydrochloride in Adolescents With ADHD*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00191035, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
7. ClinicalTrialsGOV 2006. *Methylphenidate and Driving Ability in Adult Patients With Attention-Deficit Hyperactivity Disorder*. Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00223561, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A4.
8. ClinicalTrialsGOV 2006. *Open-Label Trial of Atomoxetine to Evaluate Academic Outcome in Children Ages 8-11 Years With Attention Deficit/Hyperactivity Disorder*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00191880, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.

9. ClinicalTrialsGOV 2007. *A Study of Atomoxetine for Attention Deficit and Hyperactive/Impulsive Behaviour Problems in Children With ASD*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00485849, abgerufen am: 43509.
   Ausschlussgrund: A1.
10. ClinicalTrialsGOV 2007. *Adding Atomoxetine To Standard Medication Treatment In Patients With Alzheimer's Disease*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00191009, abgerufen am: 43509.
   Ausschlussgrund: A1.
11. ClinicalTrialsGOV 2007. *An Open-Label Study of Atomoxetine in Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00191737, abgerufen am: 43509.
   Ausschlussgrund: A1.
12. ClinicalTrialsGOV 2007. *An Open-Label Study of Atomoxetine in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00191516, abgerufen am: 43509.
   Ausschlussgrund: A1.
13. ClinicalTrialsGOV 2007. *Atomoxetine Hydrochloride Versus Placebo in Taiwanese Children and Adolescents With ADHD*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00485459, abgerufen am: 43509.
   Ausschlussgrund: A1.
14. ClinicalTrialsGOV 2007. *Atomoxetine Treatment of Adults With ADHD and Comorbid Alcohol Abuse*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00190957, abgerufen am: 43509.
   Ausschlussgrund: A1.
15. ClinicalTrialsGOV 2007. *Atomoxetine Versus Placebo in Children With Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00191295, abgerufen am: 43509.
   Ausschlussgrund: A1.
16. ClinicalTrialsGOV 2007. *Combination Therapy in Patients With Depression*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00485862, abgerufen am: 43509.
   Ausschlussgrund: A1.
17. ClinicalTrialsGOV 2007. *Comparison Atomoxetine Hydrochloride and Comparator in Pediatric Outpatients With ADHD*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00486083, abgerufen am: 43509.
   Ausschlussgrund: A1.
18. ClinicalTrialsGOV 2007. *Comparison of Atomoxetine Plus Either Comparator or Placebo in Children With ADHD Who Haven't Responded to Stimulant Therapy*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00485550, abgerufen am: 43509.
   Ausschlussgrund: A1.
19. ClinicalTrialsGOV 2007. *Effects of Atomoxetine on Cognitive Function in Schizophrenia*. Yale University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00420498, abgerufen am: 43509.
   Ausschlussgrund: A1.
20. ClinicalTrialsGOV 2007. *Efficacy and Safety of Once-Daily Atomoxetine Hydrochloride in Adults With ADHD Over an Extended Period of Time (6 Months)*. Eli Lilly and

Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00190736, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A2.

21. ClinicalTrialsGOV 2007. *Efficacy, Tolerability, and Safety of Once-Daily Atomoxetine Hydrochloride Versus Placebo in Russian Children and Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00386581, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
22. ClinicalTrialsGOV 2007. *Evaluation of Continuous Symptom Treatment of ADHD*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00486122, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
23. ClinicalTrialsGOV 2007. *Evaluation of Efficiency of Ritalin in Multiple Sclerosis (MS) Patients*. Sheba Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00220493, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
24. ClinicalTrialsGOV 2007. *Guiding Dose Increases in Patients Incompletely Responsive to Usual Doses of Atomoxetine*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00485407, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
25. ClinicalTrialsGOV 2007. *Impact of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder and Substance Use Disorder on Motorcycle Traffic Accidents*. Federal University of Rio Grande do Sul (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00536419, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A4.
26. ClinicalTrialsGOV 2007. *Methylphenidate in ADHD With Trichotillomania*. Geha Mental Health Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00552266, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
27. ClinicalTrialsGOV 2007. *Neuropsychological Functioning in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00216918, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
28. ClinicalTrialsGOV 2007. *Placebo-Controlled Study of Atomoxetine Hydrochloride in the Treatment of Adults With ADHD and Comorbid Social Anxiety Disorder*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00190879, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
29. ClinicalTrialsGOV 2007. *Procedural Learning in Participants With ADHD*. Shaare Zedek Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00446537, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A3.
30. ClinicalTrialsGOV 2007. *Psychostimulants for Fatigue in Prostate Cancer*. Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00138138, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
31. ClinicalTrialsGOV 2007. *Safety and Efficacy of Switching From a Stimulant Medication to Atomoxetine in Children and Adolescents With ADHD*. Eli Lilly and Company (Hrsg.).

Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00485875, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
32. ClinicalTrialsGOV 2007. *Safety Study in Outpatient Japanese Children With ADHD*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00485628, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
33. ClinicalTrialsGOV 2007. *Study of Atomoxetine in Children With ADHD to Assess Symptomatic and Functional Outcomes*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00191633, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
34. ClinicalTrialsGOV 2007. *Study of Broader Efficacy of Atomoxetine in the Treatment of ADHD in Children/Adolescents*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00191659, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
35. ClinicalTrialsGOV 2007. *Treatment With Atomoxetine Hydrochloride in Children and Adolescents With ADHD*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00191048, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
36. ClinicalTrialsGOV 2008. *Comparison of Atomoxetine and Placebo in Children and Adolescents With ADHD and ODD*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00191698, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
37. ClinicalTrialsGOV 2008. *Double-Blind, Four Week Trial Of [S,S]-Reboxetine And Atomoxetine In Adults With Attention Deficit Hyperactivity Disorder*. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00562055, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A3.
38. ClinicalTrialsGOV 2008. *Efficacy of Atomoxetine Therapy Versus Placebo for Cognitive Late Effects*. Temple University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00255138, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
39. ClinicalTrialsGOV 2008. *Further Studies of Attention Deficit Disorder - Residual Type (RT)*. University of Utah (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00693212, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A10.
40. ClinicalTrialsGOV 2008. *Methylphenidate in Healthy Young Adults*. Shaare Zedek Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00815841, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
41. ClinicalTrialsGOV 2008. *Placebo-Controlled Multi-Centre Double-Blind Trial for Adults With Extended-Release Methylphenidate for ADHD*. Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00619840, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A4.
42. ClinicalTrialsGOV 2008. *The Effect of Methylphenidate on Motor Learning in Stroke Patients*. University of Aarhus (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00396058, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.

43. ClinicalTrialsGOV 2008. *Treatment of Adult ADHD With Atomoxetine or Atomoxetine and Buspar*. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00174226, abgerufen am: 43509.
    Ausschlussgrund: A3.
44. ClinicalTrialsGOV 2009. *Effects of Strattera and Behavior Therapy on the School and Home Functioning of Elementary School Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)*. State University of New York at Buffalo (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00918567, abgerufen am: 43509.
    Ausschlussgrund: A1.
45. ClinicalTrialsGOV 2009. *Enhancing ADHD Driving Performance With Stimulant Medication*. University of Virginia (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00572026, abgerufen am: 43509.
    Ausschlussgrund: A3.
46. ClinicalTrialsGOV 2009. *Genetic Polymorphism and OROS-Methylphenidate Treatment in Attention Deficit Hyperactivity Disorder(ADHD)*. Bundang CHA Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00842127, abgerufen am: 43509.
    Ausschlussgrund: A1.
47. ClinicalTrialsGOV 2009. *Juvenile Bipolar Disorder Outpatient Program*. Federal University of Rio Grande do Sul (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01000402, abgerufen am: 43509.
    Ausschlussgrund: A1.
48. ClinicalTrialsGOV 2009. *Methylphenidate Treatment Response Study of Genetic Polymorphism in Attention Deficit Hyperactivity Disorder(ADHD)*. Seoul National University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00862108, abgerufen am: 43509.
    Ausschlussgrund: A1.
49. ClinicalTrialsGOV 2009. *Ritalin: Antiasthenic Effect of Methylphenidate (Ritalin) in Palliative Care in Cancer Patients*. University Hospital, Grenoble (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00273741, abgerufen am: 43509.
    Ausschlussgrund: A1.
50. ClinicalTrialsGOV 2009. *Safety Study of Atomoxetine and Cerebrovascular Outcomes*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00634439, abgerufen am: 43509.
    Ausschlussgrund: A5.
51. ClinicalTrialsGOV 2009. *Safety Study of Atomoxetine and Cerebrovascular Outcomes*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00634439, abgerufen am: 43509.
    Ausschlussgrund: A5.
52. ClinicalTrialsGOV 2009. *The Effect of Methylphenidate on Decision-making Ability of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) Adults*. Shalvata Mental Health Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01040702, abgerufen am: 43509.
    Ausschlussgrund: A4.
53. ClinicalTrialsGOV 2009. *The Role of Adverse Environment Factors, Family Functioning and Parental Psychopathology in the Response to Treatment With Methylphenidate in Children and Adolescents With Attention Deficit/Hyperactivity Disorder*. Federal University of Rio Grande do Sul (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00773916, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.

54. ClinicalTrialsGOV 2009. *Treatment Compliance in Children and Adolescents on ADHD Medication*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00540826, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
55. ClinicalTrialsGOV 2010. *A Clinical Trial to Examine Effects of Atomoxetine in the Treatment of Negative Symptoms in Patients With Schizophrenia*. University of Pittsburgh (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00222794, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
56. ClinicalTrialsGOV 2010. *A Dose-Ranging Study of the Efficacy of ABT-894 in Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Abbott (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00429091, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A3.
57. ClinicalTrialsGOV 2010. *A Double Blind Crossover Study on the Effect of Methylphenidate on Decision-making Ability of Adults With ADHD Compared to Healthy Adults*. Shalvata Mental Health Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01124032, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A3.
58. ClinicalTrialsGOV 2010. *A Study Comparing the Effect of Atomoxetine Versus Other Standard Care Therapy on the Long Term Functioning in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) Children and Adolescents*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00447278, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
59. ClinicalTrialsGOV 2010. *A Study for Patients With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Treated With Atomoxetine*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00471354, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
60. ClinicalTrialsGOV 2010. *A Study to Determine Effective and Tolerable Titration Scheme for OROS-Methylphenidate in Children With Attention-deficit Hyperactivity Disorder*. Johnson & Johnson Taiwan Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00518232, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
61. ClinicalTrialsGOV 2010. *Acute Effect of Three Neuroactive Drugs Measured by Magnetoencephalography (MEG), Electroencephalography (EEG) and the Synchronous Neural Interaction Test*. Orasi Medical, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00972985, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
62. ClinicalTrialsGOV 2010. *ADDERALL XR (Mixed Salts of a Single-entity Amphetamine) and STRATTERA (Atomoxetine Hydrochloride) Compared to Placebo on Simulated Driving Safety and Performance and Cognitive Functioning in Adults With ADHD*. Shire (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00557960, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A3.
63. ClinicalTrialsGOV 2010. *An Effectiveness and Safety Study of CONCERTA® (Methylphenidate Hydrochloride) in the Treatment of Adolescents With Attention Deficit Hyperactivity Disorder*. McNeil Consumer & Specialty Pharmaceuticals, a Division of

McNeil-PPC, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00249353, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.

64. ClinicalTrialsGOV 2010. *An Italian Study of the Efficacy of Atomoxetine in the Treatment of Children and Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) and Comorbid Oppositional Defiant Disorder (ODD)*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00192023, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
65. ClinicalTrialsGOV 2010. *Atomoxetine Asian Study in Adult Subjects With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00636818, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A3.
66. ClinicalTrialsGOV 2010. *Atomoxetine to Treat Adolescents With Coexisting Alcohol and Other Substance Use Disorder and ADHD*. University of Pittsburgh (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00029614, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
67. ClinicalTrialsGOV 2010. *Atomoxetine to Treat Korean Children and Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00568685, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
68. ClinicalTrialsGOV 2010. *Atomoxetine Versus Placebo for Symptoms of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) in Children and Adolescents With Autism Spectrum Disorder*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00380692, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
69. ClinicalTrialsGOV 2010. *Comparison of Atomoxetine and Placebo in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) and/or Reading Disorder (RD)*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00191906, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
70. ClinicalTrialsGOV 2010. *Comparison of Atomoxetine Versus Placebo in Children and Adolescents With ADHD and Comorbid ODD in Germany*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00406354, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
71. ClinicalTrialsGOV 2010. *Comparison of Atomoxetine Versus Placebo in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00546910, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
72. ClinicalTrialsGOV 2010. *Concerta Treatment in Adults With ADHD NOS*. Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00181740, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A3.
73. ClinicalTrialsGOV 2010. *Concerta Treatment in Adults With ADHD NOS*. Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00181740, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A3.

74. ClinicalTrialsGOV 2010. *Efficacy and Effectiveness of Methylphenidate in Swedish Male Prison Inmates With Attention-deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Psychiatry Karolinska (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00482313, abgerufen am: 43509.
    Ausschlussgrund: A1.
75. ClinicalTrialsGOV 2010. *Efficacy and Safety of Atomoxetine in Children With Recent Diagnosis of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00191945, abgerufen am: 43509.
    Ausschlussgrund: A1.
76. ClinicalTrialsGOV 2010. *Efficacy of Atomoxetine on Psychosocial Function of Children and Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00320528, abgerufen am: 43509.
    Ausschlussgrund: A1.
77. ClinicalTrialsGOV 2010. *Event-related Potentials in Management of Children With Attention-deficit/Hyperactivity Disorder*. Far Eastern Memorial Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01130467, abgerufen am: 43509.
    Ausschlussgrund: A1.
78. ClinicalTrialsGOV 2010. *Event-related Potentials in Management of Children With Attention-deficit/Hyperactivity Disorder*. Far Eastern Memorial Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01130467, abgerufen am: 43509.
    Ausschlussgrund: A1.
79. ClinicalTrialsGOV 2010. *Long-Term Study of Atomoxetine in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (AD/HD)*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00191386, abgerufen am: 43509.
    Ausschlussgrund: A1.
80. ClinicalTrialsGOV 2010. *Methylphenidate Treatment of Cancer-Related Fatigue*. Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00758407, abgerufen am: 43509.
    Ausschlussgrund: A1.
81. ClinicalTrialsGOV 2010. *Pilot Evaluation of Atomoxetine on Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) Symptoms in Adolescents With Cannabis abusE*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00687609, abgerufen am: 43509.
    Ausschlussgrund: A1.
82. ClinicalTrialsGOV 2010. *Quality Assurance of Administering Methylphenidate in Adults With Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) - QUMEA*. Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00730249, abgerufen am: 43509.
    Ausschlussgrund: A2.
83. ClinicalTrialsGOV 2010. *Salivary Bacteria and Oral Health Status in Children With ADHD*. Hadassah Medical Organization (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00966394, abgerufen am: 43509.
    Ausschlussgrund: A1.
84. ClinicalTrialsGOV 2010. *Strattera Treatment in Children With ADHD Who Have Poor Response to Stimulant Therapy*. Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00181948, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.

85. ClinicalTrialsGOV 2010. *The Effect of a Once Daily Dose of Atomoxetine (ATX) on ADHD-Related Insomnia in Children and Adolescents*. Rhode Island Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00566371, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
86. ClinicalTrialsGOV 2010. *The Effectiveness of Atomoxetine on Brain Imaging, Neuropsychological, and Social Functions in Adults With Attention Deficit/Hyperactivity Disorder*. National Taiwan University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00917371, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A3.
87. ClinicalTrialsGOV 2010. *The Effectiveness of Atomoxetine on Brain Imaging, Neuropsychological, and Social Functions in Adults With Attention Deficit/Hyperactivity Disorder*. National Taiwan University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00917371, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A3.
88. ClinicalTrialsGOV 2010. *Transdermal Methylphenidate for Cancer-Related Fatigue*. Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01124500, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
89. ClinicalTrialsGOV 2011. *A Bioequivalence (BE) Study in Healthy Subjects*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01177943, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
90. ClinicalTrialsGOV 2011. *A Dose Response Effect of Atomoxetine to the Acute Effects of Alcohol*. University of Colorado, Boulder (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01408589, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
91. ClinicalTrialsGOV 2011. *A Double-blind Randomized, Placebo-controlled, Crossover Study of Single Doses of OROS Methylphenidate Hydrochloride (CONCERTA) and Long-acting Methylphenidate Hydrochloride (RITALIN LA) in Healthy Adults*. Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00302354, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
92. ClinicalTrialsGOV 2011. *A Long-Term Safety Study to Evaluate Methylphenidate HCL Tablets at Multiple Dose Levels in Adults With Attention Deficit Hyperactivity Disorder*. McNeil Consumer & Specialty Pharmaceuticals, a Division of McNeil-PPC, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00326300, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A3.
93. ClinicalTrialsGOV 2011. *A PET Study Examining Pharmacokinetics and Dopamine Transporter Receptor Occupancy Of Two Long-Acting Formulations of Methylphenidate in Adults*. Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00301639, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
94. ClinicalTrialsGOV 2011. *A Randomized, Double-Blind Comparison of Placebo and Atomoxetine Hydrochloride Given Once a Day in Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00190775, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A4.

95. ClinicalTrialsGOV 2011. *A Safety and Effectiveness Study of Methylphenidate HCl Extended-release Tablets in Adults With Attention Deficit Hyperactivity Disorder*. McNeil Consumer & Specialty Pharmaceuticals, a Division of McNeil-PPC, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00326391, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A2.
96. ClinicalTrialsGOV 2011. *A Study of the Effectiveness and Safety of Prolonged-release Methylphenidate Hydrochloride in Adult Patients With Attention Deficit/Hyperactivity Disorder*. Janssen Pharmaceutica N.V., Belgium (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00246220, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A2.
97. ClinicalTrialsGOV 2011. *An Open Label Phase I/II Study of Dopamine Transporter Receptor Occupancy With OROS and Immediate Release Methylphenidate as Measured With C-11 Altropane in Human Subjects*. Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00302367, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
98. ClinicalTrialsGOV 2011. *An Open Label Phase I/II Study of the Safety and Dopamine Transporter Binding Properties of C-11 Altropane in Normal Human Subjects and in Subjects With ADHD*. Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00302380, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A2.
99. ClinicalTrialsGOV 2011. *Associated Genes With Atomoxetine Response in Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Peking University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01339286, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A3.
100. ClinicalTrialsGOV 2011. *Atomoxetine Effects in Humans*. Yale University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00607568, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
101. ClinicalTrialsGOV 2011. *Atomoxetine in the Treatment of Binge Eating Disorder*. Lindner Center of HOPE (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00327834, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
102. ClinicalTrialsGOV 2011. *Atomoxetine Phase 2 Study in Japanese Adult Patients With Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00530335, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A3.
103. ClinicalTrialsGOV 2011. *Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) Brain Activity Changes to Psychostimulants*. Hartford Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01310439, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A5.
104. ClinicalTrialsGOV 2011. *Brain Dopamine Function in Adults With ADHD*. University of California, Irvine (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00580814, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A3.
105. ClinicalTrialsGOV 2011. *Community-based Study Comparing Extended-release Methylphenidate and Atomoxetine in Children With Attention-deficit Hyperactivity Disorder*. McNeil Consumer & Specialty Pharmaceuticals, a Division of McNeil-PPC,

Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00866996, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
106. ClinicalTrialsGOV 2011. *Comparing Treatment With Melatonin to Treatment With Stimulants (Methylphenidate) in Children With Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Sleep Difficulties*. Assaf-Harofeh Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01393574, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
107. ClinicalTrialsGOV 2011. *Comparison of Slow and Fast Transition From Stimulants to Atomoxetine in Children and Adolescents With Attention Deficit/Hyperactivity Disorder(ADHD)*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00760747, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
108. ClinicalTrialsGOV 2011. *Concerta and Strattera on the Executive Function in Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) Children*. Peking University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01065259, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A4.
109. ClinicalTrialsGOV 2011. *CONCERTA® (Methylphenidate Hydrochloride) as add-on Therapy in the Treatment of Adult Major Depressive Disorder*. Janssen-Ortho Inc., Canada (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00246233, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
110. ClinicalTrialsGOV 2011. *Driving in Adults With Attention-deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) Before and During Treatment With Atomoxetine*. Central Institute of Mental Health, Mannheim (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00938743, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A3.
111. ClinicalTrialsGOV 2011. *Expectation of Driving Performance in Young Adults With ADHD Assessed by Driving Simulator and Seat Pressure Mapping*. Meir Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01179386, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
112. ClinicalTrialsGOV 2011. *Long-Term, Open Label Atomoxetine Study*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00190684, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
113. ClinicalTrialsGOV 2011. *Methylphenidate and a Nursing Telephone Intervention for Fatigue*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00424099, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
114. ClinicalTrialsGOV 2011. *Methylphenidate in Myotonic Dystrophy Type 1*. Laval University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01421992, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
115. ClinicalTrialsGOV 2011. *Naturalistic Substitution of Concerta in Adult Subject With ADHD Receiving Immediate Release Methylphenidate*. Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00302406, abgerufen am:

43509.
Ausschlussgrund: A3.
116. ClinicalTrialsGOV 2011. *Nicotine and Behavior in Adult ADHD*. University of California, Irvine (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00573248, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A2.
117. ClinicalTrialsGOV 2011. *Pharmacogenetic Study of Methylphenidate in Attention Deficit/Hyperactivity Disorder(ADHD)*. Hallym University Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00757029, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
118. ClinicalTrialsGOV 2011. *Sleep and Nocturnal Melatonin in Adults With Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Assaf-Harofeh Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01329510, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A3.
119. ClinicalTrialsGOV 2011. *SPD544 High Strength Bioequivalence Study*. Shire (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01183234, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
120. ClinicalTrialsGOV 2011. *Study of Methylphenidate as Add on Therapy in Depressed Cancer Patients*. University of Malaya (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01497548, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
121. ClinicalTrialsGOV 2011. *Testing Methylphenidate for Smoking Abstinence*. Mayo Clinic (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00549640, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
122. ClinicalTrialsGOV 2011. *The Reinforcing Mechanisms of Smoking in Adult ADHD*. University of California, Irvine (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00573859, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
123. ClinicalTrialsGOV 2011. *The Reinforcing Mechanisms of Smoking in Adult ADHD*. University of California, Irvine (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00573859, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
124. ClinicalTrialsGOV 2011. *Treatment of ADHD With Atomoxetine in Children & Adolescents With ADHD & Comorbid Dyslexia*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00607919, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
125. ClinicalTrialsGOV 2011. *Treatment-Resistant Depression, Hippocampus Atrophy and Serotonin Genetic Polymorphism*. University of Ottawa (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00704860, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
126. ClinicalTrialsGOV 2011. *Use of Focalin for Fatigue in Sarcoidosis*. University of Cincinnati (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00181987, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
127. ClinicalTrialsGOV 2011. *Virtual Reality a Novel Screening and Treatment Aid in Attention Deficit Disorder*. Shaare Zedek Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00364702, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
128. ClinicalTrialsGOV 2012. *A Double Blind Crossover Study on the Effect of MPH on Decision-making Ability of Adults With BPD Compared to Adults With ADHD and Healthy Adults*. Shalvata Mental Health Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01426984, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
129. ClinicalTrialsGOV 2012. *A Gene by Medication Interaction to the Acute Effects of Alcohol*. University of Virginia (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01343628, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
130. ClinicalTrialsGOV 2012. *A Long Term Follow-Up Study for Asian Adult Patients With Attention Deficit Hyperactivity Disorder*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00969618, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A3.
131. ClinicalTrialsGOV 2012. *A Study Comparing Long-acting Methylphenidate (ConcertaTM) vs. Placebo in the Treatment of Memory Loss Due to HIV*. University of California, Los Angeles (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01599975, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
132. ClinicalTrialsGOV 2012. *A Study in Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01127646, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A4.
133. ClinicalTrialsGOV 2012. *A Study to Explore Plasma Levels of CONCERTA, Ritalin-SR and Novo-Methylphenidate ER-C in Healthy Volunteers*. Janssen-Ortho Inc., Canada (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01118702, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
134. ClinicalTrialsGOV 2012. *Adherence and Long-term Effect of OROS Methylphenidate (CONCERTA): A Follow-up Study*. National Taiwan University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00598182, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A5.
135. ClinicalTrialsGOV 2012. *Adult Outcome of Children With Attention-deficit/Hyperactivity Disorder*. National Taiwan University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01247610, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A5.
136. ClinicalTrialsGOV 2012. *Adverse Effect of Prolonged Methylphenidate Treatment on Cardiac Functions*. Ornit Cohen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00372359, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
137. ClinicalTrialsGOV 2012. *Agonist Replacement Therapy for Cocaine Dependence*. University of Kentucky (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00697138, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
138. ClinicalTrialsGOV 2012. *Atomoxetine and Huntington's Disease*. University of Iowa (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00368849, abgerufen am:

43509.
Ausschlussgrund: A1.
139. ClinicalTrialsGOV 2012. *Atomoxetine for Children With Acquired Attentional Disorders Following Completion of Chemotherapy for ALL*. Monarch Medical Research (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00299234, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
140. ClinicalTrialsGOV 2012. *Atomoxetine Pilot Study in Preschool Children With ADHD*. University of Arizona (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00517647, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
141. ClinicalTrialsGOV 2012. *Atomoxetine to Treat Asian Adult Patients With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00962104, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A2.
142. ClinicalTrialsGOV 2012. *Autonomic Correlates of Impulsivity for Preschool Children With Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)*. University of Arizona (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00856063, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
143. ClinicalTrialsGOV 2012. *Cognitive Decline in Non-demented PD*. Oregon Health and Science University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01340885, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
144. ClinicalTrialsGOV 2012. *CONCERTA (OROS Methylphenidate Hydrochloride) for the Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Adults*. Janssen-Ortho Inc., Canada (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00246207, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A3.
145. ClinicalTrialsGOV 2012. *Dopaminergic Modulation of Cognition and Psychomotor Function*. Maastricht University Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01218425, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
146. ClinicalTrialsGOV 2012. *Effectiveness of ATMX in Treating Adolescents With ADHD and SUD*. Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00218322, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
147. ClinicalTrialsGOV 2012. *Effects of Atomoxetine Treatment in Humans*. Yale University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00611936, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
148. ClinicalTrialsGOV 2012. *Effects of Methylphenidate Versus Sustained Release Methylphenidate on Cognitive Functioning*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00418691, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
149. ClinicalTrialsGOV 2012. *Family Risk Analysis of Substance Use in Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) Youth Treated With Concerta*. Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00181792,

abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A2.
150. ClinicalTrialsGOV 2012. *Inhibition Control of Children and Adolescents With ADHD*. National Taiwan University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01677819, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
151. ClinicalTrialsGOV 2012. *Methylphenidate in Treating Patients With Melanoma*. Eastern Cooperative Oncology Group (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00003266, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
152. ClinicalTrialsGOV 2012. *Neuroimaging of the Effects of Concerta in the Treatment of ADHD*. The University of Texas Health Science Center at San Antonio (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00778310, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
153. ClinicalTrialsGOV 2012. *Pediatric Research on Improving Speed, Memory and Attention*. Academisch Medisch Centrum - Universiteit van Amsterdam (AMC-UvA) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00961922, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
154. ClinicalTrialsGOV 2012. *Pharmacogenetic Studies on Attention Deficit Hyperactivity Disorder*. National Taiwan University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00916786, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
155. ClinicalTrialsGOV 2012. *Pharmacogenetic Studies on Attention Deficit Hyperactivity Disorder*. National Taiwan University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00916786, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
156. ClinicalTrialsGOV 2012. *Proton Magnetic Spectroscopy in Children and Adolescents With ADHD Before and After Treatment With OROS Methylphenidate*. Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00593112, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
157. ClinicalTrialsGOV 2012. *Smoking Cessation for Adults With Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)*. University of Cincinnati (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00253747, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
158. ClinicalTrialsGOV 2012. *SNAP 25 Gene Study*. University of British Columbia (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00885560, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A5.
159. ClinicalTrialsGOV 2012. *Study of Atomoxetine and OROS Methylphenidate to Treat Children and Adolescents Ages 6-17 With ADHD*. Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00585910, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
160. ClinicalTrialsGOV 2012. *Study of Methylphenidate to Treat Gait Disorders And Attention Deficit In Parkinson's Disease (PARKGAIT-II)*. University Hospital, Lille (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00914095, abgerufen am:

43509.
Ausschlussgrund: A1.
161. ClinicalTrialsGOV 2012. *The Effect of Methylphenidate on Non-motor Symptoms and Postural Control in Parkinson's Disease*. Laval University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01244269, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
162. ClinicalTrialsGOV 2012. *The Effect of Methylphenidate Treatment in Familial Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Sheba Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01554046, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A3.
163. ClinicalTrialsGOV 2012. *Treating Cognition in Schizophrenia With Atomoxetine and Cognitive Remediation*. University of Texas Southwestern Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00628394, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
164. ClinicalTrialsGOV 2012. *Treatment of College Students With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) Using OROS Methylphenidate*. University of Pittsburgh (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00931398, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A2.
165. ClinicalTrialsGOV 2013. *A Double-Blind Comparison of Concerta and Placebo in Adults With Attention Deficit Hyperactivity Disorder*. Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00181571, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A2.
166. ClinicalTrialsGOV 2013. *A Pilot Trial of Modafinil for Treatment of Methamphetamine Dependence*. California Pacific Medical Center Research Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00538655, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A2.
167. ClinicalTrialsGOV 2013. *A Safety and Efficacy Study of ABT-089 in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)*. AbbVie (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00528697, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
168. ClinicalTrialsGOV 2013. *A Study to Evaluate 3 Different Doses of JNJ-31001074 in the Treatment of Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00880217, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A3.
169. ClinicalTrialsGOV 2013. *A Study to Evaluate 3 Different Doses of JNJ-31001074 in the Treatment of Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00880217, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A3.
170. ClinicalTrialsGOV 2013. *Adult Study / OROS Methylphenidate Hydrochloride (HCL) (OROS MPH) in Adults With Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Ortho-McNeil Janssen Scientific Affairs, LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00937040, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A2.

171. ClinicalTrialsGOV 2013. *An Efficacy and Safety Study for JNS001 in Adults With Attention-Deficit Hyperactivity Disorder*. Janssen Pharmaceutical K.K. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01323192, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A2.
172. ClinicalTrialsGOV 2013. *An Efficacy Study of Osmotic Release Oral System (OROS) Methylphenidate in Participants With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Janssen Korea, Ltd., Korea (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01060150, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
173. ClinicalTrialsGOV 2013. *Atomoxetine for Treatment of Weight Gain in Olanzapine or Clozapine Patients*. University of Maryland (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00176436, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
174. ClinicalTrialsGOV 2013. *Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in Adolescents With Substance Use Disorders (SUD)*. University of Cincinnati (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00264797, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
175. ClinicalTrialsGOV 2013. *Changes in Striatal [11C]ORM-13070 Binding Elicited by Changing Levels of Endogenous Noradrenaline*. University of Turku (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01794975, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
176. ClinicalTrialsGOV 2013. *Cognitive Hyper-performance - Effects of Stimulating Substances in Chess-players*. K. Lieb (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01834547, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
177. ClinicalTrialsGOV 2013. *Cognitive REmediation After Trauma Exposure Trial = CREATE Trial*. INTRuST, Post-Traumatic Stress Disorder - Traumatic Brain Injury Clinical Consortium (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01416948, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
178. ClinicalTrialsGOV 2013. *Competition With Striatal [11C]ORM-13070 Binding by Atipamezole and Endogenous Noradrenaline*. University of Turku (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01435213, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
179. ClinicalTrialsGOV 2013. *Concerta in the Treatment of ADHD in Youth and Adults With Bipolar Disorder*. Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00181987, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A3.
180. ClinicalTrialsGOV 2013. *Effectiveness of Lobeline in Treating Symptoms of ADHD in Adult Patients*. Yaupon Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00664703, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A3.
181. ClinicalTrialsGOV 2013. *Efficacy and Safety of Methylphenidate HCl ER Capsules in Children and Adolescents With ADHD*. Rhodes Pharmaceuticals, L.P. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01239030, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
182. ClinicalTrialsGOV 2013. *Efficacy and Safety Study of Clozapine Augmented by Atomoxetine Versus Clozapine Augmented by Placebo in Patients With Chronic Resistant*

Schizophrenia. Indiana University School of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00216281, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.

183. ClinicalTrialsGOV 2013. *Efficacy of Atomoxetine for ADHD in Adolescents and Young Adults With SUD*. Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01207622, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A4.

184. ClinicalTrialsGOV 2013. *Efficacy of Atomoxetine in the Neuropsychological Tests Among Children With ADHD*. National Taiwan University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00529893, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.

185. ClinicalTrialsGOV 2013. *Identifying Characteristic Signature of Attention Deficit / Hyperactivity Disorder (ADHD) and Ritalin Treatment*. Hadassah Medical Organization (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01962181, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.

186. ClinicalTrialsGOV 2013. *Methylphenidate for Treating Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Children With Both ADHD and Epilepsy*. Boston Children's Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00323947, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.

187. ClinicalTrialsGOV 2013. *Modafinil for the Treatment of Fatigue in Lung Cancer V9.0*. University of Oxford (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00829322, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.

188. ClinicalTrialsGOV 2013. *PET Study Examining the Dopaminergic Activity of Armodafinil in Adults*. Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00592943, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.

189. ClinicalTrialsGOV 2013. *Strattera Treatment in Adults With Attention Deficit Hyperactivity Disorder Not Otherwise Specified (ADHD NOS)*. Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00181766, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A2.

190. ClinicalTrialsGOV 2013. *Study Examining Repeat Dosing of OROS® Methylphenidate (CONCERTA®) and Immediate Release Methylphenidate in Healthy Adults*. Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00302393, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.

191. ClinicalTrialsGOV 2013. *Study of Dopamine Transporter Receptor Occupancy With Long-acting Dex-methylphenidate*. Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00593138, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.

192. ClinicalTrialsGOV 2013. *Study to Evaluate the Efficacy and Quality of Life of Long-Acting Methylphenidate in Adults With Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Janssen-Cilag Farmaceutica Ltda. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00783835, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A3.

193. ClinicalTrialsGOV 2013. *The Effect of Methylphenidate on Cognitive Abilities of Adults With Bipolar Disorder*. Shalvata Mental Health Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02020200, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
194. ClinicalTrialsGOV 2013. *The Effects of Atomoxetine on Cognition and Brain Function Based on Catechol-O-methyltransferase(COMT) Genotype*. National Institute of Mental Health (NIMH) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00548327, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
195. ClinicalTrialsGOV 2014. *A Drug Interaction Study of SPD503 and Concerta Administered Alone and In Combination in Normal Healthy Volunteers*. Shire (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00901576, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
196. ClinicalTrialsGOV 2014. *A Long Term Study of a Medication for Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00700427, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A4.
197. ClinicalTrialsGOV 2014. *A Long-Term Study on Safety of JNS001 in Adults With Attention-Deficit Hyperactivity Disorder*. Janssen Pharmaceutical K.K. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01357993, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A3.
198. ClinicalTrialsGOV 2014. *A PET Exploration of the Mechanism of Action of Dopamine Beta-hydroxylase Inhibition in Cocaine Addicts*. Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02134002, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
199. ClinicalTrialsGOV 2014. *A Pharmacokinetics and Safety of Methylphenidate HCl in Healthy Japanese Adult Male Volunteers*. Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01202734, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
200. ClinicalTrialsGOV 2014. *A Study on the Effect of Methylphenidate on Creativity of Healthy Adults*. Shalvata Mental Health Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01683032, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
201. ClinicalTrialsGOV 2014. *A Study to Evaluate Effectiveness and Safety of Prolonged Release OROS Methylphenidate in Adults With Attention Deficit Hyperactivity Disorder*. Janssen-Cilag International NV (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00714688, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A2.
202. ClinicalTrialsGOV 2014. *Atomoxetine Treatment for ADHD and Marijuana Dependence*. Medical University of South Carolina (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00360269, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
203. ClinicalTrialsGOV 2014. *CBT Group for Adolescents With ADHD: a Randomized Controlled Trial*. Hospital Universitari Vall d'Hebron Research Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02172183, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.

204. ClinicalTrialsGOV 2014. *CBT Group for Adolescents With ADHD: a Randomized Controlled Trial*. Hospital Universitari Vall d'Hebron Research Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02172183, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
205. ClinicalTrialsGOV 2014. *Comparison of Lisdexamfetamine Dimesylate With Atomoxetine HCl in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) Subjects With an Inadequate Response to Methylphenidate*. Shire (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01106430, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A4.
206. ClinicalTrialsGOV 2014. *Consumer Understanding and Use of Medication Guides*. Northwestern University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01731405, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A5.
207. ClinicalTrialsGOV 2014. *Cost-effectiveness of the Treatment of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder With Methylphenidate Immediate-release in Brazil*. Hospital de Clinicas de Porto Alegre (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01705613, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
208. ClinicalTrialsGOV 2014. *Effect of Methylphenidate on Connectivity*. Iris Sommer (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01764672, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
209. ClinicalTrialsGOV 2014. *Effects of Methylphenidate (Ritalin®) on the Neural Basis of Anxiety*. University of California, San Diego (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02021214, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
210. ClinicalTrialsGOV 2014. *Effects of Modafinil, Caffeine and Methylphenidate in Healthy Volunteers*. Charite University, Berlin, Germany (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02071615, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
211. ClinicalTrialsGOV 2014. *Efficacy Study of Methylphenidate Hydrochloride to Reduce Fatigue in Prostate Cancer Patients Receiving Hormone Therapy*. University Health Network, Toronto (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00593853, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
212. ClinicalTrialsGOV 2014. *Efficacy Study of Strattera for Treating Attention Disorders in Traumatic Brain Injury (TBI)*. Craig Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00702364, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
213. ClinicalTrialsGOV 2014. *Enhancing Attention in Adults With Compulsive Hoarding*. New York State Psychiatric Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01100268, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
214. ClinicalTrialsGOV 2014. *Gene-environment Interactions and Brain Functional Connectivity in Attention Deficit Hyperactivity Disorder*. Seoul National University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01912352, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.

215. ClinicalTrialsGOV 2014. *Genetic Modulation of Working Memory in Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Wuerzburg University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01351272, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A4.
216. ClinicalTrialsGOV 2014. *Impact of CES1 Genotype on Metabolism of Methylphenidate*. Bispebjerg Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02147535, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
217. ClinicalTrialsGOV 2014. *Memantine for Executive Dysfunction in Adults With ADHD: A Pilot Study*. Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01533493, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A2.
218. ClinicalTrialsGOV 2014. *Metabolism of Methylphenidate and Enalapril Based on CES1 Genotype*. Bispebjerg Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02135263, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
219. ClinicalTrialsGOV 2014. *Methylphenidate HCl or Modafinil in Treating Young Patients With Excessive Daytime Sleepiness After Cancer Therapy*. University of South Florida (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01348607, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
220. ClinicalTrialsGOV 2014. *Methylphenidate on Intracortical Inhibition in Methamphetamine Abusers Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Tehran University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01651169, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A3.
221. ClinicalTrialsGOV 2014. *Methylphenidate to Treat Methamphetamine Dependence*. University of California, Los Angeles (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01044238, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
222. ClinicalTrialsGOV 2014. *Methylphenidate vs. Risperidone for the Treatment of Children and Adolescents With ADHD and Disruptive Disorders*. Sheba Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02063945, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
223. ClinicalTrialsGOV 2014. *Open Label, Multicentre Extension Study of Protocol 42603ATT3002 to Evaluate Safety of Prolonged Release OROS Methlyphenidate in Adults With Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Janssen-Cilag International NV (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00307684, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A2.
224. ClinicalTrialsGOV 2014. *Open-label Extension Evaluating Methylphenidate Hydrochloride Extended Release in Adults With Attention Deficit/Hyperactivity Disorder*. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01338818, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A3.
225. ClinicalTrialsGOV 2014. *Open-label, Normal Healthy Volunteer Clinical Trial of a Novel Ondansetron Formulation*. Tong Lee (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01290276, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
226. ClinicalTrialsGOV 2014. *OROS Methylphenidate (Concerta) in the Treatment of Adult ADHD*. University of Utah (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02215538, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A2.
227. ClinicalTrialsGOV 2014. *PHASE IIA: Trial of a Novel Ondansetron Formulation (OND-PR002) and Immediate-Release Methylphenidate (Ritalin®)(OND003IND)*. Tong Lee (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01377662, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
228. ClinicalTrialsGOV 2014. *Psychostimulants Effects on Brain Functional Connectivity in Youth With Attention Deficit Hyperactivity Disorder*. Sheba Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02318017, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
229. ClinicalTrialsGOV 2014. *Ritalin, Memory and Attention in MCI: a Behaviour-EEG Study*. Maastricht University Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02326038, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
230. ClinicalTrialsGOV 2014. *Role of Apathy in the Effectiveness of Weight Loss Interventions*. VA Nebraska Western Iowa Health Care System (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00548652, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
231. ClinicalTrialsGOV 2014. *Testing the Effects of Methylphenidate on Multiple Sclerosis*. Kessler Foundation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02286557, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
232. ClinicalTrialsGOV 2014. *The Impact of Osmotic Release Oral Delivery System Methylphenidate (OROS MPH) Upon Family of Children and Adolescents With Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Johnson & Johnson Taiwan Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00758160, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
233. ClinicalTrialsGOV 2014. *The Role of Apathy in Glycemic Control*. US Department of Veterans Affairs (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00844090, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
234. ClinicalTrialsGOV 2014. *The Synergy Trial: Methylphenidate Plus a CFS-Specific Nutrient Formula as a Treatment for Chronic Fatigue Syndrome*. K-PAX Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01966276, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
235. ClinicalTrialsGOV 2014. *Treatment Drop-out and Missed Appointments Among Adults With ADHD*. University of Aarhus (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02226445, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A5.
236. ClinicalTrialsGOV 2014. *Treatment Drop-out and Missed Appointments Among Adults With ADHD*. University of Aarhus (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02226445, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A5.
237. ClinicalTrialsGOV 2014. *Unraveling the Nature of Impaired Pain Inhibition in Patients With Chronic Whiplash-associated Disorders*. Vrije Universiteit Brussel (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01601912, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
238. ClinicalTrialsGOV 2015. *A Comparison of Accelerometers for Measuring Daily Activity in Sarcoid*. University of East Anglia (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02626897, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
239. ClinicalTrialsGOV 2015. *A Study to Examine the Progression of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) Drug Treatment and to Analyze Associated Factors*. Janssen Korea, Ltd., Korea (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01624649, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
240. ClinicalTrialsGOV 2015. *A Study to Test the Safety and Efficacy of MK0249 in Patients With ADHD (0249-018)(COMPLETED)*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00475735, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A10.
241. ClinicalTrialsGOV 2015. *Analog Classroom Study Comparison of ADDERALL XR With STRATTERA in Children Aged 6-12 With ADHD*. Shire (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00506727, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
242. ClinicalTrialsGOV 2015. *Atomoxetine as an Adjunct to Novel Antipsychotic Medication in the Treatment of Cognitive Deficits of Schizophrenia*. University of Maryland (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00161031, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
243. ClinicalTrialsGOV 2015. *Atomoxetine for Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Adolescents With Substance Use Disorder*. Denver Health and Hospital Authority (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00399763, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
244. ClinicalTrialsGOV 2015. *Atomoxetine for Treating Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Young Children*. University of Nebraska (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00254462, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
245. ClinicalTrialsGOV 2015. *Attention-deficit/Hyperactivity Disorder Translational Center for Identifying Biomarkers*. Seoul National University Childrens Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02623114, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A3.
246. ClinicalTrialsGOV 2015. *Comparison of Modafinil and Methylphenidate in Treatment of Excessive Daytime Sleepiness in Patients With Parkinson's Disease*. US Department of Veterans Affairs (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00393562, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
247. ClinicalTrialsGOV 2015. *Cortical Excitability: Phenotype and Biomarker in Attention-deficit, Hyperactivity Disorder (ADHD) Therapy*. University of Cincinnati (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01330693, abgerufen am:

43509.
Ausschlussgrund: A1.
248. ClinicalTrialsGOV 2015. *EAA/Therapy for Treating Children With ADHD*. Samsung Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02482649, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
249. ClinicalTrialsGOV 2015. *Effects of Atx and Oros-mph on Executive Functions*. TC Erciyes University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02352051, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
250. ClinicalTrialsGOV 2015. *Efficacy and Safety of Extended-release Guanfacine Hydrochloride in Children and Adolescents Aged 6-17 Years With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Shire (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01244490, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
251. ClinicalTrialsGOV 2015. *E-MOSAIC Electronic Tool to Monitor Symptoms*. Swiss Group for Clinical Cancer Research (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00477919, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
252. ClinicalTrialsGOV 2015. *Influence of Stimulant Medication on Brain Processes for Decision Making in Attention Deficit Hyperactivity Disorder*. Mats Fredriksen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01831622, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A2.
253. ClinicalTrialsGOV 2015. *Long-Term Safety of PRC-063 in Adolescents and Adults With ADHD*. Rhodes Pharmaceuticals, L.P. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02168127, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
254. ClinicalTrialsGOV 2015. *Methylphenidate as Treatment Option of Fatigue in Multiple Sclerosis*. Medical University of Vienna (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01879202, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
255. ClinicalTrialsGOV 2015. *Methylphenidate for Apathy in Alzheimer's Dementia: A Controlled Study*. VA Office of Research and Development (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00495820, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
256. ClinicalTrialsGOV 2015. *Methylphenidate for Depressed Cancer Patients Receiving Palliative Care*. US Department of Veterans Affairs (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00129467, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
257. ClinicalTrialsGOV 2015. *Methylphenidate for the Treatment of Gait Impairment in Parkinson's Disease*. University of Cincinnati (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00526630, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
258. ClinicalTrialsGOV 2015. *Methylphenidate Hydrochloride Controlled-Release Tablets Augmentation Strategy for Patients With Obsessive Compulsive Disorder*. Guangdong General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02194075, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.

259. ClinicalTrialsGOV 2015. *Methylphenidate Plus GWI-Nutrient Formula as a Treatment for Patients With Gulf War Illness*. K-PAX Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02357030, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
260. ClinicalTrialsGOV 2015. *Methylphenidate Transdermal System (MTS) in the Treatment of Adult ADHD*. University of Utah (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00506285, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
261. ClinicalTrialsGOV 2015. *Stimulant Effects on Brain Activity*. The Hospital for Sick Children (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02453698, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
262. ClinicalTrialsGOV 2015. *Study of the Effect of Calorie Supplementation on Growth in Young Children on ADHD Medication*. University of Nebraska (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00561340, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
263. ClinicalTrialsGOV 2015. *The Effect of Methylphenidate Versus Placebo on State Anxiety in Children With Attention Deficit Hyperactivity Disorder*. Shalvata Mental Health Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01798459, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
264. ClinicalTrialsGOV 2016. *A Drug Treatment for Cocaine Users Who Are Also on Methadone Maintenance Treatment*. Yale University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01802515, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
265. ClinicalTrialsGOV 2016. *A Proof of Principal Study of Atomoxetine for the Prevention of Vasovagal Syncope*. University of Calgary (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02874937, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
266. ClinicalTrialsGOV 2016. *A Study of IBRF Disorders of Consciousness Advanced Care/MultiModal Care Protocol in Severe Disorders of Consciousness*. International Brain Research Foundation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02696512, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
267. ClinicalTrialsGOV 2016. *A Study of Repeat Dosing of OROS® Methylphenidate Hydrochloride (CONCERTA®) and Immediate Release Methylphenidate Hydrochloride in Healthy Adults*. Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00302458, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
268. ClinicalTrialsGOV 2016. *A Study of the Ability of Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) to Detect and Characterize the Effects of Two Marketed Centrally Active Drugs, Placebo, and RO4917523 in Healthy Volunteers*. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01045083, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
269. ClinicalTrialsGOV 2016. *Atomoxetine, Placebo and Parent Management Training in Autism*. University of Rochester (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00844753, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.

270. ClinicalTrialsGOV 2016. *Atomoxetine/Attention Deficit/ Hyperactive Disorder (ADHD)/Substance Use Disorder (SUD)in a Residential Treatment Facility*. New York University School of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00953862, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A3.
271. ClinicalTrialsGOV 2016. *Attention Deficit Hyperactivity Disorder Drugs Use Chronic Effects*. NHS Tayside (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01470261, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
272. ClinicalTrialsGOV 2016. *Changes in Dopamine Levels Before and After Weight Restoration in People With Anorexia Nervosa*. New York State Psychiatric Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00670293, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
273. ClinicalTrialsGOV 2016. *Effects of Methylphenidate, Modafinil, and MDMA on Emotion-processing in Humans: A Pharmaco-fMRI Study*. University Hospital, Basel, Switzerland (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01951508, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
274. ClinicalTrialsGOV 2016. *Efficacy and Tolerability of Atomoxetine (Strattera) in Adult Patients With Generalized Social Anxiety Disorder*. University of California, San Diego (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00260533, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
275. ClinicalTrialsGOV 2016. *Emotional Effects of Methylphenidate and MDMA in Healthy Subjects*. University Hospital, Basel, Switzerland (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01465685, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
276. ClinicalTrialsGOV 2016. *Evaluate Long-term Safety and Efficacy of ORADUR®-Methylphenidate in Children and Adolescents With ADHD*. Orient Pharma Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02704390, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
277. ClinicalTrialsGOV 2016. *Evaluate Safety and Efficacy of ORADUR®-Methylphenidate in Children and Adolescents With ADHD*. Orient Pharma Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02450890, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
278. ClinicalTrialsGOV 2016. *Imaging the Neurobiology of a Behavioral Treatment for Cocaine Dependence*. New York State Psychiatric Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00376558, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
279. ClinicalTrialsGOV 2016. *Methylphenidate (Ritalin®) Effect During Exposure to Exercise and Heat Stress in ADD/ADHD Treated Patients*. Sheba Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02704546, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A4.
280. ClinicalTrialsGOV 2016. *Methylphenidate for Cancer-Related Fatigue*. Dana-Farber Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01164956,

abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
281. ClinicalTrialsGOV 2016. *Methylphenidate for the Treatment of Acute Mania*. Michael Kluge (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01541605, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
282. ClinicalTrialsGOV 2016. *Methylphenidate in Adults With Attention Deficit/Hyperactivity Disorder*. Hospital de Clinicas de Porto Alegre (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02951754, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
283. ClinicalTrialsGOV 2016. *Methylphenidate in Treating Patients With Fatigue Caused by Cancer*. Alliance for Clinical Trials in Oncology (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00376675, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
284. ClinicalTrialsGOV 2016. *Prevention of Stimulant-Induced Euphoria With an Opioid Receptor Antagonist*. Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01673594, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A2.
285. ClinicalTrialsGOV 2016. *Progesterone and Atomoxetine for Cocaine Cessation*. University of Minnesota - Clinical and Translational Science Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01741376, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
286. ClinicalTrialsGOV 2016. *Safety Study to Assess Atomoxetine With MA Abusers and Healthy Controls*. University of California, Los Angeles (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02014064, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
287. ClinicalTrialsGOV 2016. *Sensitivity of Project: EVO Monitor Cognitive Measurements to Pharmacological Agents*. Akili Interactive Labs, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02822937, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
288. ClinicalTrialsGOV 2016. *Stimulant Autism Test*. Children's Hospital Medical Center, Cincinnati (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02874690, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
289. ClinicalTrialsGOV 2016. *Symptomatic Treatment of Vascular Cognitive Impairment*. VU University Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02098824, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
290. ClinicalTrialsGOV 2016. *The Characteristics of Prepulse Inhibition in Children and Adolescents Suffering From Attention Deficit Disorder*. HaEmek Medical Center, Israel (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02344784, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
291. ClinicalTrialsGOV 2017. *A Comparison of Methylphenidate and Cognitive Behavioural Therapy for the Treatment of Binge Eating Disorder*. Centre for Addiction and Mental Health (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01921582, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.

292. ClinicalTrialsGOV 2017. *ADHD Medication and Predictors of Treatment Outcome*. Karolinska Institutet (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02136147, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
293. ClinicalTrialsGOV 2017. *ADHD Medication and Predictors of Treatment Outcome*. Karolinska Institutet (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02136147, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
294. ClinicalTrialsGOV 2017. *Apathy Associated With Alzheimer's Disease*. Sunnybrook Health Sciences Centre (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00254033, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
295. ClinicalTrialsGOV 2017. *Assess the Effectiveness of Atomoxetine in Children With Fetal Alcohol Syndrome and ADD/ADHD*. University of Oklahoma (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00417794, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
296. ClinicalTrialsGOV 2017. *Assessment of Potential Interactions Between Intravenous Cocaine and Atomoxetine - 1*. National Institute on Drug Abuse (NIDA) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00265265, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
297. ClinicalTrialsGOV 2017. *Atomoxetine for ATS and Opioid Dependence During Buprenorphine Maintenance Treatment in Malaysia*. Yale University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01863251, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
298. ClinicalTrialsGOV 2017. *Atomoxetine for the Treatment of Cannabis Dependence*. National Institute on Drug Abuse (NIDA) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00167297, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
299. ClinicalTrialsGOV 2017. *Atomoxetine in Comorbid ADHD/PTSD*. VA Office of Research and Development (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02287038, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
300. ClinicalTrialsGOV 2017. *Atomoxetine, Diurnal Profiles of Cortisol and ?-amylase*. Praxis für kleine und grosse Leute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03075579, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A3; A5.
301. ClinicalTrialsGOV 2017. *Atomoxetine's Effects On Nicotine Response And Stress Response In Smokers*. Yale University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02046551, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
302. ClinicalTrialsGOV 2017. *Clinical Efficacy of Atomoxetine for Methamphetamine Dependence*. University of Arkansas (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01557569, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A3.
303. ClinicalTrialsGOV 2017. *Clinical Trial to Evaluate Short-term Efficacy of Palliative Methylphenidate in Asthenia in Advanced Cancer Patients*. Clinica Universidad de Navarra, Universidad de Navarra (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01773837, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
304. ClinicalTrialsGOV 2017. *Cocaine-Methylphendidate Interaction Study - 4*. National Institute on Drug Abuse (NIDA) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00015067, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
305. ClinicalTrialsGOV 2017. *Cognitive Effects of Atomoxetine in Humans: Genetic Moderators*. Yale University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01498549, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
306. ClinicalTrialsGOV 2017. *Concerta (Methylphenidate) -To-Generic Switch Study*. Janssen Research & Development, LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02730572, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A3.
307. ClinicalTrialsGOV 2017. *Diagnostic Utility of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) by Brain Activity Flow Patterns Analysis Using Evoked Response Potentials*. Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01063153, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A3.
308. ClinicalTrialsGOV 2017. *EEG Studies of IV Methylphenidate-Induced Emergence From Anesthesia*. Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02429076, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
309. ClinicalTrialsGOV 2017. *Effect of Methylphenidate on Ecologic Function in Paediatric Acquired Brain Injury Population*. Loewenstein Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02227056, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
310. ClinicalTrialsGOV 2017. *Effectiveness of Antidepressant Treatment for Depression in People With Parkinson's Disease*. University of Pennsylvania (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00304161, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
311. ClinicalTrialsGOV 2017. *Effectiveness of Atomoxetine in Treating ADHD Symptoms in Children and Adolescents With Autism*. Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00498173, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
312. ClinicalTrialsGOV 2017. *Effects of BF2.649 in the Treatment of Excessive Daytime Sleepiness in Narcolepsy*. Bioprojet (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01638403, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
313. ClinicalTrialsGOV 2017. *Evaluation of Atomoxetine for Cocaine Dependence: A Pilot Trial*. Sharon Walsh (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00617201, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
314. ClinicalTrialsGOV 2017. *Evaluation of Use of Brain Activity Monitoring Dynamics in ADHD*. Brainmarc Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02625805, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A3.

315. ClinicalTrialsGOV 2017. *Fatigue in Sarcoidosis - Treatment With Methylphenidate*. University of East Anglia (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02643732, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
316. ClinicalTrialsGOV 2017. *French Study on COgnitive Enhancement and Consumption of Psychoactive Substances Among Youth Students*. Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02954679, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
317. ClinicalTrialsGOV 2017. *IMPAACT P1080: Psychiatric and Antiretroviral Medication Concentrations in HIV-infected and Uninfected Children and Adolescents*. International Maternal Pediatric Adolescent AIDS Clinical Trials Group (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01232361, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
318. ClinicalTrialsGOV 2017. *Interventions for Children With Attention and Reading Disorders*. The University of Texas Health Science Center, Houston (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01133847, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
319. ClinicalTrialsGOV 2017. *Learning Impairments Among Survivors of Childhood Cancer*. St. Jude Children's Research Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00576472, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
320. ClinicalTrialsGOV 2017. *L-methylfolate Supplementation to OROS-Methylphenidate Pharmacotherapy in ADHD Adults*. Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01853280, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
321. ClinicalTrialsGOV 2017. *Methylphendidate Treatment of Cocaine Dependent Patients With Attention Deficit Hyperactivity Disorder - 3*. National Institute on Drug Abuse (NIDA) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00015054, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
322. ClinicalTrialsGOV 2017. *Methylphenidate in the Treatment of Cocaine Dependent Patients With Adult Attention Deficit Hyperactivity Disorder - 5*. National Institute on Drug Abuse (NIDA) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00015223, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
323. ClinicalTrialsGOV 2017. *Methylphenidate Raclopride Positron Emission Tomography (PET) Test - 11*. National Institute on Drug Abuse (NIDA) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00015301, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
324. ClinicalTrialsGOV 2017. *Methylphenidate Treatment of Attention Deficits in Epilepsy*. Kimford Jay Meador (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02178995, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
325. ClinicalTrialsGOV 2017. *Mindfulness Training for Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) and Mindful Parenting*. Karakter Kinder- en Jeugdpsychiatrie (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03220308,

abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
326. ClinicalTrialsGOV 2017. *Motivation and Methylphenidate*. Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale, France (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03190681, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
327. ClinicalTrialsGOV 2017. *Neurobiological Principles Applied to the Rehabilitation of Stroke Patients*. Emory University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00715520, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
328. ClinicalTrialsGOV 2017. *Norepinephrine Transporter Blockade as a Pathological Biomarker in Neurogenic Orthostatic Hypotension*. Vanderbilt University Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01316666, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
329. ClinicalTrialsGOV 2017. *Open-Label Study of the Long Term Tolerability and Safety of Atomoxetine in Children With FASD and ADD/ADHD*. University of Oklahoma (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00418262, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
330. ClinicalTrialsGOV 2017. *Pilot Study of Atomoxetine To Enhance COgnition In Patients With Schizophrenia*. Research Foundation for Mental Hygiene, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00488163, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
331. ClinicalTrialsGOV 2017. *Placebo Controlled Study of Atomoxetine in the Treatment of Mild to Moderate Cognitive Difficulties in Menopausal Women*. University of Pennsylvania (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00611533, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
332. ClinicalTrialsGOV 2017. *Post-stroke Neural Plasticity With Atomoxetine*. Lumy Sawaki (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02788357, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
333. ClinicalTrialsGOV 2017. *Psychology of Reward and Punishment: Functional and Molecular Brain Imaging and Monoaminergic Correlates*. National Institute on Drug Abuse (NIDA) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00865332, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
334. ClinicalTrialsGOV 2017. *Psychopharmacology for Cocaine Dependence - Buspirone*. The University of Texas Health Science Center, Houston (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01267292, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
335. ClinicalTrialsGOV 2017. *Safety Assessment of Atomoxetine With MA IV Administration*. University of California, Los Angeles (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01019707, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A4.
336. ClinicalTrialsGOV 2017. *Safety Assessment of Potential Interactions Between IV Methamphetamine and Osmotic-Release Methylphenidate (OROS-MPH)*. University of

Cincinnati (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00603434, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
337. ClinicalTrialsGOV 2017. *Should Chronic Stimulant Medications be Continued Preoperatively in Patients With Attention Deficit Hyperactivity Disorder(ADHD)*. Nationwide Children's Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01740206, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
338. ClinicalTrialsGOV 2017. *The Discriminative Effects of Tramadol in Humans*. National Institute on Drug Abuse (NIDA) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00499746, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
339. ClinicalTrialsGOV 2017. *The Effect Methylphenidate Hydrochloride on Pain and Auditory Sensitivity in Healthy Subjects*. Rambam Health Care Campus (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01914822, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
340. ClinicalTrialsGOV 2017. *The Effects of Methylphenidate on Energy Intake and Energy Expenditure*. Children's Hospital of Eastern Ontario (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02754258, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
341. ClinicalTrialsGOV 2017. *The Psychiatric and Cognitive Phenotypes in Velocardiofacial Syndrome*. The Chaim Sheba Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00768820, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
342. ClinicalTrialsGOV 2017. *The Relationship Between Traumatic Brain Injury and Dopamine (a Chemical in the Brain)*. Imperial College London (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02015949, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
343. ClinicalTrialsGOV 2017. *Therapeutic Drug Monitoring in Child and Adolescent Psychiatry*. Medical University of Vienna (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01057329, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
344. ClinicalTrialsGOV 2017. *Thymosin-?1 in Cancer-Related Fatigue*. Zhigang Zhang (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02127268, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
345. ClinicalTrialsGOV 2017. *Treatment of Executive Dysfunction in Parkinson's Disease*. Johns Hopkins University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00286949, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
346. ClinicalTrialsGOV 2017. *Treatment of Orthostatic Hypotension in Autonomic Failure*. Vanderbilt University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00223691, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
347. ClinicalTrialsGOV 2017. *Treatment of Orthostatic Hypotension in Autonomic Failure*. Vanderbilt University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00223691, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.

348. ClinicalTrialsGOV 2017. *Treatment of Patients With Alcoholism and Attention Deficit Disorder*. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00261872, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
349. ClinicalTrialsGOV 2017. *Treatment of Prisoners With Attention Deficit Hyperactive Disorder in Trondheim Prison*. Norwegian University of Science and Technology (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00356070, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
350. ClinicalTrialsGOV 2017. *YouScript IMPACT Registry*. Genelex Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02191358, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A5.
351. ClinicalTrialsGOV 2018. *A Cognitive Behavioral Stress Intervention for Women Who Smoke*. Rutgers, The State University of New Jersey (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03077945, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
352. ClinicalTrialsGOV 2018. *A Prospective Trial to Assess Cost and Clinical Outcomes of a Clinical Pharmacogenomic Program*. Indiana University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02297126, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
353. ClinicalTrialsGOV 2018. *Acoustic and Vestibular Noise as Possible Non-pharmacological Treatment of ADHD in School Children*. Lund University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03425669, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
354. ClinicalTrialsGOV 2018. *Adaptive Response to Intervention (RTI) for Students With ADHD*. Florida International University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03511976, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A3.
355. ClinicalTrialsGOV 2018. *Added Value of the Oculomotor and Cognitive Examination in the Management of Patients With ADHD*. Centre Hospitalier Rouffach (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03411434, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
356. ClinicalTrialsGOV 2018. *Apathy in Dementia Methylphenidate Trial (ADMET)*. Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01117181, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
357. ClinicalTrialsGOV 2018. *Apathy in Dementia Methylphenidate Trial 2*. Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02346201, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
358. ClinicalTrialsGOV 2018. *Atomoxetine for Freezing of Gait in Parkinson's Disease*. Medical University of South Carolina (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03651856, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
359. ClinicalTrialsGOV 2018. *Atomoxetine for Treating Cocaine Abuse in Adults With Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)*. New York State Psychiatric Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00218543, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.

360. ClinicalTrialsGOV 2018. *Atomoxetine for Treating Marijuana-Abusing Adolescents Who Have Attention Deficit Hyperactivity Disorder*. New York State Psychiatric Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00142961, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
361. ClinicalTrialsGOV 2018. *Atomoxetine PBPK-PD Clinical Study*. Children's Mercy Hospital Kansas City (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03154359, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A3.
362. ClinicalTrialsGOV 2018. *Atomoxetine Treatment for Cognitive Impairment in Parkinson's Disease (ATM-Cog)*. Medical University of South Carolina (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01738191, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
363. ClinicalTrialsGOV 2018. *Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) Prediction of Treatment Response*. Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03153488, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A3.
364. ClinicalTrialsGOV 2018. *Bariatric Surgery and Pharmacokinetics of Atomoxetine*. Norwegian University of Science and Technology (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03460210, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1; A5; A9.
365. ClinicalTrialsGOV 2018. *Bariatric Surgery and Pharmacokinetics of Methylphenidate*. Norwegian University of Science and Technology (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03440190, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
366. ClinicalTrialsGOV 2018. *Behavioral Differences in Effortful Control*. University of Michigan (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01852344, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
367. ClinicalTrialsGOV 2018. *Behavioral Effects of Drugs: Inpatient (35)*. Craig Rush (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03519022, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
368. ClinicalTrialsGOV 2018. *Behavioral Effects of Drugs: Inpatient (36) (Alcohol, Duloxetine, and Methylphenidate)*. Craig Rush (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03575403, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
369. ClinicalTrialsGOV 2018. *Brain Connectivity in Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)*. King's College London (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03709940, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A5.
370. ClinicalTrialsGOV 2018. *Brain Networks and Addiction Susceptibility*. National Institute on Drug Abuse (NIDA) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01924468, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
371. ClinicalTrialsGOV 2018. *Cognitive vs. Emotional Psychopharmacological Manipulations of Fear vs. Anxiety*. National Institute of Mental Health (NIMH) (Hrsg.).

Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02153944, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.

372. ClinicalTrialsGOV 2018. *Control of Cognition (Naltrexone, Methylphenidate, and ADHD Study (NMAS))*. University of Michigan (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01993108, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.

373. ClinicalTrialsGOV 2018. *Dextromethorphan Added on for the Patients With ADHD*. Tri-Service General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01787136, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.

374. ClinicalTrialsGOV 2018. *Dopamine and Muscle Function in the Heat*. Brock University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03515668, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.

375. ClinicalTrialsGOV 2018. *Dopamine Receptor Imaging to Predict Response to Stimulant Therapy in Chronic TBI*. National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02225106, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.

376. ClinicalTrialsGOV 2018. *Dopamine Receptor Imaging to Predict Response to Stimulant Therapy in Chronic TBI*. Uniformed Services University of the Health Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02148783, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.

377. ClinicalTrialsGOV 2018. *Dopamine Rhythms in Health and Addiction*. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02233829, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.

378. ClinicalTrialsGOV 2018. *Dopaminergic Modulation of Brain Activation Using Simultaneous PET/Pharmacological MRI*. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03326245, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A3.

379. ClinicalTrialsGOV 2018. *EEG Study of IV Methylphenidate-Induced Emergence From Propofol Sedation*. Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03610282, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.

380. ClinicalTrialsGOV 2018. *Effect of Methylphenidate on Cancer-related Cognitive Impairment*. CHU de Quebec-Universite Laval (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02970500, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.

381. ClinicalTrialsGOV 2018. *Effectiveness and Duration of Effect of Open Treatment in Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) Patients Treated With Lisdexamfetamine Dimesylate(Vyvanse)*. New York University School of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01070394, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A5.

382. ClinicalTrialsGOV 2018. *Effectiveness and Duration of Effect of Open Treatment in Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) Patients Treated With Lisdexamfetamine Dimesylate(Vyvanse)*. New York University School of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01070394, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A5.
383. ClinicalTrialsGOV 2018. *Effectiveness of Methylphenidate in Improving Cognition and Function in Older Adults With Depression*. University of California, Los Angeles (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00602290, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
384. ClinicalTrialsGOV 2018. *Effectiveness of Methylphenidate Late Formula to Reduce Cannabis Use in Young Cannabis-Related Patients and Attention Deficit Disorder Hyperactivity*. Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03481959, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
385. ClinicalTrialsGOV 2018. *Effects of Atomoxetine in Mild Cognitive Impairment*. Emory University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01522404, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
386. ClinicalTrialsGOV 2018. *Effects of Atomoxetine on Brain Activation During Attention & Reading Tasks in Participants With ADHD & Comorbid Dyslexia*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00716274, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
387. ClinicalTrialsGOV 2018. *Effects of Expectation, Medication and Placebo on Objective and Self-rated Performance*. Region Västmanland (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02477280, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A4.
388. ClinicalTrialsGOV 2018. *Effects of Expectation, Medication and Placebo on Objective and Self-rated Performance During the QbTest*. Region Västmanland (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02473185, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A4.
389. ClinicalTrialsGOV 2018. *Effects of Hallucinogens and Other Drugs on Mood and Performance*. Johns Hopkins University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02033707, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
390. ClinicalTrialsGOV 2018. *Effects of MDMA and Methylphenidate on Social Cognition*. University Hospital, Basel, Switzerland (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01616407, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
391. ClinicalTrialsGOV 2018. *Efficacy and Safety of Midodrine and Atomoxetine for Neurogenic OH*. Seoul National University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03350659, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
392. ClinicalTrialsGOV 2018. *Efficacy of Cognitive Behavioral Therapy in Treatment of Adults With Attention Deficit Hyperactivity Disorder*. Lily Hechtman (Hrsg.). Verfügbar

unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02210728, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A3.

393. ClinicalTrialsGOV 2018. *Electroretinogram: a New Human Biomarker for Smoking Cessation Treatment*. New York State Psychiatric Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03213418, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.

394. ClinicalTrialsGOV 2018. *Evaluating the Methylphenidate Patch to Treat Former Stimulant Users With ADHD*. Medical University of South Carolina (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00780208, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A3.

395. ClinicalTrialsGOV 2018. *Evaluation of the Effect and Safety of Lisdexamfetamine in Children Aged 6-12 With ADHD and Autism*. JPM van Stralen Medicine Professional (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03337646, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.

396. ClinicalTrialsGOV 2018. *Follow up Treatment of Children With Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)*. McGill University Health Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02142140, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.

397. ClinicalTrialsGOV 2018. *Functional Differences in Effortful Control*. University of Michigan (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01993147, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.

398. ClinicalTrialsGOV 2018. *General Anesthesia Emergence Induced by Methylphenidate*. Nicoleta Stoicea (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02327195, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.

399. ClinicalTrialsGOV 2018. *Identification of Neuropsychological, Genetic and Neuroimaging Markers and Treatment Response Predictors of ADHD*. Asan Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02430896, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.

400. ClinicalTrialsGOV 2018. *Imaging Stimulant and Non Stimulant Treatments for ADHD: A Network Based Approach*. Icahn School of Medicine at Mount Sinai (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01678209, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.

401. ClinicalTrialsGOV 2018. *Improving Function, Quality of Life, Glycemia in Diabetics With Dementia*. University of Nebraska (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00792662, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.

402. ClinicalTrialsGOV 2018. *Impulsivity and Stimulant Administration*. Yale University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01978431, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.

403. ClinicalTrialsGOV 2018. *Low-dose vs. Normal-dose Psychostimulants on Executive Functions in Individuals With ADHD*. University of British Columbia (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02167048, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.

404. ClinicalTrialsGOV 2018. *Mechanisms of Hypoglycemia Associated Autonomic Dysfunction, Q4-Atomoxetine*. University of Maryland (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00780650, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
405. ClinicalTrialsGOV 2018. *Methylphenidate (Ritalin) and Memory/Attention in Traumatic Brain Injury (TBI)*. Dartmouth-Hitchcock Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00453921, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
406. ClinicalTrialsGOV 2018. *Methylphenidate and Cognitive Training in Elderly*. University Hospital, Lille (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03280251, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
407. ClinicalTrialsGOV 2018. *Methylphenidate and Exercise in Reducing Cancer-Related Fatigue in Patients With Prostate Cancer*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03772834, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
408. ClinicalTrialsGOV 2018. *Methylphenidate and Parkinson's Disease*. Oregon Health and Science University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00359723, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
409. ClinicalTrialsGOV 2018. *Methylphenidate Effect on Humphrey Visual Fields*. Rabin Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02162381, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
410. ClinicalTrialsGOV 2018. *Methylphenidate ER Liquid Formulation in Adults With ASD and ADHD*. Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02096952, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A5.
411. ClinicalTrialsGOV 2018. *Methylphenidate for Cocaine Dependence*. French National Institute for Health and Medical Research-French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis (Inserm-ANRS) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03090269, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
412. ClinicalTrialsGOV 2018. *MethylphenIdate for Fatigue in Haematological Cancer*. Henrik Frederiksen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03218254, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
413. ClinicalTrialsGOV 2018. *Methylphenidate to Improve Balance and Walking in MS*. Oregon Health and Science University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01896700, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
414. ClinicalTrialsGOV 2018. *Methylphenidate to Improve Quality of Life in Patients Undergoing Radiation Therapy for Brain Tumors*. Wake Forest University Health Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00031798, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
415. ClinicalTrialsGOV 2018. *Methylphenidate Treatment for Cocaine Abuse and ADHD - 1*. New York State Psychiatric Institute (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00136734, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.

416. ClinicalTrialsGOV 2018. *Methylphenidate, Rivastigmine or Haloperidol in Hypoactive Delirium in Intensive Care Patients*. UMC Utrecht (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00599287, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.

417. ClinicalTrialsGOV 2018. *Methylphenidate-Duloxetine Combinations for Cocaine Dependence*. University of Kentucky (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02700711, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.

418. ClinicalTrialsGOV 2018. *Multimodal Therapy for the Treatment of Fatigue in Patients With Prostate Cancer Receiving Radiotherapy With Androgen Deprivation Therapy*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01410942, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.

419. ClinicalTrialsGOV 2018. *Multimodal Therapy for the Treatment of Sleep Disturbance in Patients With Advanced Cancer*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01628029, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.

420. ClinicalTrialsGOV 2018. *Network Connectivity and Inhibitory Control Under Atomoxetin Challenge- A Pharmacological 'Resting State' and 'Inhibiton Task' Study in Patients With ADHD*. RWTH Aachen University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03661788, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A4.

421. ClinicalTrialsGOV 2018. *Neurobiological Basis of Response to Guanfacine Extended Release in Children and Adolescents With ADHD*. Icahn School of Medicine at Mount Sinai (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01709695, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.

422. ClinicalTrialsGOV 2018. *Neuroimaging of Smokers With and Without Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Duke University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01123668, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A5.

423. ClinicalTrialsGOV 2018. *Norepinephrine Transporter Blockade, Autonomic Failure*. New York University School of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02796209, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.

424. ClinicalTrialsGOV 2018. *Norepinephrine Transporter Blockade, Autonomic Failure (NETAF)*. Vanderbilt University Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02784535, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.

425. ClinicalTrialsGOV 2018. *Omega-3 Fatty Acid Supplementation to ADHD Pharmacotherapy in ADHD Adults With Deficient Emotional Self-Regulation Traits*. Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01399827, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A2.

426. ClinicalTrialsGOV 2018. *Omega-3 Fatty Acid Supplementation to ADHD Pharmacotherapy in ADHD Adults With Deficient Emotional Self-Regulation Traits*.

Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01399827, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A2.

427. ClinicalTrialsGOV 2018. *Patient Controlled Administration of Methylphenidate for Cancer Related Fatigue - PRN Methylphenidate*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02361125, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.

428. ClinicalTrialsGOV 2018. *Post-ICU Palliative Care Intervention (PIPCI) Trial*. Columbia University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03456323, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.

429. ClinicalTrialsGOV 2018. *Prevention of Syncope Trial 6 - Atomoxetine in Vasovagal Syncope*. University of Calgary (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02500732, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.

430. ClinicalTrialsGOV 2018. *Recall Enhancement Through Treatment With Atomoxetine in MS (RETAIN-MS)*. Icahn School of Medicine at Mount Sinai (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03091400, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.

431. ClinicalTrialsGOV 2018. *Reversal of General Anesthesia With Methylphenidate*. Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02051452, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.

432. ClinicalTrialsGOV 2018. *Stimulant Versus Nonstimulant Medication for Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Children*. Icahn School of Medicine at Mount Sinai (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00183391, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.

433. ClinicalTrialsGOV 2018. *Stimulant vs. Non-stimulant Treatments and Reward Processing in Drug-naive Youth at SUD Risk*. Icahn School of Medicine at Mount Sinai (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03781765, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.

434. ClinicalTrialsGOV 2018. *Study for Naltrexone on the Abuse Potential of Methylphenidate*. Avekshan LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03769064, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.

435. ClinicalTrialsGOV 2018. *TAME-PD - Physical Therapy, Atomoxetine and, Methylphenidate, to Enhance Gait and Balance in Parkinson's Disease*. Shnehal Patel (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02879136, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.

436. ClinicalTrialsGOV 2018. *TAME-PD - Physical Therapy, Atomoxetine and, Methylphenidate, to Enhance Gait and Balance in Parkinson's Disease*. Shnehal Patel (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02879136, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.

437. ClinicalTrialsGOV 2018. *The Effectiveness of Aerobic Exercise in the Treatment of Adults With Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)*. McGill University Health Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02788851, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A3.
438. ClinicalTrialsGOV 2018. *The Effectiveness of Aerobic Exercise in the Treatment of Adults With Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)*. McGill University Health Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02788851, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A3.
439. ClinicalTrialsGOV 2018. *The Effects of Expectation on Natural and Drug -Induced Rewards*. National Institute on Drug Abuse (NIDA) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01036230, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
440. ClinicalTrialsGOV 2018. *Treatment of Adult Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in Methadone Patients - 1*. New York State Psychiatric Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00061087, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
441. ClinicalTrialsGOV 2018. *Treatment of Fatigue With Methylphenidate, Modafinil and Amantadine in Multiple Sclerosis*. Johns Hopkins University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03185065, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
442. ClinicalTrialsGOV 2018. *Treatment of Orthostatic Intolerance*. Satish R. Raj (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00262470, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
443. ClinicalTrialsGOV 2018. *Treatments for Fathers With ADHD and Their At-Risk Children (Fathers Too)*. Seattle Children's Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02675400, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A3.
444. ClinicalTrialsGOV 2018. *Trial of a Sustained Release Methylphenidate in the Treatment of Fatigue in Cancer Patients*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00516269, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
445. ClinicalTrialsGOV 2019. *A 14 Week, Randomized, Placebo-Controlled Cross-Over Study of Methylphenidate Hydrochloride Controlled Release Capsules in Adult ADHD With and Without Anxiety Disorder Comorbidity*. McMaster University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03785223, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A2; A10.
446. ClinicalTrialsGOV 2019. *A Pilot of Methylphenidate in Mild Cognitive Impairment and Dementia Participants*. Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03811847, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
447. ClinicalTrialsGOV 2019. *Atomoxetine and Oxybutynin in Obstructive Sleep Apnea*. Brigham and Women's Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02908529, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.
448. ClinicalTrialsGOV 2019. *Brain Dopaminergic Signaling in Opioid Use Disorders*. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA) (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03190954, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.

449. ClinicalTrialsGOV 2019. *Drug-induced Repolarization ECG Changes*. Copenhagen University Hospital at Herlev (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03642405, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.

450. ClinicalTrialsGOV 2019. *Methylphenidate and Physical Activity in Reducing Cancer-Related Fatigue in Participants With Metastatic Melanoma Who Receive Anti-PD1 Immunotherapy*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525873, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.

451. ClinicalTrialsGOV 2019. *Methylphenidate Studies for Drug Abuse Vulnerability Molecular Genentics*. National Institute on Drug Abuse (NIDA) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00247689, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A5.

452. ClinicalTrialsGOV 2019. *Motivated Behavior in Adults With and Without ADHD*. University of Arkansas (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02630017, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.

453. ClinicalTrialsGOV 2019. *Orthostatic Intolerance After Bariatric Surgery*. Vanderbilt University Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03808740, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.

454. ClinicalTrialsGOV 2019. *Stimulant Therapy Targeted to Individualized Connectivity Maps to Promote ReACTivation of Consciousness*. Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03814356, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.

455. ClinicalTrialsGOV 2019. *The Safety and Efficacy of OPC-64005 in the Treatment of Adult Attention-deficit/Hyperactivity Disorder*. Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03324581, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A3.

456. ClinicalTrialsGOV 2019. *Treatment of Orthostatic Hypotension*. Vanderbilt University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00581477, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.

457. ClinicalTrialsGOV 2019. *Understanding Dopamine Mechanisms in Cocaine Addiction Using AMPT and Methylphenidate With [11C]RAC/[11C]PHNO PET*. Yale University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02152670, abgerufen am: 43509.
Ausschlussgrund: A1.

458. EU-Clinical Trials Register 0. *?Evaluación del Efecto de las Dosis Omitidas (Días Off) de la Medicación Diaria en Pacientes con una Farmacoterapia Estable para el TDAH Recibiendo Atomoxetina o Metilfenidato OROS: Un Estudio Clín*. Lilly S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011426-33, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A5.

459. EU-Clinical Trials Register 0. *?Evaluación del Efecto de las Dosis Omitidas (Días Off) de la Medicación Diaria en Pacientes con una Farmacoterapia Estable para el TDAH Recibiendo Atomoxetina o Metilfenidato OROS: Un Estudio Clín*. Lilly S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011426-33, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A5.
460. EU-Clinical Trials Register 0. *A 104-WEEK, FLEXIBLE-DOSE, OPEN-LABEL, MULTICENTER, EXTENSION STUDY TO EVALUATE THE LONG-TERM SAFETY AND EFFECTIVENESS OF LURASIDONE IN PEDIATRIC SUBJECTS WITH SCHIZOPHRENIA AND SUBJECTS WITH IRRIT*. Sunovion Pharmaceuticals Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001694-24, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
461. EU-Clinical Trials Register 0. *A 6-month, open-label extension to a 40-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter efficacy and safety study of Ritalin(r) LA in the treatment of adult patients with childhood-on*. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000210-19, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
462. EU-Clinical Trials Register 0. *A 7 week multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled cross-over evaluation of the efficacy and safety of a modified-release oral dosage form of methylphenidate-HCl, Ritalin LA(r) (20 mg*. Novartis Pharma GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003002-28, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
463. EU-Clinical Trials Register 0. *A double blind placebo controlled crossover study to determine the effects of atomoxetine on event-related potentials in response to auditory oddball stimuli during an on-the-road driving test in a*. Faculty of Social Sciences, Utrecht University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001855-20, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A4; A10.
464. EU-Clinical Trials Register 0. *A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized-Withdrawal, Multicenter Study of the Efficacy and Safety of JZP-258 in Subjects with Narcolepsy with Cataplexy*. Jazz Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000426-20, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
465. EU-Clinical Trials Register 0. *A head-to-head randomized clinical trial of methylphenidate and lisdexamphetamine treatment for executive functions and global functioning in adults with ADHD*. Sahlgrenska Univerisity Hospital Gothenburg (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000368-14, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A3.
466. EU-Clinical Trials Register 0. *A Long-term, Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Flexible-Dose Oral Aripiprazole (OPC-14597) as Maintenance Treatment in Adolescent Patients with Schizophrenia*. Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-

018911-13, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

467. EU-Clinical Trials Register 0. *A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo and Active Comparator Controlled Dose Range Finding Study in MK-0893 in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control*. Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001691-36, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

468. EU-Clinical Trials Register 0. *A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo- and Active controlled Trial to Evaluate the Efficacy of Brexpiprazole Monotherapy for the Treatment in Adolescents (13-17 years old) With Schizophr*. Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001447-12, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

469. EU-Clinical Trials Register 0. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Dose-Response Study to Evaluate Efficacy and Safety of Prolonged Release (PR) OROS(r) methylphenidate (54 and 72 mg/day) i*. Janssen-Cilag International N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002111-82, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A2.

470. EU-Clinical Trials Register 0. *A multicentre double blind placebo controlled clinical dose- finding study for three doses of Antiadipositum X 112 T(r) (Cathine-hydrochloride) vs. placebo in 240 patients with a body mass index (BMI*. RIEMSER Arzneimittel AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010116-15, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

471. EU-Clinical Trials Register 0. *A multicentre randomized double-blind placebo controlled discontinuation trial of methylphenidate*. UMCG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002002-20, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

472. EU-Clinical Trials Register 0. *A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, dose-response phase III A study to evaluate safety and efficacy of Prolonged Release (PR) OROS methylphenidate (18, 36 a*. Janssen-Cilag Medical Affairs EMEA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000730-37, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A2.

473. EU-Clinical Trials Register 0. *A multi-centre, randomized, parallel-group, single blind Phase II trial to evaluate the pharmacokinetics and PKPD relationship of trazodone after single and repeated oral doses in children from 2 t*. Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco ACRAF S.p.A (Angelini S.p.A.) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001166-42, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

474. EU-Clinical Trials Register 0. *A PHASE 1 OPEN-LABEL, MULTICENTER, SINGLE AND MULTIPLE ASCENDING DOSE STUDY TO EVALUATE PHARMACOKINETICS,*

SAFETY, AND TOLERABILITY OF LURASIDONE IN SUBJECTS 6 TO 17 YEARS OLD WITH SCHIZOPHRENIA SPE. Sunovion Pharmaceuticals Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001523-39, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

475. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 3, Double-blind, Placebo-controlled, Multicentre, Randomised withdrawal, Long-term Maintenance of Efficacy and Safety Study of Extended-release Guanfacine Hydrochloride in Children and Adol*. Shire Development Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-018161-12, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

476. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 3, Double-blind, Randomized, Multi-center, Placebo controlled, Dose-optimization Study Evaluating the Safety, Efficacy, and Tolerability of Once daily Dosing with Extended-release Guanfacin*. Shire Development Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002221-21, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

477. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 3, Multicenter, Open-Label, Randomized, Comparator Controlled Trial of the Safety and Efficacy of Dalbavancin versus Active Comparator in Pediatric Subjects with Acute Bacterial Skin and Sk*. Allergan Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005281-30, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

478. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 3, Open-label, Multicentre, Protocol to Provide Access to Guanfacine Hydrochloride Extended Release for European Subjects with Attention-deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) who Participat*. Shire Pharmaceutical Development Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004668-31, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

479. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 3, Randomised, Double-blind, Multicentre, Parallel-group, Placebo- and Active-reference, Dose-optimisation Efficacy and Safety Study of Extended-release Guanfacine Hydrochloride in Children*. Shire Pharmaceutical Development Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018579-12, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

480. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 3, Randomised, Double-blind, Multicentre, Parallel-group, Placebo- and Active-reference, Dose-optimisation Efficacy and Safety Study of Extended-release Guanfacine Hydrochloride in Children*. Shire Pharmaceutical Development Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018579-12, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

481. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 3b, Double-blind, Randomised, Active-controlled, Parallel-group Study to Compare the Time to Response of Lisdexamfetamine Dimesylate to Atomoxetine Hydrochloride in Children and Adolescents*. Shire Pharmaceutical Development Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-

011745-94, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A4.

482. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 3b, Double-blind, Randomised, Active-controlled, Parallel-group Study to Compare the Time to Response of Lisdexamfetamine Dimesylate to Atomoxetine Hydrochloride in Children and Adolescents*. Shire Pharmaceutical Development Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011745-94, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A4.

483. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 4, Open-label, Multicentre, 2-Year Safety Study of Lisdexamfetamine Dimesylate in Children and Adolescents Aged 6-17 Years with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Shire Pharmaceutical Development Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020951-30, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

484. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 4, Randomised, Double-blind, Multicenter, Parallel-group, Active-controlled, Forced-dose Titration, Safety and Efficacy Study of SPD489 Compared with OROS-MPH with a Placebo Referance Arm,*. Shire Development LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005452-34, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

485. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase III, Double- Blind, Placebo- Controlled, Randomised Withdrawal, Multicentre, Extension, Safety and Efficacy of Lisdexamfetamine Dimesylate (LDX) in Children and Adolescents Aged 6-17 with A*. Shire Pharmaceutical Development Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000720-10, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

486. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase III, Randomised, Double-Blind, Multicentre, Parallel-Group, Placebo- and Active-Controlled, Dose-Optimisation Safety and Efficacy Study of Lisdexamfetamine Dimesylate (LDX) in Children and*. Shire Pharmaceutical Development Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000679-90, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

487. EU-Clinical Trials Register 0. *A pilot study of Concerta XL in adult offenders with ADHD*. King's College London (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000517-37, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

488. EU-Clinical Trials Register 0. *A prospective, open-labeled, multicenter study of optimal dosages of OROS-methylphenidate in treating children and adolescents with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder*. Janssen Korea Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001218-92, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

489. EU-Clinical Trials Register 0. *A Randomised, Double Blind Placebo Controlled Study of the Broader Efficacy of Atomoxetine Hydrochloride in the Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) in Swedish Children and*. Eli Lilly Sweden AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-

search/search?query=eudract_number:2004-003941-42, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

490. EU-Clinical Trials Register 0. *A randomised, double-blind study evaluating the safety, tolerability and clinical outcome of Neoven compared to Vaminolact in premature ELBW infants*. Fresenius Kabi Deutschland GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012603-26, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

491. EU-Clinical Trials Register 0. *A randomised, double-blind study evaluating the safety, tolerability, protein accretion, amino acid plasma levels and long-term outcome of Neoven compared to Vaminolact(R) in premature very low bir*. Fresenius Kabi Deutschland GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012602-39, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

492. EU-Clinical Trials Register 0. *A randomised, double-blind study of the safety and efficacy of Neoven compared to Vaminolact in infants and children requiring long-term parenteral nutrition*. Fresenius Kabi Deutschland GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012604-92, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

493. EU-Clinical Trials Register 0. *A Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial of Efficacy and Safety of Atomoxetine up to 12 weeks in Newly Diagnosed Children and Adolescents Outpatients with Attention-Deficit/Hyp*. Lilly S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004088-31, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

494. EU-Clinical Trials Register 0. *A randomized double-blind, placebo-controlled study of risperidone in the treatment of DSM-IV-TR conduct disorder in children and adolescents*. Radboud University Medical Centre Nijmegen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000567-26, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

495. EU-Clinical Trials Register 0. *A RANDOMIZED, 6-WEEK, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, FLEXIBLE DOSE, PARALLEL-GROUP STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF LURASIDONE IN CHILDREN AND ADOLESCENT SUBJECTS WITH BIPOLAR I DEPR*. Sunovion Pharmaceuticals Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004903-37, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

496. EU-Clinical Trials Register 0. *A Randomized, Controlled, Open-Label Comparison Study of the Efficacy and Safety of Slow Transitioning compared with Fast Transitioning from a Stimulant Medication to Atomoxetine in Pediatric and A*. Eli Lilly and Company Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001767-11, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

497. EU-Clinical Trials Register 0. *A Randomized, Controlled, Open-Label Study of the Long-Term Impact on Functioning using Atomoxetine Hydrochloride Compared to Other Early Standard Care in the Treatment of Attention-Deficit/Hyperac*. Eli Lilly and

Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005512-27, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

498. EU-Clinical Trials Register 0. *A Randomized, Double-Blind Comparison of Atomoxetine versus Placebo in Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Comorbid Oppositional Defiant Disorder*. Lilly Deutschland GmbH, Teichweg 3, 35396 Gießen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001471-37, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

499. EU-Clinical Trials Register 0. *A Randomized, Double-Blind Comparison of Atomoxetine versus Placebo in Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Comorbid Oppositional Defiant Disorder*. Lilly Deutschland GmbH, Teichweg 3, 35396 Gießen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001471-37, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

500. EU-Clinical Trials Register 0. *A randomized, double-blind, placebo-controlled, flexible dose study to evaluate efficacy and safety of Pramipexole IR (0.0625-0.5 mg/day) versus placebo for 6 weeks in children and adolescents (age*. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004460-39, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

501. EU-Clinical Trials Register 0. *A randomized, rater-blinded cross-over multicenter study comparing the clinical efficacy of Ritalin(r) LA (methylphenidate) treatment (20 or 40 mg orally o.d.) in children with ADHD under different b*. Novartis Pharma GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006441-14, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

502. EU-Clinical Trials Register 0. *A single-center, single-blind, randomized, oral dose cross-over study in prepuberal boys with ADHD to investigate efficacy and bioequivalence of 20 mg Ritalin LA(r) compared to 20 mg Medikinet(r) retar*. Dept. Child & Adolescent Psychiatrie (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000227-25, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

503. EU-Clinical Trials Register 0. *AD/HD diagnosis through EEG, a pilot study*. Mentis Cura ehf. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002716-94, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

504. EU-Clinical Trials Register 0. *ADHD hos intagna inom Kriminalvården - förekomst/diagnos/behandling/uppföljning*. Karolinska Universitetssjukhuset (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002553-80, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

505. EU-Clinical Trials Register 0. *ADHD: Medication or Meditation?* University of Amsterdam (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-

search/search?query=eudract_number:2013-003888-59, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

506. EU-Clinical Trials Register 0. *An Efficacy and Tolerability Study of MK-0533 in Patients with Type II Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control*. Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002090-47, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

507. EU-Clinical Trials Register 0. *An Open Label Pilot Study of Atomoxetine Hydrochloride in Adolescents with Attentioin-Deficit/Hyperactivity Disorder and Comorbid Cannabis Abuse*. Eli Lilly Nederland (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000191-24, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

508. EU-Clinical Trials Register 0. *An Open Label, Multicentre Study to Evaluate the Long Term Safety of Prolonged Release (PR) OROS Methylphenidate (18, 36, 54, 72 and 90 mg/day) in Adults with Attention Deficit/Hyperactivity Disor*. Janssen-Cilag Medical Affairs EMEA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004037-18, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A2.

509. EU-Clinical Trials Register 0. *An Open-label Prospective Trial to Evaluate Functional Outcomes of OROS Methylphenidate in Children with ADHD (FOSCO)*. Janssen Korea Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001217-27, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

510. EU-Clinical Trials Register 0. *An Open-Label Study of the Efficacy of Atomoxetine Hydrochloride on Quality of Life of Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder with or without comorbid conditions*. ELI LILLY (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005701-32, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

511. EU-Clinical Trials Register 0. *An open-label, behavioral-treatment-controlled evaluation of the effects of extended release methylphenidate (Ritalin(r) LA) on the frequency of cytogenetic abnormalities in children 6 - 12 years of*. Novartis Pharmaceutical corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004444-19, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

512. EU-Clinical Trials Register 0. *An open-label, flexible dose, follow-up study to evaluate safety and efficacy of oral pramipexole (0.0625-0.5 mg/day) for 24 weeks in children and adolescents (age 6-17 years) diagnosed with Touret*. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000342-32, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

513. EU-Clinical Trials Register 0. *An Open-Label, Multicenter Study Evaluating the Safety and Tolerability of Once-daily Oral Aripiprazole in Children and Adolescents with Tourette's Disorder*. Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-

search/search?query=eudract_number:2012-003489-42, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

514. EU-Clinical Trials Register 0. *An Open-Label, Multicenter Study Evaluating the Safety and Tolerability of Once-weekly Oral Aripiprazole in Children and Adolescents with Tourette's Disorder*. Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000469-11, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

515. EU-Clinical Trials Register 0. *An unicenter, open-label, 1-arm, 8-week study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of ORY-2001 in aggression in adult population with Alzheimer's Disease (AD), Lewy Body Dementia (LBD)*. Oryzon Genomics S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002140-88, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

516. EU-Clinical Trials Register 0. *Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and opioid maintenance therapy. A randomized, placebo-controlled study of the efficacy of atomoxetine for treating adult ADHD in patients receiving o*. HUS/ Neuropsykiatrian poliklinikka (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019981-94, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

517. EU-Clinical Trials Register 0. *Behandling af præmaligne hudlæsioner med topikal imiquimod og fotodynamisk terapi hos organtransplanterede patienter - et randomiseret intraindividuelt forsøg med blindet effektvurdering*. Bispebjerg Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004044-36, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

518. EU-Clinical Trials Register 0. *Clinical trial of sustained release methylphenidate for Attention-Deficit-Hyperactivity-Disorder (ADHD) in adult criminal offenders with amphetamine addiction*. Addiction Center Stockholm (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002249-35, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

519. EU-Clinical Trials Register 0. *Clinical trial to assess the protective effect of the fixed drug combination of disodium cromoglycate plus reproterol in comparison to the single components and placebo in adults with exercise indu*. MEDA Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002553-23, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

520. EU-Clinical Trials Register 0. *Cognitive remediation in Attention Deficit Disorder with or without Hyperactivity (ADHD) children : Comparison between three therapeutic strategies : cognitive remediation with a virtual classroom*. CHU de Bordeaux (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004586-41, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

521. EU-Clinical Trials Register 0. *Could working memory training with computer games be an alternative to stimulant medication for children and adolescents with attention deficits and epilepsy?* SSE, Nevroklinikken, Oslo Universitetssykehus (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-

003731-29, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
522. EU-Clinical Trials Register 0. *Cross-sectional study of 24-hour ambulatory blood pressure measurements and left ventricular mass using echocardiograms in late adolescents and adults with ADHD (ADDUCE protocol WP8 (cardiovascular))*. Radboud University Medical Centre Nijmegen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004776-35, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
523. EU-Clinical Trials Register 0. *Cross-sectional study of 24-hour ambulatory blood pressure measurements and left ventricular mass using echocardiograms in late adolescents and adults with ADHD (ADDUCE protocol WP8 (cardiovascular))*. Radboud University Medical Centre Nijmegen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004776-35, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
524. EU-Clinical Trials Register 0. *Cyclopentolate induced EEG changes in children*. Medical Centre Haaglanden (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001149-42, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
525. EU-Clinical Trials Register 0. *Die antidementive Therapie mit Acetylcholinesteraseinhibitoren: Untersuchung von Plasmakonzentrationen, Arzneimittelinteraktionen und Therapieeffekt in Abhängigkeit von genetischen Polymorphismen*. Medizinische Universität Innsbruck (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005472-27, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
526. EU-Clinical Trials Register 0. *Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Crossover Study Evaluating the Academic, Behavioral and Cognitive Effects of CONCERTA on Older Children with ADHD (The ABC Study)*. Ortho-McNeil Janssen Scientific Affairs LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001042-28, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
527. EU-Clinical Trials Register 0. *Effect of Atomoxetine and a standardized behavior therapy on attention deficits in adult ADHD*. University of Giessen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004073-10, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A2.
528. EU-Clinical Trials Register 0. *Effect of methylphenidate formulation on ADHD-patients' adherence to medical treatment. A comparison of Medikinet retard(r) (ER) once daily and Medikinet(r) (IR) twice daily in children and adolescents*. Universität Mainz, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003285-26, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
529. EU-Clinical Trials Register 0. *Effect of Pycnogenol(r) on Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD): A randomized, double blind, placebo and active product*

controlled multicenter trial. University of Antwerp (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000215-32, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

530. EU-Clinical Trials Register 0. *Effect of selective alpha 1A receptor antagonists on the iris dilator muscle*. Vienna Institute for Research in Ocular Surgery (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003061-28, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

531. EU-Clinical Trials Register 0. *Effectiveness of Extended Release Methylphenidate in Reducing Cannabis Use in Young Cannabis-Dependent Patients with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)*. ASSISTANCE PUBLIQUE - HOPITAUX DE PARIS (AP-HP) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000386-77, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

532. EU-Clinical Trials Register 0. *Effectiveness of a personalized Neurofeedback Training device (ADHD@Home) as compared with Methylphenidate in the treatment of children and adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder*. Mensia Technologies SA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002171-94, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

533. EU-Clinical Trials Register 0. *Effects of expectations, medication and placebo on objective and self-rated performance during the Quantified Behavior Test in terms of the ADHD core signs hyperactivity, inattention and impulsivit*. Landstinget Västmanland (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005045-53, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

534. EU-Clinical Trials Register 0. *Effects of expectations, medication and placebo on objective and self-rated performance during the Quantified Behavior Test in terms of the ADHD core signs hyperactivity, inattention and impulsivit*. Landstinget Västmanland (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001488-11, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

535. EU-Clinical Trials Register 0. *Effects of methylphenidate on the development of the dopaminergic system in the brain*. Academic Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023654-37, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A2.

536. EU-Clinical Trials Register 0. *Effekter av behandling med atomoxetine ved komorbid ADHD hos pasienter med Pervasive Developmental Disorders (Effects of treatment with atomoxetine in children with Pervasive Developmental Disorder*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001909-25, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

537. EU-Clinical Trials Register 0. *Efficacy and learning skill after OROS Methylphenidate treatment in adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A 12-week, multi-center, open-label study*. Janssen Korea Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-

001084-39, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
538. EU-Clinical Trials Register 0. *Efficacy and Safety of St. John´s Wort/Valerian Extract (Sedariston Concentrate) versus Placebo in Children and Adolescents with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005025-31, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
539. EU-Clinical Trials Register 0. *Electrophysiological correlates of putative endophenotypes of attention-deficit / hyperactivity disorder (ADHD)*. University of Wuerzburg (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001291-71, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
540. EU-Clinical Trials Register 0. *Electrophysiological correlates of putative endophenotypes of attention-deficit / hyperactivity disorder (ADHD)*. University of Wuerzburg (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001291-71, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A4.
541. EU-Clinical Trials Register 0. *EMPHAS I Evaluation of Methylphenidate (MPH) in adults with ADHD and SUD - clinical pharmacology study A Cross-sectional, Open-label, Non-randomized Single-Center Study on Adults with ADHD and*. Stockholms Läns Sjukvårdsområde (SLSO) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002720-16, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A5.
542. EU-Clinical Trials Register 0. *En multicenter, randomiseret, placebo-kontrolleret studie af effekten af amantadin til fremme af bedring efter svær traumatisk hjerneskade: Amantadin-studiet*. Afdeling for Traumatisk Hjerneskade (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001694-15, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
543. EU-Clinical Trials Register 0. *Etude multicentrique, en ouvert, non randomisée de phase II évaluant l'efficacité de bevacizumab (Avastin(r)) associé à paclitaxel/carboplatine en première ligne ou à erlotinib en deuxième ligne de t*. ROCHE (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006504-33, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
544. EU-Clinical Trials Register 0. *EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA DE LA EFICACIA DE LA ATOMOXETINA EN EL TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN CON HIPERACTIVIDAD*. Sergio Hernández Expósito (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020155-31, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A7.
545. EU-Clinical Trials Register 0. *Evaluation of ADHD from childhood to adolescence-impact of medical treatment on autonomic nervous system parameters*. Praxis Prof. Koenig (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011887-12, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

546. EU-Clinical Trials Register 0. *Fahrtüchtigkeit bei Erwachsenen mit Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung (ADHS) vor und nach 10wöchiger Behandlung mit 40-80 mg Atomoxetin im Vgl. zu unbehandelten Erwachsenen mit ADHS*. Zentralinstitut für Seelische Gesundheit Mannheim (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004309-90, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A3.
547. EU-Clinical Trials Register 0. *Follow-Up Study to Assess Long-Term Safety and Outcomes in Infants and Children Born to Mothers Participating in Retosiban Treatment Studies*. GlaxoSmithKline Research & Development Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000499-24, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
548. EU-Clinical Trials Register 0. *From Immediate-release MPH to OROS MPH: The Impact Upon Family of Children and Adolescents With ADHD*. Johnson & Johnson Taiwan Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001216-35, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
549. EU-Clinical Trials Register 0. *Genetic alterations in genes coding for transporters and metformin resistance*. Medizinische Universität Graz (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003938-32, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
550. EU-Clinical Trials Register 0. *Genetic modulation of functional brain activity of attention-deficit/hyperactivity disorder-related working memory processes*. Universitätsklinikum Würzburg (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006242-26, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A4.
551. EU-Clinical Trials Register 0. *Hersengymnastiek? Sport en neurofeedback als behandeling voor ADHD*. ZonMw zorg voor jeugd-effecten en kosten (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020508-31, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
552. EU-Clinical Trials Register 0. *Impact of selective alpha 1A receptor antagonists on the pupil size after instillation of tropicamide 0.5% and phenylephrine 10%*. Vienna Institute for Research in Ocular Surgery (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003064-36, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
553. EU-Clinical Trials Register 0. *Influence of L-Arginine on perfusion in patients receiving peripheral bypass surgery (Einfluss von L-Arginin auf die Perfusion bei Patienten mit peripheren Bypassoperationen)*. Medical University of Vienna (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001852-11, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
554. EU-Clinical Trials Register 0. *Influence of methylphenidate on sleep and circadian rhythm in children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)*. No Sponsor

(Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004664-46, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

555. EU-Clinical Trials Register 0. *International Study to Predict Optimized Treatment - in Attention-Deficit and Hyperactivity Disorder*. BRC operations Pty. Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013272-47, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

556. EU-Clinical Trials Register 0. *Interozeptive Aufmerksamkeit, Hitze-Schwelle und körperliche Symptome bei Patienten mit einer depressiven Episode, vor und nach Behandlung mit Duloxetin. Eine Pilotstudie mittels funktioneller Mag*. Universitätsklinikum Bonn Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001079-39, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

557. 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*. Parnassia Bavo Groep - PsyQ (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005017-12, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

558. EU-Clinical Trials Register 0. *Medication Optimization for ADHD: MOVA study Implementation and evaluation of double-blind placebo-controlled titration in clinical practice*. Innovatiefonds Zorgverzekeraars (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002474-13, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

559. EU-Clinical Trials Register 0. *Minimal local anaesthetic volumes for sciatic nerve blockade: A clinical evaluation of ED99 volumes*. Medizinische Universität Wien (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005075-14, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

560. EU-Clinical Trials Register 0. *Multicentre, randomised, double-blinded, placebo-controlled trial of efficacy of amoxicilline/clavulanic acid in patients affected by tic disorder colonized by GAS. No-proft stidy*. AZIENDA UNIVERSITARIA POLICLINICO UMBERTO I DI ROMA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002430-36, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

561. EU-Clinical Trials Register 0. *Neurocognitive testing in children with ADHD*. Centre for Human Drug Research (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004425-42, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

562. EU-Clinical Trials Register 0. *Objective assessment of attention difficulties in adults with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)*. North Bristol NHS Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-

search/search?query=eudract_number:2005-002897-31, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A3.

563. EU-Clinical Trials Register 0. *OPEN LABEL TRIAL OF ATOMOXETINE FOR ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER (ADHD) IN CHILDREN WITH 22q11.2 DELETION SYNDROME (22qDS)*. King's College London (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024551-82, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

564. EU-Clinical Trials Register 0. *OPEN LABEL TRIAL OF ATOMOXETINE FOR ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER (ADHD) IN CHILDREN WITH SPECIAL EDUCATIONAL NEEDS*. King's College London (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004827-44, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

565. EU-Clinical Trials Register 0. *OPEN LABEL TRIAL OF ATOMOXETINE FOR ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER (ADHD) IN CHILDREN WITH SPECIAL EDUCATIONAL NEEDS*. King's College London (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004827-44, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

566. EU-Clinical Trials Register 0. *Palliation of dyspnea with morphine in patients with interstitial lung disease*. Aarhus University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002533-22, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

567. EU-Clinical Trials Register 0. *PANTHER (The SBG 2004-1/ABCSG 25/GBG53 Protocol) - a randomised phase III study: Comparing two weekly and tailored epirubicin + cyclophosphamide followed by two weekly tailored docetaxel (dtEC->dtT*. ABCSG (Austrian Breast & Colorectal Cancer Study Group) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002061-12, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

568. EU-Clinical Trials Register 0. *Pharmacokinetics in Plasma and Saliva of a Single Dose Immediate- or Extended Release Methylphenidate in Healthy Volunteers*. Centre for Human Drug Research (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020014-28, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

569. EU-Clinical Trials Register 0. *PHASE II STUDY TO EVALUATE GLIVEC (IMATINIB MESYLATE) TO INDUCE PROGRESSION ARREST IN AGGRESSIVE FIBROMATOSIS / DESMOID TUMORS NOT AMENABLE TO SURGICAL RESECTION WITH R0 INTENT OR ACCOMPANIED BY UN*. University of Heidelberg (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000624-40, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

570. EU-Clinical Trials Register 0. *PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED, MULTICENTER EFFICACY AND SAFETY STUDY OF BENDAMUSTINE HYDROCHLORIDE VERSUS CHLORAMBUCIL IN TREATMENT-NAÏVE PATIENTS WITH (BINET STAGE B/C) B-CLL REQUIRING THERAPY*. ribosepharm GmbH (Hrsg.).

Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000860-28, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

571. EU-Clinical Trials Register 0. *PREemptive Pharmacogenomic testing for Preventing Adverse drug REactions*. Leiden University Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003325-41, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

572. EU-Clinical Trials Register 0. *Proactive versus reactive inhibition in ADHD: Genetics, neurobiology and pharmacology*. UMC Utrecht (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000992-18, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

573. EU-Clinical Trials Register 0. *Prospective, doubleblind, randomized multicenter study to proof the clinical and bacteriological non-inferiority of amoxicillin versus moxifloxacin in hospitalized patients with non-severe communi*. Universitätsklinikum Ulm (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000771-18, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

574. EU-Clinical Trials Register 0. *Prospective, open-label, multicentre study on the incidence of Squamous Cell Carcinoma and Actinic Keratoses in solid organ transplant recipients treated with per protocol, cyclic field application*. Charité Universitätsmedizin Berlin (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004111-32, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

575. EU-Clinical Trials Register 0. *Prospective, Randomized Clinical Pilot Study: Use of Lidocaine/Tetracaine Patch (Rapydan(r)) for Topical Anesthesia before Aterial Access*. Med. Univ. Wien, Klinik für Anästhesie, Allgemeine Intensivmedizin und Schmerztherapie (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024185-22, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

576. EU-Clinical Trials Register 0. *Protocol B4Z-MC-LYDO(b) Maintenance of Response After Open-Label Treatment with Atomoxetine Hydrochloride in Adult Outpatients with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): A Placebo-Cont*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007672-41, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A2.

577. EU-Clinical Trials Register 0. *Randomised controlled trial of the short term effects of OROS-methylphenidate on ADHD symptoms and behavioural outcomes in young male prisoners with attention deficit hyperactivity disorder*. King's College London (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004271-78, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

578. EU-Clinical Trials Register 0. *Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of the effect of the combination of imipramine and pregabalin for the treatment of painful polyneuropathy*. Department of Neurology, Odense University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-

search/search?query=eudract_number:2009-013642-80, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

579. EU-Clinical Trials Register 0. *Randomised, placebo controlled, single-center, double-blind clinical trial to investigate efficacy and safety of Aprepitant combined with Kevatril and Dexamethasone versus Placebo combined with Kev*. Gerlinde Egerer Internal Medicine, Department V (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004956-38, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

580. EU-Clinical Trials Register 0. *Randomisierte, doppelblinde Studie zum Vergleich neuropsychologischer Effekte von Atomoxetin gegen Placebo im Tagesverlauf bei Kindern mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung unter Anwen*. Lilly Deutschland GmbH, Teichweg 3, 35396 Gießen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001470-25, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

581. EU-Clinical Trials Register 0. *Randomized Evaluation of short-term DUal anti platelet therapy in patients with acute coronary syndrome treated with the COMBO dual-therapy stEnt*. Diagram B.V. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005571-40, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

582. EU-Clinical Trials Register 0. *Relapse prevention in children and adolescents with DSM-IV Conduct Disorder treated with Risperidone: a Randomized Double blind, Placebo-Controlled, Discontinuation Study*. Radboud University Medical Centre Nijmegen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021884-34, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

583. EU-Clinical Trials Register 0. *Sedation with propofol TCI during ERCP: Is the combination with esketamine more effective and safer than with alfentanil (SPEKA): A randomized controlled multicentre trial*. AMC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002667-42, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

584. EU-Clinical Trials Register 0. *Single -arm, multicenter phase-II trial for catumaxomab and chemotherapy in patients with recurrent ovarian cancer to investigate the feasibility and clinical activity of initial intraperitoneal ca*. Charité - Universitätsmedizin Berlin (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004585-15, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

585. EU-Clinical Trials Register 0. *Status of the growth hormone/ insulin-like growth factor-1 (GH/IGF-1) axis in relation to growth failure, body weight and neuroprotection in children with Ataxia telangiectasia (AT)*. Goethe-Universität Frankfurt/Main (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015739-34, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

586. EU-Clinical Trials Register 0. *TACTT1*. Auris Medical AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-

005384-24, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

587. EU-Clinical Trials Register 0. *The ABC Study: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Crossover Study Evaluating the Academic, Behavioral, and Cognitive Effects of CONCERTA on Older Children with ADHD*. Ortho-McNeil Janssen Scientific Affairs LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001081-26, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

588. EU-Clinical Trials Register 0. *The effect of Lamotrigine on cognitive deficits associated with Neurofibromatosis type 1: a phase II randomized controlled multi-centre trial (NF1-EXCEL)*. Erasmus MC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003405-26, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

589. EU-Clinical Trials Register 0. *The effect of methylphenidate on executive functioning in amphetamine dependent individuals with ADHD*. Stockholm Centre for Dependency Disorders (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004298-20, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

590. EU-Clinical Trials Register 0. *The Effective and Tolerable Titration Scheme and Dosage in Children with Attention-deficit hyperactivity disorder Treated with OROS-Methylphenidate*. Janssen-Cilag Taiwan (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001070-18, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

591. EU-Clinical Trials Register 0. *The effectiveness of Parent-Child Interaction Therapy versus methylphenidate in preschool children with ADHD and disruptive behavior problems with insufficient improvement through Parent Management*. Accare (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019930-28, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

592. EU-Clinical Trials Register 0. *The Effects of Long-acting Methylphenidate on Academic Activity and Related Constructs in Children with ADHD: A Randomised Placebo Controlled Trial*. Afdeling Klinische Neuropsychologie Vrije Universiteit Amsterdam (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000492-17, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

593. EU-Clinical Trials Register 0. *The effects of methylphenidate on brain processes for decision making in adult attention deficit hyperactivity disorder*. University of Oslo (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005246-38, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

594. EU-Clinical Trials Register 0. *Topotecan plus Carboplatin im Vergleich zur Standardtherapie (Paclitaxel plus Carboplatin oder Gemcitabin plus Carboplatin oder pegyliertes liposomales Doxorubicin plus Carboplatin) in der Therapie*. Charité - Universitätsmedizin Berlin (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-

004628-34, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

595. EU-Clinical Trials Register 0. *Vergleich einer strukturierten störungsspezifischen Gruppenpsychotherapie plus Placebo oder Methylphenidat versus einer psychiatrischen Beratung plus Placebo oder Methylphenidat bei ADHS im Erwach*. UNIVERSITÄTSKLINIKUM DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT FREIBURG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000222-31, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A2.

596. EU-Clinical Trials Register 0. *Vigilance regulation as predictor of response to Psychostimulants in adult patients with ADHD*. University of Leipzig (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000488-15, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A3;A5.

597. EU-Clinical Trials Register 0. *Why methylphenidate is not successful in cocaine-dependent ADHD patients: a SPECT study comparing DAT before and after methylphenidate treatment in ADHD patients with and without cocaine dependence*. Academic Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012261-61, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

598. EU-Clinical Trials Register 0. *Wirksamkeit eines Elterntrainings zur Behandlung der Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätsstörung (ADHS) bei Kindern in Abhängigkeit von der Behandlung ihrer ebenfalls betroffenen Mütter mit*. Universitätsklinikum Würzburg (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001353-96, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A2.

599. PharmnetBund 0. *A 6-month, open-label extension to a 40-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter efficacy and safety study of Ritalin(r) LA in the treatment of adult patients with childhood-onset ADHD*. Novartis Pharma Services,A.G. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

600. PharmnetBund 0. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Dose-Response Study to Evaluate Efficacy and Safety of Prolonged Release (PR) OROS(r) methylphenidate (54 and 72 mg/day) in Adults with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder*. Janssen-Cilag International N.V., Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Belgium (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A2.

601. PharmnetBund 0. *A Phase 3, Randomised, Double-blind, Multicentre, Parallel-group, Placebo- and Active-reference, Dose-optimisation Efficacy and Safety Study of Extended-release Guanfacine Hydrochloride in Children and Adolescents aged 6-17 years with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder*. Shire Pharmaceutical Development Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

602. PharmnetBund 0. *A Phase 3b, Double-blind, Randomised, Active-controlled, Parallel-group Study to Compare the Time to Response of Lisdexamfetamine Dimesylate to Atomoxetine Hydrochloride in Children and Adolescents aged 6-17 years with Attention*

Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) Who Have Had an Inadequate Response to Methylphenidate Therapy. Shire Pharmaceutical Development Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A4.

603. PharmnetBund 0. *A Phase 4, Randomised, Double-blind, Multicenter, Parallel-group, Active-controlled, Forced-dose Titration, Safety and Efficacy Study of SPD489 Compared with OROS-MPH with a Placebo Referance Arm, in Adolescents Aged 13-17 Years with Attention-deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Shire Development LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

604. PharmnetBund 0. *A Phase III, Randomised, Double-Blind, Multicentre, Parallel-Group, Placebo- and Active-Controlled, Dose-Optimisation Safety and Efficacy Study of Lisdexamfetamine Dimesylate (LDX) in Children and Adolescents aged 6-17 with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Shire Pharmaceutical Development Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

605. PharmnetBund 0. *A Randomized, Double-Blind Comparison of Atomoxetine versus Placebo in Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Comorbid Oppositional Defiant Disorder*. Lilly Deutschland GmbH, Teichweg 3, 35396 Gießen (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

606. PharmnetBund 0. *A single-center, single-blind, randomized, oral dose cross-over study in prepuberal boys with ADHD to investigate efficacy and bioequivalence of 20 mg Ritalin LA(r) compared to 20 mg Medikinet(r) retard after treatment with o.d. doses over 7 days each*. Dept. Child & Adolescent Psychiatrie (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

607. PharmnetBund 0. *A single-center, single-blind, randomized, oral dose cross-over study in prepuberal boys with ADHD to investigate efficacy and bioequivalence of 20 mg Ritalin LA(r) compared to 20 mg Medikinet(r) retard after treatment with o.d. doses over 7 days each*. Dept. Child & Adolescent Psychiatrie (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

608. PharmnetBund 0. *An Open Label, Multicentre Study to Evaluate the Long Term Safety of Prolonged Release (PR) OROS Methylphenidate (18, 36, 54, 72 and 90 mg/day) in Adults with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder*. Janssen-Cilag Medical Affairs EMEA (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A2.

609. PharmnetBund 0. *Effect of Atomoxetine and a standardized behavior therapy on attention deficits in adult ADHD*. University of Giessen (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A2.

610. PharmnetBund 0. *Effect of methylphenidate formulation on ADHD-patients' adherence to medical treatment. A comparison of Medikinet retard(r) (ER) once daily and Medikinet(r) (IR) twice daily in children and adolescents diagnosed with ADHD*. Universität Mainz, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am:

43508.
Ausschlussgrund: A1.
611. PharmnetBund 0. *Effect of methylphenidate formulation on ADHD-patients' adherence to medical treatment. A comparison of Medikinet retard(r) (ER) once daily and Medikinet(r) (IR) twice daily in children and adolescents diagnosed with ADHD*. Universität Mainz, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
612. PharmnetBund 0. *Efficacy and Safety of St. John´s Wort/Valerian Extract (Sedariston Concentrate) versus Placebo in Children and Adolescents with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
613. PharmnetBund 0. *Eine doppelblinde, placebokontrollierte multizentrische Studie mit randomisiertem Absetzen der Prüfmedikation zur Wirksamkeit und Sicherheit von JZP-258 bei Patienten mit Narkolepsie mit Kataplexie*. Jazz Pharmaceuticals Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
614. PharmnetBund 0. *Evaluation of ADHD from childhood to adolescence- impact of medical treatment on autonomic nervous system parameters*. Praxis Prof. Koenig (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
615. PharmnetBund 0. *Evaluation of ADHD from childhood to adolescence- impact of medical treatment on autonomic nervous system parameters*. Praxis Prof. Koenig (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011887-12, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A4.
616. PharmnetBund 0. *Genetic modulation of functional brain activity of attention-deficit/hyperactivity disorder-related working memory processes*. Universitätsklinikum Würzburg (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A4.
617. PharmnetBund 0. *International Study for Treatment of Standard Risk Childhood Relapsed ALL 2010*. Charité - University Hospital of Berlin (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
618. PharmnetBund 0. *Internationale randomisierte doppelblinde und Placebo-kontrollierte Studie zur Initialbehandlung der akuten Manie mit Methylphenidat*. University of Leipzig (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
619. PharmnetBund 0. *Protocol B4Z-MC-LYDO(b)Maintenance of Response After Open-Label Treatment with Atomoxetine Hydrochloride in Adult Outpatients with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): A Placebo-Controlled, Randomized Withdrawal Study*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE,

abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A2.
620. PharmnetBund 0. *Randomisierte, doppelblinde Studie zum Vergleich neuropsychologischer Effekte von Atomoxetin gegen Placebo im Tagesverlauf bei Kindern mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung unter Anwendung eines computerbasierten Continuous Performance Tests.engl.:A Randomized, Double Blind Comparison of the Effects of Atomoxetine versus Placebo on Neuropsychological Outcomes across the Day in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) by Use of a Computer Based Continuous Performance Test (cb CPT)*. Lilly Deutschland GmbH, Teichweg 3, 35396 Gießen (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
621. PharmnetBund 0. *Vergleich der Wirksamkeit von Medikinet retard mit Concerta bei Kindern mit ADHS*. Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co.,K.G. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
622. PharmnetBund 0. *Vergleich der Wirksamkeit von Medikinet retard mit Concerta bei Kindern mit ADHS*. Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co.,K.G. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
623. PharmnetBund 0. *Vigilanzregulation als Prädiktor der Response auf Psychostimulanzien bei adulten Patienten mit ADHS*. University of Leipzig (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A3;A5.
624. PharmnetBund 0. *Vigilanzregulation als Prädiktor der Response auf Psychostimulanzien bei adulten Patienten mit ADHS*. University of Leipzig (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A3;A5.
625. WHO ICTRP 2012. *?Evaluación del Efecto de las Dosis Omitidas (Días Off) de la Medicación Diaria en Pacientes con una Farmacoterapia Estable para el TDAH Recibiendo Atomoxetina o Metilfenidato OROS: Un Estudio Clínico de Grupos Paralelos Emparejados (Estudio On/Off)?* Lilly S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-011426-33-ES, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A5.
626. WHO ICTRP 2012. Dept. Child & Adolescent Psychiatrie (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000227-25-DE, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
627. WHO ICTRP 2012. *A 7 week multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled cross-over evaluation of the efficacy and safety of a modified-release oral dosage form of methylphenidate-HCl, Ritalin LA® (20 mg, q.d.) compared to Medikinet® ret. (20mg, q.d.) in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) aged 6 - 14*. Novartis Pharma GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-003002-28-DE, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

628. WHO ICTRP 2012. *A double blind placebo controlled crossover study to determine the effects of atomoxetine on event-related potentials in response to auditory oddball stimuli during an on-the-road driving test in adult patients with attention deficit hyperactivity disorder - Effects of atomoxetine on attention and driving in adult ADHD*. Faculty of Social Sciences, Utrecht University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-001855-20-NL, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A4; A10.
629. WHO ICTRP 2012. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Dose-Response Study to Evaluate Efficacy and Safety of Prolonged Release (PR) OROS® methylphenidate (54 and 72 mg/day) in Adults with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. - Lamda 2*. Janssen-Cilag International N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-002111-82-FR, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A2.
630. WHO ICTRP 2012. *A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, dose-response phase III A study to evaluate safety and efficacy of Prolonged Release (PR) OROS methylphenidate (18, 36 and 72 mg/day), with open-label extension, in adults with attention deficit/ hyperactivity disorder. - LAMDA*. Janssen-Cilag Medical Affairs EMEA (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-000730-37-SE, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A2.
631. WHO ICTRP 2012. *A Phase III, Randomised, Double-Blind, Multicentre, Parallel-Group, Placebo- and Active-Controlled, Dose-Optimisation Safety and Efficacy Study of Lisdexamfetamine Dimesylate (LDX) in Children and Adolescents aged 6-17 with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Shire Pharmaceutical Development Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000679-90-GB, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
632. WHO ICTRP 2012. *A Randomised, Double Blind Placebo Controlled Study of the Broader Efficacy of Atomoxetine Hydrochloride in the Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) in Swedish Children and Adolescents*. Eli Lilly Sweden AB (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-003941-42-SE, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
633. WHO ICTRP 2012. *A Randomized, Controlled, Open-Label Comparison Study of the Efficacy and Safety of Slow Transitioning compared with Fast Transitioning from a Stimulant Medication to Atomoxetine in Pediatric and Adolescent Outpatients with DSM-IV Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) - LYFJ*. Eli Lilly and Company Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001767-11-GB, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

634. WHO ICTRP 2012. *A Randomized, Controlled, Open-Label Study of the Long-Term Impact on Functioning using Atomoxetine Hydrochloride Compared to Other Early Standard Care in the Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) in Treatment-Naïve Children and Adolescents*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-005512-27-FR, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
635. WHO ICTRP 2012. *A Randomized, Double-Blind Comparison of Atomoxetine versus Placebo in Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Comorbid Oppositional Defiant Disorder*. Lilly Deutschland GmbH, Teichweg 3, 35396 Gießen (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-001471-37-DE, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
636. WHO ICTRP 2012. *A randomized, rater-blinded cross-over multicenter study comparing the clinical efficacy of Ritalin® LA (methylphenidate) treatment (20 or 40 mg orally o.d.) in children with ADHD under different breakfast conditions over two weeks*. Novartis Pharma GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-006441-14-DE, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
637. WHO ICTRP 2012. *A study to look at SPD489 in children and adolescents with ADHD*. Shire Pharmaceutical Development Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-011745-94-GB, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A4.
638. WHO ICTRP 2012. *A study to look at SPD489 in children and adolescents with ADHD*. Shire Pharmaceutical Development Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-011745-94-GB, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A4.
639. WHO ICTRP 2012. *ADHD hos intagna inom Kriminalvården - förekomst/diagnos/behandling/uppföljning*. Karolinska Universitetssjukhuset (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-002553-80-SE, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
640. WHO ICTRP 2012. *An Open Label Pilot Study of Atomoxetine Hydrochloride in Adolescents with Attentioin-Deficit/Hyperactivity Disorder and Comorbid Cannabis Abuse*. Eli Lilly Nederland (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000191-24-NL, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
641. WHO ICTRP 2012. *An Open Label, Multicentre Study to Evaluate the Long Term Safety of Prolonged Release (PR) OROS Methylphenidate (18, 36, 54, 72 and 90 mg/day) in Adults with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder*. Janssen-Cilag Medical Affairs EMEA (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-004037-18-DE,

abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A2.
642. WHO ICTRP 2012. *An Open-Label Study of the Efficacy of Atomoxetine Hydrochloride on Quality of Life of Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder with or without comorbid conditions - ND*. ELI LILLY (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-005701-32-IT, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
643. WHO ICTRP 2012. *Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and opioid maintenance therapy*. HUS/ Neuropsykiatrian poliklinikka (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019981-94-FI, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
644. WHO ICTRP 2012. *Clinical Trial of Efficacy and Safety of Atomoxetine up to 12 weeks in Newly Diagnosed Children and Adolescents Outpatients with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder*. Lilly S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-004088-31-ES, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
645. WHO ICTRP 2012. *Clinical trial of sustained release methylphenidate for Attention-Deficit-Hyperactivity-Disorder (ADHD) in adult criminal offenders with amphetamine addiction*. Addiction Center Stockholm (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-002249-35-SE, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
646. WHO ICTRP 2012. *Effect of Atomoxetine and a standardized behavior therapy on attention deficits in adult ADHD - Atomoxetine and adult ADHD*. University of Giessen (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-004073-10-DE, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A2.
647. WHO ICTRP 2012. *Electrophysiological correlates of putative endophenotypes of attention-deficit / hyperactivity disorder (ADHD)*. University of Wuerzburg (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001291-71-DE, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A4.
648. WHO ICTRP 2012. *Electrophysiological correlates of putative endophenotypes of attention-deficit / hyperactivity disorder (ADHD)*. University of Wuerzburg (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001291-71-DE, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A4.
649. WHO ICTRP 2012. *EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA DE LA EFICACIA DE LA ATOMOXETINA EN EL TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN CON HIPERACTIVIDAD*. Sergio Hernández Expósito (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020155-31-ES, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A7.

650. WHO ICTRP 2012. *Evaluation of ADHD from childhood to adolescence- impact of medical treatment on autonomic nervous system parameters*. Praxis Prof. Koenig (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-011887-12-DE, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
651. WHO ICTRP 2012. *Fahrtüchtigkeit bei Erwachsenen mit Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung (ADHS) vor und nach 10wöchiger Behandlung mit 40-80 mg Atomoxetin im Vgl. zu unbehandelten Erwachsenen mit ADHS - FAHR-ADHS-ATX*. Zentralinstitut für Seelische Gesundheit Mannheim (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-004309-90-DE, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A3.
652. WHO ICTRP 2012. *Influence of methylphenidate on sleep and circadian rhythm in children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) - MELMET*. No Sponsor (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-004664-46-NL, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
653. WHO ICTRP 2012. *International Study to Predict Optimized Treatment - in Attention-Deficit and Hyperactivity Disorder - iSPOT-A*. BRC operations Pty. Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-013272-47-NL, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
654. WHO ICTRP 2012. *Neurocognitive testing in children with ADHD*. Centre for Human Drug Research (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-004425-42-NL, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
655. WHO ICTRP 2012. *Objective assessment of attention difficulties in adults with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) - Objective assessment of attention difficulties in adult ADHD 1*. North Bristol NHS Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-002897-31-GB, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A3.
656. WHO ICTRP 2012. *Protocol B4Z-MC-LYDO(b)*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-007672-41-GB, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A2.
657. WHO ICTRP 2012. *Randomisierte, doppelblinde Studie zum Vergleich neuropsychologischer Effekte von Atomoxetin gegen Placebo im Tagesverlauf bei Kindern mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung unter Anwendung eines computerbasierten Continuous Performance Tests*. Lilly Deutschland GmbH, Teichweg 3, 35396 Gießen (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-001470-25-DE, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
658. WHO ICTRP 2012. *The Effects of Medical Treatment with Methylphenidate on Academic Activity and Related Skills in Children with ADHD*. Afdeling Klinische

Neuropsychologie Vrije Universiteit Amsterdam (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000492-17-NL, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

659. WHO ICTRP 2012. *This a study using Atomoxetine in children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and a specific deletion in the 22qDS gene*. King's College London (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-024551-82-GB, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

660. WHO ICTRP 2013. *A structural and functional imaging research of children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)*. University Children Psychiatry Department, Institute of Mental Health, Peking University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12608000059369, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

661. WHO ICTRP 2013. *Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) Controlled Trial Investigation Of a Non-stimulant (A.C.T.I.O.N)*. Hospital Westmead Hospital, Sydney West Area Health Service (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12607000535471, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

662. WHO ICTRP 2013. *Can routine N-of-1 studies improve net benefits and reduce costs by better targeting chronic therapy?* University University of Queensland (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12605000507684, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

663. WHO ICTRP 2013. *Clinical Trial of Concerta for the treatment of ADHD in adult offenders*. King's College London (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000517-37-GB, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

664. WHO ICTRP 2013. *Genetic modulation of functional brain activity of attention-deficit/hyperactivity disorder-related working memory processes*. Universitätsklinikum Würzburg (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-006242-26-DE, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A4.

665. WHO ICTRP 2013. *Imaging the influence and interaction of genes and stimulant medication on attention in Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Individual Dr. Tim Silk (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12610000652077, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

666. WHO ICTRP 2013. *International Study to Predict Optimised Treatment in Children and Adolescents with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder*. Commercial sector/Industry Brain Resource Pty Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter:

http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12609000271202, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

667. WHO ICTRP 2013. *Investigation of the effect of a single dose of stimulant medication (dexamphetamine 10mg or methylphenidate 20mg) on appetite and on fasting and postprandial levels of insulin, glucose, leptin and ghrelin in healthy adult volunteers*. Individual Chief investigator Dr Alison Poulton (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12607000138482, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

668. WHO ICTRP 2013. *Neurochemical and physiological mechanisms of executive control in healthy males*. University Queensland Brain Institute, University of Queensland (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12609000625279, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

669. WHO ICTRP 2013. *Neurochemical and physiological mechanisms of executive control in healthy males*. University Queensland Brain Institute, University of Queensland (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12609000625279, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

670. WHO ICTRP 2013. *N-of-1 trials to evaluate the effect of stimulant vs placebo in pediatric traumatic brain injury*. University The Univesity of Queensland (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12609000873224, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

671. WHO ICTRP 2013. *Six-month open label extension to an efficacy and safety study of Ritalin LA in the treatment of adult patients with childhood-onset ADHD*. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000210-19-DE, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

672. WHO ICTRP 2013. *The effects of Ritalin treatment on decision making and learning, and on brain activation, in adult ADHD*. University of Oslo (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-005246-38-NO, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

673. WHO ICTRP 2014. *A randomised controlled trial of atomoxetine for adults with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)*. University The University of Queensland (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12610000432011, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A2.

674. WHO ICTRP 2014. *My child has ADHD: Medication or Meditation?* University of Amsterdam (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003888-59-NL,

abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
675. WHO ICTRP 2015. *A Clinical Trial to Examine Effects of Atomoxetine in the Treatment of Negative Symptoms in Patients With Schizophrenia*. University of Pittsburgh (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00222794, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
676. WHO ICTRP 2015. *A Combination of Two Currently Approved Drugs to Enhance the Treatment of Schizophrenia*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00089869, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
677. WHO ICTRP 2015. *A Comparative Effectiveness Study Evaluating OROS Methylphenidate HCl, Ritalin (Methylphenidate HCl), and Placebo for the Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Children*. Alza Corporation, DE, USA (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00269789, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
678. WHO ICTRP 2015. *A Dose Response Effect of Atomoxetine to the Acute Effects of Alcohol*. University of Colorado, Boulder (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01408589, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
679. WHO ICTRP 2015. *A Dose-Ranging Study of the Efficacy of ABT-894 in Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Abbott (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00429091, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A3.
680. WHO ICTRP 2015. *A Double Blind Crossover Study on the Effect of MPH on Decision-making Ability of Adults With BPD Compared to Adults With ADHD and Healthy Adults*. Shalvata Mental Health Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01426984, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
681. WHO ICTRP 2015. *A Double-Blind Comparison of Concerta and Placebo in Adults With Attention Deficit Hyperactivity Disorder*. Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00181571, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A2.
682. WHO ICTRP 2015. *A Functional Outcomes Study With Atomoxetine-Hydrochloride and Placebo in Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00190931, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A5.
683. WHO ICTRP 2015. *A Gene by Medication Interaction to the Acute Effects of Alcohol*. University of Virginia (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01343628, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
684. WHO ICTRP 2015. *A Long-Term Safety Study to Evaluate Methylphenidate HCL Tablets at Multiple Dose Levels in Adults With Attention Deficit Hyperactivity Disorder*. McNeil Consumer & Specialty Pharmaceuticals, a Division of McNeil-PPC, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00326300,

abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A3.

685. WHO ICTRP 2015. *A Multicenter Study Comparing the Efficacy and Safety of OROS Methylphenidate HCl, Ritalin (Methylphenidate HCl) and Placebo in Children With Attention Deficit Hyperactivity Disorder*. Alza Corporation, DE, USA (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00269802, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

686. WHO ICTRP 2015. *A multicentre randomized double-blind placebo controlled discontinuation trial of methylphenidate*. UMCG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002002-20-NL, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

687. WHO ICTRP 2015. *A Phase II, Adaptive Trial Design Examining the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Effects of Modified Release Amphetamine (HLD100, Formulations B, C and E)) in Adolescents and Children With Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Ironshore Pharmaceuticals and Development, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01886469, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

688. WHO ICTRP 2015. *A prospective Longitudinal trial of the effect of Atomoxetine on cognitive, educational, behavioural, social and emotional wellbeing in students with Attention Deficit Hyperactivity Disorder*. Australian Research Council (Australia) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN05214203, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

689. WHO ICTRP 2015. *A Safety and Effectiveness Study of Methylphenidate HCl Extended-release Tablets in Adults With Attention Deficit Hyperactivity Disorder*. McNeil Consumer & Specialty Pharmaceuticals, a Division of McNeil-PPC, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00326391, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A2.

690. WHO ICTRP 2015. *A Safety and Efficacy Study of ABT-089 in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)*. AbbVie (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00528697, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

691. WHO ICTRP 2015. *A Study of Atomoxetine for Attention Deficit and Hyperactive/Impulsive Behaviour Problems in Children With ASD*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00485849, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

692. WHO ICTRP 2015. *A Study of Combination Therapy in Children With ADHD*. Douglas Sears (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01940978, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

693. WHO ICTRP 2015. *A Study of the Effectiveness and Safety of Prolonged-release Methylphenidate Hydrochloride in Adult Patients With Attention Deficit/Hyperactivity Disorder*. Janssen Pharmaceutica N.V., Belgium (Hrsg.). Verfügbar unter:

http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00246220, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A2.

694. WHO ICTRP 2015. *A study to determine effective and tolerable titration scheme for OROS-Methylphenidate in Children with Attention-deficit hyperactivity disorder*. Janssen-Cilag Taiwan (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001070-18-Outside-EU/EEA, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

695. WHO ICTRP 2015. *A Study to Determine Effective and Tolerable Titration Scheme for OROS-Methylphenidate in Children With Attention-deficit Hyperactivity Disorder*. Johnson & Johnson Taiwan Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00518232, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

696. WHO ICTRP 2015. *A Study to Evaluate 3 Different Doses of JNJ-31001074 in the Treatment of Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00880217, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A3.

697. WHO ICTRP 2015. *A Study to Evaluate 3 Different Doses of JNJ-31001074 in the Treatment of Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00880217, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A3.

698. WHO ICTRP 2015. *A study to evaulate the most favourable treatment dose in childrens and adolescents with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder*. Janssen Korea Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001218-92-Outside-EU/EEA, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

699. WHO ICTRP 2015. *A Study to Examine the Progression of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) Drug Treatment and to Analyze Associated Factors*. Janssen Korea, Ltd., Korea (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01624649, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

700. WHO ICTRP 2015. *A Study to Examine the Progression of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) Drug Treatment and to Analyze Associated Factors*. Janssen Korea, Ltd., Korea (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01624649, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

701. WHO ICTRP 2015. *ADDERALL XR (Mixed Salts of a Single-entity Amphetamine) and STRATTERA (Atomoxetine Hydrochloride) Compared to Placebo on Simulated Driving Safety and Performance and Cognitive Functioning in Adults With ADHD*. Shire (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00557960, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A3.

702. WHO ICTRP 2015. *ADDERALL XR (Mixed Salts of a Single-entity Amphetamine) and STRATTERA (Atomoxetine Hydrochloride) Compared to Placebo on Simulated Driving Safety and Performance and Cognitive Functioning in Adults With ADHD*. Shire

(Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00557960, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A3.

703. WHO ICTRP 2015. *Adding Atomoxetine To Standard Medication Treatment In Patients With Alzheimer's Disease*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00191009, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

704. WHO ICTRP 2015. *Adherence to Stimulant Treatment in Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) Patients (ASTA)*. Prof. Huss (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00852059, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

705. WHO ICTRP 2015. *Adverse Effect of Prolonged Methylphenidate Treatment on Cardiac Functions*. Ornit Cohen (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00372359, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

706. WHO ICTRP 2015. *Agonist Replacement Therapy for Cocaine Dependence*. University of Kentucky (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00697138, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

707. WHO ICTRP 2015. *Amantadine Versus Ritalin in the Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Tehran University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01099059, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

708. WHO ICTRP 2015. *An Effectiveness and Safety Study Evaluating OROS Methylphenidate Hydrochloride (HCl), Ritalin (Methylphenidate HCl) and Placebo in Children With Attention Deficit Hyperactivity Disorder*. Alza Corporation, DE, USA (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00269776, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

709. WHO ICTRP 2015. *An Effectiveness and Safety Study of CONCERTA* vs. Immediate Release Methylphenidate (IR MPH) in Attention Deficit Hyperactivity Disorder Children*. Janssen-Ortho Inc., Canada (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00304681, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

710. WHO ICTRP 2015. *An Effectiveness and Safety Study of CONCERTA® (Methylphenidate Hydrochloride) in the Treatment of Adolescents With Attention Deficit Hyperactivity Disorder*. McNeil Consumer & Specialty Pharmaceuticals, a Division of McNeil-PPC, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00249353, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

711. WHO ICTRP 2015. *An Efficacy and Safety Study of Osmotic Release Oral System (OROS) Methylphenidate in Participants With Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Janssen Korea Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001217-27-Outside-EU/EEA, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

712. WHO ICTRP 2015. *An Efficacy Study of Osmotic Release Oral System (OROS) Methylphenidate in Participants With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Janssen Korea Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001084-39-Outside-EU/EEA, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
713. WHO ICTRP 2015. *An Open-Label Study of Atomoxetine in Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00191737, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
714. WHO ICTRP 2015. *An Open-Label Study of Atomoxetine in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00191516, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
715. WHO ICTRP 2015. *Analog Classroom Study Comparison of ADDERALL XR With STRATTERA in Children Aged 6-12 With ADHD*. Shire (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00506727, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
716. WHO ICTRP 2015. *Analog Classroom Study Comparison of ADDERALL XR With STRATTERA in Children Aged 6-12 With ADHD*. Shire (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00506727, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
717. WHO ICTRP 2015. *Aripiprazole Associated With Methylphenidate in Children and Adolescents With Bipolar Disorder and ADHD*. Federal University of Rio Grande do Sul (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00305370, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
718. WHO ICTRP 2015. *Associated Genes With Atomoxetine Response in Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Peking University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01339286, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A3.
719. WHO ICTRP 2015. *Atomoxetine as an Adjunct to Novel Antipsychotic Medication in the Treatment of Cognitive Deficits of Schizophrenia*. University of Maryland (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00161031, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
720. WHO ICTRP 2015. *Atomoxetine Effects in Humans*. Yale University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00607568, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
721. WHO ICTRP 2015. *Atomoxetine for Children With Acquired Attentional Disorders Following Completion of Chemotherapy for ALL*. Monarch Medical Research (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00299234, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
722. WHO ICTRP 2015. *Atomoxetine Hydrochloride Versus Placebo in Taiwanese Children and Adolescents With ADHD*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter:

http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00485459, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

723. WHO ICTRP 2015. *Atomoxetine in the Treatment of Binge Eating Disorder*. Lindner Center of HOPE (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00327834, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

724. WHO ICTRP 2015. *Atomoxetine Pilot Study in Preschool Children With ADHD*. University of Arizona (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00517647, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

725. WHO ICTRP 2015. *Atomoxetine to Treat Adolescents With Coexisting Alcohol and Other Substance Use Disorder and ADHD*. University of Pittsburgh (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00029614, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

726. WHO ICTRP 2015. *Atomoxetine Treatment of Adults With ADHD and Comorbid Alcohol Abuse*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00190957, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

727. WHO ICTRP 2015. *Atomoxetine Versus Placebo in Children With Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00191295, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

728. WHO ICTRP 2015. *Atomoxetine vs Placebo in the Treatment of ADHD in Swedish Children and Adolescents*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00191542, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

729. WHO ICTRP 2015. *Attention-deficit/Hyperactivity Disorder Translational Center for Identifying Biomarkers*. Seoul National University Childrens Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02623114, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A3.

730. WHO ICTRP 2015. *Attention-deficit/Hyperactivity Disorder Translational Center for Identifying Biomarkers*. Seoul National University Childrens Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02623114, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A3.

731. WHO ICTRP 2015. *Autonomic Correlates of Impulsivity for Preschool Children With Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)*. University of Arizona (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00856063, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

732. WHO ICTRP 2015. *Basic and Clinical Research on Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)*. University of Illinois at Chicago (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00663442, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

733. WHO ICTRP 2015. *Biphentin Effects in attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) Drivers*. Purdue Pharma (Canada) (Hrsg.). Verfügbar unter:

http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN77828247, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A4.

734. WHO ICTRP 2015. *Brain Dopamine Function in Adults With ADHD*. University of California, Irvine (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00580814, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A3.

735. WHO ICTRP 2015. *Breathing Meditation With Methylphenidate for the Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder*. Khon Kaen University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00310986, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

736. WHO ICTRP 2015. *Carnitine as an Adjunct to Methylphenidate for the Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder*. Tehran University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01099072, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

737. WHO ICTRP 2015. *Changes in Striatal [11C]ORM-13070 Binding Elicited by Changing Levels of Endogenous Noradrenaline*. University of Turku (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01794975, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

738. WHO ICTRP 2015. *Classroom Study to Assess Efficacy and Safety of MTS in Pediatric Patients Aged 6-12 With ADHD*. Noven Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00466791, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

739. WHO ICTRP 2015. *Clinical trial of long acting methylphenidate in amphetamine addicts with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Addiction Centre Stockholm (Beroendecentrum Stockholm) (Sweden) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN81602628, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

740. WHO ICTRP 2015. *Clonidine in Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in Children*. University of Cincinnati (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00031395, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

741. WHO ICTRP 2015. *Cognitive Decline in Non-demented PD*. Oregon Health and Science University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01340885, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

742. WHO ICTRP 2015. *Combination Therapy in Patients With Depression*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00485862, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

743. WHO ICTRP 2015. *Community-based Study Comparing Extended-release Methylphenidate and Atomoxetine in Children With Attention-deficit Hyperactivity Disorder*. McNeil Consumer & Specialty Pharmaceuticals, a Division of McNeil-PPC, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:

http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00866996, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

744. WHO ICTRP 2015. *Community-based Study Comparing Extended-release Methylphenidate and Atomoxetine in Children With Attention-deficit Hyperactivity Disorder*. McNeil Consumer & Specialty Pharmaceuticals, a Division of McNeil-PPC, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00866996, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

745. WHO ICTRP 2015. *Comparing the Efficacy of Methylphenidate, Dextroamphetamine and Placebo in Children Diagnosed With ADHD*. Ostfold Hospital Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01220440, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

746. WHO ICTRP 2015. *Comparing Treatment With Melatonin to Treatment With Stimulants (Methylphenidate) in Children With Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Sleep Difficulties*. Assaf-Harofeh Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01393574, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

747. WHO ICTRP 2015. *Comparison Atomoxetine Hydrochloride and Comparator in Pediatric Outpatients With ADHD*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00486083, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

748. WHO ICTRP 2015. *Comparison Atomoxetine Hydrochloride and Comparator in Pediatric Outpatients With ADHD*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00486083, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

749. WHO ICTRP 2015. *Comparison of Atomoxetine and Placebo in Children and Adolescents With ADHD and ODD*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00191698, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

750. WHO ICTRP 2015. *Comparison of Atomoxetine Plus Either Comparator or Placebo in Children With ADHD Who Haven't Responded to Stimulant Therapy*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00485550, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

751. WHO ICTRP 2015. *Comparison of Atomoxetine Plus Either Comparator or Placebo in Children With ADHD Who Haven't Responded to Stimulant Therapy*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00485550, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

752. WHO ICTRP 2015. *Competition With Striatal [11C]ORM-13070 Binding by Atipamezole and Endogenous Noradrenaline*. University of Turku (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01435213, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

753. WHO ICTRP 2015. *Computer-assisted Cognitive Rehabilitation (CACR), Placebo CACR and Psycho-stimulants in the Treatment of ADHD*. Allameh Tabatabai University (Hrsg.). Verfügbar unter:

http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01675804, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

754. WHO ICTRP 2015. *CONCERTA (OROS Methylphenidate Hydrochloride) for the Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Adults*. Janssen-Ortho Inc., Canada (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00246207, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A3.

755. WHO ICTRP 2015. *Concerta and Strattera on the Executive Function in Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) Children*. Peking University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01065259, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A4.

756. WHO ICTRP 2015. *Concerta and Strattera on the Executive Function in Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) Children*. Peking University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01065259, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A4.

757. WHO ICTRP 2015. *CONCERTA Lab School Study*. Ortho-McNeil Janssen Scientific Affairs LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001042-28-Outside-EU/EEA, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

758. WHO ICTRP 2015. *Concerta Treatment in Adults With ADHD NOS*. Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00181740, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A3.

759. WHO ICTRP 2015. *Concerta Treatment in Adults With ADHD NOS*. Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00181740, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A3.

760. WHO ICTRP 2015. *Cortical Excitability: Phenotype and Biomarker in Attention-deficit, Hyperactivity Disorder (ADHD) Therapy*. University of Cincinnati (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01330693, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

761. WHO ICTRP 2015. *Cost-effectiveness of the Treatment of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder With Methylphenidate Immediate-release in Brazil*. Hospital de Clinicas de Porto Alegre (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01705613, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

762. WHO ICTRP 2015. *Cost-Effectiveness Study Of The Treatment Of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder In Brazil*. Hospital de Clinicas de Porto Alegre (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01228604, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

763. WHO ICTRP 2015. *Double-Blind, Four Week Trial Of [S,S]-Reboxetine And Atomoxetine In Adults With Attention Deficit Hyperactivity Disorder*. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00562055,

abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A3.
764. WHO ICTRP 2015. *EAA/Therapy for Treating Children With ADHD*. Samsung Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02482649, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
765. WHO ICTRP 2015. *EAA/Therapy for Treating Children With ADHD*. Samsung Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02482649, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
766. WHO ICTRP 2015. *Effect of Atomoxetine on ADHD-Related Insomnia in Children and Adolescents*. Rhode Island Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00252278, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
767. WHO ICTRP 2015. *Effect of Methylphenidate on Connectivity*. Iris Sommer (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01764672, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
768. WHO ICTRP 2015. *Effectiveness of ATMX in Treating Adolescents With ADHD and SUD*. Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00218322, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
769. WHO ICTRP 2015. *Effectiveness of the Dual Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitor Venlafaxine in Depressed Patients*. Wyeth Pharmaceuticals (Canada) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN87057460, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
770. WHO ICTRP 2015. *Effects of Atomoxetine on Cognitive Function in Schizophrenia*. Yale University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00420498, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
771. WHO ICTRP 2015. *Effects of Atomoxetine Treatment in Humans*. Yale University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00611936, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
772. WHO ICTRP 2015. *Effects of Atx and Oros-mph on Executive Functions*. TC Erciyes University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02352051, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
773. WHO ICTRP 2015. *Effects of Atx and Oros-mph on Executive Functions*. TC Erciyes University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02352051, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
774. WHO ICTRP 2015. *Effects of Ritalin on Postural Stability of Hyper Active Children*. Soroka University Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00485797, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

775. WHO ICTRP 2015. *Effects of Strattera and Behavior Therapy on the School and Home Functioning of Elementary School Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)*. State University of New York at Buffalo (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00918567, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
776. WHO ICTRP 2015. *Efficacy and Safety of Methylphenidate HCl ER Capsules in Children and Adolescents With ADHD*. Rhodes Pharmaceuticals, L.P. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01239030, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
777. WHO ICTRP 2015. *Efficacy and Safety of Once-Daily Atomoxetine Hydrochloride in Adults With ADHD Over an Extended Period of Time (6 Months)*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00190736, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A2.
778. WHO ICTRP 2015. *Efficacy and Safety of SPD465 in Adults With ADHD*. Shire (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00150579, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A2.
779. WHO ICTRP 2015. *Efficacy and Safety Study of Clozapine Augmented by Atomoxetine Versus Clozapine Augmented by Placebo in Patients With Chronic Resistant Schizophrenia*. Indiana University School of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00216281, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
780. WHO ICTRP 2015. *Efficacy of Atomoxetine for ADHD in Adolescents and Young Adults With SUD*. Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01207622, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A4.
781. WHO ICTRP 2015. *Efficacy of Atomoxetine in the Neuropsychological Tests Among Children With ADHD*. National Taiwan University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00529893, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
782. WHO ICTRP 2015. *Efficacy of Atomoxetine Therapy Versus Placebo for Cognitive Late Effects*. Temple University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00255138, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
783. WHO ICTRP 2015. *Efficacy of Combined Treatment With CoQ10 and Methylphenidate in Children With Attention Deficit Hyperactivity Disorder*. Rabin Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02315651, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
784. WHO ICTRP 2015. *Efficacy, Safety and Tolerability of SPD485 in Children Aged 6-12 Diagnosed With ADHD*. Noven Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00151970, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
785. WHO ICTRP 2015. *Efficacy, Tolerability, and Safety of Once-Daily Atomoxetine Hydrochloride Versus Placebo in Russian Children and Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter:

http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00386581, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

786. WHO ICTRP 2015. *Enhancement of Methylphenidate Treatment by Psychosocial Intervention and Support*. University of Cologne (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01660425, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

787. WHO ICTRP 2015. *Enhancing ADHD Driving Performance With Stimulant Medication*. University of Virginia (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00572026, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A3.

788. WHO ICTRP 2015. *Evaluation of Continuous Symptom Treatment of ADHD*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00486122, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

789. WHO ICTRP 2015. *Event-related Potentials in Management of Children With Attention-deficit/Hyperactivity Disorder*. Far Eastern Memorial Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01130467, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

790. WHO ICTRP 2015. *Event-related Potentials in Management of Children With Attention-deficit/Hyperactivity Disorder*. Far Eastern Memorial Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01130467, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

791. WHO ICTRP 2015. *Family Risk Analysis of Substance Use in Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) Youth Treated With Concerta*. Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00181792, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A2.

792. WHO ICTRP 2015. *Further Studies of Attention Deficit Disorder - Residual Type (RT)*. University of Utah (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00693212, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A10.

793. WHO ICTRP 2015. *Genetic Modulation of Working Memory in Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Wuerzburg University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01351272, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A4.

794. WHO ICTRP 2015. *Genetic Polymorphism and OROS-Methylphenidate Treatment in Attention Deficit Hyperactivity Disorder(ADHD)*. Bundang CHA Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00842127, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

795. WHO ICTRP 2015. *Guiding Dose Increases in Patients Incompletely Responsive to Usual Doses of Atomoxetine*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00485407, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

796. WHO ICTRP 2015. *Identify Peripheral Biomarkers of Symptomatology, Neurocognitive Functions, and Medication Response in ADHD*. National Taiwan University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02074228, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
797. WHO ICTRP 2015. *Identifying Characteristic Signature of Attention Deficit / Hyperactivity Disorder (ADHD) and Ritalin Treatment*. Hadassah Medical Organization (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01962181, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
798. WHO ICTRP 2015. *Impact of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder and Substance Use Disorder on Motorcycle Traffic Accidents*. Federal University of Rio Grande do Sul (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00536419, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A4.
799. WHO ICTRP 2015. *Lab School Day Study for CONCERTA of Older Children with ADHD*. Ortho-McNeil Janssen Scientific Affairs LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001081-26-Outside-EU/EEA, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
800. WHO ICTRP 2015. *Long-term Safety and Effectiveness of OROS Methylphenidate HCl in Children With Attention Deficit Hyperactivity Disorder*. Alza Corporation, DE, USA (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00269815, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
801. WHO ICTRP 2015. *Maintenance of Benefit With Atomoxetine Hydrochloride in Adolescents With ADHD*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00191035, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
802. WHO ICTRP 2015. *Medication Strategies for Treating Aggressive Behavior in Youth With Attention Deficit Hyperactivity Disorder*. Stony Brook University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00228046, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
803. WHO ICTRP 2015. *Methylphenidate and Driving Ability in Adult Patients With Attention-Deficit Hyperactivity Disorder*. Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00223561, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A4.
804. WHO ICTRP 2015. *Methylphenidate and the Relations Between Emotional Processing and Social Functioning Among Children With ADHD*. Bnai Zion Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01278667, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
805. WHO ICTRP 2015. *Methylphenidate for Treating Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Children With Both ADHD and Epilepsy*. Children's Hospital Boston (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00323947,

abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
806. WHO ICTRP 2015. *Methylphenidate on Intracortical Inhibition in Methamphetamine Abusers Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Tehran University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01651169, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A3.
807. WHO ICTRP 2015. *Methylphenidate Study in Young Children With Developmental Disorders*. University of Arizona (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00517504, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
808. WHO ICTRP 2015. *Methylphenidate Treatment Response Study of Genetic Polymorphism in Attention Deficit Hyperactivity Disorder(ADHD)*. Seoul National University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00862108, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
809. WHO ICTRP 2015. *Methylphenidate vs. Risperidone for the Treatment of Children and Adolescents With ADHD and Disruptive Disorders*. Sheba Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02063945, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
810. WHO ICTRP 2015. *Naturalistic Substitution of Concerta in Adult Subject With ADHD Receiving Immediate Release Methylphenidate*. Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00302406, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A3.
811. WHO ICTRP 2015. *Neuroendocrine Substrates, Candidate Genes and Endophenotypes in ADHD*. Chang Gung Memorial Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02392169, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
812. WHO ICTRP 2015. *Neuropsychological Functioning in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00216918, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
813. WHO ICTRP 2015. *Omega-3 Fatty Acids Supplementation in ADHD*. University Hospital, Basel, Switzerland (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01777048, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
814. WHO ICTRP 2015. *Open-Label Trial of Atomoxetine to Evaluate Academic Outcome in Children Ages 8-11 Years With Attention Deficit/Hyperactivity Disorder*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00191880, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
815. WHO ICTRP 2015. *Oral Status and Prevalence of Dental Trauma in Children Treated With Ritalin Due to Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Hadassah Medical Organization (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00328224, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

816. WHO ICTRP 2015. *OROS Methylphenidate (Concerta) in the Treatment of Adult ADHD*. University of Utah (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02215538, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A2.
817. WHO ICTRP 2015. *Pharmacogenetic Study of Methylphenidate in Attention Deficit/Hyperactivity Disorder(ADHD)*. Hallym University Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00757029, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
818. WHO ICTRP 2015. *Placebo-Controlled Comparison of Two Different Brands of Modified-Release Oral Dosage Forms Regarding Safety and Efficacy in Children With Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) Aged 6 - 14*. Novartis (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00254878, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
819. WHO ICTRP 2015. *Placebo-Controlled Multi-Centre Double-Blind Trial for Adults With Extended-Release Methylphenidate for ADHD*. Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00619840, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A4.
820. WHO ICTRP 2015. *Placebo-Controlled Study of Atomoxetine Hydrochloride in the Treatment of Adults With ADHD and Comorbid Social Anxiety Disorder*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00190879, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
821. WHO ICTRP 2015. *Preschool Supplement to Clonidine in ADHD (Kiddie-CAT)*. University of Cincinnati (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00414921, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
822. WHO ICTRP 2015. *Procedural Learning in Participants With ADHD*. Shaare Zedek Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00446537, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A3.
823. WHO ICTRP 2015. *Psychostimulants Effects on Brain Functional Connectivity in Youth With Attention Deficit Hyperactivity Disorder*. Sheba Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02318017, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
824. WHO ICTRP 2015. *Quality Assurance of Administering Methylphenidate in Adults With Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) - QUMEA*. Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00730249, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A2.
825. WHO ICTRP 2015. *Safety and Efficacy of ADDERALL XR in the Treatment of Adolescents Aged 13-17 With Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Shire (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00507065, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

826. WHO ICTRP 2015. *Safety and Efficacy of MTS Versus Concerta in Pediatric Patients (Aged 6-12 Years) With ADHD*. Noven Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00444574, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
827. WHO ICTRP 2015. *Safety and Efficacy of SPD465 in Adults With ADHD*. Shire (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00202605, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A2.
828. WHO ICTRP 2015. *Safety and Efficacy of Switching From a Stimulant Medication to Atomoxetine in Children and Adolescents With ADHD*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00485875, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
829. WHO ICTRP 2015. *Safety Study in Outpatient Japanese Children With ADHD*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00485628, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
830. WHO ICTRP 2015. *Safety Study of Atomoxetine and Cerebrovascular Outcomes*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00634439, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A5.
831. WHO ICTRP 2015. *Sleep and Nocturnal Melatonin in Adults With Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Assaf-Harofeh Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01329510, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A3.
832. WHO ICTRP 2015. *SNAP 25 Gene Study*. University of British Columbia (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00885560, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A5.
833. WHO ICTRP 2015. *Stimulant Drug Treatment of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (AD/HD), Inattentive Type*. Mount Sinai School of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00824317, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
834. WHO ICTRP 2015. *Strattera Treatment in Children With ADHD Who Have Poor Response to Stimulant Therapy*. Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00181948, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
835. WHO ICTRP 2015. *Study of Atomoxetine in Children With ADHD to Assess Symptomatic and Functional Outcomes*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00191633, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
836. WHO ICTRP 2015. *Study of Broader Efficacy of Atomoxetine in the Treatment of ADHD in Children/Adolescents*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00191659, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
837. WHO ICTRP 2015. *Study to Evaluate Safety & Efficacy of d-Amphetamine Transdermal System Compared to Placebo in Children & Adolescents With ADHD*.

Noven Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01711021, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

838. WHO ICTRP 2015. *The COMACS Study: A Comparison of Methylphenidates in an Analog Classroom Setting*. UCB Pharma (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00381758, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

839. WHO ICTRP 2015. *The Continuous Performance Test (CPT) study: OROS-methylphenidate efficacy on objective measures*. Parnassia Bavo Academy (PBA) (Netherlands) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN52392534, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A2.

840. WHO ICTRP 2015. *The Effect of a Once Daily Dose of Atomoxetine (ATX) on ADHD-Related Insomnia in Children and Adolescents*. Rhode Island Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00566371, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

841. WHO ICTRP 2015. *The Effect of Methylphenidate on Cognitive Abilities of Adults With Bipolar Disorder*. Shalvata Mental Health Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02020200, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

842. WHO ICTRP 2015. *The Effect of Methylphenidate on Decision-making Ability of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) Adults*. Shalvata Mental Health Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01040702, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A4.

843. WHO ICTRP 2015. *The Effect of Methylphenidate Treatment in Familial Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Sheba Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01554046, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A3.

844. WHO ICTRP 2015. *The Effect of Methylphenidate Versus Placebo on State Anxiety in Children With Attention Deficit Hyperactivity Disorder*. Shalvata Mental Health Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01798459, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

845. WHO ICTRP 2015. *The Effectiveness of Atomoxetine on Brain Imaging, Neuropsychological, and Social Functions in Adults With Attention Deficit/Hyperactivity Disorder*. National Taiwan University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00917371, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A3.

846. WHO ICTRP 2015. *The effects of Concerta® on the brain structures of children with attention deficit hyperactivity disorder, measured by optimised Voxel-Based Morphometry (VBM) and Tract-Based Spatial Statistics (TBSS) of Diffusion Tensor Imaging (DTI)*. Janssen Korea Ltd (South Korea) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN44227400, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

847. WHO ICTRP 2015. *The Impact of Osmotic Release Oral Delivery System Methylphenidate (OROS MPH) Upon Family of Children and Adolescents With Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Johnson & Johnson Taiwan Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001216-35-Outside-EU/EEA, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
848. WHO ICTRP 2015. *The Role of Adverse Environment Factors, Family Functioning and Parental Psychopathology in the Response to Treatment With Methylphenidate in Children and Adolescents With Attention Deficit/Hyperactivity Disorder*. Federal University of Rio Grande do Sul (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00773916, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
849. WHO ICTRP 2015. *The Safety and Efficacy of SPD465 in Adults With Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Shire (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00928148, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A2.
850. WHO ICTRP 2015. *Time Course of Response to Methylphenidate HCl ER Capsules in Children 6 to 12 Years With ADHD in Classroom Setting*. Rhodes Pharmaceuticals, L.P. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01269463, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
851. WHO ICTRP 2015. *Train Your Brain and Exercise Your Heart? Advancing the Treatment for Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)*. R. van Mourik (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01363544, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
852. WHO ICTRP 2015. *Treating Cognition in Schizophrenia With Atomoxetine and Cognitive Remediation*. University of Texas Southwestern Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00628394, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
853. WHO ICTRP 2015. *Treatment Compliance in Children and Adolescents on ADHD Medication*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00540826, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
854. WHO ICTRP 2015. *Treatment of Adult ADHD With Atomoxetine or Atomoxetine and Buspar*. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00174226, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A3.
855. WHO ICTRP 2015. *Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Preschool-Age Children (PATS)*. New York State Psychiatric Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00018863, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
856. WHO ICTRP 2015. *Treatment of College Students With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) Using OROS Methylphenidate*. University of Pittsburgh (Hrsg.). Verfügbar unter:

http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00931398, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A2.

857. WHO ICTRP 2015. *Treatment of Youth With ADHD and Anxiety*. National Institute of Mental Health (NIMH) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00012584, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

858. WHO ICTRP 2015. *Treatment With Atomoxetine Hydrochloride in Children and Adolescents With ADHD*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00191048, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

859. WHO ICTRP 2015. *Unraveling the Nature of Impaired Pain Inhibition in Patients With Chronic Whiplash-associated Disorders*. Vrije Universiteit Brussel (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01601912, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

860. WHO ICTRP 2015. *Zinc sulfate as an adjunct to methylphenidate for the treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in children: a double blind and randomised trial*. Tehran University of Medical Sciences (Iran) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN64132371, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

861. WHO ICTRP 2016. *A 12-Month Open Label Safety Study of Aptensio XR® in Children Ages 4-5 Years Diagnosed With ADHD*. Rhodes Pharmaceuticals, L.P. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02677519, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

862. WHO ICTRP 2016. *A Double-Blind Placebo-Controlled Asian Study of Atomoxetine Hydrochloride*. Eli Lilly Japan K.K. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000002806, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A2.

863. WHO ICTRP 2016. *A Proof of Principal Study of Atomoxetine for the Prevention of Vasovagal Syncope*. University of Calgary (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02874937, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

864. WHO ICTRP 2016. *A Study of Concerta XL on reducing ADHD symptoms and behavioural problems in adult offenders with ADHD*. King's College London (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN16827947, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A2.

865. WHO ICTRP 2016. *AD/HD diagnosis through EEG, a pilot study*. Mentis Cura ehf. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-002716-94-IS, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

866. WHO ICTRP 2016. *Atomoxetine Treatment for Cognitive Impairment in Parkinson's Disease (ATM-Cog)*. Medical University of South Carolina (Hrsg.). Verfügbar unter:

http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01738191, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

867. WHO ICTRP 2016. *Clinical trial of sustained release methylphenidate for Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in adult criminal offenders with amphetamine addiction*. Addiction Centre Stockholm (Beroendecentrum Stockholm) (Sweden) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN77940178, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

868. WHO ICTRP 2016. *Cognitive-Motor Rehabilitation, Stimulant Drugs, and Active Control in the Treatment of ADHD*. Allameh Tabatabai University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02780102, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

869. WHO ICTRP 2016. *Effects of atomoxetine on cognitive functions in normal subjects using fMRI*. Nippon Medical School (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012947, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

870. WHO ICTRP 2016. *Efficacy of a single chiropractic session on the control of eye movement in children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder*. New Zealand College of Chiropractic (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616001448437, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

871. WHO ICTRP 2016. *ERP Based Single-dose Predictions of Stimulants*. Ostfold Hospital Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02695355, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

872. WHO ICTRP 2016. *Evaluate Long-term Safety and Efficacy of ORADUR®-Methylphenidate in Children and Adolescents With ADHD*. Orient Pharma Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02704390, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

873. WHO ICTRP 2016. *Imaging study of using positron emission tomography for the effect of nootropics (atomoxetine) on the athletic performance*. Nippon Medical School (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009740, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A4.

874. WHO ICTRP 2016. *Low Dose Atomoxetine in Cardiovascular Disease: A Pilot Study*. Professor Simon Dimmitt (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615000376549, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

875. WHO ICTRP 2016. *Methylphenidate in Adults With Attention Deficit/Hyperactivity Disorder*. Hospital de Clinicas de Porto Alegre (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02951754, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

876. WHO ICTRP 2016. *Neurophysiological analysis of ADHD: an exploratory neuroimaging study using functional near-infrared spectroscopy (fNIRS)*. Department of Neurosurgery, Jichi Medical University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014036, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
877. WHO ICTRP 2016. *Neurophysiological analysis of ADHD: an exploratory neuroimaging study using functional near-infrared spectroscopy (fNIRS)*. Department of Neurosurgery, Jichi Medical University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008831, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
878. WHO ICTRP 2016. *Neurophysiological analysis of developmental disorders: an exploratory neuroimaging study using functional near-infrared spectroscopy (fNIRS)*. Department of Neurosurgery, Jichi Medical University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007799, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
879. WHO ICTRP 2016. *Neurophysiological analysis of developmentaldisorders: an exploratory neuroimaging study using functional near-infrared spectroscopy (fNIRS)*. Department of Neurosurgery, Jichi Medical University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006277, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
880. WHO ICTRP 2016. *Pharmacokinetic Study in Children and Adolescents Aged 6 to 17 Years Who Have Been Diagnosed With ADHD*. Shire (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02578030, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
881. WHO ICTRP 2016. *Pharmacokinetic Study of Methylphenidate HCl Extended-Release Capsules in Children 4 to Under 6 Years of Age With ADHD*. Rhodes Pharmaceuticals, L.P. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02470234, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
882. WHO ICTRP 2016. *Progesterone and Atomoxetine for Cocaine Cessation*. University of Minnesota - Clinical and Translational Science Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01741376, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
883. WHO ICTRP 2016. *Safety Study to Assess Atomoxetine With MA Abusers and Healthy Controls*. University of California, Los Angeles (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02014064, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
884. WHO ICTRP 2016. *Stimulant Autism Test*. Children's Hospital Medical Center, Cincinnati (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02874690, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
885. WHO ICTRP 2016. *The Effect of Methylphenidate on Primary Enuresis in Children With Attention Deficit Hyperactivity Disorder*. Meir Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02699528, abgerufen am:

43508.
Ausschlussgrund: A1.
886. WHO ICTRP 2016. *The exploratory study about the neurophysiological index which predicts the effect of the methylphenidate hydrochloride in children with AD/HD*. University of Tokyo Medical School (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000001270, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
887. WHO ICTRP 2016. *Working memory in children with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): the impact of methylphenidate (MPH)*. NHS R&D Regional Programme Register - Department of Health (UK) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN52376787, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
888. WHO ICTRP 2017. *A Bioequivalence (BE) Study in Healthy Subjects*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01177943, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
889. WHO ICTRP 2017. *A Drug Treatment for Cocaine Users Who Are Also on Methadone Maintenance Treatment*. Yale University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01802515, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
890. WHO ICTRP 2017. *A Long Term Follow-Up Study for Asian Adult Patients With Attention Deficit Hyperactivity Disorder*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00969618, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A3.
891. WHO ICTRP 2017. *A Long Term Post-Marketing Study on the EffIcacy and Safety of Osmotic Release Oral System (OROS) Methylphenidate on the Cognitive Functions of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) Participants*. Xian-Janssen Pharmaceutical Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01933880, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
892. WHO ICTRP 2017. *A Long Term Study of a Medication for Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00700427, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A4.
893. WHO ICTRP 2017. *A natural environment versus medication in children with ADHD*. University of Copenhagen (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616000125426, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
894. WHO ICTRP 2017. *A Pilot Study of Daytrana TM in Children With Autism Co-Morbid for Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) Symptoms*. University of Oklahoma (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00541346, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
895. WHO ICTRP 2017. *A Pivotal Efficacy Trial to Evaluate HLD200 in Children With ADHD in a Classroom Setting*. Ironshore Pharmaceuticals and Development, Inc (Hrsg.).

Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02493777, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

896. WHO ICTRP 2017. *A Pivotal Efficacy Trial to Evaluate HLD200 in Children With ADHD in a Naturalistic Setting*. Ironshore Pharmaceuticals and Development, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02520388, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

897. WHO ICTRP 2017. *A Randomized, Double-Blind Comparison of Placebo and Atomoxetine Hydrochloride Given Once a Day in Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00190775, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A4.

898. WHO ICTRP 2017. *A Study Comparing the Effect of Atomoxetine Versus Other Standard Care Therapy on the Long Term Functioning in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) Children and Adolescents*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00447278, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

899. WHO ICTRP 2017. *A Study for Patients With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Treated With Atomoxetine*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00471354, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

900. WHO ICTRP 2017. *A Study of Dex-methylphenidate Extended Release in Children (6-12 Years) With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00564954, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

901. WHO ICTRP 2017. *A Study of Pediatric Patients With Attention Deficit/Hyperactivity Disorder*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00922636, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

902. WHO ICTRP 2017. *A Study to Evaluate Effectiveness and Safety of Prolonged Release OROS Methylphenidate in Adults With Attention Deficit Hyperactivity Disorder*. Janssen-Cilag International NV (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00714688, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A2.

903. WHO ICTRP 2017. *A Study to Test the Safety and Efficacy of MK0249 in Patients With ADHD (0249-018)(COMPLETED)*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00475735, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A10.

904. WHO ICTRP 2017. *ADHD Medication and Predictors of Treatment Outcome*. Karolinska Institutet (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02136147, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

905. WHO ICTRP 2017. *Adult Study / OROS Methylphenidate Hydrochloride (HCL) (OROS MPH) in Adults With Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Ortho-

McNeil Janssen Scientific Affairs, LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00937040, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A2.

906. WHO ICTRP 2017. *An Efficacy and Safety Study of Osmotic Release Oral System (OROS) Methylphenidate in Participants With Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Janssen Korea, Ltd., Korea (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01012622, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

907. WHO ICTRP 2017. *An Efficacy Study of Osmotic Release Oral System (OROS) Methylphenidate in Participants With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Janssen Korea, Ltd., Korea (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01060150, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

908. WHO ICTRP 2017. *An exploratory study for development of hemodynamic indicators for clinical effectiveness of methylphenidate in children with AD/HD*. Shimada Ryoiku Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000001542, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

909. WHO ICTRP 2017. *An Italian Study of the Efficacy of Atomoxetine in the Treatment of Children and Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) and Comorbid Oppositional Defiant Disorder (ODD)*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00192023, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

910. WHO ICTRP 2017. *Assess the Effectiveness of Atomoxetine in Children With Fetal Alcohol Syndrome and ADD/ADHD*. University of Oklahoma (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00417794, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

911. WHO ICTRP 2017. *Assessment of Potential Interactions Between Intravenous Cocaine and Atomoxetine - 1*. National Institute on Drug Abuse (NIDA) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00265265, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

912. WHO ICTRP 2017. *Atomoxetine and Huntington's Disease*. University of Iowa (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00368849, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

913. WHO ICTRP 2017. *Atomoxetine Asian Study in Adult Subjects With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00636818, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A3.

914. WHO ICTRP 2017. *Atomoxetine for ATS and Opioid Dependence During Buprenorphine Maintenance Treatment in Malaysia*. Yale University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01863251, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

915. WHO ICTRP 2017. *Atomoxetine for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children with special educational needs*. King's College London (UK) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN25691213, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
916. WHO ICTRP 2017. *Atomoxetine for Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Adolescents With Substance Use Disorder*. Denver Health and Hospital Authority (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00399763, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
917. WHO ICTRP 2017. *Atomoxetine for the Treatment of Cannabis Dependence*. National Institute on Drug Abuse (NIDA) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00167297, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
918. WHO ICTRP 2017. *Atomoxetine for Treating Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Young Children*. University of Nebraska (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00254462, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
919. WHO ICTRP 2017. *Atomoxetine for Treatment of Weight Gain in Olanzapine or Clozapine Patients*. University of Maryland (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00176436, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
920. WHO ICTRP 2017. *Atomoxetine in children with pervasive developmental disorders*. Accare, Division University Center for Child and Adolescent Psychiatry (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR447, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
921. WHO ICTRP 2017. *Atomoxetine in Comorbid ADHD/PTSD*. VA Office of Research and Development (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02287038, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
922. WHO ICTRP 2017. *Atomoxetine Phase 2 Study in Japanese Adult Patients With Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00530335, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A3.
923. WHO ICTRP 2017. *Atomoxetine to Treat Asian Adult Patients With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00962104, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A2.
924. WHO ICTRP 2017. *Atomoxetine to Treat Korean Children and Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00568685, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
925. WHO ICTRP 2017. *Atomoxetine Treatment for ADHD and Marijuana Dependence*. Medical University of South Carolina (Hrsg.). Verfügbar unter:

http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00360269, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

926. WHO ICTRP 2017. *Atomoxetine Versus Placebo for Symptoms of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) in Children and Adolescents With Autism Spectrum Disorder*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00380692, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

927. WHO ICTRP 2017. *Atomoxetine, Diurnal Profiles of Cortisol and a-amylase*. Praxis für kleine und grosse Leute (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03075579, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A3; A5.

928. WHO ICTRP 2017. *Atomoxetine, Placebo and Parent Management Training in Autism*. University of Rochester (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00844753, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

929. WHO ICTRP 2017. *Atomoxetine/Attention Deficit/ Hyperactive Disorder (ADHD)/Substance Use Disorder (SUD)in a Residential Treatment Facility*. New York University School of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00953862, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A3.

930. WHO ICTRP 2017. *Atomoxetine's Effects On Nicotine Response And Stress Response In Smokers*. Yale University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02046551, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

931. WHO ICTRP 2017. *Attentin® in Children and Adolescents With ADHD - A Non-interventional Study*. Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02801604, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

932. WHO ICTRP 2017. *Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in Adolescents With Substance Use Disorders (SUD)*. University of Cincinnati (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00264797, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

933. WHO ICTRP 2017. *Behavioral Treatment, Drug Treatment, and Combined Treatment for Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Florida International University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00050622, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

934. WHO ICTRP 2017. *Brain stimulation combined with cognitive training in attention deficit hyperactivity disorder*. King's College London (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN48265228, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

935. WHO ICTRP 2017. *Characterization of Dermal Reactions in Pediatric Patients With ADHD Using DAYTRANA*. Noven Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00434213, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

936. WHO ICTRP 2017. *Clinical and Pharmacogenetic Study of Attention Deficit With Hyperactivity Disorder (ADHD)*. McGill University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00483106, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
937. WHO ICTRP 2017. *Clinical Efficacy of Atomoxetine for Methamphetamine Dependence*. University of Arkansas (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01557569, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A3.
938. WHO ICTRP 2017. *Cognitive Effects of Atomoxetine in Humans: Genetic Moderators*. Yale University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01498549, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
939. WHO ICTRP 2017. *Comparing ENGAGE and Triple P: Treatment programmes for hyperactive preschoolers*. University of Otago (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617001432303, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
940. WHO ICTRP 2017. *Comparing the Effectiveness of New Versus Older Treatments for Attention Deficit Hyperactivity Disorder (The NOTA Study)*. Duke University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00889915, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
941. WHO ICTRP 2017. *Comparison of Atomoxetine and Placebo in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) and/or Reading Disorder (RD)*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00191906, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
942. WHO ICTRP 2017. *Comparison of Atomoxetine Versus Placebo in Children and Adolescents With ADHD and Comorbid ODD in Germany*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00406354, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
943. WHO ICTRP 2017. *Comparison of Atomoxetine Versus Placebo in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00546910, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
944. WHO ICTRP 2017. *Comparison of Slow and Fast Transition From Stimulants to Atomoxetine in Children and Adolescents With Attention Deficit/Hyperactivity Disorder(ADHD)*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00760747, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
945. WHO ICTRP 2017. *CONCERTA Lab School Study*. Ortho-McNeil Janssen Scientific Affairs, LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00799487, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
946. WHO ICTRP 2017. *Control of Cognition*. University of Michigan (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01993108, abgerufen am:

43508.
Ausschlussgrund: A1.
947. WHO ICTRP 2017. *Crossover Study to Evaluate the Efficacy of AR11 in Pediatric Patients With ADHD in a Laboratory Classroom Setting*. Arbor Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01986062, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
948. WHO ICTRP 2017. *Diagnostic Utility of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) by Brain Activity Flow Patterns Analysis Using Evoked Response Potentials*. Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01063153, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A3.
949. WHO ICTRP 2017. *Dopaminergic and noradrenergic brain mechanisms underlying attention, cognitive performance and reward learning*. Maastricht University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR5679, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A4.
950. WHO ICTRP 2017. *Dyanavel® XR Extended-Release Oral Suspension in the Treatment of Children With ADHD: A Laboratory School Study*. Tris Pharma, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03088267, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
951. WHO ICTRP 2017. *Effect of Physical Activity on Cognitive Function in Children with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder*. Peking University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-10001127, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
952. WHO ICTRP 2017. *Effectiveness of a Personalized Neurofeedback Training Device (ADHD@Home) in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder*. Mensia Technologies SA (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02778360, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
953. WHO ICTRP 2017. *Effectiveness of Antidepressant Treatment for Depression in People With Parkinson's Disease*. University of Pennsylvania (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00304161, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
954. WHO ICTRP 2017. *Effectiveness of Atomoxetine in Treating ADHD Symptoms in Children and Adolescents With Autism*. Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00498173, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
955. WHO ICTRP 2017. *Effectiveness of Vyvanse Compared to Concerta in Adolescents With Attention-deficit/Hyperactivity Disorder*. Shire (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01552915, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
956. WHO ICTRP 2017. *Effectiveness of Vyvanse Compared to Concerta in Adolescents With Attention-deficit/Hyperactivity Disorder*. Shire (Hrsg.). Verfügbar unter:

http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01552902, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

957. WHO ICTRP 2017. *Effects of Methylphenidate on Cellular Abnormalities in Children With Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Novartis (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00409708, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

958. WHO ICTRP 2017. *Effekter av behandling med atomoxetine ved komorbid ADHD hos pasienter med Pervasive Developmental Disorders*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-001909-25-NO, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

959. WHO ICTRP 2017. *Efficacy and Safety of Atomoxetine in Children With Recent Diagnosis of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00191945, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

960. WHO ICTRP 2017. *Efficacy and Safety of Dex-Methylphenidate Extended Release 30 mg Versus 20 mg in Children (6-12 Years) With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) in a Laboratory Classroom Setting*. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00776009, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

961. WHO ICTRP 2017. *Efficacy and Safety of SPD465 in Adults With Moderately Symptomatic ADHD*. Shire (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00152022, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A2.

962. WHO ICTRP 2017. *Efficacy and Tolerability of Atomoxetine (Strattera) in Adult Patients With Generalized Social Anxiety Disorder*. University of California, San Diego (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00260533, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

963. WHO ICTRP 2017. *Efficacy of Atomoxetine on Psychosocial Function of Children and Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00320528, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

964. WHO ICTRP 2017. *Efficacy Study of Strattera for Treating Attention Disorders in Traumatic Brain Injury (TBI)*. Craig Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00702364, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

965. WHO ICTRP 2017. *Evaluate Safety and Efficacy of ORADUR®-Methylphenidate in Children and Adolescents With ADHD*. Orient Pharma Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02450890, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

966. WHO ICTRP 2017. *Evaluate the Safety and Efficacy of Methylphenidate Transdermal System (MTS) in Adolescents Aged 13-17 Years With ADHD*. Noven Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00501293,

abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
967. WHO ICTRP 2017. *Evaluation of Atomoxetine for Cocaine Dependence: A Pilot Trial*. Sharon Walsh (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00617201, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
968. WHO ICTRP 2017. *Gene-environment Interactions and Brain Functional Connectivity in Attention Deficit Hyperactivity Disorder*. Seoul National University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01912352, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
969. WHO ICTRP 2017. *Genetic Measurements in Blood Cells of Children Taking Adderall or Methylphenidate*. National Institute of Environmental Health Sciences (NIEHS) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00341029, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
970. WHO ICTRP 2017. *Interventions for Children With Attention and Reading Disorders*. The University of Texas Health Science Center, Houston (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01133847, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
971. WHO ICTRP 2017. *Interventions for Children With Attention and Reading Disorders*. The University of Texas Health Science Center, Houston (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01133847, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
972. WHO ICTRP 2017. *Lab School Day Study for CONCERTA of Older Children With ADHD*. Ortho-McNeil Janssen Scientific Affairs, LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00799409, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
973. WHO ICTRP 2017. *Lisdexamfetamine Dimesylate (LDX) Pilot Cognition Study to Evaluate the Utility of a Standardized Battery of Tests in Adults With Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Shire (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01010750, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A2.
974. WHO ICTRP 2017. *L-methylfolate Supplementation to OROS-Methylphenidate Pharmacotherapy in ADHD Adults*. Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01853280, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
975. WHO ICTRP 2017. *Long-Term Study of Atomoxetine in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (AD/HD)*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00191386, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
976. WHO ICTRP 2017. *Long-Term, Open Label Atomoxetine Study*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00190684, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
977. WHO ICTRP 2017. *Medication Optimization for ADHD: MOVA study*. Innovatiefonds Zorgverzekeraars (Hrsg.). Verfügbar unter:

http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002474-13-NL, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

978. WHO ICTRP 2017. *Memantine for Executive Dysfunction in Adults With ADHD: A Pilot Study*. Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01533493, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A2.

979. WHO ICTRP 2017. *Methylphendidate Treatment of Cocaine Dependent Patients With Attention Deficit Hyperactivity Disorder - 3*. National Institute on Drug Abuse (NIDA) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00015054, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

980. WHO ICTRP 2017. *Methylphenidate for Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Autism in Children*. The University of Texas Health Science Center, Houston (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00178503, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

981. WHO ICTRP 2017. *Methylphenidate in the Treatment of Cocaine Dependent Patients With Adult Attention Deficit Hyperactivity Disorder - 5*. National Institute on Drug Abuse (NIDA) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00015223, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

982. WHO ICTRP 2017. *Methylphenidate Transdermal System (MTS) in the Treatment of Adult ADHD*. University of Utah (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00506285, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

983. WHO ICTRP 2017. *Neuroimaging of the Effects of Concerta in the Treatment of ADHD*. The University of Texas Health Science Center at San Antonio (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00778310, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

984. WHO ICTRP 2017. *Open Label, Multicentre Extension Study of Protocol 42603ATT3002 to Evaluate Safety of Prolonged Release OROS Methlyphenidate in Adults With Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Janssen-Cilag International NV (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00307684, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A2.

985. WHO ICTRP 2017. *Open-Label Study of the Long Term Tolerability and Safety of Atomoxetine in Children With FASD and ADD/ADHD*. University of Oklahoma (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00418262, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

986. WHO ICTRP 2017. *Phase I/II Single Center, Open-Label Study Examining Image Result for Pharmacokinetics of 2 Modified-Release Formulations of MPH in Adolescent/Pediatric With ADHD*. Ironshore Pharmaceuticals and Development, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01907360, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

987. WHO ICTRP 2017. *Pilot Evaluation of Atomoxetine on Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) Symptoms in Adolescents With Cannabis abusE*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00687609, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
988. WHO ICTRP 2017. *Pilot Study of Atomoxetine To Enhance COgnition In Patients With Schizophrenia*. Research Foundation for Mental Hygiene, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00488163, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
989. WHO ICTRP 2017. *Placebo Controlled Study of Atomoxetine in the Treatment of Mild to Moderate Cognitive Difficulties in Menopausal Women*. University of Pennsylvania (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00611533, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
990. WHO ICTRP 2017. *Post-stroke Neural Plasticity With Atomoxetine*. Lumy Sawaki (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02788357, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
991. WHO ICTRP 2017. *PREemptive Pharmacogenomic testing for Preventing Adverse drug REactions (PREPARE)*. Leiden University Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003325-41-AT, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
992. WHO ICTRP 2017. *Prevention of Cigarette Smoking in Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) Youth With Concerta*. Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00181714, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
993. WHO ICTRP 2017. *Proactive versus reactive inhibition in ADHD*. UMC Utrecht (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000992-18-NL, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
994. WHO ICTRP 2017. *Proton Magnetic Spectroscopy in Children and Adolescents With ADHD Before and After Treatment With OROS Methylphenidate*. Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00593112, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
995. WHO ICTRP 2017. *Response Variability in Children With Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Children's Hospital Medical Center, Cincinnati (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01238822, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
996. WHO ICTRP 2017. *Safety and Efficacy of Methylphenidate in Children With Attention-deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Novartis (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00428792, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

997. WHO ICTRP 2017. *Safety and Tolerability of SPD485 in Children Aged 6-12 Diagnosed With ADHD and Previously Participated in MTS Trials*. Noven Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00151957, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
998. WHO ICTRP 2017. *Safety and Tolerability of SPD503 and Psychostimulants in Children and Adolescents Aged 6-17 With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Shire (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00151996, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
999. WHO ICTRP 2017. *Safety Assessment of Atomoxetine With MA IV Administration*. University of California, Los Angeles (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01019707, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A4.
1000. WHO ICTRP 2017. *Safety of SPD465 in Treating Adults With ADHD*. Shire (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00152035, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A2.
1001. WHO ICTRP 2017. *Should Chronic Stimulant Medications be Continued Preoperatively in Patients With Attention Deficit Hyperactivity Disorder(ADHD)*. Nationwide Children's Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01740206, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
1002. WHO ICTRP 2017. *Single Versus Combination Medication Treatment for Children With Attention Deficit Hyperactivity Disorder*. University of California, Los Angeles (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00429273, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
1003. WHO ICTRP 2017. *Sleep and Tolerability Study: Comparing the Effects of Adderall XR and Focalin XR*. Seattle Children's Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00393042, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
1004. WHO ICTRP 2017. *Smoking Cessation for Adults With Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)*. University of Cincinnati (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00253747, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
1005. WHO ICTRP 2017. *Strattera Treatment in Adults With Attention Deficit Hyperactivity Disorder Not Otherwise Specified (ADHD NOS)*. Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00181766, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A2.
1006. WHO ICTRP 2017. *Study of Atomoxetine and OROS Methylphenidate to Treat Children and Adolescents Ages 6-17 With ADHD*. Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00585910, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
1007. WHO ICTRP 2017. *Study of Atomoxetine and OROS Methylphenidate to Treat Children and Adolescents Ages 6-17 With ADHD*. Massachusetts General Hospital

(Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00585910, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

1008. WHO ICTRP 2017. *Study of Medication Patch to Treat Children Ages 6-12 With ADHD*. Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00586157, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

1009. WHO ICTRP 2017. *Study of the Effects of Osmotic-Release Oral System (OROS) Methylphenidate (Concerta) on Attention and Memory*. Children's Hospital of Philadelphia (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00530257, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

1010. WHO ICTRP 2017. *Study to Evaluate the Efficacy and Quality of Life of Long-Acting Methylphenidate in Adults With Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Janssen-Cilag Farmaceutica Ltda. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00783835, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A3.

1011. WHO ICTRP 2017. *The Dynamic Patterns of Thinking in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): Diagnostic accuracy of Euclidean, multifractal and lacunarity measures*. Fabian Labra-Sprohnle (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614000306617, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

1012. WHO ICTRP 2017. *The effects of atomoxetine on brain potentials in response to auditory distracting sounds during driving in adults with attention-deficit hyperactivity disorder*. Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences, Utrecht University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR2109, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A4.

1013. WHO ICTRP 2017. *The Effects of Atomoxetine on Cognition and Brain Function Based on Catechol-O-methyltransferase(COMT) Genotype*. National Institute of Mental Health (NIMH) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00548327, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

1014. WHO ICTRP 2017. *The Impact of Osmotic Release Oral Delivery System Methylphenidate (OROS MPH) Upon Family of Children and Adolescents With Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Johnson & Johnson Taiwan Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00758160, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

1015. WHO ICTRP 2017. *The Study of the effects of JingNing granule on attention deficit hyperactivity disorder*. Dongzhimen Hospital affiliated to Beijing University of Chinese Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-INR-17011042, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

1016. WHO ICTRP 2017. *Therapeutic Drug Monitoring in Child and Adolescent Psychiatry*. Medical University of Vienna (Hrsg.). Verfügbar unter:

http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01057329, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

1017. WHO ICTRP 2017. *Treatment of ADHD With Atomoxetine in Children & Adolescents With ADHD & Comorbid Dyslexia*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00607919, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

1018. WHO ICTRP 2017. *Treatment of Executive Dysfunction in Parkinson's Disease*. Johns Hopkins University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00286949, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

1019. WHO ICTRP 2017. *Treatment of Orthostatic Hypotension in Autonomic Failure*. Vanderbilt University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00223691, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

1020. WHO ICTRP 2017. *Treatment of Prisoners With Attention Deficit Hyperactive Disorder in Trondheim Prison*. Norwegian University of Science and Technology (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00356070, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

1021. WHO ICTRP 2018. *A 6-week Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Methylphenidate HCl ERCT in 4-5 Year Old Children With ADHD*. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03536390, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

1022. WHO ICTRP 2018. *A 6-week Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Quillichew ERCT in 4-5 Year Old Children With ADHD*. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03580005, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

1023. WHO ICTRP 2018. *A clinical trial of methylphenidate and lisdexamphetamine treatment in adults with attention-deficit hyperactivity disorder*. Sahlgrenska Univerisity Hospital Gothenburg (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000368-14-SE, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A3.

1024. WHO ICTRP 2018. *A Controlled Trial of Serotonin Reuptake Inhibitors Added to Stimulant Medication in Youth With Severe Mood Dysregulation*. National Institute of Mental Health (NIMH) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00794040, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

1025. WHO ICTRP 2018. *A research for the effect of the treatment in children with attention-deficit/hyperactivity disorder using resting state functional magnetic resonance imaging*. University of Fukui, Research Center for Child Mental Development, Division of Psychosocial Support for Nurturing (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000027533, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

1026. WHO ICTRP 2018. *A Study of Comprehensive Intervention Strategy to Treat Attention Deficit/Hyperactivity Disorder*. Beijing Anding Hospital Capital Medical

University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800016164, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

1027. WHO ICTRP 2018. *A Study of Comprehensive Intervention Strategy to Treat Attention Deficit/Hyperactivity Disorder*. Beijing Anding Hospital Capital Medical University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800016164, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

1028. WHO ICTRP 2018. *Acupuncture in treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents*. Research Affairs of Mashhad University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2015091121852N1, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

1029. WHO ICTRP 2018. *Added Value of the Oculomotor and Cognitive Examination in the Management of Patients With ADHD*. Centre Hospitalier Rouffach (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03411434, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

1030. WHO ICTRP 2018. *Aripiprazle in ADHD and ODD*. Sanandaj University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20160530028182N5, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

1031. WHO ICTRP 2018. *Assessment the efficacy of atomoxetin(stramox) in autism spectrum disorders*. Vice chancellor for research of mashhad university of medical sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2016022826802N1, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

1032. WHO ICTRP 2018. *Atomoxetine administration combined with intensive speech therapy for post-stroke aphasia: Evaluation by a novel SPECT method*. The Jikei University School of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JMA-IIA00215, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

1033. WHO ICTRP 2018. *Atomoxetine and Oxybutynin in Obstructive Sleep Apnea*. Brigham and Women's Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02908529, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

1034. WHO ICTRP 2018. *Atomoxetine for Freezing of Gait in Parkinson's Disease*. Medical University of South Carolina (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03651856, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

1035. WHO ICTRP 2018. *Atomoxetine for Treating Cocaine Abuse in Adults With Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)*. New York State Psychiatric Institute (Hrsg.).

Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00218543, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

1036. WHO ICTRP 2018. *Atomoxetine for Treating Marijuana-Abusing Adolescents Who Have Attention Deficit Hyperactivity Disorder*. New York State Psychiatric Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00142961, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

1037. WHO ICTRP 2018. *Atomoxetine PBPK-PD Clinical Study*. Children's Mercy Hospital Kansas City (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03154359, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A3.

1038. WHO ICTRP 2018. *Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) Prediction of Treatment Response*. Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03153488, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A3.

1039. WHO ICTRP 2018. *Bariatric Surgery and Pharmacokinetics of Atomoxetine*. Norwegian University of Science and Technology (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03460210, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1; A5; A9.

1040. WHO ICTRP 2018. *Buspirone in ADHD*. Neuroscience Research Center Kerman University of Medical Sciences, Kerman ,Iran (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201104116168N1, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

1041. WHO ICTRP 2018. *Buspirone in ADHD*. Behavioral Sciences and Research Center of Shahid Beheshti University of Medical Sciences. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT138901292000N3, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

1042. WHO ICTRP 2018. *Cognitive Behavioral Therapy for Adolescents With Attention-Deficit / Hyperactivity Disorder*. McGill University Health Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02566824, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

1043. WHO ICTRP 2018. *Comparison*. Vice chancellor of research, faculty of humanities, Tarbiat Modares University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201106136794N1, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

1044. WHO ICTRP 2018. *Comparison of Duloxetine and Methylphenidate in treatment of children with Attention Deficit/ Hyperactivity Disorder*. University of Social Welfare and Rehabilitation Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2012101510363N2, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

1045. WHO ICTRP 2018. *Comparison of effect of bupropion and venlafaxine in children with hyperactivity*. Vice chancellor for research, Mashhad University of Medical Sciences

(Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201306189175N5, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

1046. WHO ICTRP 2018. *Comparison of effect of methyl phenidate (Ritalin) and bupropion in children with hyperactivity disorder*. Research vice chancellor of Mashad university of medical sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201012295500N1, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

1047. WHO ICTRP 2018. *Comparison of Mare Milk and Cow Milk in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder*. Yazd University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20170823035862N1, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

1048. WHO ICTRP 2018. *Comparison the effect of L-carnitine versus placebo on control of Attention deficit-hyper activity disorder symptoms*. Vice chancellor for Research Tehran University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2013090914598N1, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

1049. WHO ICTRP 2018. *Comparison the effect of Piracetam versus placebo on control of Attention deficit-hyper activity disorder symptoms*. Vice chancellor for Research Tehran University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201303036923N2, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

1050. WHO ICTRP 2018. *Cyproheptadine effect on insomnia and loss of appetite caused by methylphenidate in ADHD children*. Mashhad University of Medical Sciences, School of Pharmacy (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2015070623099N1, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

1051. WHO ICTRP 2018. *Dextromethorphan Added on for the Patients With ADHD*. Tri-Service General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01787136, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

1052. WHO ICTRP 2018. *Donepezil effect in Executive Function of Hyperactivity Disorder*. Vice chancellor for research, Tehran University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2016042027506N1, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

1053. WHO ICTRP 2018. *Early Interventions in Children With Attention Deficit/Hyperactivity Disorder*. University of Sao Paulo (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02807870, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

1054. WHO ICTRP 2018. *Effect of a high protein diet on the growth of hyperactive children*. Tehran University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2014062116465N4, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
1055. WHO ICTRP 2018. *Effect of Atomoxetin Versus Ritalin in pediatric outpatients*. Babol University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20170606034348N1, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
1056. WHO ICTRP 2018. *Effect of Atomoxetin Versus Ritalin in pediatric outpatients*. Babol University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20170606034348N1, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
1057. WHO ICTRP 2018. *Effect of ferrous sulfate on attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in children*. Vice chancellor for research, Guilan University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201212012269N2, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
1058. WHO ICTRP 2018. *Effect of Folic acid on reducing appetite caused by the use of methylphenidate in children with attention deficit hyperactivity disorder*. Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2016040927304N1, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
1059. WHO ICTRP 2018. *Effect of methylphenidate with and without pyridoxine on attention deficit hyperactivity disorder in children*. Hamedan University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20120215009014N218, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
1060. WHO ICTRP 2018. *Effect of mindful parenting training on parental parenting stress, clinical symptoms and self-efficacy in children with attention deficit hyperactivity disorder*. Vice chancellor for research of Kashan University of Medical Sciences and Health Services (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2016021026505N1, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
1061. WHO ICTRP 2018. *Effect of Neuro feedback on ADHD*. Tabriz University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20140825018927N6, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
1062. WHO ICTRP 2018. *Effect of omega-3 on treatment of hyperactive children*. Medical University of Tabriz (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2016050918927N2, abgerufen

am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
1063. WHO ICTRP 2018. *Effect of probiotic supplementation in treatment of children with attention deficit hyperactivity disorder*. Vice chancellor for research, Kashan University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2017090133941N16, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
1064. WHO ICTRP 2018. *Effect of Pycnogenol® on ADHD*. Nina Hermans (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02700685, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
1065. 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*. Hamedan University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20120215009014N235, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
1066. WHO ICTRP 2018. *Effect of Sweet almond on ADHD*. Vice Chancellor for research of Tehran university School of Traditional Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2015050922165N1, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
1067. WHO ICTRP 2018. *Effect of the intervention combining medicine and education on school-age children with attention deficit hyperactivity disorder*. School of Public Health, Shanghai Jiao Tong University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800014945, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
1068. WHO ICTRP 2018. *Effect of treatment of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) with and without routine treatment of constipation on improvement of clinical symptoms in patients with functional constipation*. Hamedan University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20120215009014N222, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
1069. WHO ICTRP 2018. *Effect of zinc and omega-3 supplements as adjuvant therapy in children with attention-deficit hyperactivity disorder*. Department of Education and Research of Arak University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201104166201N1, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
1070. WHO ICTRP 2018. *Effecting the combination of memantine and methylphenidate in children affected by attention deficit hyperactivity disorder*. Ahvaz University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20100520003979N8, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

1071. WHO ICTRP 2018. *Effectiveness of Extended Release Methylphenidate in Reducing Cannabis Use in Young Cannabis-Dependent Patients with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)*. ASSISTANCE PUBLIQUE - HOPITAUX DE PARIS (AP-HP) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000386-77-FR, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
1072. WHO ICTRP 2018. *Effectiveness and Duration of Effect of Open Treatment in Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) Patients Treated With Lisdexamfetamine Dimesylate(Vyvanse)*. New York University School of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01070394, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A5.
1073. WHO ICTRP 2018. *Effectiveness of Atomoxetine treatment for methamphetamine use disorder*. Tehran University of Medical Sciences , Vice-chancellor for Research (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2017070234844N1, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
1074. WHO ICTRP 2018. *Effectiveness of Methylphenidate Late Formula to Reduce Cannabis Use in Young Cannabis-Related Patients and Attention Deficit Disorder Hyperactivity*. Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03481959, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
1075. WHO ICTRP 2018. *Effectiveness of Parental Management Training on Attention Deficit Hyperactivity Disorder symptoms and Academic Promotion*. Tehran university of medical science (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2014062118181N1, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
1076. WHO ICTRP 2018. *Effects of Atomoxetine in Mild Cognitive Impairment*. Emory University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01522404, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
1077. WHO ICTRP 2018. *Effects of Atomoxetine on Brain Activation During Attention & Reading Tasks in Participants With ADHD & Comorbid Dyslexia*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00716274, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
1078. WHO ICTRP 2018. *Effects of different doses of propranolol with methylphenidate in the treatment of ADHD*. Research deputy of Ahvaz University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201204188317N1, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
1079. WHO ICTRP 2018. *Effects of Evening Dose of Immediate Release Methylphenidate on Sleep in Children With ADHD*. Milton S. Hershey Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02638168, abgerufen am:

43508.
Ausschlussgrund: A1.
1080. WHO ICTRP 2018. *Effects of Expectation, Medication and Placebo on Objective and Self-rated Performance*. Region Västmanland (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02477280, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A4.
1081. WHO ICTRP 2018. *Effects of Expectation, Medication and Placebo on Objective and Self-rated Performance During the QbTest*. Region Västmanland (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02473185, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A4.
1082. WHO ICTRP 2018. *Effects of massage on students with ADHD*. Qom University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201305142531N2, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
1083. WHO ICTRP 2018. *Efficacy and Safety of Midodrine and Atomoxetine for Neurogenic OH*. Seoul National University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03350659, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
1084. WHO ICTRP 2018. *Efficacy of adding ginkgo biloba to ritalin in improving symptoms (attention,hyper activity and impulsivity)of children with ADHD(attention deficit hyper activity disorder)*. Isfahan University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2014111519958N1, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
1085. WHO ICTRP 2018. *Efficacy of automoxetine in methamphetamine dependency*. Vice chancellor for research,Kashan University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2016041627413N1, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
1086. WHO ICTRP 2018. *Efficacy of Cognitive Behavioral Therapy in Treatment of Adults With Attention Deficit Hyperactivity Disorder*. Lily Hechtman (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02210728, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A3.
1087. WHO ICTRP 2018. *Efficacy of pramipexole treatment and methylphenidate for attention deficit hyperactivity disorder*. Ahvaz University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20100520003979N7, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
1088. WHO ICTRP 2018. *Efficacy of pramipexole treatment and methylphenidate in children with attention deficit hyperactivity disorder, compared with placebo and methylphenidate*. Research Devision, Ahvaz Jondishapoor Medical University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201612253979N6, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

1089. WHO ICTRP 2018. *efficacy of risperidone in ADHD*. Research center for behavioral disorders and substance abuse, Hamadan University of Medical Science (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201211051743N10, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
1090. WHO ICTRP 2018. *Evaluating effects of Cyproheptadine and Folic acid in children with ADHD receiving Ritalin*. Tehran University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201203167462N5, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
1091. WHO ICTRP 2018. *Evaluating the Methylphenidate Patch to Treat Former Stimulant Users With ADHD*. Medical University of South Carolina (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00780208, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A3.
1092. WHO ICTRP 2018. *Evaluation of efficacy of Ritalin and ferrous sulfate in non-iron deficient children with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD)*. Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201512262639N17, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
1093. WHO ICTRP 2018. *Evaluation of the efficacy of memantine in children with attention deficit hyperactivity disorder*. Vice Chancellor for Research , Arak University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2016080829268N1, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
1094. WHO ICTRP 2018. *Examining Tolerance to CNS Stimulants in ADHD*. Florida International University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02039908, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
1095. WHO ICTRP 2018. *Identification of Neuropsychological, Genetic and Neuroimaging Markers and Treatment Response Predictors of ADHD*. Asan Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02430896, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
1096. WHO ICTRP 2018. *Identification of Neuropsychological, Genetic and Neuroimaging Markers and Treatment Response Predictors of ADHD*. Asan Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02430896, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
1097. WHO ICTRP 2018. *Imaging study of using positron emission tomography for the effect of nootropics (atomoxetine, sertraline, paroxetine, benztropine) on the athletic performance*. Nippon Medical School (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020150, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A4.

1098. WHO ICTRP 2018. *Impact of Combined Medication and Behavioral Treatment for ASD & ADHD*. Duke University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03242772, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
1099. WHO ICTRP 2018. *International Study to Predict Optimised Treatment in Attention Deficit/Hyperactivity Disorder*. BRC Operations Pty. Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00863499, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
1100. WHO ICTRP 2018. *Intervention for Teens With ADHD and Substance Use*. Florida International University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02502799, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
1101. WHO ICTRP 2018. *Investigating the effectiveness of methylphenidate and combination of magnesium and zinc and calcium in treatment of patients with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in Zahedan City*. Vice Chancellor for Research and Technology at Zahedan University of Medical Sciences and Health Ser (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2015092624209N1, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
1102. WHO ICTRP 2018. *Investigating the effectiveness of methylphenidate and multi chain polyunsaturated fatty acids in treatment of patients with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in Zahedan City*. Vice Chancellor for Research and Technology at Zahedan University of Medical Sciences and Health Ser (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2015092724209N2, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
1103. WHO ICTRP 2018. *Long Acting Stimulant Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in Young Children*. University of Nebraska (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00754208, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
1104. WHO ICTRP 2018. *Magnesium supplements treatment with methylphenidate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder*. Vice chancellor for research, Tabriz University of Medical Sciences. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2016062518927N4, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
1105. WHO ICTRP 2018. *Mechanisms of Hypoglycemia Associated Autonomic Dysfunction, Q4-Atomoxetine*. University of Maryland (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00780650, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
1106. WHO ICTRP 2018. *Melatonin Effects in Ritalin Treated Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder*. Tehran University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201203167462N4, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
1107. WHO ICTRP 2018. *Methylphenidate effect on fine motor skills of children with attention deficit/hyperactivity disorder*. Guilan University of Medical Sciences (Hrsg.).

Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201107071483N2, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

1108. WHO ICTRP 2018. *Methylphenidate ER Liquid Formulation in Adults With ASD and ADHD*. Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02096952, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A5.

1109. WHO ICTRP 2018. *Network Connectivity and Inhibitory Control Under Atomoxetin Challenge- A Pharmacological 'Resting State' and 'Inhibiton Task' Study in Patients With ADHD*. RWTH Aachen University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03661788, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A4.

1110. WHO ICTRP 2018. *Neurofeedback in the treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder*. Behavioral Sciences Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT138804132000N2, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

1111. WHO ICTRP 2018. *Neuroimaging Study of Risk Factors for Adolescent Bipolar Disorder*. University of Cincinnati (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02478788, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

1112. WHO ICTRP 2018. *Norepinephrine Transporter Blockade, Autonomic Failure (NETAF)*. Vanderbilt University Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02784535, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

1113. WHO ICTRP 2018. *Omega-3 effects on Patient with attention deficit hyperactivity disorder*. Islamic Azad University of Yazd (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201304035393N3, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

1114. WHO ICTRP 2018. *Omega-3 in the treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disoder*. Behavioral Sciences Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT138803122000N1, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

1115. WHO ICTRP 2018. *omega-3 supplement in attention deficit hyperactivity disorder*. Kurdistan University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2016060128182N2, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

1116. WHO ICTRP 2018. *Pharmacokinetic Study of DYANAVEL XR (Amphetamine) Extended-release Oral Suspension, in Children Aged 4 to 5 Years*. Tris Pharma, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03610464, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

1117. WHO ICTRP 2018. *PK/PD Pediatric ADHD Classroom Study*. Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02536105, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
1118. WHO ICTRP 2018. *Prevention of Syncope Trial 6 - Atomoxetine in Vasovagal Syncope*. University of Calgary (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02500732, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
1119. WHO ICTRP 2018. *Psychotherapy, atomoxetine, or combined treatment for ADHD in children*. Babes-Bolyai University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN92640175, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
1120. WHO ICTRP 2018. *Randomised controlled trial of the short term effects of OROS-methylphenidate on ADHD symptoms and behavioural outcomes in young male prisoners with attention deficit hyperactivity disorder*. King's College London (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004271-78-GB, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
1121. WHO ICTRP 2018. *Randomised study comparing the effects of the stimulant medications dexamphetamine and methylphenidate for treating attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)*. Nepean Blue Mountains Local Health District (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616000569404, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A3.
1122. WHO ICTRP 2018. *Recall Enhancement Through Treatment With Atomoxetine in MS (RETAIN-MS)*. Icahn School of Medicine at Mount Sinai (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03091400, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
1123. WHO ICTRP 2018. *Risperidone in preschool ADHD*. Behavioral Sciences Research Center, Shaheed Beheshti University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201012205427N1, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
1124. WHO ICTRP 2018. *Safety, Tolerability and PK Study of Methylphenidate HCl ERCT in 4-5 Year Old Children With ADHD*. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03546400, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
1125. WHO ICTRP 2018. *saffron for attention deficit hyperactivity disorder in adults*. Tehran University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20090117001556N111, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A2.
1126. WHO ICTRP 2018. *Saffron versus Methylphenidate in the treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder*. Tehran University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201701131556N94,

abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
1127. WHO ICTRP 2018. *Special Drug Use-results Surveillance for long term administration in adult (18 years and older) of CONCERTA, 18mg/ 27mg/ 36mg Tablets*. Janssen Pharmaceutical K.K (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015900, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A5.
1128. WHO ICTRP 2018. *Stimulant Versus Nonstimulant Medication for Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Children*. Icahn School of Medicine at Mount Sinai (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00183391, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
1129. WHO ICTRP 2018. *Stimulant Versus Nonstimulant Medication for Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Children*. Icahn School of Medicine at Mount Sinai (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00183391, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
1130. WHO ICTRP 2018. *Study of Adderall-XR for the Treatment of Adult Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Cocaine Dependence*. New York State Psychiatric Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00553319, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
1131. WHO ICTRP 2018. *Study of therapeutic effects of Atomoxtein in reducing the symptoms of patients with recurrent vasovagal syncope*. Tehran University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20180125038507N1, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
1132. WHO ICTRP 2018. *Survey of combination of Memantine and methylphenidate among treatment the children with ADHD(Attention-deficit/hyperactivity disorder)*. Research deputy of Ahvaz University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201208058317N2, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
1133. WHO ICTRP 2018. *TAME-PD - Physical Therapy, Atomoxetine and, Methylphenidate, to Enhance Gait and Balance in Parkinson's Disease*. Shnehal Patel (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02879136, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
1134. WHO ICTRP 2018. *The effect of lavender on the treatment of children with attention deficit hyperactivity disorder*. Vice chancellor for research, Isfahan University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2017091612782N18, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
1135. WHO ICTRP 2018. *The effect of nortriptiline on nocturnal enuresis*. Vice chancellor for research, Shiraz University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter:

http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201111043930N16, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

1136. WHO ICTRP 2018. *The Effectiveness of Aerobic Exercise in the Treatment of Adults With Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)*. McGill University Health Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02788851, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A3.

1137. WHO ICTRP 2018. *The Effectiveness of Aerobic Exercise in the Treatment of Adults With Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)*. McGill University Health Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02788851, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A3.

1138. WHO ICTRP 2018. *The effects of choice theory on behavioral problems*. Vice chancellor for research, Mashhad University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2017011431920N1, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

1139. WHO ICTRP 2018. *The effects of curcumin on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) patients*. Vice chancellor for research, Mashhad University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2017050433810N1, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

1140. WHO ICTRP 2018. *The Efficacy of Stimdate and Ritalin in Children with ADHD: A Comparative, Double-Blind, Randomized, Clinical Trial*. Iran University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201106306923N1, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

1141. WHO ICTRP 2018. *Treatment of Adult Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in Methadone Patients - 1*. New York State Psychiatric Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00061087, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

1142. WHO ICTRP 2018. *Treatment of Orthostatic Intolerance*. Satish R. Raj (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00262470, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

1143. WHO ICTRP 2018. *Treatments for Fathers With ADHD and Their At-Risk Children (Fathers Too)*. Seattle Children's Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02675400, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A3.

1144. WHO ICTRP 2018. *Vigilance regulation as predictor of response to Psychostimulants in adult patients with ADHD*. University of Leipzig (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000488-15-DE, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A3;A5.

1145. WHO ICTRP 2019. *A 14 Week, Randomized, Placebo-Controlled Cross-Over Study of Methylphenidate Hydrochloride Controlled Release Capsules in Adult ADHD With and Without Anxiety Disorder Comorbidity*. McMaster University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03785223, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A2; A10.
1146. WHO ICTRP 2019. *A clinical trial to compare the effect of methylphenidate and atomoxetine in children with attention deficit hyperactivity disorder*. Department of Psychiatry (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2011/08/001981, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
1147. WHO ICTRP 2019. *A clinical trial to compare the effect of methylphenidate and atomoxetine in children with attention deficit hyperactivity disorder*. Department of Psychiatry (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2011/08/001981, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
1148. WHO ICTRP 2019. *A clinical trial to study the effects of drug, methylphenidate in children having attention-deficit/ hyperactivity disorder with or without intellectual disability*. Postgraduate Institute of Medical Education anmd Research (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/11/010722, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
1149. WHO ICTRP 2019. *Adult Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) Study With Amphetamine Sulfate*. Arbor Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03659929, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
1150. WHO ICTRP 2019. *COMPARATIVE STUDY OF METHYL PHENYDATE VERSUS ATOMOXETINE IN CHILDREN WITH ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER*. NA (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2015/06/005853, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
1151. WHO ICTRP 2019. *Does the treatment of maternal Attention Deficit Hyperactivity Disorder enhance the effectiveness of parent management training for children's attention deficit hyperactivity disorder?* Wuerzburg University Hospital (Germany) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN73911400, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
1152. WHO ICTRP 2019. *Effect of add Neurofeedback to Ritalin in the treatment of children and adolescents with attention deficit-hyperactivity disorder*. Mashhad University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20180723040568N1, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
1153. WHO ICTRP 2019. *Effectiveness of Neurofeedback VS Methylphenidate in Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children: A Randomized Controlled Study*. The Developmental Potentials of Thai People Project (Hrsg.). Verfügbar unter:

http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20160512001, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

1154. WHO ICTRP 2019. *Evaluating The effect of psychodrama group psychotherapy on the symptoms associated with attention deficit / hyperactivity disorder*. Zahedan University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20181201041814N1, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

1155. WHO ICTRP 2019. *Evaluating The effect of psychodrama group psychotherapy on the symptoms associated with attention deficit / hyperactivity disorder*. Zahedan University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20181201041814N1, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

1156. WHO ICTRP 2019. *Evaluation of the effects of the meditation practices on attention and mood of adults with attention deficit hyperactivity disorder*. Universidade Federal de São Paulo - São Paulo, SP, Brazil (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-8dmcnj, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

1157. WHO ICTRP 2019. *Evaluation the effect of atypical antipsychotic augmentation with Atomoxetine*. Ahvaz University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20100520003979N9, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

1158. WHO ICTRP 2019. *Influence of 10 Hz rTMS and noradrenergic modulation on motor learning in healthy humans*. Berufsgenossenschaftliches Universitätsklinikum Bergmannsheil GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00004653, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

1159. WHO ICTRP 2019. *Methylphenidate and atomoxetine in attention deficit hyperactivity disorder*. Tehran University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20110802007202N15, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A3.

1160. WHO ICTRP 2019. *Methylphenidate and atomoxetine in attention deficit hyperactivity disorder*. Tehran University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20110802007202N15, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A3.

1161. WHO ICTRP 2019. *Orthostatic Intolerance After Bariatric Surgery*. Vanderbilt University Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03808740, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

1162. WHO ICTRP 2019. *Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of SHP465 in Children Aged 4 to 5 Years With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Shire (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03327402,

abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
1163. WHO ICTRP 2019. *Study to assess the safety and efficacy of Guanfacine-Hydrochloride in Children and Adolescents aged 6-17 years old, with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder*. Shire Pharmaceutical Development Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-018579-12-GB, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
1164. WHO ICTRP 2019. *The Safety and Efficacy of OPC-64005 in the Treatment of Adult Attention-deficit/Hyperactivity Disorder*. Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03324581, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A3.
1165. WHO ICTRP 2019. *Therapy for the treatment of children with inattention and hyperactivity*. Universidade Federal de São Paulo - São Paulo, SP, Brazil (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-9fqwyw, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
1166. WHO ICTRP 2019. *To study the response of atomoxetine (a drug used in Attention Deficit hyperactivity Disorder) after one week by using (EEG)electroencephalogram in children with (ADHD)attention deficit hyperactivity disorder*. Govt Medical College and Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/02/007888, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
1167. WHO ICTRP 2019. *Training parents for ADHD in children*. Psychiatry department government medical college and hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/01/007665, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.
1168. WHO ICTRP 2019. *Treatment of Orthostatic Hypotension*. Vanderbilt University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00581477, abgerufen am: 43508.
Ausschlussgrund: A1.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

1. ClinicalTrialsGOV 2007. *Safety, Tolerability and Abuse Liability Study of Intravenous NRP104 in Adults With Stimulant Abuse Histories*: *NCT00247572*. New River Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00247572,

abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

2. ClinicalTrialsGOV 2007. *Study to Evaluate the Likeability, Safety, and Abuse Potential of NRP 104 in Adults With Histories of Stimulant Abuse*: *NCT00248092*. New River Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00248092, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
3. ClinicalTrialsGOV 2011. *The Reinforcing Mechanisms of Smoking in Adult ADHD*: *NCT00573859*. University of California, Irvine (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00573859, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
4. ClinicalTrialsGOV 2012. *Cardiovascular Study of Lisdexamfetamine in Healthy and Hypertensive Attention Deficit Hyperactivity Disorder Adults*: *NCT00753012*. Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00753012, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A3.
5. ClinicalTrialsGOV 2012. *Safety and Efficacy of Vyvanse in Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder*: *NCT00877487*. Shire (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00877487, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A2.
6. ClinicalTrialsGOV 2012. *To Evaluate the Safety and Metabolic Profile of Vyvanse for the Treatment of ADHD in Euthymic Adults With Bipolar I/II Disorder*: *NCT01263548*. University Health Network, Toronto (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01263548, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
7. ClinicalTrialsGOV 2014. *A Study to Evaluate the Abuse Potential of EB-1020 Immediate-Release in Healthy Recreational Stimulant Users*: *NCT02144415*. Neurovance, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02144415, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A4.
8. ClinicalTrialsGOV 2014. *Does Pharmacological Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in Adults Enhance Parenting Performance?*: *NCT01127607*. Florida International University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01127607, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1; A4.
9. ClinicalTrialsGOV 2014. *Effect of Vyvanse on Driving in Young Adults With ADHD*: *NCT00801229*. Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00801229, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A4.
10. ClinicalTrialsGOV 2014. *Effects of LDX on Functioning of College Students With ADHD*: *NCT01342445*. University of Rhode Island (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01342445, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A5.
11. ClinicalTrialsGOV 2014. *Lisdexamfetamine Dimesylate (LDX) Pilot Cognition Study to Evaluate the Utility of a Standardized Battery of Tests in Adults With Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)*: *NCT01010750*. Shire (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01010750, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A2.

12. ClinicalTrialsGOV 2017. *A Comparison of PRC-063 and Lisdexamfetamine in the Driving Performance of Adults With ADHD*: *NCT02555150*. Rhodes Pharmaceuticals, L.P. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02555150, abgerufen am: 11.02.2019.
    Ausschlussgrund: A2.
13. ClinicalTrialsGOV 2017. *ADHD Medication and Predictors of Treatment Outcome*: *NCT02136147*. Karolinska Institutet (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02136147, abgerufen am: 11.02.2019.
    Ausschlussgrund: A4.
14. ClinicalTrialsGOV 2017. *Experimental fMRI Study of Guanfacine and Lisdexamfetamine in ADHD Adolescents*: *NCT03333668*. King's College London (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03333668, abgerufen am: 11.02.2019.
    Ausschlussgrund: A1.
15. ClinicalTrialsGOV 2017. *Lisdexamfetamine Dimesylate in the Treatment of Adult ADHD With Anxiety Disorder Comorbidity*: *NCT01863459*. Centre for Anxiety, Attention Deficit and Trauma, Ontario, Canada (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01863459, abgerufen am: 11.02.2019.
    Ausschlussgrund: A1.
16. ClinicalTrialsGOV 2017. *Lisdexamfetamine's Effect In ADHD in the Brain and Cognition*: *NCT02170298*. University of California, Davis (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02170298, abgerufen am: 11.02.2019.
    Ausschlussgrund: A4.
17. ClinicalTrialsGOV 2017. *Treatment of Traumatic Brain Injury (TBI)-Related Attention Deficits*: *NCT01000064*. Vanderbilt University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01000064, abgerufen am: 11.02.2019.
    Ausschlussgrund: A1.
18. ClinicalTrialsGOV 2018. *Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) Smoking Cessation Study*: *NCT00736255*. Duke University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00736255, abgerufen am: 11.02.2019.
    Ausschlussgrund: A2.
19. ClinicalTrialsGOV 2018. *Effectiveness and Duration of Effect of Open Treatment in Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) Patients Treated With Lisdexamfetamine Dimesylate(Vyvanse)*: *NCT01070394*. New York University School of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01070394, abgerufen am: 11.02.2019.
    Ausschlussgrund: A5.
20. ClinicalTrialsGOV 2018. *Efficacy of Cognitive Behavioral Therapy in Treatment of Adults With Attention Deficit Hyperactivity Disorder*: *NCT02210728*. Lily Hechtman (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02210728, abgerufen am: 11.02.2019.
    Ausschlussgrund: A2; A3.
21. ClinicalTrialsGOV 2018. *Efficacy of Lisdexamfetamine Dimesylate for Promoting Occupational Success in Young Adults With ADHD*: *NCT03446885*. Gregory Fabiano (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03446885, abgerufen am: 11.02.2019.
    Ausschlussgrund: A1.
22. ClinicalTrialsGOV 2018. *Imaging the Effects of Stimulant Medication on Emotional Lability in Patients With ADHD*: *NCT01415440*. New York State Psychiatric Institute

(Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01415440, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A4.

23. ClinicalTrialsGOV 2018. *Neurobiological Basis of Response to Vyvanse in Adults With ADHD: an fMRI Study of Brain Activation*: *NCT01924429*. Jeffrey Newcorn (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01924429, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A3.
24. ClinicalTrialsGOV 2018. *Omega-3 Fatty Acid Supplementation to ADHD Pharmacotherapy in ADHD Adults With Deficient Emotional Self-Regulation Traits*: *NCT01399827*. Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01399827, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1; A2; A3.
25. ClinicalTrialsGOV 2018. *Sequencing Treatments for Mothers With ADHD and Their At - Risk Children*: *NCT01816074*. Seattle Children's Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01816074, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
26. ClinicalTrialsGOV 2018. *Shire SCT: Lisdexamfetamine Treatment for ADHD and SCT*: *NCT02635035*. New York University School of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02635035, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
27. ClinicalTrialsGOV 2018. *The Effectiveness of Aerobic Exercise in the Treatment of Adults With Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)*: *NCT02788851*. McGill University Health Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02788851, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A2; A3.
28. ClinicalTrialsGOV 2018. *Treatments for Fathers With ADHD and Their At-Risk Children (Fathers Too)*: *NCT02675400*. Seattle Children's Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02675400, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
29. EU-Clinical Trials Register 2004. *A 52-week extension to a multicenter, randomized, double-blind, active controlled study to compare the effect of 52 weeks treatment with LAF237 50 mg bid to metformin up to 1000 mg bid in drug naïv*. Novartis Pharmaceuticals UK Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002136-25, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
30. EU-Clinical Trials Register 2004. *A Multicenter, Double-Blind, Randomized Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of MK-0431 Compared With Sulfonylurea Therapy in Patients With Type 2 Diabetes With Inadequate Glyc*. Suomen MSD Oy (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002159-16, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
31. EU-Clinical Trials Register 2004. *A multicenter, double-blind, randomized, active controlled study to compare the effect of long term treatment with LAF237 50 mg bid to gliclazide up to 320 mg daily in drug naïve patients with type*. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000540-24, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

32. EU-Clinical Trials Register 2004. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of MK-0431 Monotherapy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control*. Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000313-19, abgerufen am: 11.02.2019.
    Ausschlussgrund: A1.
33. EU-Clinical Trials Register 2004. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of MK-0431 to Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Metfor*. Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000312-93, abgerufen am: 11.02.2019.
    Ausschlussgrund: A1.
34. EU-Clinical Trials Register 2004. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active Controlled Study to Compare the Long-Term Effect (up to 5 Years) of Treatment with LAF237 50 mg bid to Glimepiride up to 6 mg Daily as Add-On Therapy*. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004559-21, abgerufen am: 11.02.2019.
    Ausschlussgrund: A1.
35. EU-Clinical Trials Register 2004. *A multi-centre, randomised, double-blind, parallel group study assessing the efficacy and safety of IV nesiritide versus placebo, in addition to background care, in the treatment of subjects with a*. GlaxoSmithKline Research & Development Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-005213-11, abgerufen am: 11.02.2019.
    Ausschlussgrund: A1.
36. EU-Clinical Trials Register 2004. *A Phase 1/2, Randomized, Masked, Single and Multiple-Dose, Sequential Dose-Escalation Study of the Safety and Efficacy of AG-013958 in Subjects with Subfoveal Choroidal Neovascularization Associate*. Pfizer Global Research and Development (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004857-24, abgerufen am: 11.02.2019.
    Ausschlussgrund: A1.
37. EU-Clinical Trials Register 2004. *A Phase II Study to Determine the Activity of BMS-354825 in Subjects with Chronic Phase Philadelphia Chromosome-Positive Chronic Myeloid Leukemia Who Have Disease that is Resistant to High Dose Ima*. Bristol Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002601-69, abgerufen am: 11.02.2019.
    Ausschlussgrund: A1.
38. EU-Clinical Trials Register 2004. *A Phase III Study of the Efficacy and Safety of Alzhemed(tm) as Add-on Therapy in Mild to Moderate Alzheimer's Disease Patients*. Neurochem Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-003435-31, abgerufen am: 11.02.2019.
    Ausschlussgrund: A1.
39. EU-Clinical Trials Register 2004. *A phase III trial evaluating the role of ovarian function suppression and the role of exemestane as adjuvant therapies for premenopausal women with endocrine responsive breast cancer*. International Breast Cancer Study Group (IBCSG) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000166-13, abgerufen am: 11.02.2019.
    Ausschlussgrund: A1.

40. EU-Clinical Trials Register 2004. *A phase IIIb, double-blind, randomized, placebo-controlled, multi-country and multi-center study to assess the efficacy, safety and immunogenicity of two doses of GSK Biologicals' oral live attenua*. GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001175-19, abgerufen am: 11.02.2019.
    Ausschlussgrund: A1.
41. EU-Clinical Trials Register 2004. *A Prospective, Multicenter, Open-Label Study of Aripiprazole in the Management of Patients with Schizophrenia in General Psychiatric Practices*. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001181-41, abgerufen am: 11.02.2019.
    Ausschlussgrund: A1.
42. EU-Clinical Trials Register 2004. *A randomised placebo controlled trial of itraconazole in the treatment of fungal-sensitised patients with severe asthma and without ABPA*. South Manchester University Hospitals NHS Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002440-96, abgerufen am: 11.02.2019.
    Ausschlussgrund: A1.
43. EU-Clinical Trials Register 2004. *A Randomized, Double-Blind Trial of Telbivudine (LdT) versus Lamivudine in Adults with Decompensated Chronic Hepatitis B and Evidence of Cirrhosis*. Idenix Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000443-17, abgerufen am: 11.02.2019.
    Ausschlussgrund: A1.
44. EU-Clinical Trials Register 2004. *A randomized, double-blind, parallel group study of the safety and prevention of structural joint damage during treatment with MRA versus placebo, in combination with methotrexate, in patients with*. F. Hoffmann La-Roche Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-003733-14, abgerufen am: 11.02.2019.
    Ausschlussgrund: A1.
45. EU-Clinical Trials Register 2004. *A Randomized, Open-Label, Comparative Evaluation of the Safety and Efficacy of Sirolimus versus Cyclosporine when Combined in a Regimen Containing Basiliximab, Mycophenolate Mofetil, and Corticoste*. Wyeth Research Division of Wyeth Pharmaceuticals Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000973-69, abgerufen am: 11.02.2019.
    Ausschlussgrund: A1.
46. EU-Clinical Trials Register 2004. *An Open Label Trial of Telbivudine (LdT) in Adults with Chronic Hepatitis B Previously Treated in Idenix-Sponsored Telbivudine Studies*. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004274-87, abgerufen am: 11.02.2019.
    Ausschlussgrund: A1.
47. EU-Clinical Trials Register 2004. *An Open-label, Multi-Centre and Long-Term Extension Study to Evaluate the Safety and Tolerability of oral Tesaglitazar 1 mg in patients with Type 2 Diabetes*. AstraZeneca AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-

002549-11, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

48. EU-Clinical Trials Register 2004. *Einfluß einer supplementären Therapie mit postprandial injiziertem Insulin Lispro (Huma-log(r)) auf diabetesbezogene Komplikationen und Lebensqualität bei geriatrischen Patienten mit Typ 2 Diabetes*. Profil Institut fuer Stoffwechselforschung GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-003700-38, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
49. EU-Clinical Trials Register 2004. *Endothelin antagonist trial in mildly symptomatic PAH patients. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to assess the efficacy, safety, and tolerability of bosentan in pat*. Actelion Pharmaceuticals Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000478-30, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
50. EU-Clinical Trials Register 2004. *Ibuprofen and paracetamol in combination and separately for fever in pre-school children presenting to primary care: a randomised controlled trial*. Department of Health (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000160-28, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
51. EU-Clinical Trials Register 2004. *Multicenter, Randomized, Parallel-group, Double-blind, Placebo-controlled Phase III Study of the Efficacy and Safety of Quetiapine Fumarate and Lithium as Monotherapy for up to 104 weeks Maintenanc*. AstraZeneca R&D Sodertalje (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000915-25, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
52. EU-Clinical Trials Register 2004. *Peginterferon alfa-2a and Ribavirin Combination Therapy in Patients with HBeAg-negative Chronic HBV Infection*. Erasmus MC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004736-30, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
53. EU-Clinical Trials Register 2004. *Randomizált, kettos vak, multicentrikus vizsgálat disztális, szenzomotoros típusú diabéteszes neuropátiás fájdalomban az együttesen adott emelkedo dózisú 150 mg-os tolperisone filmtabletta és 30 mg*. Gedeon Richter LTD (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-003735-31, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
54. EU-Clinical Trials Register 2005. *A 2-Year Study (1-Year Weight Loss Followed by 1-Year Prevention of Weight Regain) to Assess the Safety, Tolerability and Efficacy of Taranabant (MK-0364) in Obese Patients Followed by a 1-Year Ext*. Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002454-21, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
55. EU-Clinical Trials Register 2005. *A double blind, placebo controlled study to evaluate the safety and immunogenicity of escalating doses of 108 CFU, 109 CFU and 1010 CFU of M04NM11 in patients who have chronic Hepatitis B infection*. Emergent Product Development UK Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-

search/search?query=eudract_number:2005-005293-70, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

56. EU-Clinical Trials Register 2005. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind Factorial Study of the Co-Administration of MK-0431 and Metformin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control*. MSD (Norge) AS (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000407-34, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
57. EU-Clinical Trials Register 2005. *A multicenter, randomized, open label study to compare the development of liver fibrosis at 12 months after transplantation for hepatitis C cirrhosis in patients receiving either Neoral or tacrolim*. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001221-28, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
58. EU-Clinical Trials Register 2005. *A multi-centre, double blind, double-dummy, placebo-controlled, randomised, adaptive, dose-range study to evaluate the dafety and efficacy of SB-773812 administered once daily for 12 weeks in adult*. GlaxoSmithKline Research and Development Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002883-27, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
59. EU-Clinical Trials Register 2005. *A Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-Masked, Controlled Study of Squalamine Lactate (MSI-1256F) for Injection for the Treatment of Subfoveal Choroidal Neovascularization Associated with Age-Re*. Genaera Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001235-30, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
60. EU-Clinical Trials Register 2005. *A Phase III Randomized, Controlled Trial of Myocet, Trastuzumab and Paclitaxel versus Trastuzumab and Paclitaxel for First line Therapy of Metastatic Breast Cancer*. Sopherion Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-006109-19, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
61. EU-Clinical Trials Register 2005. *A Scandinavian, randomized, rater-blinded study of single and double-dose (2x250 mcg e.o.d.) Betaferon in patients with early secondary progressive multiple sclerosis*. Schering Nordiska AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001540-23, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
62. EU-Clinical Trials Register 2005. *An eight-week, double-blind placebo controlled, multicenter study evaluating the efficacy, safety, tolerability of a fixed dose of SR58611A (350 mg q12) in elderly patients with Major Depressive Di*. sanofi-aventis Recherche & Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005597-67, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
63. EU-Clinical Trials Register 2005. *An Open-Label, Randomized Efficacy and Safety Study of Infliximab Versus Methotrexate in the Treatment of Moderate to Severe Psoriasis*. Schering-Plough Research Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-

000085-39, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

64. EU-Clinical Trials Register 2005. *DOUBLE-BLIND FOLLOW-ON STUDY OF PITAVASTATIN (4 MG) VERSUS ATORVASTATIN (20 MG AND 40 MG), WITH A SINGLE BLIND EXTENSION OF TREATMENT IN PATIENTS WITH TYPE II DIABETES MELLITUS AND COMBINED DYSLIPI*. Kowa Research Europe Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-006041-16, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
65. EU-Clinical Trials Register 2005. *Estudio aleatorizado, abierto en el que se comparan los efectos del pamoato de olanzapina depot con los de olanzapina oral en los resultados del tratamiento en pacientes ambulatorios con esquizofrenia*. Lilly S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004157-99, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
66. EU-Clinical Trials Register 2005. *Estudio prospectivo y aleatorizado para la evaluación del efecto del everolimus en la progresión clínica y por ecografía intracoronaria de la enfermedad vascular del injerto cardíaco (EVI) establec*. Fundación Investigación y Desarrollo Área Cardiovascular & Dr. Javier Segovia, Unidad de Trasplante (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002220-34, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
67. EU-Clinical Trials Register 2005. *Evaluation of bio-clinician plus of perisurgery administration of Metilprednisolone MP in high doses in short term in laparotomy and laparoscopic colic surgeryfor neoplastic patology. Prospective*. OSPEDALE S. RAFFAELE (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005692-15, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
68. EU-Clinical Trials Register 2005. *Insulina humana preprandial inhalada con el sistema AERx(r) iDMS frente a insulina aspart s.c. en diabetes tipo 2: ensayo de 52 semanas de duración, abierto, multicéntrico, aleatorizado seguido de*. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005378-58, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
69. EU-Clinical Trials Register 2005. *Randomisierte Phase II Studie zum Vergleich einer wöchentlichen Topotecangabe mit der Topotecangabe an fünf aufeinander folgenden Tagen bei Patientinnen mit platinresistentem rezidiviertem epitheli*. Charité-Campus Mitte und Campus Virchow-Klinikum (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001559-39, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
70. EU-Clinical Trials Register 2005. *Response to Parenteral Morphine and Oxycodone in Acute Pain*. The Royal Marsden NHS Foundation Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003795-37, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
71. EU-Clinical Trials Register 2005. *SimSepT: Simvastatin and severe sepsis in the ICU*. Oxford Radcliffe Hospitals NHS Trust (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003438-17, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

72. EU-Clinical Trials Register 2005. *The effect of eplerenone versus placebo on cardiovascular mortality and heart failure hospitalization in subjects with NYHA Class II Chronic Systolic Heart Failure*. Pfizer Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003351-12, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
73. EU-Clinical Trials Register 2005. *Treat-to-target study of olmesartan medoxomil and an add-on treatment algorithm consisting of hydrochlorothiazide and amlodipine besylate in patients with mild to moderate hypertension*. Daiichi SankyoGmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004659-36, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
74. EU-Clinical Trials Register 2005. *Wirkung einer einmaligen Einnahme eines alkoholischen Baldrian/Hopfen Flüssigextraktes (Dormeasan(r) -Tropfen) im Vergleich zu Placebo auf das Schlafverhalten von Patienten mit Ein- bzw. Durchschlafs*. Bioforce GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001031-29, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
75. EU-Clinical Trials Register 2006. *A 52-Week, Multinational, Multi-Centre, Open-Labelled Extension Trial of Insulin Detemir in Children and Adolescents 3-17 years with Type 1 Diabetes on a Basal- Bolus Regimen with Insulin Aspart as*. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002478-23, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
76. EU-Clinical Trials Register 2006. *A Multi-centre, Open Label Extension Study to Evaluate the Long-term Safety, Tolerability and Efficacy of E2007 as an Adjunctive Therapy in Levodopa Treated Parkinson's Disease Patients with Motor*. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002339-26, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
77. EU-Clinical Trials Register 2006. *A phase 2 randomized, controlled, open-label (dose-blinded), multi-center, dose-finding study of the safety and efficacy of I-0401 in the treatment of patients with fractures of the tibial plateau*. Kuros Biosurgery AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003688-30, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
78. EU-Clinical Trials Register 2006. *A Phase 2, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Comparing the Combination of CNTO 328 (Anti-IL-6 Monoclonal Antibody) and Velcade(r) versus Velcade alone in Subjects with Relapsed or Re*. Centocor B.V. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001904-36, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
79. EU-Clinical Trials Register 2006. *A phase II, single-blind, randomized, controlled, multicentre vaccination study to evaluate the safety and immune response of the GSK Biologicals Zoster vaccine, gE/AS01B, and to compare 3 doses of*. GlaxoSmithKline

Biologicals (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004863-69, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

80. EU-Clinical Trials Register 2006. *A Phase IIa, Multicenter, Randomized, Third-Party Unblinded, Adjuvant and Placebo-Controlled, Multiple Ascending Dose, Safety, Tolerability, and Immunogenicity Trial of ACC-001 and QS-21 Adjuvant i*. Wyeth Pharmaceuticals Inc, a wholly owned subsidiary of Pfizer Inc, 500 Arcola Road, Collegeville, PA 19426 USA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002061-39, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
81. EU-Clinical Trials Register 2006. *A phase IIIb, double blind, randomised, placebo-controlled, multi-country, multicentre study to assess the safety, reactogenicity and immunogenicity of two doses of GlaxoSmithKline (GSK) Biological*. GlaxoSmithKline Biologicals (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003762-33, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
82. EU-Clinical Trials Register 2006. *A Prospective, Randomized, Open-Label, Parallel-Group, Multicenter Study to Demonstrate the Superiority of Matrix-induced Autologous Chondrocyte Implantation (MACI(r) implant) versus Arthroscopic Mi*. Genzyme Europe B.V. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004817-16, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
83. EU-Clinical Trials Register 2006. *A Randomised Phase II Study of PEP02, Irinotecan or Docetaxel as a Second Line Therapy in Patients with Locally Advanced or Metastatic Gastric of Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma*. PharmaEngine Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006452-35, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
84. EU-Clinical Trials Register 2006. *A Randomized, Open-Label, Comparative Evaluation of Conversion From Calcineurin Inhibitors to Sirolimus Versus Continued Use of Calcineurin Inhibitors in Renal Allograft Recipients*. Wyeth Research (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005687-44, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
85. EU-Clinical Trials Register 2006. *A Rollover Protocol of Telaprevir (VX-950) in Combination with Peginterferon Alfa-2a (Pegasys(r)) and Ribavirin (Copegus(r)) in Subjects Enrolled in the Control Group (Group A) of Study VX06-950-106 Wh*. Vertex Pharmaceuticals Incorporated (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005123-42, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
86. EU-Clinical Trials Register 2006. *A single center, randomized, partially blind, placebo controlled, crossover, single oral dose study to assess the effect of concomitant antacid (calcium carbonate) on the pharmacokinetics and pharm*. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004177-95, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

87. EU-Clinical Trials Register 2006. *An extension to study protocol CVAL489K2302 to evaluate the long term safety, tolerability and efficacy of valsartan children 6 to 17 years of age with hypertension, versus enalapril treatment for*. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005408-14, abgerufen am: 11.02.2019.
    Ausschlussgrund: A1.
88. EU-Clinical Trials Register 2006. *An Open-Label Extension Study of Patients with Late-Onset Pompe Disease Who Were Previously Enrolled in Protocol AGLU02704*. Genzyme Europe BV (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003644-31, abgerufen am: 11.02.2019.
    Ausschlussgrund: A1.
89. EU-Clinical Trials Register 2006. *Comparison of oral and intravenous paracetamol plasma levels when given as premedication for perioperative analgesia*. North Bristol NHS Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002370-21, abgerufen am: 11.02.2019.
    Ausschlussgrund: A1.
90. EU-Clinical Trials Register 2006. *Comparison of the Effects of Teriparatide with those of Risendronate on Lumbar Spine Volumetric Bone Mineral Density in GLucocorticpid-Induced Osteoporosis in Men*. Eli Lilly and Company Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006315-68, abgerufen am: 11.02.2019.
    Ausschlussgrund: A1.
91. EU-Clinical Trials Register 2006. *Estudio internacional, randomizado, doble ciego, con grupos de tratamiento paralelos para evaluar la seguridad y eficacia de ocrelizumab en combinación con metotrexato (MTX) comparado con MTX como*. F. Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005353-30, abgerufen am: 11.02.2019.
    Ausschlussgrund: A1.
92. EU-Clinical Trials Register 2006. *Etude prospective, randomisée, en double aveugle, comparant l'effet d'une décontamination oro-pharyngée par la povidone-iodée à un placebo sur la réduction des pneumopathies acquises sous ventilati*. Centre Hospitalier Universitaire de Rennes (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006353-27, abgerufen am: 11.02.2019.
    Ausschlussgrund: A1.
93. EU-Clinical Trials Register 2006. *Influence du traitement par Pioglitazone sur l'Ostéoprotégérine dans le diabète de tye II*. INSERM (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-007027-14, abgerufen am: 11.02.2019.
    Ausschlussgrund: A1.
94. EU-Clinical Trials Register 2006. *Klinische Studie zum Vergleich des Einflusses der intravitrealen Injektion von Bevacizumab (Avastin(r)) und von Pegaptanib (Macugen(r)) auf den Visus bei neovaskulärer Alters-abhängiger Makula-Degenera*. Dr. Gerhard Franz Kieselbach (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002841-34, abgerufen am: 11.02.2019.
    Ausschlussgrund: A1.
95. EU-Clinical Trials Register 2006. *Seponering av antipsykotika og antidepressiva hos demente pasienter med APSD i sykehjem - en åpen studie*. Sykehuset Innlandet HF (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-

search/search?query=eudract_number:2006-000287-84, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

96. EU-Clinical Trials Register 2006. *Topotecan plus Carboplatin im Vergleich zur Standardtherapie (Paclitaxel plus Carboplatin oder Gemcitabin plus Carboplatin oder pegyliertes liposomales Doxorubicin plus Carboplatin) in der Therapie*. Charité - Universitätsmedizin Berlin (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004628-34, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
97. EU-Clinical Trials Register 2006. *Vascular function in impaired glucose tolerance - effect of pioglitazone*. Belfast City Hospital Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002084-49, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
98. EU-Clinical Trials Register 2007. *A 24-week international, randomized, parallel-group, double-blind, placebo-controlled Phase III study with a 24-week extension period to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin therapy wh*. AstraZeneca AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007540-10, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
99. EU-Clinical Trials Register 2007. *A 52-Week, International, Multi-centre, Randomised, Parallel-group, Double-blind, Active-controlled, Phase III study with a 156-Week Extension Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapaglif*. AstraZeneca AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005220-33, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
100. EU-Clinical Trials Register 2007. *A 76-Week, Worldwide, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study to Assess the Tolerability and Efficacy of Anacetrapib When Added to Ongoing Therapy With a Statin in Patients*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005839-28, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
101. EU-Clinical Trials Register 2007. *A Comparative Study of the Antiviral Efficacy and Safety of Entecavir Plus Tenofovir versus Adefovir Added to Continuing Lamivudine in Adults with Lamivudine Resistant Chronic Hepatitis B Virus Inf*. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001269-14, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
102. EU-Clinical Trials Register 2007. *A Historical-controlled, Multicenter, Double-blind, Randomized Trial to Assess the Efficacy and Safety of Conversion to Lacosamide 400mg/day Monotherapy in Subjects with Partial-onset Seizures*. UCB BIOSCIENCES, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005439-27, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
103. EU-Clinical Trials Register 2007. *A multicenter open label study to explore the efficacy and tolerability of Tenofovir DF (TDF) (300 mg) in chronic hepatitis B, HBeAg*

positive or negative, patients with suboptimal response to adefo. AZIENDA UNIVERSITARIA POLICLINICO UMBERTO I DI ROMA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001789-34, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

104. EU-Clinical Trials Register 2007. *A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group, event-driven, Phase III study to assess the effects of ACT-064992 on morbidity and mortality in patients with symptomati*. Actelion Pharmaceuticals Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002440-14, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

105. EU-Clinical Trials Register 2007. *A Non-inferiority Comparison of 35mg Delayed-release Risedronate, Administered Once-weekly Either Before or After Breakfast, and 5mg Immediate-release Risedronate, Administered Once-daily Before Br*. Procter & Gamble Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001521-98, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

106. EU-Clinical Trials Register 2007. *A Phase 3, Randomized, Active-Controlled, Modified Double-Blind Trial, Evaluating the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of a 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Compared With a 23-Valen*. Wyeth Research Division of Wyeth Pharmaceuticals Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004465-18, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

107. EU-Clinical Trials Register 2007. *A Phase 3, randomized, double-masked, parallel-assignment study of intravitreal bevasiranib sodium, administered every 8 or 12 weeks as maintenance therapy following three injections of Lucentis(r) c*. Opko Health, Incorporated (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003042-15, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

108. EU-Clinical Trials Register 2007. *A Phase I/II multi-center, open label study of TKI258 administered orally on an intermittent schedule in adult patients with advanced or metastatic Renal Cell Cancer (RCC)*. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004391-39, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

109. EU-Clinical Trials Register 2007. *A PHASE I/IIa DOSE ESCALATION STUDY OF REPEATED ADMINISTRATION OF "CYT107" (glyco-r-hIL-7) ADD ON TREATMENT IN GENOTYPE 1 or 4 HCV INFECTED PATIENTS RESISTANT TO PEGYLATED INTERFERON-ALPHA AND RIB*. CYTHERIS (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007147-28, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

110. EU-Clinical Trials Register 2007. *A Phase III, Randomised, Double-Blind, Dose-Response, Stratified, Placebo-Controlled Study Evaluating the Safety and Efficacy of SPD476 versus Placebo over 104 weeks in the Prevention of Recurrence*. Shire Pharmaceutical Development Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-

004896-20, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

111. EU-Clinical Trials Register 2007. *A Phase III, Randomised, Double-Blind, Dose-Response, Stratified, Placebo-Controlled Study Evaluating the Safety and Efficacy of SPD476 versus Placebo over 104 weeks in the Prevention of Recurrence*. Shire Pharmaceutical Development Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004895-37, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

112. EU-Clinical Trials Register 2007. *A Phase III, Randomised, Placebo-controlled, Double-blind Study to Assess the Efficacy and Safety of Once-daily Orally Administered ZD4054 10 mg in Non-metastatic Hormone-resistant Prostate Cancer*. AstraZeneca AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003224-38, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

113. EU-Clinical Trials Register 2007. *A randomised, double-blind, active-controlled parallel group efficacy and safety study of BI 1356 (5.0 mg, administered orally once daily) compared to glimepiride (1 to 4 mg once daily) over two ye*. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004585-40, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

114. EU-Clinical Trials Register 2007. *A Randomized, Double-Blind, Trial of AMG 745 or Placebo for the Treatment of Cachexia in Subjects with Non-Small Cell Lung Cancer*. Amgen Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000570-22, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

115. EU-Clinical Trials Register 2007. *A Randomized, Double-Blind, Vehicle-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of SCH 900340 5% Solution Compared with Vehicle Administered Topically in the Treatment of Dist*. Schering-Plough Research Institute, a Division of Schering Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004331-27, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

116. EU-Clinical Trials Register 2007. *A single-arm, multinational, two year study evaluating the efficacy and safety of lead-in telbivudine for 24 weeks with or without tenofovir treatment intensification in adult patients with HBeAg-p*. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004845-14, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

117. EU-Clinical Trials Register 2007. *An open prospective, monocenter, consecutive non randomized clinical trial on therapy with monoclonal antibodies anti-CD20 in the treatment of pemphigus vulgare or foliaceus, serious and resistant*. ISTITUTO DERMOPATICO IMMACOLATA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005711-26, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

118. EU-Clinical Trials Register 2007. *Combined therapy with Adefovir and Interferon-Pegylated alfa 2a vs Adefovir alone, in patients affected by chronic hepatitis B, HbeAg negative (The PAC (Peg Adefovir Combination) Study)*. AZIENDA OSPEDALIERA DI CASERTA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005332-83, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
119. EU-Clinical Trials Register 2007. *Estudio aleatorizado, doble ciego, comparando colistina intravenosa con colistina intravenosa más colistina intravenosa más colistina nebulizada en pacientes con neumonía asociada a ventilación mec*. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío, Servicio Andaluz de Salud. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006137-13, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
120. EU-Clinical Trials Register 2007. *"Evaluation of erectyle disfonction in patients suffering from testosterone deficiency, before and after tretament by Testopatch"*. Pierre Fabre Médicament (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007670-38, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
121. EU-Clinical Trials Register 2007. *Impact of oral application of Gastrografin on the meconium evacuation in very low birth weight infants*. Medizinische Unversität Wien, Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000851-33, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
122. EU-Clinical Trials Register 2007. *Nouvelle stratégie de traitement de la polyangeite microscopique, de la periartérite noueuse et du syndrome de la churg-strauss sans facteur de mauvais pronostic : Etude prospective multicentrique*. ASSISTANCE PUBLIQUE - HOPITAUX DE PARIS (AP-HP) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003690-11, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
123. EU-Clinical Trials Register 2007. *OPTIMA: A Randomized, Open-label, 104-week Treatment Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Telbivudine or Tenofovir Treatment in HBeAg-negative Chronic Hepatitis B Patients Based on the Road*. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000180-13, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
124. EU-Clinical Trials Register 2007. *PHASE 2, MULTICENTER, OPEN-LABEL, TWO-STAGE STUDY TO EVALUATE THE SAFETY AND EFFICACY OF INTRA-ARTERIAL CATHETER-DIRECTED ALFIMEPRASE FOR RESTORATION OF NEUROLOGIC FUNCTION AND RAPID OPENING OF ART*. Nuvelo, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005254-24, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
125. EU-Clinical Trials Register 2007. *Phase II Randomized, Open-Label Study of IMC-1121B With or Without Dacarbazine in Patients with Metastatic Malignant Melanoma*. ImClone Systems Incorporated (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-

006713-16, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

126. EU-Clinical Trials Register 2007. *PHASE II STUDY OF DOCETAXEL AND OXALIPLATIN ASSOCIATION AS I LINE THERAPY IN ADVANCED NON SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC) PATIENTS: SCHEDULE-DEPENDENT ACTIVITY AND MOLECULAR TARGETS EVALUATION*. ISTITUTO DERMOPATICO IMMACOLATA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001123-35, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

127. EU-Clinical Trials Register 2007. *Phase II, Multicenter, Open-label, Single Arm Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Oral E7080 in Medullary and Iodine-131 Refractory, Unresectable Differentiated Thyroid Cancers, Stratified*. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005933-12, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

128. EU-Clinical Trials Register 2007. *RandomisEd Dabigatran Etexilate dose finding study in patients with acute coronary syndromes post index Event with additional risk factors for cardiovascular complications also receiving aspirin an*. Boehringer Ingelheim AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004301-99, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

129. EU-Clinical Trials Register 2007. *Réponse au traitement néoadjuvant par l'anti-aromatase anastrozole et l'anti-oestrogène pur fulvestrant : étude de phase II randomisée chez des patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein n*. Institut Bergonié (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004216-31, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

130. EU-Clinical Trials Register 2007. *Study of Coronary Atheroma by InTravascular Ultrasound: Effect of Rosuvastatin Versus AtorvastatiN (SATURN): A 104-week, randomized, double-blind, parallel group, multi-center Phase IIIb study comp*. AstraZeneca AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004000-13, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

131. EU-Clinical Trials Register 2007. *THE EFFECT OF GABAPENTIN ON THORACIC EPIDURAL ANALGESIA FOLLOWING THORACOTOMY - A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED TRIAL*. Department of Cardiothoracic and Vascular Surgery (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002769-11, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

132. EU-Clinical Trials Register 2008. *A 2 year prospective multicentre randomised controlled trial comparing effectiveness in daily practice of different treatment strategies for early RA*. University Hospitals Leuven (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007225-39, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

133. EU-Clinical Trials Register 2008. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Study to Evaluate the Durability of the Efficacy and Safety of Alogliptin Compared to Glipizide When Used in Combination with Metformin in*. Takeda Global

Research & Development Centre (Europe) Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007444-34, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

134. EU-Clinical Trials Register 2008. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 12-Week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Extended Release (ER) Niacin/Laropiprant When Added to Ongoing Lipid-Modifying Ther*. Laboratoires Merck Sharp & Dohme - Chibret (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000465-37, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

135. EU-Clinical Trials Register 2008. *A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study of AMG 386 in Combination with FOLFIRI in Subjects with Previously Treated Metastatic Colorectal Carcinoma*. Amgen Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003258-14, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

136. EU-Clinical Trials Register 2008. *A phase 3 randomized, placebo-controlled blinded investigation of six weeks vs. six months of oral valgancoclovir therapy in infants with symtomatic congenital cytomegalovirus infection. DMID # 06-*. University College london (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005508-14, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

137. EU-Clinical Trials Register 2008. *A PHASE 3, INTERGROUP MULTICENTRE, RANDOMIZED, CONTROLLED 3 ARM PARALLEL GROUP STUDY TO DETERMINE THE EFFICACY AND SAFETY OF LENALIDOMIDE IN COMBINATION WITH DEXAMETHASONE (Rd) VERSUS MELPHALAN, PR*. FONDAZIONE NEOPLASIE SANGUE ONLUS (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008606-52, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

138. EU-Clinical Trials Register 2008. *A Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled, Blinded, Multicenter Study of the Induction and Maintenance of Clinical Response and Remission by MLN0002 in Patients with Moderate to Severe Ulcerative C*. Millennium Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002782-32, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

139. EU-Clinical Trials Register 2008. *A PHASE II STUDY, COMPARING A DOSE-TITRATION REGIMEN OF FULVESTRANT WITH THE APPROVED DOSING REGIMEN IN POSTMENOPAUSAL PATIENTS WITH HORMONE-RESPONSIVE ADVANCED BREAST CANCER (ABC)*. ISTITUTI FISIOTERAPICI OSPITALIERI (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004988-19, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

140. EU-Clinical Trials Register 2008. *A Phase III, Randomized, Double-Blind, Parallel Group, Placebo Controlled, Multicenter Study to Assess the Efficacy and Safety of the Beta-3 Agonist YM178 (25 mg qd and 50 mg qd) in Subjects with*. Astellas Pharma Europe B.V. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-

search/search?query=eudract_number:2008-007087-42, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

141. EU-Clinical Trials Register 2008. *A Phase III, randomized, parallel group, double-blind, placebo-controlled, multi-center study to assess the efficacy and safety of PGL4001 (ulipristal) versus placebo for pre-operative treatment of*. PregLem S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001804-22, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

142. EU-Clinical Trials Register 2008. *A Prospective, Randomized, Active-controlled, Rater-blinded Study of the Prevention of Relapse Comparing Paliperidone Palmitate with Oral Risperidone in Adults with Recently-Diagnosed Schizophrenia*. Janssen-Cilag International NV (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007800-27, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

143. EU-Clinical Trials Register 2008. *"A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy and safety of two doses of ketoprofen lysinate lozenges (6.25mg and 12.5mg) in patients with sore throat"*. SANOFI-AVENTIS GROUPE (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008265-36, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

144. EU-Clinical Trials Register 2008. *A Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Albiglutide When Used in Combination With Metformin Compared Wi*. GlaxoSmithKline LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007660-41, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

145. EU-Clinical Trials Register 2008. *A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Phase 2 Trial of Paclitaxel in Combination With AMG 386 in Subjects With Advanced Recurrent Epithelial Ovarian or Primary Peritoneal Cancer*. Amgen Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004438-25, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

146. EU-Clinical Trials Register 2008. *Biweekly Bevacizumab and weekly Carboplatin and Paclitaxel as II line therapy in advanced Malignant Melanoma patients: a phase II study*. ISTITUTO DERMOPATICO IMMACOLATA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006191-30, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

147. EU-Clinical Trials Register 2008. *Estudio aleatorizado, controlado con placebo, para evaluar la seguridad y eficacia de añadir tocilizumab (TCZ) a metotrexato (MTX) frente al cambio a TCZ (controlado con placebo), con la posibilida*. F Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001847-20, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

148. EU-Clinical Trials Register 2008. *Estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, con grupos paralelos y de 104 semanas de duración, para evaluar la eficacia de aliskiren en la progresión de la aterosclerosis en pacientes con enf*. Novartis Farmacéutica (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-

search/search?query=eudract_number:2008-006447-40, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

149. EU-Clinical Trials Register 2008. *Extension Phase of the Multi-National Open-Label Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Efficacy of Tocilizumab in Patients with Active Rheumatoid Arthritis on Background Non-biologic DMARD*. F. Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006924-68, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

150. EU-Clinical Trials Register 2008. *Phase II randomised, placebo controlled trial to investigate repeat dose antimicrobial photodynamic therapy in patients with chronic leg ulcers*. Photopharmica Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005079-90, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

151. EU-Clinical Trials Register 2008. *Tenofovir for the treatment of chronic hepatitis B: a study of efficacy and safety in clinical practice in NUC naive or IFN experienced patients*. OSPEDALE MAGGIORE DI MILANO (IRCCS) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003214-94, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

152. EU-Clinical Trials Register 2009. *A 24-week, multicentre, randomised, double-blind, age-stratified, placebo controlled phase III study with an 80-week extension period to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin 10 mg once*. AstraZeneca AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016791-71, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

153. EU-Clinical Trials Register 2009. *A 24-week, multicentre, randomised, double-blind, age-stratified, placebo controlled phase III study with an 80-week extension period to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin 10 mg once*. AstraZeneca AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017061-28, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

154. EU-Clinical Trials Register 2009. *A 24-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Safety and Efficacy of Once-Daily KRP-104 in Patients with Type 2 Diabetes with Inadequate Glycemic Control on Metformin*. ActivX Biosciences, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015071-27, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

155. EU-Clinical Trials Register 2009. *A multicenter, double-blind, randomized, 52 week extension study to evaluate the long term safety, tolerability and efficacy of aliskiren compared to enalapril in pediatric hypertensive patients 6-*. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017029-20, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

156. EU-Clinical Trials Register 2009. *A Multicenter, Multifactorial, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Dose- Finding Study of Nifedipine GITS and Candesartan in Combination Compared to Monotherapy in Adult Patients with Esse*. Bayer Healthcare AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-

search/search?query=eudract_number:2009-017077-37, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

157. EU-Clinical Trials Register 2009. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Safety, Tolerability, Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Effects of BMS-708163 in the Treatment of Patients with Prodromal*. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010067-16, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

158. EU-Clinical Trials Register 2009. *A Ph II/III seamless, multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study of the reduction in signs and symptoms and inhibition of structural damage during treatment with tocilizumab v*. F. Hoffmann-La Roche Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017443-34, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

159. EU-Clinical Trials Register 2009. *A Phase 2, Multi-center, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multiple-dose Study to Determine the Safety and Efficacy of Daily Orally Administered LX3305 in Subjects with Active Rheumatoi*. Lexicon Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012705-19, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

160. EU-Clinical Trials Register 2009. *A phase 3, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group, multi-center, multi-national study for the evaluation of efficacy and safety of (LMW) heparin/edoxaban versus (LMW) heparin/warfar*. Daiichi Sankyo Development Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014290-40, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

161. EU-Clinical Trials Register 2009. *A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Multinational, Placebo-Controlled Study to Evaluate Efficacy and Safety of Teplizumab (MGA031), a Humanized, FcR Non-Binding, Anti-CD3 Monoclonal Antibody, in C*. MacroGenics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011606-41, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

162. EU-Clinical Trials Register 2009. *A phase II a , Multicenter, Randomized , Third - party Unblinded , Long- term Extension study to Determine Safety, Tolerability and Immunogenicity of ACC-001 with QS-21 Adjuvant in Subjects with Mil*. Wyeth Pharmaceuticals Inc, a wholly owned subsidiary of Pfizer Inc, 500 Arcola Road, Collegeville, PA 19426 USA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010922-21, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

163. EU-Clinical Trials Register 2009. *A Phase II Open Label Study of MK-7009 Administered Concomitantly with Pegylated Interferon Alfa and Ribavirin to Patients with Chronic Hepatitis C Infection After Participation in Other MK-7009 Cl*. Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013053-15, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

164. EU-Clinical Trials Register 2009. *A Phase II, Open-label, 1:1 Randomized, Controlled Trial Exploring the Efficacy of EMD 1201081 in Combination with Cetuximab in Second-Line Cetuximab-Naïve Subjects with Recurrent or Metastatic Squ*. Merck KGaA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014440-10, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
165. EU-Clinical Trials Register 2009. *A phase III randomised, double-blind, active-controlled parallel group efficacy and safety study of BI 10773 compared to glimepiride administered orally during 104 weeks in patients with type 2 dia*. Boehringer Ingelheim B.V. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016244-39, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
166. EU-Clinical Trials Register 2009. *A pilot trial of noninvasive assessment of methotrexate hepatotoxicity in the course of pharmacokinetically guided pharmacotherapy of psoriasis with methotrexate and folic acid*. Faculty Hospital Hradec Králové (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015403-95, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
167. EU-Clinical Trials Register 2009. *A Randomized, Double-Blind, 3-Arm Parallel-Group, 2-Year (104-Week), Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of JNJ 28431754 100 mg and JNJ-28431754 300 mg Compared Wit*. Janssen Cilag International NV (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009320-36, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
168. EU-Clinical Trials Register 2009. *A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group, Multiple Dose, Multicenter Study to Assess the Safety and Efficacy of BGP-15 when Administered Orally Once or Twice Daily as Add-on T*. N-GENE Research Laboratories, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013328-21, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
169. EU-Clinical Trials Register 2009. *An Extension Protocol for Participants of Genzyme-Sponsored Prospective, Randomized, Open-Label, Parallel-Group, Multicenter Study of Matrix-Induced Autologous Chondrocyte Implantation (MACI(r) impl*. Genzyme Europe BV (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016970-33, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
170. EU-Clinical Trials Register 2009. *An extension trial to NN1250-3579 comparing safety and efficacy of NN1250 plus OAD(s) with insulin glargine plus OAD(s) in type 2 diabetes*. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015754-38, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
171. EU-Clinical Trials Register 2009. *An extension trial to trial NN1250-3583 comparing safety and efficacy of NN1250 with insulin glargine, both with insulin aspart as meal-time insulin, in type 1 diabetes*. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015755-24, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

172. EU-Clinical Trials Register 2009. *An open-label, multicenter, multinational study of lacosamide as first add-on anti epileptic drug (AED) treatment in subjects with partial onset seizures. ESTUDIO ABIERTO, MULTICÉNTRICO Y MULTINACI*. Schwartz Biosciences, INC - UCB Group (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011181-28, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
173. EU-Clinical Trials Register 2009. *Antiangiogenic activity of metronomic therapy with capecitabine in metastatic solid tumors of gastrointestinal tract: a phase II study*. ISTITUTO DERMOPATICO IMMACOLATA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009919-21, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
174. EU-Clinical Trials Register 2009. *Estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego, con doble enmascaramiento, controlado frente a un comparador activo para evaluar la eficacia, seguridad y tolerancia de taspoglutida (RO5073031) co*. F. Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009157-24, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
175. EU-Clinical Trials Register 2009. *Helkrops MR, MR af sacroiliacaled og columna totalis og cirkulerende biomarkører hos patienter med spondylartritis i behandling med adalimumab (ASIM)*. Mikkel Østergaard (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014348-12, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
176. EU-Clinical Trials Register 2010. *A multicenter, phase II study of bortezomib and dexamethasone as induction treatment followed by high dose melphalan (HDM) and autologous stem cell transplantation (SCT) in patients with de novo am*. HOVON Foundation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021445-42, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
177. EU-Clinical Trials Register 2010. *A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Study of CNTO 136 (sirukumab), a Human Anti-IL-6 Monoclonal Antibody, Administered Subcutaneously, in Subjects with Activ*. Janssen-Cilag International N.V. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022242-24, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
178. EU-Clinical Trials Register 2010. *A Multicenter, Single-Arm, Open-Label, Study to Evaluate the Immunogenicity and Pharmacokinetics of BIIB019, Daclizumab High Yield Process (DAC HYP), Prefilled Syringe Administered by Subcutaneo*. Biogen Idec Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023856-97, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
179. EU-Clinical Trials Register 2010. *A parallel, randomised, double blind, placebo controlled study to investigate the effect of SagaPro on nocturia in men*. SagaMedica ehf. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019668-35, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

180. EU-Clinical Trials Register 2010. *A Phase 2 Proof-of-Concept, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Efficacy of Pomalidomide (CC*. Celgene Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023047-15, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
181. EU-Clinical Trials Register 2010. *A PHASE 2 RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL GROUP, MULTI-CENTER STUDY TO INVESTIGATE THE SAFETY AND EFFICACY OF MULTISTEM (PF-05285401) IN SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVERE ULCE*. Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, UK (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022766-27, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
182. EU-Clinical Trials Register 2010. *A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of LY2127399 in Patients with Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis (RA) who had an*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022205-17, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
183. EU-Clinical Trials Register 2010. *A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ustekinumab Maintenance Therapy in Subjects with Moderately to Seve*. Janssen-Cilag International N.V. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022760-12, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
184. EU-Clinical Trials Register 2010. *A phase II randomised, double-blind, placebo-controlled incomplete cross-over trial with 4-week treatment periods to evaluate efficacy and safety of tiotropium inhalation solution (doses of 1.25 µg*. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022458-18, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
185. EU-Clinical Trials Register 2010. *A PHASE II, MULTI-CENTER, RANDOMIZED, PARALLEL GROUP, DOUBLE-BLIND, METHOTREXATE CONTROLLED STUDY TO ASSESS THE CLINICAL EFFICACY, SAFETY, AND TOLERABILITY OF CH-4051 IN PATIENTS WITH ACTIVE RHEUMA*. Chelsea Therapeutics, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019134-27, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
186. EU-Clinical Trials Register 2010. *A phase III, multicentre, prospective, double blind, randomised, placebo controlled study, assessing the efficacy and safety of Dysport intramuscular injections used for the treatment of upper limb*. Ipsen Innovation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019069-28, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
187. EU-Clinical Trials Register 2010. *A phase III, multicentre, prospective, open label extension study to assess the long term safety and efficacy of repeated treatment of*

Dysport intramuscular injections used for the treatment of upp. Ipsen Innovation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019162-83, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

188. EU-Clinical Trials Register 2010. *A Randomised Double-blind Phase IIa Study (with Combination Safety Run-in) to Assess the Safety and Efficacy of AZD4547 in Combination with Fulvestrant vs. Fulvestrant Alone in ER+ Breast Cancer Pa*. AstraZeneca AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021220-10, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

189. EU-Clinical Trials Register 2010. *A Randomized Phase II Study Of Reirradiation And Hyperthermia Versus Reirradiation And Hyperthermia Plus Chemotherapy For Locally Recurrent Breast Cancer In Previously Irradiated Area*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019225-33, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

190. EU-Clinical Trials Register 2010. *A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 3-Arm, Parallel-Group, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Canagliflozin in the Treatment of Subjects With Type 2*. Janssen Cilag International NV (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024256-28, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

191. EU-Clinical Trials Register 2010. *A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of secukinumab to demonstrate the efficacy at 16 weeks and to assess the long term safety, tolerability and efficacy up to 2 years*. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024529-18, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

192. EU-Clinical Trials Register 2010. *A Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Canagliflozin Compared With Placebo in the Treatment of Older*. Janssen-Cilag International NV (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018411-15, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

193. EU-Clinical Trials Register 2010. *Alteplase-Tenecteplase Trial Evaluation for Stroke Thrombolysis - pilot phase*. NHS Greater Glasgow & Clyde R&D Office (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024541-67, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

194. EU-Clinical Trials Register 2010. *Concomitant therapy with levofloxacyn versus sequential therapy with levofloxacin for eradication of H. pylori infection*. AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA DELLA SECONDA UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI NAPOLI (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024644-15, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

195. EU-Clinical Trials Register 2010. *Continued Efficacy and Safety Monitoring of Solanezumab, an Anti-Amyloid ß Antibody in Patients with Alzheimer's Disease*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-

search/search?query=eudract_number:2010-021155-11, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

196. EU-Clinical Trials Register 2010. *Doubler la dose du clopidogrel ou passer au Prasugrel pour contrer l'interaction liée aux inhibiteurs de pompe à protons*. Medco Health Solutions, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019154-40, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

197. EU-Clinical Trials Register 2010. *Estudio de 12 semanas de duración, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, aleatorizado de etanercept con un AINE de base en el tratamiento de sujetos adultos con espondiloartritis axia*. Pfizer, S.A (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020077-16, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

198. EU-Clinical Trials Register 2010. *Estudio de extensión multicéntrico no controlado que evalúa la eficacia y seguridad de SAR153191 junto con Fármacos Anti-Reumáticos Modificadores de la Enfermedad (FARMEs) en pacientes con Artritis*. sanofi-aventis Recherche & Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019262-86, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

199. EU-Clinical Trials Register 2010. *ESTUDIO FASE III RANDOMIZADO PARA EVALUAR LA EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO CONTINUADO Y DE REINDUCCIÓN CON BEVACIZUMAB EN COMBINACIÓN CON QUIMIOTERAPIA EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA LOCALM*. F. Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020998-16, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

200. EU-Clinical Trials Register 2010. *Evaluation de l'efficacité et de la tolérance d'un traitement court de 7 jours par ceftriaxone intraveineux le 1er jour puis par cefixime per os du 2éme au 7éme jours dans la prise en charge aux ur*. CHU de Clermont-Ferrand (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023697-39, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

201. EU-Clinical Trials Register 2010. *INVESTIGATOR-INITIATED, DOUBLE BLIND, TWO-ARMED, PLACEBO-CONTROLLED, RANDOMIZED CLINICAL TRIAL WITH AN OPEN-LABEL EXTENSION PHASE, TO INVESTIGATE EFFICACY OF 5% MINOXIDIL TOPICAL FOAM TWICE DAILY I*. Charité-Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, CRC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018291-25, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

202. EU-Clinical Trials Register 2010. *Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Two Year Study to Evaluate the Effect of Subcutaneous RO4909832 on Cognition and Function in Prodromal Alzheimer's Disease*. F. Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019895-66, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

203. EU-Clinical Trials Register 2010. *Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Ularitide (Urodilatin) Intravenous Infusion in Patients Suffering from Acute Decomp*. Cardiorentis Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024249-59, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
204. EU-Clinical Trials Register 2010. *Teriparatide (Forsteo) Treatment in Postmenopausal Women: Mechanism of Action. A two year open label single arm study of teriparatide in secondary care*. Sheffield Teaching Hospitals NHS Foundation Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021009-19, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
205. EU-Clinical Trials Register 2010. *The effect of clopidogrel and prasugrel with and without acetylsalicylic acid (ASA) on hemostatic system activation at the site of plug formation in vivo in man*. Medizinische Universität Wien, Univ.Klinik f.Innere Medizin I, Abt.f.Hämatologie u.Hämostaseologie (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019643-19, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
206. EU-Clinical Trials Register 2010. *The efficAcy and safety of Trimetazidine in Patients with angina pectoris having been treated by percutaneous Coronary Intervention. ATPCI study An international, multicentre, randomised, doub*. I.R.I.S. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022134-89, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
207. EU-Clinical Trials Register 2011. Comparacion de bloqueo TAP (abordaje lumbar) versus bloqueo femoral para analgesia postoperatoria de artroplastia parcial de cadera, ambos guidos con ultrasonidos. MARIA TERESA PARRAS MALDONADO (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004167-68, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
208. EU-Clinical Trials Register 2011. *A 24-week, Double-Blind, Randomized, Parallel Group, Placebo-Controlled, Phase 2 Study of Different Doses of VX-509 in Adult Subjects With Active Rheumatoid Arthritis on Stable Methotrexate Therapy*. Vertex Pharmaceuticals Incorporated (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004419-22, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
209. EU-Clinical Trials Register 2011. *A 36-month, multi-centre, randomized double-blind placebo-controlled study to evaluate the safety and efficacy of low dose Ladostigil in patients with Mild Cognitive Impairment (MCI)*. Avraham Pharmaceuticals Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004187-30, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
210. EU-Clinical Trials Register 2011. *A 52-Week Open-Label Extension and Safety Study of Pitavastatin in High-Risk Hyperlipidaemia in Childhood, P/266/2011, P/267/2011, P/268/2011*. Kowa Research Europe, Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-

004983-32, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

211. EU-Clinical Trials Register 2011. *A double-blind, placebo-controlled, randomised trial to prove the therapeutic concept and to determine the safety, tolerability and pharmacokinetic profile of EMA401 (angiotensin II type 2 receptor*. Spinifex Pharmaceuticals Pty Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000977-29, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

212. EU-Clinical Trials Register 2011. *A Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled, Parallel-Group, 12-Week Study of Pitavastatin in High-Risk Hyperlipidaemia in Childhood P/266/2011, P267/2011, P268/2011*. Kowa Research Europe, Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004964-32, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

213. EU-Clinical Trials Register 2011. *A multicenter, 52 to 104 week extension study to evaluate the long term growth and development of pediatric hypertensive patients 6 - 17 years of age treated previously with aliskiren*. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004411-22, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

214. EU-Clinical Trials Register 2011. *A MULTICENTER, OPEN-LABEL, SINGLE ARM, LONG TERM EXTENSION STUDY OF WA19926 TO DESCRIBE SAFETY DURING TREATMENT WITH TOCILIZUMAB IN PATIENTS WITH EARLY, MODERATE TO SEVERE RHEUMATOID ARTHRITIS*. Roche (Magyarország) Kft. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006125-14, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

215. EU-Clinical Trials Register 2011. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of TAK-875 25 mg and 50 mg Compared to Glimepiride When Used in Combination with Metfor*. Takeda Global Research & Development Centre (Europe) Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001731-24, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

216. EU-Clinical Trials Register 2011. *A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Study of the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of the Human Anti-TNF Monoclonal Antibody Adalimumab in Children With Juvenile Rheuma*. Abbott Laboratories (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001661-40, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

217. EU-Clinical Trials Register 2011. *A multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of certolizumab pegol in combination with methotrexate for inducing and sustaining clinical re*. UCB Pharma SA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001729-25, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

218. EU-Clinical Trials Register 2011. *A multicenter, single blind, randomized parallel group study to assess the short and long term efficacy of certolizumab pegol plus*

methotrexate compared with adalimumab plus methotrexate in subject. UCB Pharma SA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002067-20, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

219. EU-Clinical Trials Register 2011. *A Multi-Dose, Double-Blind, Double-Dummy, Active Control, Randomized Clinical (Phase II) Study of Two Dosing Regimens of Finafloxacin for the Treatment of cUTI and/or Acute Pyelonephritis Requiring*. MerLion Pharmaceuticals GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006041-14, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

220. EU-Clinical Trials Register 2011. *A Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of GS-5885, GS-9451, Tegobuvir and Ribavirin (RBV) Compared with GS-5885, GS-9451 with Tegobuvir or RBV in Treatment-Experienced Subject*. Gilead Sciences Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002748-28, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

221. EU-Clinical Trials Register 2011. *A Phase 2b, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Evaluating Response Guided Therapy with GS 5885 Alone or in Combination with GS-9451 with Peginterferon Alfa 2a and Ribavirin in Treat*. Gilead Sciences Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000456-42, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

222. EU-Clinical Trials Register 2011. *A Phase 3 Study with Asunaprevir and Daclatasvir (DUAL) for Null or Partial Responders to Peginterferon Alfa and Ribavirin (P/R), Intolerant or Ineligible to P/R Subjects and Treatment- Naive Subje*. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005446-35, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

223. EU-Clinical Trials Register 2011. *A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of apremilast (CC-10004) in the treatment of active ankylosing spondyl*. Celgene Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001555-37, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

224. EU-Clinical Trials Register 2011. *A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belimumab plus Standard of Care versus Placebo plus Standard of Care in Adult Subjects with Acti*. Human Genome Sciences, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004570-28, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

225. EU-Clinical Trials Register 2011. *A Phase I/III Open-label, Multicenter, Crossover Safety, Efficacy and Pharmacokinetic Study of Recombinant Coagulation Factor VIII (rFVIII) Compared to Recombinant Factor VIII (rFVIII; INN: octocog*. CSL Behring GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002393-23, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

226. EU-Clinical Trials Register 2011. *A Phase II, Randomized, Active Comparator-Controlled Clinical Trial to Study the Safety, Tolerability, and Efficacy of MK-7655 + Imipenem/Cilastatin Versus Imipenem/Cilastatin Alone in Patients wit*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005707-32, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
227. EU-Clinical Trials Register 2011. *A phase III, randomised, double blind, parallel group, placebo controlled, multicentre study to assess efficacy and safety of expanded allogeneic adipose-derived stem cells (eASCs) for the treatm*. TiGenix S.A.U. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006064-43, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
228. EU-Clinical Trials Register 2011. *A pilot study on educational aproach to improve compliance to medical precriptions in transplantation recipients*. AZIENDA OSPEDALIERA DI PADOVA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001995-20, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
229. EU-Clinical Trials Register 2011. *A prospective, multicenter, randomised, open-label, active-controlled, two-parallel groups, phase 3 study to compare the efficacy and safety of masitinib to sunitinib in patients with gastrointesti*. AB Science (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001790-41, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
230. EU-Clinical Trials Register 2011. *A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of SAR236553/REGN727 in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Not Adequat*. sanofi-aventis Recherche & Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005109-56, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
231. EU-Clinical Trials Register 2011. *A Randomized, Placebo Controlled, Parallel-Group, Double Blind Efficacy and Safety Trial of MK-8931 in Subjects with Mild to Moderate Alzheimer?s Disease. (Phase 2/3; Protocol No. MK-8931-017-02)*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003151-20, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
232. EU-Clinical Trials Register 2011. *A Single Blind, Randomized, Controlled Study to Evaluate the Safety and Effectiveness of EVICEL(r) as an Adjunct to Gastrointestinal Anastomosis Techniques*. Ethicon Inc., a Johnson & Johnson Co. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005479-17, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
233. EU-Clinical Trials Register 2011. *An international, multicenter, open-label, efficacy and safety trial of intravenous zoledronic acid in infants less than one year of age, with severe osteogenesis imperfecta*. Schriners Hospitals for Children (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000745-21, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

234. EU-Clinical Trials Register 2011. *An open-label extension study of the long-term safety, tolerability and efficacy of GSK2402968 in subjects with Duchenne Muscular Dystrophy*. GlaxoSmithKline Research and Development LTD (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001266-17, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

235. EU-Clinical Trials Register 2011. *An open-label study to evaluate the long-term safety and tolerability of AFQ056 in adolescent patients with Fragile X Syndrome*. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002379-40, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

236. EU-Clinical Trials Register 2011. *BEL114674: A 2 year study of efficacy and safety of intravenous belimumab versus placebo in subjects with idiopathic membranous nephropathy*. GlaxoSmithKline Research & Development Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000242-38, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

237. EU-Clinical Trials Register 2011. *Does simvastatin treatment affect COPD exacerbations? - Evaluation in a randomized controlled trial*. Abteilung für Pulmologie, Landesklinikum Thermenregion Hochegg (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004166-16, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

238. EU-Clinical Trials Register 2011. *ECOG 2809: Phase II, Randomized Study of MK-2206 - Bicalutamide Combination in Patients With Rising PSA at High-Risk of Progression After Primary Therapy*. ICORG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003847-22, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

239. EU-Clinical Trials Register 2011. *Efficacy and Safety of Bone Marrow-Derived Mesenchymal Cardiopoietic Cells (C3BS-CQR-1) for the Treatment of Chronic Advanced Ischemic Heart Failure*. Celyad SA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001117-13, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

240. EU-Clinical Trials Register 2011. *Ensayo aleatorizado controlado sobre la terapia guiada por el antígeno carbohidrato 125 en los pacientes dados de alta por insuficiencia cardiaca aguda: efecto sobre la mortalidad a 1 año*. Consorcio de Apoyo a la Investigacion Biomedica en Red (CAIBER) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000414-20, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

241. EU-Clinical Trials Register 2011. *Exploration of TNF-alpha Blockade with golimumab in the Induction of Clinical Remission in Patients with Early peripheral SpondyloArthritis (SpA) according to ASAS-criteria ('CRESPA')*. Ghent University

Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003678-97, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

242. EU-Clinical Trials Register 2011. *Ingenol Mebutate Gel, 0.015% Repeat Use for Multiple Actinic Keratoses on Face and Scalp*. LEO Pharma A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005018-13, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

243. EU-Clinical Trials Register 2011. *Long-term, interventional, open label extension study evaluating the safety of tocilizumab treatment in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis from Germany who completed t*. Roche Pharma AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001097-25, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

244. EU-Clinical Trials Register 2011. *Prevention of Recurrence in Early-Stage, Node-Positive Breast Cancer with Low to Intermediate HER2 Expression with NeuVax(tm) Treatment (PRESENT)*. Galena Biopharma, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005219-98, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

245. EU-Clinical Trials Register 2011. *Prospective randomized, placebo-controlled, double blind, multicenter study (phase III) to evaluate clinical efficacy and safety of avian polyclonal anti-Pseudomonas antibodies (IgY) in prevention*. Mukoviszidose Institute gGmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000801-39, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

246. EU-Clinical Trials Register 2011. *Prospective, randomized, partly blinded, in part placebo-controlled, multicenter, dose-finding trial exploring safety, tolerability and efficacy of a topical resiquimod gel in patients with multipl*. Spirig Pharma AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003943-23, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

247. EU-Clinical Trials Register 2011. *Randomized multicentric open-label phase III clinical trial to evaluate the efficacy of continual treatment versus discontinuation based in the presence of prodromes in a first episode of non-affe*. Fundacion Progreso y Salud (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004826-87, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

248. EU-Clinical Trials Register 2011. *Randomized Phase II Study of Cabazitaxel versus Topotecan in Small Cell Lung Cancer Patients with Progressive Disease during or after a First Line Platinum Based Chemotherapy*. sanofi-aventis Recherche & Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003415-31, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

249. EU-Clinical Trials Register 2012. *A Multicenter, Controlled, Open-label Extension (OLE) Study to Assess the Long-term Safety and Efficacy of AMG 145*. Amgen Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-

search/search?query=eudract_number:2012-004357-83, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

250. EU-Clinical Trials Register 2012. *A multicenter, double-blind and open label, 4 year extension study of subcutaneous secukinumab in prefilled syringes, assessing long-term safety, tolerability and efficacy in subjects with moderate*. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000985-39, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

251. EU-Clinical Trials Register 2012. *A multicenter, prospective, randomized clinical trial for patients with relapsed osteosarcoma*. ITALIAN SARCOMA GROUP (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001010-42, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

252. EU-Clinical Trials Register 2012. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of the Addition of MK-3102 to Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Co*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003670-11, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

253. EU-Clinical Trials Register 2012. *A multicenter, two stage, phase II study, evaluating the efficacy of oral BEZ235 plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC in the treatment of patients with advanced pancreatic neuro*. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000675-16, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

254. EU-Clinical Trials Register 2012. *A Phase 2 Study of Neratinib and Neratinib Plus Temsirolimus in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Carrying Known HER2 Activating Mutations*. Puma Biotechnology, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004743-68, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

255. EU-Clinical Trials Register 2012. *A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of VX 509 using Magnetic Resonance Imaging and Arthroscopic Biopsi*. Vertex Pharmaceuticals Incorporated (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003439-41, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

256. EU-Clinical Trials Register 2012. *A Phase 2/3 Open-label Extension Study to Evaluate Long-term Safety and Efficacy With VX 509 in a Treat to Target Setting in Subjects With Rheumatoid Arthritis on Disease-Modifying Antirheumatic Drugs*. Vertex Pharmaceuticals Incorporated (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004342-14, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

257. EU-Clinical Trials Register 2012. *A Phase 3 Randomized Safety and Efficacy Trial of HP802-247 in the Treatment of Chronic Venous Leg Ulcers (EU)*. Smith & Nephew Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-

search/search?query=eudract_number:2012-003286-18, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

258. EU-Clinical Trials Register 2012. *A PHASE 3 RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, ACTIVE-CONTROLLED, MULTICENTER STUDY OF THE LONG-TERM SAFETY AND EFFICACY OF SUBCUTANEOUS ADMINISTRATION OF TANEZUMAB IN SUBJECTS WITH OSTEOARTHRITIS OF THE HIP*. Pfizer Inc, 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003721-22, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

259. EU-Clinical Trials Register 2012. *A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BMS-188667 (Abatacept) or Placebo on a Background of Mycophenolate Mofetil (MMF) and Corticostero*. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000714-11, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

260. EU-Clinical Trials Register 2012. *A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/GS-5885 Fixed-Dose Combination ± Ribavirin for 12 and 24 Weeks in Treatment-Naïve Subjects*. Gilead Sciences, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003387-43, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

261. EU-Clinical Trials Register 2012. *A Phase 3, Open-label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir plus Ribavirin in Chronic Genotype 1, 2, 3 and 4 Hepatitis C Virus (HCV) and Human Immunodeficiency Virus (HIV) Co-i*. Gilead Sciences Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004154-28, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

262. EU-Clinical Trials Register 2012. *A PHASE I/IIa STUDY OF UV1 VACCINATION IN PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER*. Oslo University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001852-20, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

263. EU-Clinical Trials Register 2012. *A Phase III, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Double-Blind Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of MK-8931 (SCH 900931) in Subjects with Amnestic Mild Cognitive Impairment*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005542-38, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

264. EU-Clinical Trials Register 2012. *A Randomised, Double-Blind, Parallel Group, Multicentre Clinical Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics and Immunogenicity of SB4 Compared to Enbrel(r) in Subjects with Moderate to*. Samsung Bioepis Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005026-30, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

265. EU-Clinical Trials Register 2012. *A randomised, double-blind, placebo-controlled, single ascending and multiple ascending dose study of the safety, tolerability,*

pharmacokinetics (PK) and pharmacodynamics (PD) of lomitapide in Japa. Aegerion Pharmaceuticals Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004220-37, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

266. EU-Clinical Trials Register 2012. *A randomized phase II double-blind trial of sunitinib versus placebo in combination with lanreotide in patients with progressive advanced/metastatic midgut carcinoid tumors*. GERCOR (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001098-94, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

267. EU-Clinical Trials Register 2012. *A randomized phase II trial of pertuzumab in combination with trastuzumab with or without chemotherapy, both followed by T-DM1 in case of progression, in patients with HER2-positive metastatic brea*. UNICANCER (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002556-17, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

268. EU-Clinical Trials Register 2012. *A randomized, double-blind, 104-weeks treatment study to evaluate the efficacy, safety, tolerability and pharmacokinetics of telbivudine oral solution and tablets in children and adolescents with c*. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004942-14, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

269. EU-Clinical Trials Register 2012. *A Randomized, Double-Blind, 12-Week, Placebo-Controlled Study Followed by a 12-Week Extension Phase Without Placebo to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral VB-201 in Subjects with Mild to Moder*. Vascular Biogenics Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003974-18, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

270. EU-Clinical Trials Register 2012. *A RANDOMIZED, MULTICENTER, OPEN LABEL PHASE III STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF TRASTUZUMAB EMTANSINE VERSUS TRASTUZUMAB AS ADJUVANT THERAPY FOR PATIENTS WITH HER2-POSITIVE PRIMARY BRE*. F. Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002018-37, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

271. EU-Clinical Trials Register 2012. *An Open-label Extension of Study HGT-MLD-070 Evaluating Long Term Safety and Efficacy of Intrathecal Administration of HGT-1110 in Patients with Metachromatic Leukodystrophy*. Shire Human Genetics Therapies Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003775-20, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

272. EU-Clinical Trials Register 2012. *An Open-Label Study to Explore the Clinical Efficacy of GS-7977 with Ribavirin Administered Pre-Transplant in Preventing Hepatitis C Virus (HCV) Recurrence Post-Transplant*. Gilead Sciences Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000637-39, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

273. EU-Clinical Trials Register 2012. *Assessing the Efficacy and Tolerability of TRAVATAN(r) Solution without BAK, containing Polyquad(r) Preservative (travoprost 0.004%) versus LUMIGAN(r) 0.01% Solution with BAK (bimatoprost 0.01%) in Trea*. Alcon Research, Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002078-30, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
274. EU-Clinical Trials Register 2012. *BEL116472. A 2 year mechanistic study of belimumab in Idiopathic Membranous Glomerulonephropathy*. GlaxoSmithKline Research and Development LTD (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000385-38, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
275. EU-Clinical Trials Register 2012. *BOTOX(r) Treatment in Pediatric Lower Limb Spasticity: Double-blind Study*. Allergan Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000042-35, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
276. EU-Clinical Trials Register 2012. *BOTOX(r) Treatment in Pediatric Upper Limb Spasticity: Double-blind Study*. Allergan Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000062-38, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
277. EU-Clinical Trials Register 2012. *Estudio de extensión a largo plazo de los estudios WA22762 y NA25220, multicéntrico, abierto para evaluar la seguridad y eficacia de tocilizumab subcutáneo en pacientes con artritis reumatoide mode*. Roche Farma, S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002632-87, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
278. EU-Clinical Trials Register 2012. *Evaluation of safety and feasibility of bone marrow derived autologous MSCs to enhance bone healing in patients with avascular necrosis of femoral head*. Universidad Autónoma de Madrid (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002010-39, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
279. EU-Clinical Trials Register 2012. *Impact of Aggressive Empiric Antibiotic Therapy and Duration of Therapy on the Emergence of Antimicrobial Resistance during the Treatment of Hospitalized Subjects with Pneumonia Requiring Mechanica*. University of Florida Board of Trustees (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003483-46, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
280. EU-Clinical Trials Register 2012. *International Randomised Controlled Trial for the Treatment of Newly Diagnosed Ewing's Sarcoma Family of Tumours*. University of Birmingham (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002107-17, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
281. EU-Clinical Trials Register 2012. *RING - RItuximab for lupus Nephritis with remission as a Goal, an investigator-initiated randomized international open multicentric*

study. Cliniques Universitaires Saint Luc, Université catholique de Louvain (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003314-13, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

282. EU-Clinical Trials Register 2012. *The efficacy and safety of liraglutide as adjunct therapy to insulin in the treatment of type 1 diabetes A 52-week randomised, treat-to-target, placebo-controlled, double-blinded, parallelgroup*. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003580-21, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

283. EU-Clinical Trials Register 2013. *A 104-WEEK, FLEXIBLE-DOSE, OPEN-LABEL, MULTICENTER, EXTENSION STUDY TO EVALUATE THE LONG-TERM SAFETY AND EFFECTIVENESS OF LURASIDONE IN PEDIATRIC SUBJECTS WITH SCHIZOPHRENIA AND SUBJECTS WITH IRRIT*. SUNOVION PHARMACEUTICALS INC. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001694-24, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

284. EU-Clinical Trials Register 2013. *A Multicenter Single-arm Extension Study to Describe the Long-term Safety of AMG 416 in the Treatment of Secondary Hyperparathyroidism in Subjects With Chronic Kidney Disease on Hemodialysis*. KAI Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004136-30, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

285. EU-Clinical Trials Register 2013. *A MULTICENTRE EXTENSION STUDY TO EVALUATE THE LONG-TERM SAFETY AND DURABILITY OF THE THERAPEUTIC EFFECT OF LUM001, AN APICAL SODIUM-DEPENDENT BILE ACID TRANSPORTER INHIBITOR (ASBTI), IN THE TREATME*. Lumena Pharmaceuticals, LLC. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003832-54, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

286. EU-Clinical Trials Register 2013. *A Multicentre, Randomised, Placebo-controlled, Double-blinded Study of the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Lubiprostone in Paediatric Subjects Aged = 6 Years to < 18 Years with Functional*. Sucampo Pharma Europe Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003468-30, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

287. EU-Clinical Trials Register 2013. *A multi-centre, single-blind, parallel group, clinical evaluation of the efficacy and safety of clindamycin 1% / benzoyl peroxide 3% and azelaic acid 20% in the topical treatment of mild to moder*. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004158-81, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

288. EU-Clinical Trials Register 2013. *A Phase 1 Study of Onapristone in Patients with Advanced Castration-resistant Prostate Cancer*. Arno Therapeutics Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004405-30, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

289. EU-Clinical Trials Register 2013. *A Phase 2 Study to Investigate the Safety and Efficacy of ABT-122 Given with Methotrexate in Subjects with Active Rheumatoid Arthritis Who Have an Inadequate Response to Methotrexate*. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004019-37, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
290. EU-Clinical Trials Register 2013. *A PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, 26-WEEK MULTICENTER STUDY WITH A 78-WEEK EXTENSION TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ERTUGLIFLOZIN IN SUBJECTS WITH TYPE 2 DIABETES MEL*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003290-95, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
291. EU-Clinical Trials Register 2013. *A Phase 3, Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygo*. Vertex Pharmaceuticals Incorporated (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000604-41, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
292. EU-Clinical Trials Register 2013. *A PHASE 3B, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF APREMILAST (CC-10004) MONOTHERAPY IN SUBJECTS WITH ACTIVE PSORIATI*. Celgene Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001590-25, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
293. EU-Clinical Trials Register 2013. *A Phase 4 Multicenter, Open-Label, Single Arm Study to Evaluate Switching from BRACET/Gilenya(r) to Natalizumab in Subjects with Relapsing Forms of Multiple Sclerosis (MS)*. Biogen Idec Research Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005586-39, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
294. EU-Clinical Trials Register 2013. *A Phase II, Open-label, Study in Subjects with BRAF V600E Mutated Rare Cancers with Several Histologies to Investigate the Clinical Efficacy and Safety of the Combination Therapy of Dabrafenib and*. GlaxoSmithKline Research & Development Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001705-87, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
295. EU-Clinical Trials Register 2013. *A Phase II/III randomized, double-blind, placebo-controlled, cognitive endpoint, multicenter study of potential disease modifying therapies in individuals at risk for and with dominantly inherited*. Washington University in St. Louis (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000307-17, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
296. EU-Clinical Trials Register 2013. *A PHASE III, OPEN-LABEL, EXTENSION TRIAL OF ECU-NMO-301 TO EVALUATE THE SAFETY AND EFFICACY OF ECULIZUMAB*

IN PATIENTS WITH RELAPSING NEUROMYELITIS OPTICA (NMO). Alexion Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001151-12, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

297. EU-Clinical Trials Register 2013. *A Phase III, Randomized, Double-Blind, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of the Combination of Ertugliflozin (MK-8835/PF-04971729) with Sitagliptin Compared with Ertugliflozin A*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003698-82, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

298. EU-Clinical Trials Register 2013. *A Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter efficacy and safety study of Gantenerumab in patients with Mild Alzheimer's disease: Part II: Open-label exten*. F. Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003390-95, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

299. EU-Clinical Trials Register 2013. *A Prospective, Single-Arm, Clinical-Setting Study to Describe Efficacy, Tolerability and Convenience of Teriflunomide Treatment Using Patient Reported Outcomes (PROs) in Relapsing Multiple Sclerosi*. Genzyme Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001439-34, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

300. EU-Clinical Trials Register 2013. *A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Centre Phase III Study to Assess the Efficacy and Safety of Vandetanib (CAPRELSA(tm)) 300 mg in Patients with Papillary or Poorly Differentiated T*. AstraZeneca AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000422-58, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

301. EU-Clinical Trials Register 2013. *A Randomised, Parallel Group, Assessor-Blind, Multicentre Study to Compare the Safety and Efficacy of Watson rhFSH with Follitropin Alfa (GONAL-f) in Stimulating Multiple Follicular Development in*. Watson Laboratories, Inc. - A subsidiary of Actavis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003788-67, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

302. EU-Clinical Trials Register 2013. *A randomized, 30 week, active-controlled, open-label, 3-treatment arm, parallel-group multicenter study comparing the efficacy and safety of insulin glargine/ lixisenatide fixed ratio combination t*. sanofi-aventis Recherche & Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003131-30, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

303. EU-Clinical Trials Register 2013. *A randomized, 30-week, active-controlled, open label, 2-treatment arm, parallel-group, multicenter study comparing the efficacy and safety of the insulin glargine/lixisenatide fixed ratio combinati*. sanofi-aventis Recherche & Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003132-79, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

304. EU-Clinical Trials Register 2013. *A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, 2-Part Study of Orally Administered ALS-008176 to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Single Ascending Dosing*. Janssen Research & Development, LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005104-33, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
305. EU-Clinical Trials Register 2013. *A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, MULTI-CENTER TRIAL TO EVALUATE THE SAFETY AND EFFICACY OF ECULIZUMAB IN PATIENTS WITH RELAPSING NEUROMYELITIS OPTICA (NMO)*. Alexion Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001150-10, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
306. EU-Clinical Trials Register 2013. *A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Parallel, Placebo-Controlled Study of the Effects of Canagliflozin on Renal Endpoints in Adult Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus*. Janssen-Cilag International NV (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003050-25, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
307. EU-Clinical Trials Register 2013. *Biomarker discovery randomized phase IIb trial with carboplatin-cyclophosphamide versus paclitaxel with or without atezolizumaB as first-line treatment in advanced triple negative Breast cancer*. BOOG Study Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001484-23, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
308. EU-Clinical Trials Register 2013. *Evaluation of the use of an oral direct anti-Xa anticoagulant, Apixaban in prevention of venous thromboembolic disease in patients treated with IMiDs during myeloma: a pilot study*. CHU de Grenoble (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003190-99, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
309. EU-Clinical Trials Register 2013. *LONG-TERM EXTENSION STUDY TO EVALUATE THE SAFETY AND EFFICACY OF SUBCUTANEOUS TOCILIZUMAB IN PATIENTS WITH POLYARTICULAR-COURSE AND SYSTEMIC JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS*. F. Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005212-98, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
310. EU-Clinical Trials Register 2013. *Multicenter, randomized, open label, controlled clinical trial that compares the efficacy of the combination of colistin and meropenem versus monotherapy for the treatment of bacteremia and pneumon*. Consorci Parc de Salut Mar de Barcelona (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005583-25, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
311. EU-Clinical Trials Register 2013. *Open label extension study to evaluate the long-term safety and tolerability of dupilumab in patients with asthma who participated in previous dupilumab asthma clinical study*. Sanofi-aventis recherche et développement (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-

search/search?query=eudract_number:2013-003856-19, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

312. EU-Clinical Trials Register 2013. *PHASE III CLINICAL TRIAL, single-center, randomized, double blind IN TWO GROUPS PARALLELS TO COMPARE THE EFFICACY AND SAFETY OF RICH PLASMA GROWTH FACTORS (PRGF) IN FRONT OF fibrin glue (TISSUCOL*. C. HOSPITALARIO VIRGEN DEL ROCIO (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002579-16, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

313. EU-Clinical Trials Register 2013. *Randomized, open label, multicenter phase IIIb study evaluating the efficacy and safety of ruxolitinib versus best available therapy in patients with polycythemia vera who are hydroxyurea resistant*. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003583-31, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

314. EU-Clinical Trials Register 2013. *The effect of Zinc-D-gluconate on bleeding propensity of the periodontium in patients with chronic parodontitis - a randomised, placebo-controlled, double-blind interventional study*. University Hospital Schleswig-Holstein, UKSH Campus Kiel (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001866-40, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

315. EU-Clinical Trials Register 2013. *The utilization of mesenchymal stem cells (MSC) for the treatment of graft versus host disease (GVHD) after allogeneic stem cell transplantation*. Fakultní nemocnice Plzen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003626-88, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

316. EU-Clinical Trials Register 2014. *A 104 week clinical trial comparing long term glycaemic control of insulin degludec/liraglutide (IDegLira) versus insulin glargine therapy in subjects with type 2 diabetes mellitus*. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005639-15, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

317. EU-Clinical Trials Register 2014. *A 156-week three-part, open-label, multicenter, multinational study of the safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and exploratory efficacy of GZ/SAR402671 in combination with Cer*. Genzyme Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002550-39, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

318. EU-Clinical Trials Register 2014. *A 24 week Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled Study followed by 72 week open-label extension to assess the efficacy, safety and tolerability of drisapersen sodium in subjects with Duchenne*. BioMarin Pharmaceutical Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005296-81, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

319. EU-Clinical Trials Register 2014. *A 24-Month, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Efficacy, Safety, Tolerability, Biomarker and*

*Pharmacokinetics Study of AZD3293 in Early Alzheimer's Disease (*Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002601-38, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

320. EU-Clinical Trials Register 2014. *A Multicenter Extension Study of the Efficacy, Tolerability, and Safety of Immune Globulin Subcutaneous (Human) IgPro20 in Subjects With Primary Immunodeficiency (PID)*. CSL Behring AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003605-15, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

321. EU-Clinical Trials Register 2014. *A Multicenter Single-arm Extension Study to Characterize the Long-term Safety of Cinacalcet Hydrochloride in the Treatment of Secondary Hyperparathyroidism in Pediatric Subjects With Chronic Kidn*. Amgen, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003563-38, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

322. EU-Clinical Trials Register 2014. *A Multicenter, Open-label Extension (OLE) Study to Assess the Long-term Safety and Efficacy of Evolocumab*. Amgen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001524-30, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

323. EU-Clinical Trials Register 2014. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled, Parallel Group, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin as an Add-on to Insulin Therapy in Subjects with Type*. AstraZeneca AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004599-49, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

324. EU-Clinical Trials Register 2014. *A Multicentre, Randomized, Double-blind, Parallel Group, Placebo Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tralokinumab in Reducing Oral Corticosteroid Use in Adults and Adol*. AstraZeneca AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001391-54, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

325. EU-Clinical Trials Register 2014. *A PHASE 2, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED, MULTICENTER STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF APREMILAST (CC-10004) FOR TREATMENT OF SUBJECTS WITH ACTIVE ULCERATIVE COLITIS*. Celgene Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002981-64, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

326. EU-Clinical Trials Register 2014. *A Phase 2b Open-label Study of Selinexor (KPT-330) in Patients with Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL)*. Karyopharm Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001977-15, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

327. EU-Clinical Trials Register 2014. *A PHASE 3 DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED STUDY TO EVALUATE THE SAFETY AND EFFICACY OF*

AMG0001 IN SUBJECTS WITH CRITICAL LIMB ISCHEMIA. AnGes Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001129-34, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

328. EU-Clinical Trials Register 2014. *A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Center Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Pyridorin(r) (pyridoxamine dihydrochloride) in Subjects With Nephropathy Due to Type*. NephroGenex (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001641-24, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

329. EU-Clinical Trials Register 2014. *A PHASE 3, MULTI-CENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, DOUBLE-DUMMY STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY, SAFETY, AND TOLERABILITY OF CARBAVANCE(tm) (MEROPENEM/RPX7009) COMPARED TO PIPERACILLIN/TAZOBACTAM IN TH*. Rempex Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000545-78, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

330. EU-Clinical Trials Register 2014. *A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ivacaftor and VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Olde*. Vertex Pharmaceuticals Incorporated (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004788-18, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

331. EU-Clinical Trials Register 2014. *A Phase 3, Single-arm, Open-label, International, Multi-center Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lomitapide in Pediatric Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia on Stable*. Aegerion Pharmaceuticals Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003806-33, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

332. EU-Clinical Trials Register 2014. *A Phase 3b, Multicenter, Open-label, Single-arm, Expanded Access Protocol of Talimogene Laherparepvec for the Treatment of Subjects in Europe With Unresected Stage IIIB to IVM1c Melanoma*. Amgen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002834-30, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

333. EU-Clinical Trials Register 2014. *A Phase II Multicenter, Open-Label Extension Study Assessing the Long-Term Efficacy and Safety of Subcutaneous ALX-0061 in Subjects with Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis who Have Completed O*. Ablynx NV (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003034-42, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

334. EU-Clinical Trials Register 2014. *A Phase IIa study to assess the safety, tolerability, plasma pharmacokinetics and efficacy of intermittent oral administration of standard levodopa/carbidopa vs. semi-continuous intra-oral administ*. SynAgile Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002295-87, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

335. EU-Clinical Trials Register 2014. *A proSpective randomized controlled trial comParing infliximAb-antimetabolites combination therapy to anti-metabolites monotheRapy and infliximab monothErapy in Crohn's disease patients in sustaine*. GETAID (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002311-41, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
336. EU-Clinical Trials Register 2014. *A randomised, parallel-group, open-label Phase II trial of the immunological effects of three regimens of GX301 vaccination in castration-resistant prostate cancer patients who have achieved respon*. Laboratoires Leurquin Mediolanum S.A.S. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000095-26, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
337. EU-Clinical Trials Register 2014. *A randomized controlled multicenter trial of a five day course of oral colistin and neomycin followed by restoration of the gut microbiota using fecal transplantation to eradicate intestinal carr*. Geneva University Hospitals (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003727-22, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
338. EU-Clinical Trials Register 2014. *A randomized, double blind, placebo-controlled, parallel, international multicenter study assessing the efficacy of S066913 in patients with paroxysmal atrial fibrillation Double-blind, Internati*. Institut de Recherches Internationales Servier (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002333-63, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
339. EU-Clinical Trials Register 2014. *A randomized, double-blind Phase III study of copanlisib versus placebo in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin's lymphoma (iNHL) - CHRONOS-2*. Bayer Healthcare AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000925-19, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
340. EU-Clinical Trials Register 2014. *A Randomized, Double-Blind, Efficacy and Safety Study of AR 14 (AZILSARTAN MEDOXOMIL) Treatment and Withdrawal, Followed by an Open-Label Extension, in Children 6 to Less Than 18 Years of Age With*. Arbor Pharmaceuticals, LLC. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000674-18, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
341. EU-Clinical Trials Register 2014. *A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 study of paclitaxel in combination with reparixin compared to paclitaxel alone as front-line therapy for Metastatic Triple-Negative Breast Can*. Dompé Farmaceutici s.p.a. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004796-23, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
342. EU-Clinical Trials Register 2014. *A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2/3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Blisibimod Administration in Subjects with IgA Nephropathy*. Anthera Pharmaceuticals, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001365-26, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

343. EU-Clinical Trials Register 2014. *A Randomized, Multicenter, Open-Label, 3 Arm Phase 3 Study of Obinutuzumab in Combination with Chlorambucil, ACP 196 in Combination with Obinutuzumab, and ACP-196 Monotherapy in Subjects with Previ*. Acerta Pharma BV (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005582-73, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
344. EU-Clinical Trials Register 2014. *A randomized, multicenter, open-label, phase II trial to evaluate the efficacy and safety of palbociclib in combination with fulvestrant or letrozole in patients with HER2 negative, ER+ metastatic*. Medica Scientia Innovation Research (MedSIR) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004698-17, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
345. EU-Clinical Trials Register 2014. *A Randomized, Open-label, 2-arm Parallel-group, Multicenter, 26-week Study Assessing the Safety and Efficacy of H0E901-U300 Versus Lantus in Older Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Control*. sanofi-aventis Recherche & Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002399-10, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
346. EU-Clinical Trials Register 2014. *A Randomized, Open-label, Phase 3 Study in Subjects with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma Receiving Carfilzomib in Combination with Dexamethasone, Comparing Once-weekly versus Twice-weekly*. Onyx Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005325-12, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
347. EU-Clinical Trials Register 2014. *A Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study in Pediatric Subjects Ages 10 Through 17 Years to Evaluate the Efficacy and Safety of BG00012 for the Treatment of Relapsing-Remitting Forms o*. Biogen Idec Research Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005624-98, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
348. EU-Clinical Trials Register 2014. *A single arm Phase I/II study of the safety and efficacy of gene-modified WT1 TCR therapy in patients with myelodysplastic syndrome (MDS) or acute myeloid leukaemia (AML) who have failed to achieve*. Cell Medica Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003111-10, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
349. EU-Clinical Trials Register 2014. *ADS-5102 (Amantadine HCl) Extended Release Efficacy and Safety Study in Parkinson's Disease Patients with Levodopa-Induced Dyskinesia*. Adamas Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003738-24, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
350. EU-Clinical Trials Register 2014. *An interventional, randomised, double-blind, parallel-group, active-comparator, flexible-dose study on the efficacy of vortioxetine versus escitalopram on cognitive dysfunction in patients with*. H. Lundbeck A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-

search/search?query=eudract_number:2014-000231-16, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

351. EU-Clinical Trials Register 2014. *An open label extension study to investigate the safety of cannabidiol (GWP42003-P; CBD) in children and adults with inadequately controlled Dravet or Lennox-Gastaut Syndromes*. GW Research Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001834-27, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

352. EU-Clinical Trials Register 2014. *Breakthrough pain incidence in pregnant women comparing two Epidural analgesia shemes added to a continuous infusion (bowling planned indicators and analgesia epidural patient controlled): double-b*. HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ, SERVICIO DE ANESTESIA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004696-24, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

353. EU-Clinical Trials Register 2014. *Ilaris(r) (canakinumab) efficacy and safety in CAPS patients without confirmed mutation on exon 3 of gene CIAS1 and young (<2yrs) CAPS patients with severe neurological (CINCA) phenotype*. UZ Leuven (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001393-34, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

354. EU-Clinical Trials Register 2014. *Managing neovascular age-related macular degeneration (nAMD) over 2 years with a Treat and Extend (T&E) regimen of 2 mg intravitreal (IVT) aflibercept - a randomized, open-label, active-controlled*. Bayer AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003132-39, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

355. EU-Clinical Trials Register 2014. *Multicenter, Double-Blind, Randomized, 2-Arm, Parallel-Group, Equivalence Study Evaluating Efficacy and Safety Similarity of Mylan Adalimumab (MYL-1401A) Compared With Humira(r) in Subjects With Mode*. Mylan GmbH (Mylan) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003420-46, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

356. EU-Clinical Trials Register 2014. *Phase IV study to assess, the effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics of Thiotepa and the potential of Thiotepa to alter the QT interval in pedatric patients undergoing allogeneic haem*. ADIENNE SA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004371-22, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

357. EU-Clinical Trials Register 2014. *Positron Emission Tomography assessment of Ketamine Binding of the Serotonin Transporter and its Relevance for Rapid Antidepressant Response*. Medical University of Vienna (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003280-38, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

358. EU-Clinical Trials Register 2014. *Prévention des crises Epileptiques à la phase Aiguë des accidents vasculaires Cérébraux Hémorragiques*. Hospices Civils de Lyon (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-

search/search?query=eudract_number:2014-000436-41, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

359. EU-Clinical Trials Register 2014. *Randomized clinical trial to analysis of pain after administration intramuscular benzathine penicillin needle gauge and length greater local anesthetic or not, in the administration with a traditio*. Vicente Estrada Pérez (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003969-24, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

360. EU-Clinical Trials Register 2014. *Study 200622: A randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of mepolizumab in the treatment of adolescent and adult subjects with severe hypereosinophi*. GlaxoSmithKline Research & Development Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001232-11, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

361. EU-Clinical Trials Register 2014. *Study of Daratumumab in Combination with Bortezomib (VELCADE), Thalidomide, and Dexamethasone (VTD) in the First Line Treatment of Transplant Eligible Subjects with Newly Diagnosed Multiple Myeloma*. Intergroupe Francophone du Myelome (IFM) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004781-15, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

362. EU-Clinical Trials Register 2014. *The Dolutegravir Antiretroviral Mono-Therapy for HIV Trial*. Erasmus MC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005454-19, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

363. EU-Clinical Trials Register 2014. *The SYNBioSe Study A proof-of-concept study involving synergetic B-cell imunnomodulation in patients with refractory systemic lupus erythematosus*. Leiden University Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000488-42, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

364. EU-Clinical Trials Register 2015. *A 24-Week, Multicenter, Randomized, Open-label, Parallel-group Study Comparing the Efficacy and Safety of Toujeo(r) and Tresiba(r) in Insulin-Naive Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Not Adequately*. SANOFI-AVENTIS GROUPE (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005101-36, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

365. EU-Clinical Trials Register 2015. *A Multi-Center, Open-Label Study Evaluating the Safety, Tolerability, and Efficacy of Pridopidine in Patients with Huntington's Disease*. Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000904-24, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

366. EU-Clinical Trials Register 2015. *A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Three-Arm, Parallel-Group trial to assess the efficacy and safety of NTRA-9620 in infants with Short Bowel Syndrome (SBS) following surgical resection*. Nutrinia Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-

search/search?query=eudract_number:2015-000181-60, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

367. EU-Clinical Trials Register 2015. *A Multicenter, Randomized, Open-Label, Controlled Trial to Assess the Safety and Tolerability of Lucinactant for Inhalation in Preterm Neonates 26 to 28 Weeks PMA*. Windtree Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005624-26, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

368. EU-Clinical Trials Register 2015. *A MULTINATIONAL, MULTICENTER, MASKED, RANDOMIZED, CONTROLLED STUDY TO ASSESS THE SAFETY AND EFFICACY OF LUCINACTANT FOR INHALATION IN PRETERM NEONATES 26 TO 32 WEEKS GESTATIONAL AGE WITH RESPIRATOR*. Windtree Therapeutics, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003519-40, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

369. EU-Clinical Trials Register 2015. *A Phase 1/2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE C19 in Subjects with Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) (ZUMA-1)*. Kite Pharma, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005007-86, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

370. EU-Clinical Trials Register 2015. *A Phase 1/2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-C19 in Pediatric and Adolescent Subjects with Relapsed/Refractory B precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (r/r ALL) (ZUMA-4)*. Kite Pharma, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005010-30, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

371. EU-Clinical Trials Register 2015. *A Phase 1/2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-X19 in Adult Subjects with Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (r/r ALL) (ZUMA-3)*. Kite Pharma Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005009-35, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

372. EU-Clinical Trials Register 2015. *A Phase 2 Multicenter Study Evaluating the Efficacy of KTE-C19 in Subjects with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma (r/r MCL) (ZUMA-2)*. Kite Pharma, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005008-27, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

373. EU-Clinical Trials Register 2015. *A Phase 2, Open-Label, Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of BMN 111 in Children with Achondroplasia*. BioMarin Pharmaceutical Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004004-30, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

374. EU-Clinical Trials Register 2015. *A Phase 3, Global, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Investigate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/GS-9857 Fixed-Dose Combination for 12 Weeks in Di*. Gilead

Sciences, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003455-21, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

375. EU-Clinical Trials Register 2015. *A Phase 3, Global, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/GS-9857 Fixed-Dose Combination for 12 Weeks and Sofosbuvir/Velpatasvir*. Gilead Sciences, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003167-10, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

376. EU-Clinical Trials Register 2015. *A Phase 3, Global, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/GS-9857 Fixed-Dose Combination for 8 Weeks and Sofosbuvir/Velpatasvir f*. Gilead Sciences, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002996-12, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

377. EU-Clinical Trials Register 2015. *A Phase 3, Global, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/GS-9857 Fixed-Dose Combination for 8 Weeks Compared to Sofosbuvir/Velpa*. Gilead Sciences, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003460-36, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

378. EU-Clinical Trials Register 2015. *A Phase 3, Multicenter Study with a 36-Week Open-Label Period Followed by a Randomized Double-Blind Withdrawal Period from Week 36 to Week 104 to Evaluate the Long Term Efficacy and Safety of Ixeki*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002433-22, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

379. EU-Clinical Trials Register 2015. *A Phase 3, Multicenter, Open-Label Extension Trial of Oral RPC1063 as Therapy for Moderate to Severe Ulcerative Colitis*. Celgene International II Sàrl (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001600-64, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

380. EU-Clinical Trials Register 2015. *A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of Oral RPC1063 as Induction and Maintenance Therapy for Moderate to Severe Ulcerative Colitis*. Celgene International II Sàrl (CIS II) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000319-41, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

381. EU-Clinical Trials Register 2015. *A Phase 3, Open-label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination for 12 weeks in Subjects with Chronic Hepatitis C Virus (HCV) infection*. Gilead Sciences, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003001-42, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

382. EU-Clinical Trials Register 2015. *A Phase 3, randomized, active-controlled, double-blind study to evaluate efficacy and safety of darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (D/C/F/TAF) once daily fixed dose combinatio*. Janssen Sciences Ireland UC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-

search/search?query=eudract_number:2015-000754-38, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

383. EU-Clinical Trials Register 2015. *A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of LY2951742 in Patients with Episodic Migraine - the EVOLVE-2 Study*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001882-17, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

384. EU-Clinical Trials Register 2015. *A Phase I/Ib open-label, multi-center, dose escalation study of GWN323 (anti-GITR) as a single agent and in combination with PDR001 (anti-PD-1) in patients with advanced solid tumors and lymphomas*. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004206-42, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

385. EU-Clinical Trials Register 2015. *A Phase I/II Study of MEDI4736 (Anti-PD-L1 Antibody) in Combination with Olaparib (PARP inhibitor) in Patients with Advanced Solid Tumors*. Astra Zeneca AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004005-16, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

386. EU-Clinical Trials Register 2015. *A Phase Ib/III, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of vismodegib in combination with ruxolitinib versus placebo and ruxolitinib in patients with*. F. Hoffmann-La Roche Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001620-33, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

387. EU-Clinical Trials Register 2015. *A phase II study of the anti-PDL1 antibody atezolizumab, bevacizumab and acetylsalicylic acid to investigate safety and efficacy of this combination in recurrent platinum-resistant ovarian, fallopi*. European Organisation For Research and Treatment of Cancer (EORTC) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004601-17, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

388. EU-Clinical Trials Register 2015. *A Phase II, randomized, double-blind, placebo controlled, parallel-group, multicenter trial to evaluate the efficacy and safety of abituzumab in subjects with systemic sclerosis-associated intersti*. Merck KGaA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005023-11, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

389. EU-Clinical Trials Register 2015. *A Phase III Multi-Center, Double-Blind, Randomized, Parallel Group, up to 104 Weeks Dosing, Placebo- Controlled Clinical Trial in High-Risk Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) Subjects with Coronary Ar*. Resverlogix Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002040-14, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

390. EU-Clinical Trials Register 2015. *A placebo-controlled, double-blind, randomized trial to compare the effect of different doses of ALN-PCSSC given as single or multiple subcutaneous injections in subjects with high cardiovascular r*. The Medicines Company

(Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003772-74, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

391. EU-Clinical Trials Register 2015. *A prospective, multicenter study to investigate the pharmacokinetics, safety, and efficacy of cadazolid versus vancomycin in pediatric subjects with Clostridium difficile-associated diarrhea*. Actelion Pharmaceuticals Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004805-17, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

392. EU-Clinical Trials Register 2015. *A Prospective, Open-Label, Multicenter, Phase 2 Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of the Combination of Tirabrutinib (GS-4059) and Idelalisib with and without Obinutuzumab in Subjects with*. Gilead Sciences, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003909-42, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

393. EU-Clinical Trials Register 2015. *A Randomized, Double-blind, 52-week, Placebo Controlled Efficacy and Safety Study of Dupilumab, in Patients with Bilateral Nasal Polyposis on a Background Therapy with Intranasal Corticosteroids*. SANOFI-AVENTIS RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001314-10, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

394. EU-Clinical Trials Register 2015. *A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study of secukinumab 150 mg in patients with active non-radiographic axial spondyloarthritis to evaluate the safety, tolerability and effi*. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001106-33, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

395. EU-Clinical Trials Register 2015. *A randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center study to evaluate the safety and efficacy of Obinutuzumab in patients with ISN/RPS 2003 class III or IV Lupus Nephritis*. Roche Farma, S.A., que representa en España a F. Hoffmann-La Roche Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002022-39, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

396. EU-Clinical Trials Register 2015. *A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Multicenter, Two-Year Study to Evaluate the Ocular Safety of Once-Daily, Fluticasone Furoate Nasal Spray 110mcg in Adults and Adolesc*. GlaxoSmithKline Research & Development Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004891-31, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

397. EU-Clinical Trials Register 2015. *A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BIIB074 in Subjects With Neuropathic Pain From Lumbosacral Radiculopathy*. Biogen Idec Research Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004775-78, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

398. EU-Clinical Trials Register 2015. *A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter, event-driven Phase III study to investigate the efficacy and safety of finerenone, in addition to standard of care, on t*. Bayer AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000990-11, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
399. EU-Clinical Trials Register 2015. *A randomized, multicenter Study to evaluate the Effect of secukinumab 300 mg s.c. administered during 52 Weeks to patients suffering from new-onset moderate to severe plaque Psoriasis as early Inte*. Novartis Farmacéutica, S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002423-26, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
400. EU-Clinical Trials Register 2015. *A Randomized, Open-Label, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Alirocumab Versus Usual Care in Patients with Type 2 Diabetes and Mixed Dyslipidemia at High Cardiovascular Ris*. SANOFI-AVENTIS GROUPE (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001934-19, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
401. EU-Clinical Trials Register 2015. *"ADAMANT" A 24-months randomised, placebo-controlled, parallel group, double blinded, multi centre, phase 2 study to assess safety and efficacy of AADvac1 applied to patients with mild Alzheimer's*. AXON Neuroscience SE (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000630-30, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
402. EU-Clinical Trials Register 2015. *Alternatives to prophylactic antibiotics for the treatment of recurrent urinary tract infection in women*. The Newcastle upon Tyne Hospitals NHS Foundation Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003487-36, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
403. EU-Clinical Trials Register 2015. *An exploratory, randomized, double-blind, placebo-controlled study of the effects of dupilumab on airway inflammation of adults with persistent asthma*. SANOFI-AVENTIS RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001572-22, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
404. EU-Clinical Trials Register 2015. *An Open-Label Study of Volanesorsen Administered Subcutaneously to Patients with Familial Chylomicronemia Syndrome (FCS)*. Akcea Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003755-21, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
405. EU-Clinical Trials Register 2015. *An open-label, behavioral-treatment-controlled evaluation of the effects of extended release methylphenidate (Ritalin(r) LA) on the frequency of cytogenetic abnormalities in children 6 - 12 years of*. Novartis Pharmaceutical corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004444-19, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

406. EU-Clinical Trials Register 2015. *An Open-label, Multicenter Extension Study to Evaluate the Long-term Safety of LUM001, an Apical Sodium-dependent Bile Acid Transporter Inhibitor (ASBTi), in Patients with Alagille Syndrome (ALGS)*. Shire Human Genetic Therapies Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000906-20, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
407. EU-Clinical Trials Register 2015. *An Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Long-term Safety of Weekly Intravenous Alphal-Proteinase Inhibitor (Human), Modified Process 60 mg/kg in Subjects With Pulmonary Emphysema Due to A*. Grifols Therapeutics Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004110-23, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
408. EU-Clinical Trials Register 2015. *An Open-label, Randomised, Active-controlled, Parallel Group, Multicentre, Phase 3 Study to Investigate the Safety and Efficacy of PA21 (Velphoro(r)) and Calcium Acetate (Phoslyra(r)) in Paediatric and*. Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004155-43, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
409. EU-Clinical Trials Register 2015. *An Open-label, Sequential, Ascending, Repeated Dose-finding Study of Sarilumab, Administered with Subcutaneous (SC) Injection, in Children and Adolescents, Aged 1 to 17 Years, with Systemic Juvenil*. sanofi-aventis Recherche & Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004000-35, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
410. EU-Clinical Trials Register 2015. *An Open-label, Sequential, Ascending, Repeated Dose-finding Study of Sarilumab, Administered with Subcutaneous (SC) Injection, in Children and Adolescents, Aged 2 to 17 Years, with Polyarticular-co*. sanofi-aventis Recherche & Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003999-79, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
411. EU-Clinical Trials Register 2015. *An Open-label, Single-dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Etelcalcetide (AMG 416) in Paediatric Subjects Aged 2 to less than 18 Years with Sec*. Amgen Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005051-28, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
412. EU-Clinical Trials Register 2015. *An Uncontrolled, Open-Label Extension Study to Evaluate the Long Term Safety, Tolerability, and Maintenance of Effect of BIIB074 in Subjects With Neuropathic Pain From Lumbosacral Radiculopathy*. Biogen Idec Research Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004796-68, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
413. EU-Clinical Trials Register 2015. *Clinical Trial of Nivolumab (BMS-936558) Combined with Ipilimumab Followed by Nivolumab Monotherapy as First-Line Therapy of Subjects with Histologically Confirmed Stage III (Unresectable) or Stage*. Bristol-

Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001274-17, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

414. EU-Clinical Trials Register 2015. *Efficacy and safety of 2 doses of agomelatine (10mg, 25mg) given orally in children (from 7 to less than 12 years) and adolescents (from 12 to less than 18 years) with moderate to severe Major Depr*. Institut de Recherche International Servier (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002181-23, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

415. EU-Clinical Trials Register 2015. *Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Using a Flexible Dose Adjustment Based on Clinical Evaluation versus Sitagliptin in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus. A 52 week Randomised, Open-label*. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005593-38, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

416. EU-Clinical Trials Register 2015. *Efficacy in controlling glycaemia with Victoza(r) (liraglutide) as add-on to metformin vs. OADs as add-on to metformin after up to 104 weeks of treatment in subjects with type 2 diabetes inadequately*. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002417-29, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

417. EU-Clinical Trials Register 2015. *Efficacy of recombinant human club (clara) cell 10kDa protein (CC10) administered to premature neonates with respiratory distress syndrome*. Therabron Therapeutics Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000253-21, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

418. EU-Clinical Trials Register 2015. *Isoquercetin as an adjunct therapy in patients with kidney cancer receiving first-line sunitinib: a phase I/II trial*. CONSORZIO ONCOTECH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000194-12, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

419. EU-Clinical Trials Register 2015. *mFOLFOX6 vs. mFOLFOX6 + aflibercept as neoadjuvant treatment in MRI-defined T3-rectal cancer: a randomized phase-II-trial*. AIO-Studien-gGmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002773-38, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

420. EU-Clinical Trials Register 2015. *Multicenter, open-label, single-arm study to evaluate long term safety, tolerability, and effectiveness of 10mg/kg BID olesoxime in patients with Spinal Muscular Atrophy*. F. Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001589-25, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

421. EU-Clinical Trials Register 2015. *Open-label, Single-arm, Multicenter Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Efficacy of Evolocumab for LDL-C Reduction, as Add-on to Diet and Lipid-lowering Therapy, in Pediatric Subjects Fr*. Amgen Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-

search/search?query=eudract_number:2015-002276-25, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

422. EU-Clinical Trials Register 2015. *Pilot phase II clinical trial, randomized, double-blind, controlled, single-center study to evaluate the efficacy and safety of Solanum malacoxylon 9CH in patients with calcific tendinitis of shoulder*. Fundación Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003238-29, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

423. EU-Clinical Trials Register 2015. *Pragmatic Randomised 104 Week Multicentre Trial to Evaluate the Comparative Effectiveness of dapagliflozin and Standard of Care in Type 2 Diabetes. The DECIDE Study*. University of Liverpool (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001873-42, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

424. EU-Clinical Trials Register 2015. *Prospective, phase II/III, randomized clinical study to compare BEGEDINA(r) versus "conventional treatment" for treating steroid resistant acute graft-versus host disease*. ADIENNE SA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001360-19, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

425. EU-Clinical Trials Register 2015. *Valproic acid regulation of plasma PAI-1*. Sahlgrenska Akademien Wallenberglaboratoriet (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001092-49, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

426. EU-Clinical Trials Register 2016. *A Long Term Follow-up Study of AMG0001 in Subjects with Critical Limb Ischemia*. AnGes Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003491-41, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

427. EU-Clinical Trials Register 2016. *A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, 24 months Study in Patients with amnestic Mild Cognitive Impairment or Very Mild Alzheimer's Disease to Investigate the Safety, Tolerabi*. Araclon Biotech, S.L. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004352-30, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

428. EU-Clinical Trials Register 2016. *A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of 2 dose regimens of orally administered SENS-111 (100mg and 200mg) given during 4 days in patie*. Sensorion SA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003927-45, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

429. EU-Clinical Trials Register 2016. *A Phase 1/2 Study of the Mitogen Activated Protein Kinase Kinase(MEK) 1 Inhibitor Selumetinib (AZD6244, ARRY-142886, Hydrogen Sulfate) in Children With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable*. National Cancer Institute, Cancer Therapy Evaluation Program (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-

000847-16, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

430. EU-Clinical Trials Register 2016. *A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination in Subjects with Chronic HCV Infection who have Received a Liver Transp*. Gilead Sciences, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000416-15, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

431. EU-Clinical Trials Register 2016. *A Phase 2, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination (FDC) and Sofosbuvir/Velpatasvir FDC and Ribavirin in Subje*. Gilead Sciences, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000417-73, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

432. EU-Clinical Trials Register 2016. *A Phase 2, Multicenter, Randomized, Parallel-Arm, Placebo- Controlled Study of LY3074828 in Subjects with Active Crohn's Disease (SERENITY)*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002204-84, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

433. EU-Clinical Trials Register 2016. *A Phase 2/3 Trial of the Efficacy and Safety of Bardoxolone Methyl in Patients with Alport Syndrome*. Reata Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004395-22, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

434. EU-Clinical Trials Register 2016. *A Phase 2a, Open-Label Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of the Combination of AL-335 and Odalasvir, with or without Simeprevir, in Treatment-Naïve Subjects with Genotype*. Alios BioPharma, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002845-46, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

435. EU-Clinical Trials Register 2016. *A Phase 2b, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Antiviral Activity, Clinical Outcomes, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Orally Administered ALS-008176 Re*. Janssen-Cilag International NV (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001653-40, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

436. EU-Clinical Trials Register 2016. *A Phase 3 Placebo-Controlled, Double-Blind Randomized Withdrawal Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BIIB074 (Vixotrigine) in Subjects With Trigeminal Neuralgia*. Biogen Idec Research Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001449-16, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

437. EU-Clinical Trials Register 2016. *A Phase 3 Randomized, Multicenter, Multinational, Double-blinded Study Comparing the Efficacy and Safety of Repeated Biweekly Infusions of NeoGAA (GZ402666) and Alglucosidase Alfa in Treatment naïv*. Genzyme Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-

search/search?query=eudract_number:2016-000942-77, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

438. EU-Clinical Trials Register 2016. *A Phase 3, Global, Multicenter, Open-Label Study to Investigate the Efficacy of Elbasvir/Grazoprevir Fixed-Dose Combination for 8 Weeks in Treatment-Naïve, HCV GT1b-Infected Patients, with non-seve*. CHU de Clermont-Ferrand (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001363-37, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

439. EU-Clinical Trials Register 2016. *A Phase 3, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo- Controlled, 104-Week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belimumab Administered in Combination with Rituximab to Adult Subject*. GlaxoSmithKline Research & Development Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003050-32, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

440. EU-Clinical Trials Register 2016. *A phase I/II study of Inotuzumab Ozogamicin as a single agent and in combination with chemotherapy for pediatric CD22-positive relapsed/refractory Acute Lymphoblastic Leukemia*. Erasmus Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000227-71, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

441. EU-Clinical Trials Register 2016. *A Phase Ib-II Study of tazemetostat (EPZ-6438) in newly diagnosed Diffuse Large B Cell Lymphoma (DLBCL) patients with poor prognosis treated by R-CHOP*. LYSARC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001499-31, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

442. EU-Clinical Trials Register 2016. *A phase II, multicenter, open-label, randomized two-year study to evaluate the efficacy and safety of deferasirox film-coated tablet versus phlebotomy in patients with Hereditary Hemochromatosis*. Novartis Farmacéutica, S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002529-12, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

443. EU-Clinical Trials Register 2016. *A Phase II, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Dose-Ranging Study To Evaluate the Safety and Efficacy of M2951 in Subjects with Systemic Lupus Erythematosus (SLE)*. Merck KGaA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002950-19, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

444. EU-Clinical Trials Register 2016. *A Phase III Double-Blind, Randomized, Placebo Controlled, Multi-Center Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Intravenous L-citrulline for the Prevention of Clinical Sequelae of Acut*. Asklepion Pharmaceuticals, LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002427-28, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

445. EU-Clinical Trials Register 2016. *A phase III randomized open-label multi-center study of ruxolitinib vs. best available therapy in patients with corticosteroid-refractory acute graft vs. host disease after allogenic stem cell tran*. Novartis Pharma Services AG

(Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002584-33, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

446. EU-Clinical Trials Register 2016. *A Phase III Randomized, Open-label Study to Evaluate Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Axitinib versus Sunitinib Monotherapy as a First-line Treatment for Locally A*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000588-17, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

447. EU-Clinical Trials Register 2016. *A Phase III, Randomized, Multicenter, Open-Label, Comparative Study to Determine the Efficacy of Durvalumab or Durvalumab and Tremelimumab in Combination With Platinum-Based Chemotherapy for the Fi*. AstraZeneca AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001203-23, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

448. EU-Clinical Trials Register 2016. *A Phase III, Randomized, Multicenter, Parallel-group, Open- Label Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Long-Acting Intramuscular Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance o*. ViiV Healthcare, S.L. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001646-25, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

449. EU-Clinical Trials Register 2016. *A Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of CCX168 (Avacopan) in Patients with Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)-Associated Vasculi*. ChemoCentryx, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001121-14, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

450. EU-Clinical Trials Register 2016. *A Randomized, Double-Blind, Delayed-Start Study of LY3314814 (AZD3293) in Early Alzheimer's Disease Dementia (Extension of Study AZES, The AMARANTH Study)*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003440-36, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

451. EU-Clinical Trials Register 2016. *A randomized, double-blind, double dummy, active-controlled, 3-period complete cross-over study to assess the bronchodilator effect and safety of two doses of QVM149 compared to a fixed dose combin*. Novartis Pharma AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005164-34, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

452. EU-Clinical Trials Register 2016. *A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Parallel Arm Dose Titration Study to Assess the Effects of SAR407899 in Patients with Microvascular Angina (MVA) and/or Persistent Stable Angina despi*. SANOFI-AVENTIS RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000629-38, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

453. EU-Clinical Trials Register 2016. *A Randomized, Open-label, Multi-center, Phase II Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Deferasirox (ICL670) 20 mg/kg/Day Relative to Subcutaneous Deferoxamine in Sickle Cell Disease Patients*. Novartis Pharmaceuticals Corp (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002583-14, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
454. EU-Clinical Trials Register 2016. *A three-part randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of secukinumab treatment in Juvenile Idiopathic arthritis subtypes of psoriatic and enthesitis*. Novartis Pharma AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003761-26, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
455. EU-Clinical Trials Register 2016. *AIEOP-BFM ALL 2017 - International collaborative treatment protocol for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia*. Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001935-12, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
456. EU-Clinical Trials Register 2016. *Clinical Evaluation of Daily Application of Nestorone(r) (NES) and Testosterone (T) Combination Gel for Male Contraception*. National Institutes of Health - Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002498-36, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
457. EU-Clinical Trials Register 2016. *Combined Phase 2b/3, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Studies Evaluating the Efficacy and Safety of Filgotinib in the Induction and Maintenance of Remission in Subjects with Moderately*. Gilead Sciences, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001392-78, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
458. EU-Clinical Trials Register 2016. *Efficacy and safety of long-term treatment with ICL670 in beta-thalassemia patients with transfusional hemosiderosis*. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004322-42, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
459. EU-Clinical Trials Register 2016. *FOsfomycin Randomised controlled trial for E.coli Complicated urinary tract infections as Alternative Stepdown Treatment*. University Medical Centre Utrecht (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004486-37, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
460. EU-Clinical Trials Register 2016. *GRASP: Getting it Right: Addressing Shoulder Pain. Clinical and cost effectiveness of progressive exercise compared to best practice advice, with or without corticosteroid injection, for the treat*. University of Oxford (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002991-28, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

461. EU-Clinical Trials Register 2016. *LIBERTY 1: An International Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study to Evaluate Relugolix Co Administered with and without Low-Dose Estradiol and Norethindron*. Myovant Sciences GmbH c/o Vischer AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003727-27, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
462. EU-Clinical Trials Register 2016. *LIBERTY 2: An International Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study to Evaluate Relugolix Co Administered with and without Low-Dose Estradiol and Norethindron*. Myovant Sciences GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005113-50, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
463. EU-Clinical Trials Register 2016. *Long-Term Tolerability and Safety of Immune Globulin Infusion 10% (Human) with Recombinant Human Hyaluronidase (HYQVIA/HyQvia) for the Treatment of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculone*. Baxalta Innovations GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000374-37, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
464. EU-Clinical Trials Register 2016. *Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo Controlled Study to Assess the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of GZ/SAR402671 in Patients with Early-stage Parkinson's Disea*. Genzyme Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000657-12, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
465. EU-Clinical Trials Register 2016. *Open label, Two Cohort (with and without Imiglucerase), Multicenter Study to Evaluate Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Eliglustat in Pediatric Patients with Gaucher Disease Type 1 and Type 3*. Genzyme Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000301-37, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
466. EU-Clinical Trials Register 2016. *PERSISTENCE OF MAJOR MOLECULAR REMISSION IN CHRONIC MYELOID LEUKEMIA AFTER a second stop of TKI TREATMENT in patients who failed an initial stop attempt: A prospective multicenter study*. Uppsala University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004106-34, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
467. EU-Clinical Trials Register 2016. *Phase 2 Single-Arm Open-Label Extension Study to Investigate Safety with Risankizumab in Psoriatic Arthritis Subjects Who Have Completed Week 24 Visit of Study 1311.5*. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003113-94, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
468. EU-Clinical Trials Register 2016. *Phase 2b, Multicenter, Randomized, Double-blind, Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Intravenous VIS410 in Addition to Oseltamivir (Tamiflu(r)) Compared With Oseltamivir Alone in*. Visterra, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-

search/search?query=eudract_number:2016-004009-15, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

469. EU-Clinical Trials Register 2016. *Phase II trial: uPAR-PET/CT for prognostication in head- and neck cancer*. Andreas Kjaer (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002082-65, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

470. EU-Clinical Trials Register 2016. *Pre and post-operative corticosteroid and NSAID combination treatment in cataract surgery of diabetic patient*. Raimo Tuuminen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004514-10, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

471. EU-Clinical Trials Register 2016. *Prospective Follow-up Study for Patients who Completed Study ALX0681-C301 (HERCULES) to Evaluate Long-term Safety and Efficacy of Caplacizumab (Post-HERCULES)*. Ablynx NV (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001503-23, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

472. EU-Clinical Trials Register 2016. *Protocol I1F-MC-RHBY A Multicenter, Long-Term Extension Study of 104 Weeks, Including a Double-Blind, Placebo-Controlled 40-Week Randomized Withdrawal-Retreatment Period, to Evaluate the Maintenanc*. Lilly S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002634-69, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

473. EU-Clinical Trials Register 2016. *Protocol I6T-MC-AMAF A Phase 2, Multicenter, Randomized, Parallel-arm, Placebo-Controlled Study of LY3074828 in Subjects with Moderate to Severe Plaque Psoriasis*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001098-34, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

474. EU-Clinical Trials Register 2016. *The effect of oxytocin administration on empathy and emotion recognition in healthy and antisocial adolescents*. Radboud University Nijmegen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000367-16, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

475. EU-Clinical Trials Register 2016. *The long-term effect of marine n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on glomerular filtration rate and development of fibrosis in the renal allograft: a randomized double blind placebo con*. Akershus University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003537-18, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

476. EU-Clinical Trials Register 2016. *Therapeutic drug monitoring (TDM) for personalized antibiotic treatment with piperacillin-tazobactam (PipTaz) in patients with febrile neutropenia after myelo-suppressive cytostatic chemotherapy*. Friedrich-Schiller-University Jena (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002388-33, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

477. EU-Clinical Trials Register 2017. *A 2x2 factorial randomised examiner blind open label trial to determine the CLinical and cost- Effectiveness of hypertonic saline (HTS 6%) and carbocisteine for Airway cleaRance versus usual care o*. Belfast Health and Social Care Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000664-14, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
478. EU-Clinical Trials Register 2017. *A Multi Center, Randomized, Double-Masked, Active-Controlled, Comparative Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MYL-1701P and Eylea(r) in Subjects with Diabetic Macular Edema*. Mylan Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004358-40, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
479. EU-Clinical Trials Register 2017. *A multi-center open-label parallel group randomized controlled trial to compare iGlarLixi versus premixed insulin in patients with type 2 diabetes who have failed to achieve glycemic control with b*. SANOFI-AVENTIS GROUPE (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003370-13, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
480. EU-Clinical Trials Register 2017. *A Multicenter, Multinational Clinical Assessment Study for Pediatric Patients with Achondroplasia*. BioMarin Pharmaceutical Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000701-21, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
481. EU-Clinical Trials Register 2017. *A multi-centre, open-label extension, safety study to describe the longterm clinical experience of mepolizumab in participants with hypereosinophilic syndrome (HES) from Study 200622*. GlaxoSmithKline Research & Development Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000184-32, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
482. EU-Clinical Trials Register 2017. *A Phase 1/2 Study of VX-445 in Healthy Subjects and Subjects with Cystic Fibrosis*. Vertex Pharmaceuticals Incorporated (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000797-11, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
483. EU-Clinical Trials Register 2017. *A Phase 2, multi-center, open label study of NIR178 in combination with PDR001 in patients with selected advanced solid tumors and non-Hodgkin lymphoma*. Novartis Pharma AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000241-49, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
484. EU-Clinical Trials Register 2017. *A Phase 2, Randomized, Open-label Study of Nivolumab or Nivolumab/BMS-986205 Alone or Combined with Intravesical BCG in Participants with BCG-Unresponsive, High-Risk, Non-Muscle Invasive Bladder Ca*. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003581-27, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

485. EU-Clinical Trials Register 2017. *A phase 3 randomised, double blind, clinical trial investigating the effectiveness of repurposed simvastatin compared to placebo, in secondary progressive multiple sclerosis, in slowing the progres*. University College London Comprehensive Clinical Trials Unit (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003328-56, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
486. EU-Clinical Trials Register 2017. *A Phase 3 Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Efficacy and Safety Study of SHP647 as Maintenance Therapy in Subjects With Moderate to Severe Crohn's Disease (CARMEN CD 307)*. Shire Human Genetic Therapies, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000617-23, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
487. EU-Clinical Trials Register 2017. *A Phase 3 Randomized, Open-label, Multicenter Study Assessing the Clinical Benefit of Isatuximab (SAR650984) in Combination with Bortezomib (Velcade(r)), Lenalidomide (Revlimid(r)) and Dexamethasone ve*. sanofi-aventis Recherche & Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002238-21, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
488. EU-Clinical Trials Register 2017. *A PHASE 3, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PARALLEL-ARM, PLACEBO-CONTROLLED MAINTENANCE STUDY OF MIRIKIZUMAB IN PATIENTS WITH MODERATELY TO SEVERELY ACTIVE ULCERATIVE COLITIS (LUCENT 2)*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003238-96, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
489. EU-Clinical Trials Register 2017. *A Phase 3, Open-Label Long-Term Extension Study to Evaluate the Safety and Efficacy of BMN 111 in Children with Achondroplasia*. BioMarin Pharmaceutical Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002404-28, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
490. EU-Clinical Trials Register 2017. *A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Multi-Center Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Cefepime- AAI101 Compared to Piperacillin/Tazobactam in the Treatment of Complicated Ur*. Allecra Therapeutics SAS (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004868-35, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
491. EU-Clinical Trials Register 2017. *A phase 3, Randomized, Double-Blind, Parallel Group Safety Trial to Evaluate the Immunogenicity of Dasiglucagon And GlucaGen(r) Administered Subcutaneously in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus (*Zealand Pharma A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000062-30, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
492. EU-Clinical Trials Register 2017. *A Phase 3, Randomized, Open-Label Study Evaluating the Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel versus Standard of Care Therapy in Subjects with Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma (ZUMA-7)*. Kite

Pharma, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002261-22, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

493. EU-Clinical Trials Register 2017. *A PHASE I, OPEN-LABEL, RANDOMIZED, PHARMACOKINETIC, PHARMACODYNAMIC, AND SAFETY STUDY OF ETROLIZUMAB FOLLOWED BY OPEN-LABEL EXTENSION AND SAFETY MONITORING IN PEDIATRIC PATIENTS FROM 4 YEARS TO LES*. Roche Farma S.A. (Soc unipersonal) que realiza el ensayo en España y que actúa como represntante de FHoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003649-10, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

494. EU-Clinical Trials Register 2017. *A Phase I/II, open label, dose escalation study to investigate the pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and clinical activity of begelomab as an initial treatment of acute Graft-versus-Host D*. ADIENNE SA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002715-34, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

495. EU-Clinical Trials Register 2017. *A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) AS ADJUVANT THERAPY AFTER DEFINITIVE LOCAL THERAPY IN PATIENTS WITH HIGH-RISK LOCA*. F. Hoffman-La Roche Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003302-40, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

496. EU-Clinical Trials Register 2017. *A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBOCONTROLLED, PARALLEL-GROUP, EFFICACY, AND SAFETY STUDY OF GANTENERUMAB IN PATIENTS WITH EARLY (PRODROMAL TO MILD) ALZHEIMER'S DISEASE*. Roche Farma S.A.(Soc. Unipersonal)que realiza el ensayo en España y que actúa como representante F.Hoffmann-La Roche LTD (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001364-38, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

497. EU-Clinical Trials Register 2017. *A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP, EFFICACY, AND SAFETY STUDY OF GANTENERUMAB IN PATIENTS WITH EARLY (PRODROMAL TO MILD) ALZHEIMER'S DISEASE*. Roche Farma S.A.(Soc. Unipersonal) que realiza el ensayo en España y actúa como representante de F.Hoffmann-La Roche LTD (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001365-24, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

498. EU-Clinical Trials Register 2017. *A Pilot, Open-Label, Phase 2, Single-Center, Repeat Dose, Proof-of-Concept Safety, Pharmacodynamics and Efficacy Study of Orally Administered Dapansutrile Capsules in Subjects with Schnitzler's Syn*. Olatec Therapeutics LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003282-98, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

499. EU-Clinical Trials Register 2017. *A Prospective, Randomized, Controlled, Multicenter, Phase II / III, Clinical Study to Evaluate the Effectiveness and Safety of NTC*

chondrograft(r) versus the Standard Procedure Arthroscopic Microfrac. PrimeCell Advanced Therapy a.s. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002601-35, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

500. EU-Clinical Trials Register 2017. *A randomized, double-blind, multicenter study to assess the efficacy and safety of a 6 month oral treatment with the chymase inhibitor BAY 1142524 at a dose of 25 mg BID in comparison to placebo*. Bayer AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000656-26, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

501. EU-Clinical Trials Register 2017. *A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Followed by an Open Label Treatment Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Alirocumab in Children and Adolescents with Heterozygous Famil*. sanofi-aventis Recherche & Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001903-60, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

502. EU-Clinical Trials Register 2017. *A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of sarilumab in patients with giant cell arteritis*. sanofi-aventis Recherche & Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002988-18, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

503. EU-Clinical Trials Register 2017. *A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, 52-WEEK PHASE II STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY OF INTRAVENOUS RO7046015 (PRX002) IN PARTICIPANTS WITH EARLY PARKINSON'S DISEASE WITH A 52 WEEK BLIND*. F. Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000087-15, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

504. EU-Clinical Trials Register 2017. *A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter Study to Demonstrate the Effects of Sotagliflozin on Cardiovascular and Renal Events in Patients with Type 2 Diabetes, Ca*. SANOFI-AVENTIS RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002644-32, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

505. EU-Clinical Trials Register 2017. *A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter Study to Evaluate the Effect of Efpeglenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes Patients at High Cardiovascul*. sanofi-aventis Recherche & Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002954-35, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

506. EU-Clinical Trials Register 2017. *A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter Study to Evaluate the Effects of Sotagliflozin on Clinical Outcomes in Hemodynamically Stable Patients with Type 2 Diabet*. sanofi-aventis Recherche & Développement (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003510-16, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

507. EU-Clinical Trials Register 2017. *A randomized, partially-blinded, active-controlled multicenter study of secukinumab to demonstrate reduction of radiographic progression versus GP2017 (adalimumab biosimilar) at 104 weeks and to as*. Novartis Pharma AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000679-10, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

508. EU-Clinical Trials Register 2017. *A Stratification trial to determine key immunological factors predicting Tofacitinib efficacy and drug free remission in Psoriatic Arthritis (PsA). TOFA-PREDICT*. UMC Utrecht (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003900-28, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

509. EU-Clinical Trials Register 2017. *An open, non-controlled, parallel, ascending multiple-dose, multicenter study to assess the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of SOBI003 in pediatric MPS IIIA patients*. Swedish Orphan Biovitrum AB (publ) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002806-10, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

510. EU-Clinical Trials Register 2017. *CareRA2020: Effectiveness of a combination of Methotrexate and a step down glucocorticoid regimen (COBRA-Slim) for remission induction in patients with early Rheumatoid Arthritis (RA), with or with*. University Hospitals Leuven (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004054-41, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

511. EU-Clinical Trials Register 2017. *Effectiveness and cost of integrating a protocol with use of liraglutide 3.0mg into an obesity service (STRIVE Study)*. University of Leicester (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002998-20, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

512. EU-Clinical Trials Register 2017. *Evaluation of Safety and Thrombolytic Effect of Ascending Doses of DS-9231 (TS23) in Subjects with Intermediate-Risk (sub-massive) Acute Pulmonary Embolism (PE)*. Daiichi Sankyo Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000552-25, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

513. EU-Clinical Trials Register 2017. *Induction Study #1 - A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Oral Ozanimod as Induction Therapy for Moderately to Severely Active Crohn's Disease*. Celgene International II Sàrl (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004292-31, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

514. EU-Clinical Trials Register 2017. *Multicenter, Open-Label, Single Arm, Phase II Exploratory Study to Evaluate the Effect of a One-Year Consolidation Treatment with Ponatinib 15 mg on Treatment Free-Remission Rate in Patients with P*. FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004565-27, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

515. EU-Clinical Trials Register 2017. *Ph3 trial of Glivec in CML-CP patients previously untreated with IFN-alfa*. Novartis Pharma K.K (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001804-31, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

516. EU-Clinical Trials Register 2017. *Phase 3, Randomized, Open-label, Controlled, Multiple-Dose, Efficacy, Safety, Pharmacokinetic, and Pharmacodynamic Study of Etelcalcetide in Pediatric Subjects 28 days to < 18 Years of age With Sec*. Amgen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002411-34, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

517. EU-Clinical Trials Register 2017. *Poca*. CHU Nantes (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004967-11, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

518. EU-Clinical Trials Register 2017. *Randomised phase II trial of definitive radiotherapy with or without metformin in patients with inoperable stage III non-small cell lung cancer*. Antwerp University Hospital, Department Thoracic Oncology (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004877-15, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

519. EU-Clinical Trials Register 2017. *Safety and Efficacy of turoctocog alfa pegol (N8-GP) in Prophylaxis and Treatment of Bleeds in Previously N8-GP Treated Patients with Severe Haemophilia A*. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003788-36, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

520. EU-Clinical Trials Register 2017. *Single dose rabies PRE-exposure Priming induces a rapid and effective anamnestic Antibody REsponse*. Leiden University Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000089-31, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

521. EU-Clinical Trials Register 2017. *SPIRIT EXTENSION: An International Phase 3 Open-Label, Single-Arm, Safety and Efficacy Extension Study to Evaluate Relugolix Co-Administered with Low-Dose Estradiol and Norethindrone Acetate in Wom*. Myovant Sciences GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004066-10, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

522. EU-Clinical Trials Register 2017. *The DREAMING study: Efficacy of low dose amitriptyline and mirtazapine for insomnia disorder: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial in general practice*. VU University Medical Centre (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003766-27, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

523. EU-Clinical Trials Register 2017. *The efficacy and safety of a single dose Flebavena(r) (Diosmin) of 1000 mg per day in patients with chronic venous disease (LIGHTEN-UP)*. Krka, d.d., Novo mesto (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004804-23, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
524. EU-Clinical Trials Register 2017. *Two-year effect and safety of semaglutide 2.4 mg once-weekly in subjects with overweight or obesity*. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003726-32, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
525. EU-Clinical Trials Register 2018. *A Long-Term Follow-up Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Adeno-Associated Virus (AAV) Serotype 8 (AAV8)-Mediated Gene Transfer of Human Ornithine Transcarbamylase (OTC) in Adults with Lat*. Ultragenyx Pharmaceutical, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000156-18, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
526. EU-Clinical Trials Register 2018. *A Phase 2, Multicenter, Randomized, Parallel-Group, Double-Blind, Controlled Study of Aducanumab (BIIB037) in Subjects With Mild Cognitive Impairment due to Alzheimer's Disease or With Mild Alzheim*. Biogen Idec Research Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002102-31, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
527. EU-Clinical Trials Register 2018. *A Phase 3b, Randomized, Double-blind, Active-controlled, Multicenter Study to Evaluate Further Therapeutic Strategies with Guselkumab in Patients with Moderate-to-Severe Plaque-Type Psoriasis*. Janssen-Cilag GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001238-16, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
528. EU-Clinical Trials Register 2018. *A Phase II Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Adaptive Design Study to Assess the Safety, Tolerability, Immunogenicity and Target Engagement of ACI-24 Formulations in Patients with Mild*. AC Immune SA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000445-39, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
529. EU-Clinical Trials Register 2018. *A trial investigating the long-term efficacy and safety of two doses of NN-220 (somatropin [genetical recombination]) in short stature due to Noonan syndrome*. Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000750-22, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
530. EU-Clinical Trials Register 2018. *An extension study of subcutaneous secukinumab to evaluate the long-term efficacy, safety and tolerability up to 4 years in patients with Juvenile Idiopathic Arthritis subtypes of Juvenile Psoriati*. Novartis Pharma AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002521-30, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

531. EU-Clinical Trials Register 2018. *An International Phase 3 Double-Blind, Placebo-controlled, Randomized Withdrawal Study of Relugolix Co-administered with Estradiol and Norethindrone Acetate in Women with Heavy Menstrual Bleeding A*. Myovant Sciences GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001368-43, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
532. EU-Clinical Trials Register 2018. *An Open-label, Multicenter Study to Evaluate the Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of AEB1102 in Patients with Arginase I Deficiency*. Aeglea Biotherapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003163-67, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
533. EU-Clinical Trials Register 2018. *An open-label, single-arm, multi-centre, long-term extension trial to evaluate the safety and efficacy of tralokinumab in subjects with atopic dermatitis who participated in previous tralokinumab c*. LEO Pharma A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000746-19, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
534. EU-Clinical Trials Register 2018. *Evaluation of safety, feasibility and preliminary efficacy of MSCs from third party donors in the treatment of patients with osteonecrosis of the femoral head after allogeneic Stem Cell Transplanta*. Enrique Gomez-Barrena (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000886-35, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
535. EU-Clinical Trials Register 2018. *Phase 1/2 Multicenter Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-C19 in Adult Subjects with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia*. Kite Pharma, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001923-38, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
536. EU-Clinical Trials Register 2018. *Prospective, multi-center, single-arm, open-label long-term study assessing the safety, tolerability, and effectiveness of macitentan in Fontan-palliated adult and adolescent subjects*. Actelion Pharmaceuticals Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002821-45, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
537. EU-Clinical Trials Register 2018. *Prospective, Randomized, Open, Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the MON4STRAT Approach for Optimizing Meropenem Therapy in Intubated and Mechanically-Ventilated*. Fundación Investigación Biomédica Hospital Ramón y Cajal (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000450-21, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
538. EU-Clinical Trials Register 2018. *Pulmonary vein isolation with versus without continued antiarrhythmic drug treatment in subjects with persistent atrial fibrillation: a prospective multi-centre randomized controlled clinical study*. AZ Sint-Jan Brugge-Oostende AV (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-

search/search?query=eudract_number:2018-002103-33, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

539. EU-Clinical Trials Register 2018. *Validation of respiratory epithelial functional assessment to predict clinical efficacy of Orkambi(r). Pathway to personalized therapy in Cystic Fibrosis PREDICT-CF*. ASSISTANC-PUBLIQUE-HOPITAUX DE PARIS (AP-HP) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002624-16, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

540. PharmnetBund ACTR. *A Phase 3, Multicenter, Double-blind, Placebo-controlled, Randomized-withdrawal Study to Evaluate the Maintenance of Efficacy of SPD489 in Adults Aged 18-55 Years with Moderate to Severe Binge Eating Disorder*. Shire Development LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

541. PharmnetBund EUCT. *A Phase 3, Open-label, Multicenter, 12-month Extension Safety and Tolerability Study of SPD489 in Combination With an Antidepressant in the Treatment of Adults With Major Depressive Disorder With Residual Symptoms or Inadequate Response Following Treatment With an Antidepressant*. Shire Development Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

542. PharmnetBund EUCT. *A Phase 3b, Double-blind, Randomised, Active-controlled, Parallel-group Study to Compare the Time to Response of Lisdexamfetamine Dimesylate to Atomoxetine Hydrochloride in Children and Adolescents aged 6-17 years with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) Who Have Had an Inadequate Response to Methylphenidate Therapy*. Shire Pharmaceutical Development Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

543. PharmnetBund EUCT. *A Phase 4, Open-label, Multicentre, 2-Year Safety Study ofLisdexamfetamine Dimesylate in Children and Adolescents Aged6-17 Years with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Shire Pharmaceutical Development Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

544. PharmnetBund ACTR. *A Phase 4, Randomised, Double-blind, Multicenter, Parallel-group, Active-controlled, Forced-dose Titration, Safety and Efficacy Study of SPD489 Compared with OROS-MPH with a Placebo Referance Arm, in Adolescents Aged 13-17 Years with Attention-deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Shire Development LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

545. PharmnetBund NCT0. *A Phase III, Double- Blind, Placebo- Controlled, Randomised Withdrawal, Multicentre, Extension, Safety and Efficacy of Lisdexamfetamine Dimesylate (LDX) in Children and Adolescents Aged 6-17 with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Shire Pharmaceutical Development Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

546. PharmnetBund EUCT. *A Phase III, Randomised, Double-Blind, Multicentre, Parallel-Group, Placebo- and Active-Controlled, Dose-Optimisation Safety and Efficacy Study of Lisdexamfetamine Dimesylate (LDX) in Children and Adolescents aged 6-17 with*

Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). Shire Pharmaceutical Development Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

547. PharmnetBund ACTR. *Offene 12-monatige, multizentrische, Phase 3-Erweiterungsstudie zur Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von SPD489 bei der Behandlung von Erwachsenen mit Essstörung (BED)*. Shire Development LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

548. PharmnetBund EUCT. *The SPD489-343, Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled, Dose-optimization Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of SPD489 in Adults Aged 18-55 Years with Moderate to Severe Binge Eating Disorder*. Shire Development, LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

549. PharmnetBund 2008. *A Phase III, Double- Blind, Placebo- Controlled, Randomised Withdrawal, Multicentre, Extension, Safety and Efficacy of Lisdexamfetamine Dimesylate (LDX) in Children and Adolescents Aged 6-17 with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Shire Pharmaceutical Development Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

550. PharmnetBund 2008. *A Phase III, Double- Blind, Placebo- Controlled, Randomised Withdrawal, Multicentre, Extension, Safety and Efficacy of Lisdexamfetamine Dimesylate (LDX) in Children and Adolescents Aged 6-17 with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Shire Pharmaceutical Development Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

551. PharmnetBund 2008. *A Phase III, Randomised, Double-Blind, Multicentre, Parallel-Group, Placebo- and Active-Controlled, Dose-Optimisation Safety and Efficacy Study of Lisdexamfetamine Dimesylate (LDX) in Children and Adolescents aged 6-17 with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Shire Pharmaceutical Development Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

552. PharmnetBund 2008. *A Phase III, Randomised, Double-Blind, Multicentre, Parallel-Group, Placebo- and Active-Controlled, Dose-Optimisation Safety and Efficacy Study of Lisdexamfetamine Dimesylate (LDX) in Children and Adolescents aged 6-17 with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Shire Pharmaceutical Development Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

553. PharmnetBund 2009. *A Phase 3b, Double-blind, Randomised, Active-controlled, Parallel-group Study to Compare the Time to Response of Lisdexamfetamine Dimesylate to Atomoxetine Hydrochloride in Children and Adolescents aged 6-17 years with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) Who Have Had an Inadequate Response to Methylphenidate Therapy*. Shire Pharmaceutical Development Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

554. PharmnetBund 2009. *A Phase 3b, Double-blind, Randomised, Active-controlled, Parallel-group Study to Compare the Time to Response of Lisdexamfetamine Dimesylate to Atomoxetine Hydrochloride in Children and Adolescents aged 6-17 years with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) Who Have Had an Inadequate Response to Methylphenidate Therapy*. Shire Pharmaceutical Development Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
555. PharmnetBund 2010. *A Phase 4, Open-label, Multicentre, 2-Year Safety Study ofLisdexamfetamine Dimesylate in Children and Adolescents Aged6-17 Years with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Shire Pharmaceutical Development Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
556. PharmnetBund 2010. *A Phase 4, Open-label, Multicentre, 2-Year Safety Study ofLisdexamfetamine Dimesylate in Children and Adolescents Aged6-17 Years with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Shire Pharmaceutical Development Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
557. PharmnetBund 2011. *A Phase 3, Open-label, Multicenter, 12-month Extension Safety and Tolerability Study of SPD489 in Combination With an Antidepressant in the Treatment of Adults With Major Depressive Disorder With Residual Symptoms or Inadequate Response Following Treatment With an Antidepressant*. Shire Development Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
558. PharmnetBund 2011. *A Phase 4, Randomised, Double-blind, Multicenter, Parallel-group, Active-controlled, Forced-dose Titration, Safety and Efficacy Study of SPD489 Compared with OROS-MPH with a Placebo Referance Arm, in Adolescents Aged 13-17 Years with Attention-deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Shire Development LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
559. PharmnetBund 2011. *A Phase 4, Randomised, Double-blind, Multicenter, Parallel-group, Active-controlled, Forced-dose Titration, Safety and Efficacy Study of SPD489 Compared with OROS-MPH with a Placebo Referance Arm, in Adolescents Aged 13-17 Years with Attention-deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Shire Development LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
560. PharmnetBund 2012. *A Phase 3, Multicenter, Double-blind, Placebo-controlled, Randomized-withdrawal Study to Evaluate the Maintenance of Efficacy of SPD489 in Adults Aged 18-55 Years with Moderate to Severe Binge Eating Disorder*. Shire Development LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
561. PharmnetBund 2012. *Offene 12-monatige, multizentrische, Phase 3-Erweiterungsstudie zur Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von SPD489 bei der Behandlung von Erwachsenen mit Essstörung (BED)*. Shire Development LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.

562. PharmnetBund 2012. *The SPD489-343, Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled, Dose-optimization Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of SPD489 in Adults Aged 18-55 Years with Moderate to Severe Binge Eating Disorder*. Shire Development, LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 11.02.2019.
Ausschlussgrund: A1.
563. WHO ICTRP 2015. *A Study to Evaluate the Abuse Potential of EB-1020 Immediate-Release in Healthy Recreational Stimulant Users*. Neurovance, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02144415, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.
564. WHO ICTRP 2015. *Adjunctive Lisdexamfetamine (LDX) in Bipolar Depression*. Lindner Center of HOPE (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01131559, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.
565. WHO ICTRP 2015. *Clinical Performance Evaluation of the Cholestech LDX Cardiac hsCRP Test (CLEAR)*. Biosite (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00933764, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.
566. WHO ICTRP 2015. *Effect of Vyvanse on Sleep in Children Aged 6-12 Years With Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Clinical Study Centers, LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00807222, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.
567. WHO ICTRP 2015. *Efficacy Study of Lisdexamfetamine to Treat Bipolar Depression*. Lindner Center of HOPE (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01093963, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.
568. WHO ICTRP 2015. *Event Rate and Effects of Stimulants in ADHD*. University Ghent (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01913912, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.
569. WHO ICTRP 2015. *NRP104, Adderall XR or Placebo in Children Aged 6-12 Years With ADHD*. New River Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00557011, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.
570. WHO ICTRP 2015. *Phase 3 Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study of NRP104 in Children Aged 6-12 With ADHD*. New River Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00556296, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.
571. WHO ICTRP 2015. *Phase 4, Open Label, Multicentre, 2 Year Safety Study of Lisdexamfetamine Dimesylate in Children/Adolescents With ADHD*. Maastricht University Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01413165, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.
572. WHO ICTRP 2015. *Pilot Study of Lisdexamfetamine for Treatment of Cocaine Dependence*. University of Minnesota - Clinical and Translational Science Institute

(Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01490216, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.

573. WHO ICTRP 2015. *Safety and Efficacy of SPD489 in Adolescent Subjects Aged 13-17 Years With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Shire (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01274221, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.

574. WHO ICTRP 2015. *SPD489 as Adjunctive Treatment in Adults With Negative Symptoms of Schizophrenia*. Shire (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01234298, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.

575. WHO ICTRP 2015. *Study of Lisdexamfetamine Sulfate to Treat Cognitive Dysfunction in Multiple Sclerosis*. State University of New York at Buffalo (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01615887, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.

576. WHO ICTRP 2015. *Study to Evaluate the Likeability, Safety, and Abuse Potential of NRP 104 in Adults With Histories of Stimulant Abuse*. New River Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00248092, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.

577. WHO ICTRP 2015. *The Effects of Vyvanse(TM) on Brain Hemodynamics and Reading*. University of California, Irvine (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00733356, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.

578. WHO ICTRP 2015. *To Evaluate the Safety and Metabolic Profile of Vyvanse for the Treatment of ADHD in Euthymic Adults With Bipolar I/II Disorder*. University Health Network, Toronto (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01263548, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.

579. WHO ICTRP 2016. *Characterization and Sequential Pharmacotherapy of Severe Mood Dysregulation*. University of California, Los Angeles (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01714310, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.

580. WHO ICTRP 2016. *Circulating Tumor Cells in Non-Small Cell Lung Carcinoma*. Epic Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01830426, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.

581. WHO ICTRP 2016. *Efficacy Study of Lisdexamfetamine to Treat Binge Eating Disorder*. Lindner Center of HOPE (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01090713, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.

582. WHO ICTRP 2016. *Lisdexamfetamine in Binge Eating Disorder (BED): fMRI Effects*. Lindner Center of HOPE (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02659488, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.

583. WHO ICTRP 2016. *Safety, Tolerability, Pharmacokinetic, and Efficacy Study of SPD489 in Preschool Children With Attention-deficit/Hyperactivity Disorder*. Shire

(Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02402166, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.

584. WHO ICTRP 2017. *A Classroom Study to Assess the Time of Onset of Vyvanse (Lisdexamfetamine Dimesylate) in Pediatric Subjects Aged 6-12 With Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Shire (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00500149, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.

585. WHO ICTRP 2017. *A Comparison of PRC-063 and Lisdexamfetamine in the Driving Performance of Adults With ADHD*. Rhodes Pharmaceuticals, L.P. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02555150, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A2.

586. WHO ICTRP 2017. *A Drug Interaction Study of SPD503 and Vyvanse Administered Alone and In Combination in Normal Healthy Volunteers*. Shire (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00919867, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.

587. WHO ICTRP 2017. *ADHD Medication and Predictors of Treatment Outcome*. Karolinska Institutet (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02136147, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.

588. WHO ICTRP 2017. *Adjunctive SPD489 to Antipsychotic Medication in Clinically Stable Adults With Persistent Predominant Negative Symptoms of Schizophrenia*. Shire (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01738698, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.

589. WHO ICTRP 2017. *Assess the Safety and Pharmacokinetics of Ascending, Multiple Oral Doses of SPD489 in Adults With Schizophrenia*. Shire (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01457339, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.

590. WHO ICTRP 2017. *Attention & Memory Impairments in Menopausal Women*. University of Pennsylvania (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01324024, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.

591. WHO ICTRP 2017. *Bioavailability Study of SPD489 Administered With Two Different Means of Administration in Healthy Adult Volunteers*. Shire (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01890785, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.

592. WHO ICTRP 2017. *Cardiovascular Study of Lisdexamfetamine in Healthy and Hypertensive Attention Deficit Hyperactivity Disorder Adults*. Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00753012, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A3.

593. WHO ICTRP 2017. *Clinical Efficacy of Lisdexamfetamine for Methamphetamine Dependence*. University of Arkansas (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02034201, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.

594. WHO ICTRP 2017. *Co-Administration of LDX (SPD489) and Venlafaxine XR (EFFEXOR XR) in Healthy Volunteers*. Shire (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01235338, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.
595. WHO ICTRP 2017. *Compare Subjective Drug Liking & Pharmacokinetics of Vyvanse™ and ADDERALL XR® When Administered as an Oral Solution*. Shire (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00776555, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.
596. WHO ICTRP 2017. *Comparing the Effectiveness of New Versus Older Treatments for Attention Deficit Hyperactivity Disorder (The NOTA Study)*. Duke University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00889915, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.
597. WHO ICTRP 2017. *Does Pharmacological Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in Adults Enhance Parenting Performance?* Florida International University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01127607, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.
598. WHO ICTRP 2017. *Dose-Optimization Study Evaluating the Efficacy, Safety and Tolerability of Vyvanse (Lisdexamfetamine Dimesylate) in Children Aged 6-12 Diagnosed With ADHD*. Shire (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00500071, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.
599. WHO ICTRP 2017. *E2 and LDX for the Treatment of Cognitive Complaints After Oophorectomy*. University of Pennsylvania (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01986764, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.
600. WHO ICTRP 2017. *Effect of Vyvanse on Driving in Young Adults With ADHD*. Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00801229, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A4.
601. WHO ICTRP 2017. *Effectiveness of Vyvanse Compared to Concerta in Adolescents With Attention-deficit/Hyperactivity Disorder*. Shire (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01552902, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.
602. WHO ICTRP 2017. *Effectiveness of Vyvanse Compared to Concerta in Adolescents With Attention-deficit/Hyperactivity Disorder*. Shire (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01552915, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.
603. WHO ICTRP 2017. *Effects of LDX on Functioning of College Students With ADHD*. University of Rhode Island (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01342445, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A5.
604. WHO ICTRP 2017. *Efficacy and Safety of Lisdexamfetamine Dimesylate (LDX) in Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Shire (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00735371,

abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.
605. WHO ICTRP 2017. *Efficacy and Safety of Lisdexamfetamine Dimesylate in Adults With Chronic Fatigue Syndrome*. Rochester Center for Behavioral Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01071044, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.
606. WHO ICTRP 2017. *Efficacy and Safety Study of SPD489 in Combination With an Antidepressant in the Treatment of Adults With Major Depressive Disorder*. Shire (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01436162, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.
607. WHO ICTRP 2017. *Efficacy and Safety Study of SPD489 in Combination With an Antidepressant in the Treatment of Adults With Major Depressive Disorder*. Shire (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01436149, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.
608. WHO ICTRP 2017. *Efficacy, Safety, and Tolerability of SPD489 in Adults With Schizophrenia and Predominant Negative Symptoms*. Shire (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00922272, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.
609. WHO ICTRP 2017. *Evaluate the Maintenance of Efficacy of SPD489 in Adults Aged 18-55 Years With Moderate to Severe Binge Eating Disorder*. Shire (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02009163, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.
610. WHO ICTRP 2017. *Experimental fMRI Study of Guanfacine and Lisdexamfetamine in ADHD Adolescents*. King's College London (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03333668, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.
611. WHO ICTRP 2017. *Exploratory Study of SPD489 in Adults With Major Depressive Disorder (MDD) as Augmentation Therapy to an Antidepressant*. Shire (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00905424, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.
612. WHO ICTRP 2017. *Forced-dose Titration of SPD489 in Adults With Binge Eating Disorder*. Shire (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01291173, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.
613. WHO ICTRP 2017. *LDX for the Treatment of Cognitive Functioning Issues in Women Post-Oophorectomy*. University of Pennsylvania (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01986777, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.
614. WHO ICTRP 2017. *Lisdexamfetamine Dimesylate (LDX) Pilot Cognition Study to Evaluate the Utility of a Standardized Battery of Tests in Adults With Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Shire (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01010750, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A2.

615. WHO ICTRP 2017. *Lisdexamfetamine Dimesylate in Residual Symptoms and Cognitive Impairment in Major Depressive Disorder*. Mclean Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01148979, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.
616. WHO ICTRP 2017. *Lisdexamfetamine Dimesylate in the Treatment of Adult ADHD With Anxiety Disorder Comorbidity*. Centre for Anxiety, Attention Deficit and Trauma, Ontario, Canada (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01863459, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.
617. WHO ICTRP 2017. *Lisdexamfetamine's Effect In ADHD in the Brain and Cognition*. University of California, Davis (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02170298, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A4.
618. WHO ICTRP 2017. *Long-term Safety of SPD489 When Added to Stable Doses of Antipsychotic Medications in Clinically Stable Adults With Negative Symptoms of Schizophrenia*. Shire (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01760993, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.
619. WHO ICTRP 2017. *Magnetic Resonance Imaging Study of Lisdexamfetamine for Bipolar Depression*. Steward St. Elizabeth's Medical Center of Boston, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01051440, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.
620. WHO ICTRP 2017. *Open Label Extension in Adults With Binge Eating Disorder (BED)*. Shire (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01657019, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.
621. WHO ICTRP 2017. *Pharmacodynamic Profile of SPD489 in Healthy Adult Males Undergoing a Nocturnal Period of Acute Sleep Loss*. Shire (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01096680, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.
622. WHO ICTRP 2017. *Pilot Study of Vyvanse™ In ADHD Adolescents at Risk for Substance Abuse*. New York State Psychiatric Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00573534, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.
623. WHO ICTRP 2017. *Safety and Efficacy of Vyvanse in Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder*. Shire (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00877487, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A2.
624. WHO ICTRP 2017. *SPD489 Adult Major Depressive Disorder (MDD) Open-label Safety and Tolerability Rollover Extension Study*. Shire (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01436175, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.
625. WHO ICTRP 2017. *SPD489 in Adults Aged 18-55 Years With Moderate to Severe Binge Eating Disorder*. Shire (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01718509, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.

626. WHO ICTRP 2017. *SPD489 in Adults Aged 18-55 Years With Moderate to Severe Binge Eating Disorder*. Shire (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01718483, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.
627. WHO ICTRP 2017. *SPD489 in Adults With Persistent Executive Function Impairments (EFI) and Partial or Full Remission of Recurrent Major Depressive Disorder*. Shire (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00985725, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.
628. WHO ICTRP 2017. *SPD489 in Combination With an Antidepressant in the Treatment of Adults With Major Depressive Disorder*. Shire (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01435759, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.
629. WHO ICTRP 2017. *SPD489 Low Dose and High Dose Ranges When Added to Stable Doses of Antipsychotic Medications in Clinically Stable Adults With Negative Symptoms of Schizophrenia*. Shire (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01760889, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.
630. WHO ICTRP 2017. *Treatment of Cocaine Dependence With Lisdexamfetamine*. University of Minnesota - Clinical and Translational Science Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00958282, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.
631. WHO ICTRP 2017. *Treatment of Traumatic Brain Injury (TBI)-Related Attention Deficits*. Vanderbilt University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01000064, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.
632. WHO ICTRP 2017. *Vyvanse Adolescent Open-Label Safety and Efficacy Extension Study*. Shire (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00764868, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.
633. WHO ICTRP 2017. *Vyvanse and Adderall XR Given Alone and in Combination With Prilosec OTC*. Shire (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00746733, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.
634. WHO ICTRP 2017. *Vyvanse and Glucose Intolerance in Children With Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and Obesity*. Duke University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01017263, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.
635. WHO ICTRP 2018. *An fMRI Study of Stimulant vs. Non-Stimulant Treatment of ADHD*. New York State Psychiatric Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02259517, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.
636. WHO ICTRP 2018. *Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) Smoking Cessation Study*. Duke University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00736255, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.

637. WHO ICTRP 2018. *Bariatric Surgery and Pharmacokinetics of Lisdexamphetamine*. Norwegian University of Science and Technology (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03497169, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.
638. WHO ICTRP 2018. *Effectiveness and Duration of Effect of Open Treatment in Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) Patients Treated With Lisdexamfetamine Dimesylate(Vyvanse)*. New York University School of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01070394, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A5.
639. WHO ICTRP 2018. *Efficacy of Lisdexamfetamine Dimesylate for Promoting Occupational Success in Young Adults With ADHD*. Gregory Fabiano (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03446885, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.
640. WHO ICTRP 2018. *Endocrine and Emotional Effects of Lisdexamfetamine and d-Amphetamine*. University Hospital, Basel, Switzerland (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02668926, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.
641. WHO ICTRP 2018. *Evaluation of the Effect and Safety of Lisdexamfetamine in Children Aged 6-12 With ADHD and Autism*. JPM van Stralen Medicine Professional (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03337646, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.
642. WHO ICTRP 2018. *Imaging the Effects of Stimulant Medication on Emotional Lability in Patients With ADHD*. New York State Psychiatric Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01415440, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A4.
643. WHO ICTRP 2018. *IMProving Executive Function Study*. University of Pennsylvania (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03187353, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.
644. WHO ICTRP 2018. *LDX and Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI in Menopausal Women*. University of Pennsylvania (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01977625, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.
645. WHO ICTRP 2018. *Lisdexamfetamine for Adults With Bulimia Nervosa*. Aaron Keshen (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03397446, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.
646. WHO ICTRP 2018. *Neurobiological Basis of Response to Vyvanse in Adults With ADHD: an fMRI Study of Brain Activation*. Jeffrey Newcorn (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01924429, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.
647. WHO ICTRP 2018. *Open-Label Pilot Study of Lisdexamfetamine for Cocaine Dependence*. New York State Psychiatric Institute (Hrsg.). Verfügbar unter:

http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01486810, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.

648. WHO ICTRP 2018. *Pharmacokinetics of Lisdexamfetamine (Vyvanse®) in Post-bariatric Surgery Patients*. North Dakota State University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03070509, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1; A5.

649. WHO ICTRP 2018. *Safety and Efficacy Study in Preschool Children Aged 4-5 Years With Attention-deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Shire (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03260205, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.

650. WHO ICTRP 2018. *Sequencing Treatments for Mothers With ADHD and Their At - Risk Children*. Seattle Children's Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01816074, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A3.

651. WHO ICTRP 2018. *Shire SCT: Lisdexamfetamine Treatment for ADHD and SCT*. New York University School of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02635035, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.

652. WHO ICTRP 2018. *Treatment of Traumatic Brain Injury (TBI)-Related Attention Deficits in Children*. Vanderbilt University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02712996, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.

653. WHO ICTRP 2018. *Treatments for Fathers With ADHD and Their At-Risk Children (Fathers Too)*. Seattle Children's Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02675400, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.

654. WHO ICTRP 2019. *Safety and Tolerability Study of SPD489 in Preschool Children Aged 4-5 Years, Diagnosed With Attention-deficit/Hyperactivity Disorder*. Shire (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02466386, abgerufen am: 43507.
Ausschlussgrund: A1.

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 4-169 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 4-169 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-169 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NRP104.303

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Primärziel** Beurteilung der Wirksamkeit von NRP104 als tägliche Morgendosis (30, 50 und 70 mg/Tag) im Vergleich zu Placebo bei der Behandlung von Erwachsenen (18 bis einschließlich 55 Jahre) mit mittelschwerer bis schwerer symptomatischer ADHS. Das primäre Maß für die Wirksamkeit war die vom Arzt bewertete ADHD-Rating Scale (ADHD-RS) für Erwachsene, die unter Verwendung des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition - Text Revision (DSM-IV-TR) durchgeführt wurde. **Sekundärziele** • Beurteilung der Dosiswirkung von NRP104, gemessen mittels ADHD-RS • Beurteilung der Wirksamkeit von NRP104 im Vergleich zu Placebo mittels eines globalen klinischen Maßes der Verbesserung: Clinical Global Impression of Improvement (CGI-I) • Beurteilung der Sicherheit von NRP104 anhand des Auftretens von therapiebedingten unerwünschten Ereignissen (TEAE) und der spezifischen Bewertung von Blutdruck, Herzfrequenz, Elektrokardiogramm (EKG), Laborbefunden und körperlicher Untersuchung • Beurteilung der Auswirkungen von NRP104 im Vergleich zu Placebo auf die Parameter des Schlafs, bewertet zu Baseline und zur letzten Studienvisite durch Patienten-berichteten Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) <u>Nullhypothese:</u> • Die Null-Hypothese besagt, dass es keine Unterschiede zwischen den vier Gruppen von Patienten gab, die unterschiedliche Dosen, einschließlich Placebo, erhielten, mit der Alternativhypothese, dass die Unterschiede zwischen ihnen nicht Null waren. Für die ANCOVA wurde die Typ-I Fehlerrate zur Ablehnung

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		der Nullhypothese auf einen Alpha-Wert von 0,05 gesetzt.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, Zwangsdosis-titrierte, Parallelgruppen Phase-III-Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von NRP104 im Vergleich zu Placebo bei Erwachsenen (im Alter von 18 –55 Jahren) mit ADHS untersucht. Drei NRP104 Dosisstärken (30 mg, 50 mg und 70 mg), die einmal täglich verabreicht wurden, wurden über einen Behandlungszeitraum von vier Wochen mit Placebo verglichen. Nach einer sieben- bis 28-tägigen Auswaschung der vorherigen Stimulanzienbehandlung (falls vorhanden) wurden 420 Patienten, die die Eingangskriterien erfüllten, zufällig einer der vier Behandlungsgruppen in einem Verhältnis von 2:2:2:1 (eine der drei aktiven Dosierungen vs. Placebo) zugeordnet, um vier Wochen lang eine tägliche Morgendosis von entweder Prüfpräparat oder Placebo zu erhalten. Patienten, die nach dem Zufallsprinzip NRP104 50 mg oder 70 mg erhielten, erhielten ihre zugewiesenen Dosen als festgesetzte Titration. Patienten, die in den 70 mg-Arm randomisiert wurden, wurden auf die zugewiesene Dosis über einen zweiwöchigen Zeitraum titriert, d.h. sie erhielten eine Dosis von 30 mg in der ersten Woche, eine Dosis von 50 mg in der zweiten Woche und eine Dosis von 70 mg für den Rest der Behandlungswochen. Patienten, die in den 50 mg-Arm randomisiert wurden, wurden über einen Zeitraum von einer Woche auf die zugewiesene Dosis titriert, d. h. sie erhielten die Dosis von 30 mg in der ersten Woche und die Dosis von 50 mg für den Rest der Behandlungswochen. Patienten, die entweder in den 30 mg-Arm oder den Placebo-Arm randomisiert wurden, erhielten die zugewiesene Behandlungsdosis während der vierwöchigen randomisierten Behandlungsdauer.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Die ursprüngliche Version (1.0) des Protokolls (20. März 2006) wurde vor Beginn der Studie einmalig geändert. Bei den Änderungen handelte es sich überwiegend um administrative und geringfügige Klarstellungen. Die geänderte Version (2.0) des Protokolls wurde am 3. April 2006 fertiggestellt.
4	Patienten / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Patienten / Patienten	**Einschlusskriterien**: • Alter 18 bis einschließlich 55 Jahre (zum Zeitpunkt der Einwilligung) • Männer oder nicht schwangere Frauen, Frauen in gebärfähigem Alter mussten die im Protokoll aufgeführten Vorschriften zur Empfängnisverhütung einhalten • Befriedigende medizinische Beurteilung ohne klinisch signifikante oder relevante Anomalien, die durch

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Anamnese, PE, klinische und Laborbefunde bestimmt wurden • Ein 12-Kanal-EKG, definiert durch die folgenden Parameter: a) QT/QTc-F Intervall weniger als 450 ms bei Männern und weniger als 470 ms bei Frauen; b) Ruhepuls zwischen 40 und 100 Schlägen pro Minute; c) PR Intervall weniger als 200 ms; d) QRS Intervall weniger als 110 ms • Erfüllung der DSM-IV-TR™ Kriterien für eine Primärdiagnose von ADHS (Diagnoseschlüssel 314.00 und 314.01), die durch eine umfassende psychiatrische Beurteilung entsprechend der DSM-IV-TR-Kriterien mit mindestens sechs der neun Subtyp-Kriterien nachgewiesen wurde. Als Diagnosewerkzeug wurde die Adult ADHD Clinical Diagnostic Scale (ACDS v1.2) verwendet • Baseline ADHD-RS Score ≥ 28 (bewertet mittels Erwachsenen DSM-IV-TR mit Stichworten) • Der Teilnehmer hat nach Ansicht des Prüfers das Studienvorgehen und die Regeln verstanden und war in der Lage und willens, sie einzuhalten, und es war wahrscheinlich, dass er diese einhalten würde • Patienten und Auskunftspersonen waren in der Lage eine schriftliche, persönliche und detaillierte Einwilligungserklärung in Übereinstimmung der internationalen Harmonisierungskonferenz (ICH) Good Clinical Practice (GCP) Guideline E6 (1996) und den geltenden Vorschriften vor Durchführung studienspezifischer Prozeduren zu erteilen **Ausschlusskriterien**: • Nach Ansicht des Arztes deutlich untergewichtig (z. B. BMI < 18,5) oder krankhaft fettleibig • Jede komorbide psychiatrische Diagnose mit signifikanten Symptomen wie z. B. einer schweren komorbiden Axis II-Erkrankung oder einer schweren Axis I-Erkrankung einschließlich einer post-traumatischen Belastungsstörung, einer Psychose, einer bipolaren Erkrankung, einer schweren Zwangsstörung, einer schweren depressiven oder schweren Angststörung oder anderen symptomatischen Manifestationen, die nach Ansicht des untersuchenden Arztes eine NRP104 Behandlung kontraindizieren oder eine Wirksamkeits- oder Sicherheitsbeurteilung verfälschen würden. Komorbide psychiatrische Diagnosen wurden durch eine psychiatrische Beurteilung erstellt, die das Structured Clinical Interview für DSM-IV-TR™ (SCID-I) bei der Screening-Visite umfasste • Jegliche gleichzeitige chronische oder akute Erkrankungen oder instabile Gesundheitszustände, die

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		die Ergebnisse von Sicherheitsbewertungen verfälschen, das Risiko für den Betroffenen erhöhen oder zu Schwierigkeiten bei der Einhaltung des Protokolls führen könnten. Personen, die in der Vergangenheit eine geistige Behinderung oder eine schwere Lernschwäche hatten, wurden ausgeschlossen • Vorgeschichte von Anfällen (außer infantile fieberhafte Anfälle), jegliche Tic-Störung oder eine aktuelle Diagnose und/oder eine in der Familiengeschichte bekannte Tourette-Störung • Bekannte kardiale Strukturanomalien oder andere Erkrankungen, die die Herzleistung beeinträchtigen können • Jegliche klinisch signifikante EKG-Anomalie oder anormale Laborwerte beim Screening oder zu Baseline • Vorhergehende Hypertonie oder ruhender sitzender systolischer Blutdruck > 139 mmHg oder diastolischer Blutdruck > 89 mmHg • Einnahme jeglicher verbotener verschreibungspflichtiger Medikamente mit Ausnahme von Medikamenten zur Behandlung von ADHS innerhalb von 30 Tagen nach der Screening-Visite. Hormonelle Verhütungsmittel waren erlaubt • Dokumentierte Allergie, Intoleranz oder dokumentierte Geschichte des Nichtansprechens auf Methylphenidat oder Amfetamin • Aktuelle (oder innerhalb der letzten sechs Monate vorausgegangene) Drogenabhängigkeit oder Drogenmissbrauchsstörung nach DSM-IV-TR Kriterien (ohne Nikotin). Diese Diagnose wurde mittels SCID-I bei der Untersuchung gestellt • Positives Urin-Drogen-Ergebnis beim Screening (mit Ausnahme der aktuellen Stimulanzien-Therapie, falls vorhanden) oder bei Baseline • Einnahme eines Prüfpräparats oder Teilnahme an einer Studie innerhalb der letzten 30 Tage vor dem Screening • Schwanger oder stillend
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Sponsor der Studie ist New River Pharmaceuticals, Inc., 725 Chesterbrook Boulevard, Wayne, PA 19087, USA. Die Studie wurde an 48 Zentren in den USA durchgeführt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Alle Prüfpräparate waren Kapseln: NRP104 Kapseln in drei Stärken (30, 50 und 70 mg) sowie Placebo Kapseln. Während der randomisierten Behandlungsphase wurden die Patienten nach dem Zufallsprinzip für eine der folgenden Behandlungen ausgewählt: 1. Placebo: Teilnehmer, die zu dieser Behandlungsgruppe randomisiert wurden, erhielten Placebo für vier Wochen (1 Placebo Kapsel einmal täglich morgens) 2. NRP104 30 mg: Teilnehmer, die zu dieser Behandlungsgruppe

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		randomisiert wurden, erhielten eine Dosis von 30 mg NRP104 täglich für vier Wochen (1x30 mg Kapsel einmal täglich morgens) 3. NRP104 50 mg: ○ eine Dosis von 30 mg täglich für die erste Woche (1x30 mg Kapsel einmal täglich morgens) eine Dosis von 50 mg täglich für die zweite, dritte und vierte Woche (1x50 mg Kapsel einmal täglich morgens) 4. NRP104 70 mg täglich: ○ eine Dosis von 30 mg täglich für die erste Woche (1x30 mg Kapsel einmal täglich morgens) eine Dosis von 50 mg täglich für die zweite Woche (1x50 mg Kapsel einmal täglich morgens) eine Dosis von 70 mg täglich für die dritte und vierte Woche (1x70 mg Kapsel einmal täglich morgens)
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	**Primärer Wirksamkeitsendpunkt** • ADHD-RS für Erwachsene: Änderung des ADHD-RS Gesamtscores von Baseline zum Behandlungsende **Sekundärer Wirksamkeitsendpunkt** • ADHD-RS für Erwachsene: Änderung des ADHD-RS Gesamtscores von Baseline zum Behandlungsende, um folgende Hypothesen gleichzeitig zu testen: ○ 70/50 mg kombiniert vs. 30 mg ○ 70 mg vs. 30 mg ○ 50 mg vs. 30 mg ○ 70 mg kombiniert vs. 50/30 mg ○ 70 mg vs. 50 mg • CGI-I: Änderung des Scores von Baseline zum Behandlungsende (als Baseline wurde der CGI-S Score verwendet) **Sicherheitsendpunkte** • Unerwünschte Ereignisse (UE) • Vitalzeichen • EKG • Körperliche Untersuchung • Klinische Labortests • Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Die Zielkriterien wurden nicht geändert.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war ADHD-RS. In früheren Studien mit NRP104 gegen Placebo bei Kindern mit ADHS wurde eine Effektgröße größer als 1,0 beobachtet. Basierend auf Dosiswirkungsanalysen von

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		NRP104 in Kinderstudien wurde eine Effektgröße von 0,38 zwischen Patienten mit NRP104 70 mg und 30 mg beobachtet. Unter der Annahme, dass Erwachsene mit ADHS, die mit NRP104 behandelt wurden, die gleiche Effektgröße von 0,38 zwischen NRP104 70 mg und 30 mg zeigen würden, wurde von einer Stichprobengröße von 110 Patienten pro Behandlungsgruppe ausgegangen, um eine Power von 80 % für den Vergleich von NRP104 70 mg vs. NRP104 30 mg in den ADHD-RS Scores sicherzustellen. In Bezug auf den primären Endpunkt der Studie würde eine Stichprobengröße von 110 Patienten pro aktivem Behandlungsarm vs. 55 Patienten im Placebo-Arm (oder ein Verhältnis von 2:1) eine Power von über 95 % für die Erkennung einer Differenz in der Effektgröße von 1,0 zwischen einer NRP104-Gruppe vs. Placebo in den ADHD-RS Scores liefern. Die Studie plante 385 Patienten zu randomisieren und randomisierte insgesamt 420 Patienten, wobei die Anzahl der ITT Patienten 414 betrug.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für diese Studie wurde keine Zwischenanalyse geplant oder durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patienten wurden den Behandlungsarmen mittels einer Randomisierungsliste zugeordnet, die von i3 Statprobe generiert wurde.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die von i3 Statprobe generierte Blockrandomisierungsliste hatte eine Blockgröße von 7 mit einem Zuordnungsverhältnis von 2:2:2:1 für jede der drei aktiven Dosen vs. Placebo.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Das Studienmedikament wurde gemäß der Randomisierungsliste in einzelne Medikamentenkits vorverpackt. Alle Medikamentenkits waren im Aussehen identisch, außer dass jedes Medikamentenkit eine eindeutige Randomisierungsnummer hatte, die auch als Kitnummer bezeichnet wurde. Alle sieben Kits, die nacheinander nummeriert wurden, bildeten einen Arzneimittel-versorgungsblock. Die Zentren erhielten die Arzneimittelpakete in kompletten Blöcken.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Patienten/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Patienten/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierungsliste wurde mittels i3 Statprobe generiert.
11	Verblindung	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
11a	Waren a) die Patienten / 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?	Die Verblindung in dieser Studie wurde durch die Verwendung passender Placebo Kapseln, der Randomisierung und der vorverpackten individuellen Medikamentenkits mit zweiteiligen, computergenerierten Etiketten zur Verblindung des Prüfpräparats erreicht.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Alle Prüfpräparate waren Kapseln: Die Placebo Kapseln waren den NRP104 Kapseln in Größe, Gewicht, Form und Aussehen identisch.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Allgemein wurden kategoriale Variablen mittels Häufigkeiten und Anteilen zusammengefasst, während kontinuierliche Variablen mittels deskriptiver Statistik (u.a. Anzahl der Beobachtungen (n), Mittelwert, Standardabweichung (SD), Minimum, Median, Maximum) zusammengefasst wurden. **Primäre Wirksamkeitsanalyse:** Änderung des ADHD-RS Gesamtscores von Baseline zum Behandlungsende wurde mittels eines two-way Analysis of Covariance (ANCOVA) Modells für die ITT-Population durchgeführt. Die ITT-Population umfasste alle Patienten, die für ADHD-RS Baseline Werte und mindestens einen Wert post-Randomisierung hatten. Da der Behandlungsendpunkt für die Wirksamkeitsanalyse genutzt wurde, waren die Ergebnisse numerisch identisch mit dem Last Observation Carried Forward (LOCF) Ansatz zum Ende des geplanten Behandlungszeitraums. Das ANCOVA Modell beinhaltete die Behandlungsgruppe (effect of interest), das Zentrum und den entsprechenden Baselinewert (die Kovariable). Der Zentrumseffekt wurde als Blocking Faktor in dem Modell genutzt, um mögliche Behandlungsunterschiede zwischen den Zentren zu kontrollieren. Basierend auf den Ergebnissen des ANCOVA Modells, wurde der Dunnett's Test für multiple Mittelwertsvergleiche mit Kleinster-Quadrat-Anpassung herangezogen, welcher die gesamte familiäre Fehlerrate zum vordefinierten Level kontrollierte, um die Veränderungen der ADHD-RS Scores von Baseline der drei aktiven Behandlungsarme vs. Placebo zu vergleichen. Für den Dunnett's Test wurde die familiäre Typ-I Fehlerrate für ein Ablehnen der Nullhypothese auf ein Signifikanzniveau von 0,05 (zweiseitig) gesetzt. **Sekundäre Wirksamkeitsanalyse:** • Um die Dosiswirkung-Wirksamkeit zu untersuchen, wurde die Veränderung im ADHD-RS Gesamtscore gegenüber Baseline analysiert unter Verwendung der zugeordneten Behandlungsgruppe und des oben

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		beschriebenen ANCOVA-Modells, um gleichzeitig die folgenden Hypothesen auf einem Signifikanzlevel von 0,05 zu testen: ○ 70/50 mg kombiniert vs. 30 mg ○ 70 mg vs. 30 mg ○ 50 mg vs. 30 mg ○ 70 mg kombiniert vs. 50/30 mg ○ 70 mg vs. 50 mg • CGI: Für CGI wurde das Behandlungsende als die letzte post-randomisierte Behandlungswoche definiert, für die ein gültiger Wert ermittelt wurde. Das CGI wurde für die ITT-Population analysiert. Es wurde das oben beschriebene ANCOVA Modell und analytisches Vorgehen verwendet, um den CGI-I zu Behandlungsende zu beurteilen. Als Baseline wurde der CGI-S Score verwendet. Der Dunnett's Test für multiple Mittelwertsvergleiche mit Kleinster-Quadrat-Anpassung wurde verwendet, um die CGI Scores der drei aktiven Behandlungsarme vs. Placebo zu vergleichen. Für den Dunnett's Test wurde die familiäre Typ-I Fehlerrate für eine Ablehnung der Nullhypothese auf ein Signifikanzniveau von 0,05 (zweiseitig) gesetzt. Zusätzlich wurde ein nicht-parametrischer CMH Test mit Anpassung für (gepoolte) Studienzentren durchgeführt, um den Behandlungseffekt zum Behandlungsende für CGI-I zu untersuchen **Analyse der Sicherheitsendpunkte:** • UE: In MedDRA (Version 9.1) kodierte UE wurden in pre-Randomisierungs UE und therapiebedingte UE (TEAE) gruppiert. Häufigkeiten der TEAE wurden für jede System Organ Class (SOC) nach Preferred Term, nach Behandlungsgruppe, nach Anzahl der Patienten und Anteil der Patienten, bei denen das Ereignis auftrat, berechnet • Schwere unerwünschte Ereignisse (SUE) (inklusive Todesfälle) wurden für individuelle Ereignisse gelistet • Berichte wurden für alle Todesfälle, nicht-tödliche SUE und Patienten mit Abbruch durch UE geschrieben
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Die primären Wirksamkeitsanalysen wurden auch für die PP-Population analysiert. Es wurden auch folgende Subgruppen für jede der Untergruppen der ITT-Population analysiert: männlich vs. weiblich; weiß vs. nicht-weiß; Altersgruppen (39- vs. 40+); vorherige Behandlung für ADHS (vorbehandelt vs. nicht vorbehandelt / naiv) - wenn es genügend Patienten in jeder Untergruppe gab.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Eine Darstellung des Patientenflusses findet sich in der Abbildung im Anschluss an diese Tabelle.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
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 = 420 • Placebo: n = 62 • 30 mg: n = 119 • 50 mg: n = 117 • 70 mg: n = 122 b) Anzahl der Patienten, die tatsächlich die geplante Behandlung erhalten haben: Alle randomisierten Patienten erhielten die verblindete Behandlung c) Anzahl der Patienten, die in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden: ITT: n = 414 • Placebo: n = 62 • 30 mg: n = 115 • 50 mg: n = 117 • 70 mg: n = 120
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	• 30 mg: n = 16: UE (n = 4), Mangel an Wirksamkeit (n = 1), Protokollverstoß (n = 3), Lost-to-follow-up (n = 2), Einverständnis zurückgezogen (n = 5), andere Gründe (n = 1) • 50 mg: n = 21: UE (n = 8), Mangel an Wirksamkeit (n = 2), Protokollverstoß (n = 7), Lost-to-follow-up (n = 1), Einverständnis zurückgezogen (n = 1), andere Gründe (n = 1) • 70 mg: n = 24: UE (n = 9), Mangel an Wirksamkeit (n = 1), Protokollverstoß (n = 4), Lost-to-follow-up (n = 3), Einverständnis zurückgezogen (n = 4), Entscheidung des Arztes (n = 2), andere Gründe (n = 1) • Placebo: n = 10 UE (n = 1), Mangel an Wirksamkeit (n = 4), Protokollverstoß (n = 2), Lost-to-follow-up (n = 1), Einverständnis zurückgezogen (n = 2)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Patienten / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienstart: 25. Mai 2006 Studienende: 16. November 2006 Die Dauer der randomisierten Behandlung war vier Wochen. Die Dauer von Screening und Wash-Out betrug zwischen sieben und 28 Tagen.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
a: nach CONSORT 2010.		
Abkürzungen: ACDS: Adult ADHD Clinical Diagnostic Scale; ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts- Störungen; Adult ADHD-RS: Adult Attention-Deficit Hyperactivity Disorder Rating		

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Scale; BMI: Body-Mass-Index; CGI: Klinische Global Impression Skala; CGI-I: Clinical Global Impression of Improvement; CGI-S: Clinical Global Impression of Severity; DSM-IV-TR™: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition - Textrevision; EKG: Elektrokardiogramm; GPC: Good Clinical Practice; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; ITT: Intention to Treat; PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index; SCID-I: Structured Clinical Interview für DSM-IV-TR™ Störungen; NRP104: Studienmedikament; TEAE: Therapiebedingtes unerwünschtes Ereignis (Treatment Emergent Adverse Event); UE: Unerwünschtes Ereignis		

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

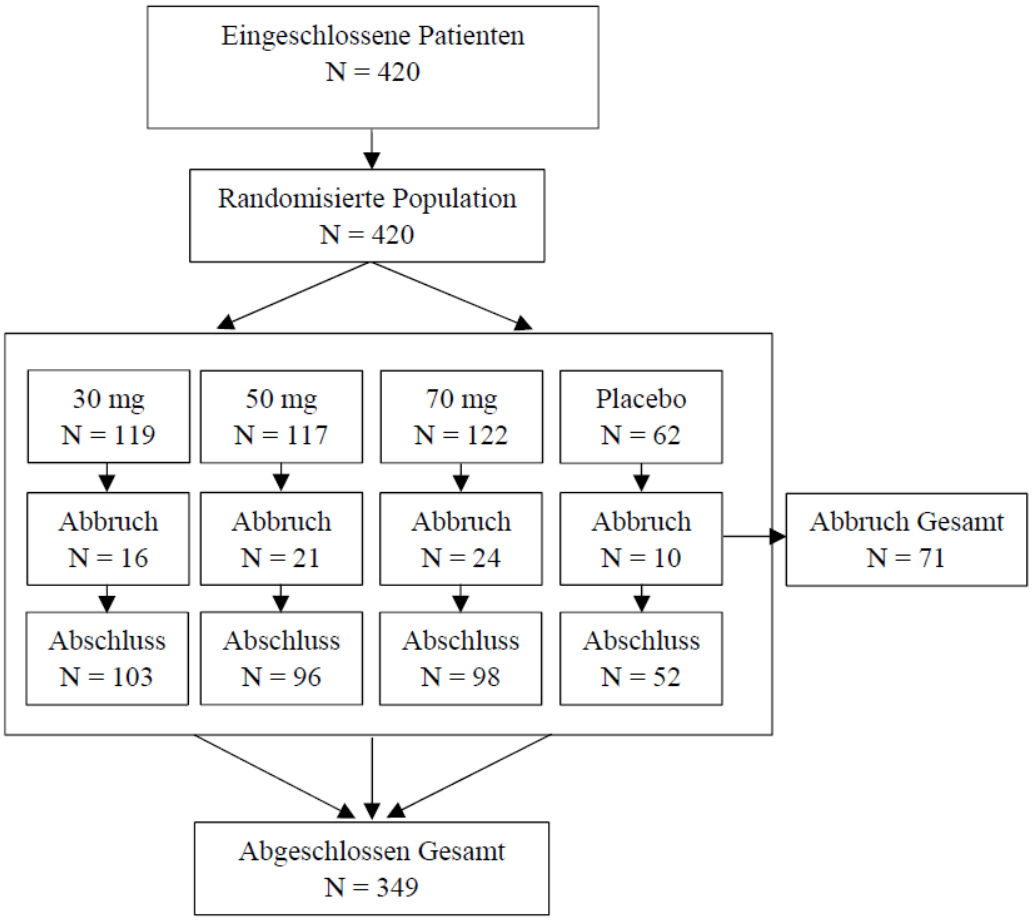


Abbildung 6: Flow Chart für Studie NRP104.303

Tabelle 4-170 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SPD489-316

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Studienziele:** **Primärziel:** Beurteilung der Wirksamkeit von SPD489 im Vergleich zu Placebo bei Erwachsenen mit ADHS im Arbeitsumfeld (Adult Workplace Environment, AWE) unter Verwendung des an den Leistungsstand angepassten Permanent Product Measure of Performance (PERMP) Mathematik Test zu den Zeitpunkten pre-Dosis (-0,5 h) und 2, 4, 8, 10, 12 und 14 Stunden nach Dosisgabe. **Sekundärziele:** Beurteilung der Dauer der Wirkung von SPD489 im Vergleich zu Placebo über den Tag bei Erwachsenen mit ADHS im AWE unter Verwendung des an den Leistungsstand angepassten PERMP Mathematik Test zu den Zeitpunkten pre-Dosis (-0,5 h) und 2, 4, 8, 10, 12 und 14 Stunden nach Dosisgabe. **Weitere Sekundärziele:** • Beurteilung der Wirksamkeit von SPD489 im Vergleich zu Placebo im AWE, gemessen mittels PERMP Score (Anzahl der versuchten mathematischen Probleme) und mittels PERMP Score (Anzahl der korrekt beantworteten mathematischen Probleme) zu den Zeitpunkten pre-Dosis (-0,5 h) und 2, 4, 8, 10, 12 und 14 Stunden nach Dosisgabe • Beurteilung der Wirksamkeit von SPD489 mittels vom Arzt berichteter Adult Attention-Deficit Hyperactivity Disorder Rating Scale (ADHD-RS) mit Stichworten während der Open-Label-Dosis-Optimierungsphase und während der doppelblinden Cross-over Phase der Studie • Bewertung des Einflusses von SPD489 auf die ausführende Funktion, die subjektive Wahrnehmung der Lebensqualität und die Patientenzufriedenheit, gemessen mit Brown Attention-Deficit Disorder Scale (BADDS), Adult ADHD Impact Module (AIM-A) und Medication Satisfaction Questionnaire (MSQ) während der Open-Label-Dosis-Optimierungsphase der Studie • Bewertung des Gesamteindrucks der ADHS-Schwere und Verbesserung als Reaktion auf SPD489, bestimmt mittels Clinical Global Impression of Severity (CGI-S) und Clinical Global Impression of Improvement (CGI-I) während der Open-Label-Dosis-Optimierungsphase und der doppelblinden Cross-over Phasen der Studie • Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von LDX basierend auf dem Auftreten von therapiebedingten unerwünschten Ereignissen (TEAE) und der spezifischen Messung von Blutdruck und Pulsfrequenz, Elektro-kardiogramm (EKG), und körperliche Untersuchung während der Open-Label-Dosis-Optimierungsphase und der doppelblinden Cross-over Phase der Studie

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Nullhypothese: H0: µLDX = µPlacebo vs. HA: µLDX ≠ µPlacebo µLDX und µPlacebo: wahrer Mittelwert des PERMP Scores im Durchschnitt über alle AWE Sitzungen nach Dosiserhalt, nach einer Woche in Behandlung mit optimiertem LDX oder Placebo. Das zweiseitige 95 %-Konfidenzintervall zwischen den zwei Behandlungsarmen wird berechnet.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, Placebo-kontrollierte, Dosis-Optimierungs-, Cross-over, Sicherheits- und Wirksamkeitsstudie der Phase-IIIb mit einer Open-Label-Dosis-Optimierungsphase zur Beurteilung der Dauer der Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von SPD489 (30, 50 und 70 mg) bei Erwachsenen im Alter von 18 bis 55 Jahren, bei denen ADHS diagnostiziert wurde Die Studie war in vier Phasen unterteilt: 1. Screening und Washout 2. Open-Label-Dosis-Optimierung 3. Doppelblinder Cross-over 4. siebentägige Sicherheitsbeobachtung Die Patienten wurden nach Ende der Open-Label-Dosis-Optimierungsphase einer von zwei Behandlungssequenzen mit einem Zuordnungsverhältnis von 1:1 zugeordnet • Cross-over Phase I: SPD489: n = 63 Placebo: n = 64 • Cross-over Phase II: SPD489: n = 52 Placebo: n = 53
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studien-beginn (z. B. Ein-/ Ausschlusskriterien), mit Begründung	
4	Patienten / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Patienten / Patienten	**Einschlusskriterien**: • Alter 18 bis einschließlich 55 Jahre (zum Zeitpunkt der Einwilligung) • Weibliche Patienten müssen zur Screening-Visite einen negativen Serum Beta Humanes Choriongonadotropin (hCG) Schwangerschaftstest und zur Baseline-Visite einen negativen Urin-Schwangerschaftstest aufweisen und sich verpflichten, alle anwendbaren Verhütungsvorschriften des Protokolls einzuhalten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Erfüllung der Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition - Text Revision (DSM-IV-TR™) Kriterien für eine Primärdiagnose von ADHS (Diagnosecode 314.00 und 314.01), ermittelt im Rahmen einer umfassenden psychiatrischen Evaluierung, die die DSM-IV-TR Kriterien überprüft und Erfüllung von mindestens sechs der neun Subtyp-Kriterien. Als Diagnosewerkzeug wurde die Adult ADHD Clinical Diagnostic Scale (ACDS v1.2) verwendet • Baseline Adult ADHD-RS mit Stichworten Score von ≥ 28 • Mindestmaß an intellektueller Fähigkeit, definiert durch einen Intelligenzquotienten (IQ) Score ≥ 80 basierend auf dem Kaufman Brief Intelligence Test (KBIT) • Der Patient ist bereit und in der Lage, alle in diesem Protokoll definierten Tests und Anforderungen zu erfüllen • Der Patient kann eine Kapsel schlucken • Schriftliche, persönlich unterzeichnete und datierte Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der Studie in Übereinstimmung mit den ICH GCP-Richtlinien und den anwendbaren Vorschriften vor Durchführung jeglicher studienbezogener Verfahren • Der Teilnehmer hat einen Lebensstil, der nach Ansicht des Prüfers einen Abschluss der Studie wahrscheinlich macht **Ausschlusskriterien**: • Gegenwärtige komorbide psychiatrische Störung, die entweder mit in dieser Studie unzulässigen Medikationen behandelt wird oder unbehandelt ist und signifikante Symptome aufweist. Zu den unzulässigen Störungen gehören solche, die mit Diagnosen verbunden sind, einschließlich aber nicht beschränkt auf eine schwere komorbide Axis-II-Störung oder eine schwere Axis-I-Störung (wie Posttraumatische Belastungsstörung, Psychose, bipolare Erkrankung, tiefgreifende Entwicklungsstörung, schwere Zwangsstörung, schwere depressive oder schwere Angststörung). Andere symptomatische Erscheinungen (z. B. Unruhezustände), die nach Einschätzung des untersuchenden Arztes eine Behandlung mit LDX kontraindizieren oder Wirksamkeits- oder Sicherheitsbewertungen verfälschen, sind ebenfalls unzulässig. Komorbide psychiatrische Diagnosen werden durch eine psychiatrische Bewertung erstellt, die das Structured Clinical Interview für DSM-IV-TR™ (SCID-I) bei der Screening-Visite umfasste • Patienten, die derzeit als selbstmordgefährdet gelten, jeder Patient, der zuvor einen Selbstmordversuch unternommen oder derzeit aktive Selbstmordgedanken hat • BMI von < 18,5 oder ≥ 40 • Gleichzeitige chronische oder akute Erkrankung (z. B. schwere allergische Rhinitis oder ein infektiöser Prozess, der Antibiotika erfordert), eine Behinderung oder eine andere Erkrankung, die die Ergebnisse der durchgeführten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Sicherheitsbewertungen in der Studie verfälschen oder das Risiko für den Patienten erhöhen würde; jegliche zusätzlichen Beschwerden, die nach Einschätzung des Prüfarztes den Patienten behindern würden, die Studie abzuschließen oder nicht zum Wohle des Patienten beitragen würde. Dazu gehören alle wesentlichen Erkrankungen oder instabile Gesundheitszustände, die zu Schwierigkeiten bei der Einhaltung des Protokolls führen können. Mildes, stabiles Asthma führt nicht zum Ausschluss • Vorgeschichte von Anfällen (außsgenommen infantile fieberhafte Anfälle), eine Tic-Störung oder eine aktuelle Diagnose und/oder eine in der Familiengeschichte bekannte Tourette-Störung • Der Patient hatte in der Vergangenheit symptomatische Herz-Kreislauf-Erkrankungen, fortgeschrittene Arteriosklerose, strukturelle Herzanomalien, Kardiomyopathie, schwere Herzrhythmusstörungen, koronare Herzkrankheiten, vorübergehende ischämische Attacken oder Schlaganfälle oder andere schwere Herzprobleme, die durch die sympathomimetische Wirkung eines Stimulans verschlimmert werden könnten • Bekannter Vorfall von plötzlichem Herztod oder ventrikulärer Arrhythmie in der Familie • Klinisch signifikantes EKG oder klinisch signifikante anormale Laborwerte beim Screening und/oder zu Baseline • Gegenwärtige anormale Schilddrüsenfunktion, definiert als anormale Werte des Thyroid Stimulating Hormons (TSH), Behandlung mit Schilddrüsenmedikamenten in stabiler Dosis für mindestens drei Monate ist erlaubt • Vorgeschichte von mäßigem bis schwerem Bluthochdruck oder ruhender systolischer Blutdruck > 139 mmHg oder diastolischen Blutdruck > 89 mmHg • Einnahme eines ausgeschlossenen Medikaments • Dokumentierte Allergie, Überempfindlichkeit oder Unverträglichkeit gegenüber Amfetaminen • Patient hat auf eine oder mehrere geeignete Therapien (Dosis und Dauer) mit Amfetaminen nicht angesprochen • Verdacht des Drogenmissbrauchs oder einer Abhängigkeitsstörung (ohne Nikotin) in den letzten sechs Monaten gemäß der DSM-IV-TR Kriterien • Positiver Urin-Drogentest beim Screening (mit Ausnahme der aktuellen Stimulanzien-Therapie, falls vorhanden) • Patient hat innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening ein Prüfmedikament eingenommen oder an einer klinischen Prüfung teilgenommen • Patient hat ein Glaukom • Einnahme anderer Medikationen, die Effekte auf das zentrale Nervensystem oder die Leistungsfähigkeit haben, wie sedierende Antihistaminika und abschwellende Sympathomimetika, oder solche, die Monoaminoxidase-inhibitoren sind (während oder innerhalb einer 14-tägigen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Testung oder Gabe eines Referenzproduktes). Ein regelmäßiger Einsatz von Bronchodilatatoren führt nicht zum Ausschluss • Schwangere oder stillende Frauen • Patienten, die zuvor in diese Studie randomisiert und anschließend ausgeschlossen wurden • Patient spricht gut und mit akzeptabler Verträglichkeit auf seine derzeitige ADHS-Medikation an
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Sponsor der Studie ist Shire Development Inc., 725 Chesterbrook Boulevard, Wayne, PA 19087, USA. Die Studie wurde an fünf Zentren in den USA durchgeführt: Houston (Texas), Las Vegas (Nevada), Little Rock (Arkansas), Overland Park (Kansas), Irvine (California).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die Patienten erhielten LDX (30, 50 und 70 mg) oder Placebo in Kapselform in täglicher Verabreichung am Morgen. • Open-Label-Dosis-Optimierung: Schrittweise Titration auf optimale LDX-Dosis (30, 50 und 70 mg). Startdosis: 30 mg LDX, nach sieben Tagen (±zwei Tagen) Prüfung auf Verträglichkeit und Wirksamkeit (Adult ADHD-RS mit Stichworten, CGI-I, unerwünschte Ereignisse (UE) und klinische Einschätzung) und ggf. Titration auf nächste verfügbare Dosisstärke, einmalige Rücktitration auf vorherige, niedrigere Dosis zur Optimierung der Verträglichkeit und Wirksamkeit möglich. Nach Erreichen der optimalen Dosis wurde diese beibehalten. • Doppelblinder Cross-over: Patienten wurden in eine von zwei Behandlungssequenzen randomisiert, wobei die optimierte LDX-Dosis und im Anschluß Placebo oder Placebo und im Anschluß die optimierte LDX-Dosis verwendet wurden. Die Dauer dieser Phase betrug zwei Wochen.
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	**Primärer Endpunkt:** • Durchschnitt aller PERMP Produktscores über alle AWE Sitzungen nach Dosiserhalt **Sekundärer Hauptendpunkt:** • PERMP durchgeführt 2, 4, 8, 10, 12, 14 Stunden nach Dosiserhalt **Sekundäre Endpunkte:** • PERMP Scores für Anzahl der versuchten Aufgaben und Anzahl der korrekt beantworteten Aufgaben zu jeder AWE Sitzung nach Dosiserhalt (Visite 5 und 6) • Adult ADHD-RS mit Stichworten, inklusive Gesamt- und Subskalen, zu jeder Visite und Studienende • CGI-I Skala zu jeder Visite und Studienende • BADDS Gesamtscore zur Visite 4a oder 4b

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• AIM-A Ergebnisse zur Visite 4a oder 4b • MSQ Scores zur Visite 4a oder 4b • Sicherheit basierend auf TEAE, genaue Evaluierung von Blutdruck und Puls, EKG Ergebnisse und Ergebnisse einer körperlichen Untersuchung
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	• Für den sekundären Hauptendpunkt und einen der zusätzlichen sekundären Endpunkte, die im Protokoll aufgeführt sind, wurde der PERMP auch vor Dosiserhalt (-0,5 h) durchgeführt. Diese Daten wurden nur erhoben, aber nicht für die Beurteilung der Wirksamkeit herangezogen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Der Stichprobenumfang der Studie wurde anhand folgender Kriterien geschätzt: • Sicherstellung von 90 % Power für den LDX-Behandlungseffekt im Vergleich zu Placebo für den primären Wirksamkeitsendpunkt • Sicherstellung von 90 % Power für den LDX-Behandlungseffekt im Vergleich zu Placebo für den PERMP Score für den Zeitpunkt 14 Stunden nach Dosiserhalt Da die Effektgröße im Durchschnitt über die Zeit voraussichtlich größer sein wird als bei 14 Stunden, wurde der Stichprobenumfang durch das zweite Kriterium bestimmt. Basierend auf früheren Arbeitsumfeld- und analogen pädiatrischen Klassenraumstudien wird bei 14 Stunden das Verhältnis zwischen der LDX-Placebo-Differenz und der patientenindividuellen Standardabweichung (Square Root Mean Square Error) auf mindestens 0,49 geschätzt. Es werden insgesamt 90 Patienten benötigt, um 90 % Power für einen zweiseitigen Test auf dem Signifikanzniveau von 0,05 sicherzustellen. Unter Berücksichtigung einer erwarteten Abbrecherquote von 15 %, müssen insgesamt 106 Patienten eingeschlossen werden.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es waren keine Zwischenanalysen geplant.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Zuteilung erfolgte mittels einer Randomisierungsliste.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Eine feste Blockrandomisierungsliste wurde erstellt, um die Patienten einer von zwei Behandlungssequenzen mit einem Zuordnungsverhältnis von 1:1 zuzuordnen: • Optimierte Dosis von SPD489 vs. Placebo • Placebo vs. optimierte Dosis von SPD489

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Allen Patienten wurden Nummern zugewiesen, als sie der Teilnahme an der Studie zustimmten. Innerhalb jedes Prüfzentrums (eindeutig nummeriert) wurden diese Nummer den Patienten entsprechend der zeitlichen Reihenfolge für die Studienteilnahme zugeordnet. Nach erfolgreichem Abschluss der Open-Label Dosis-Optimierungsphase und Bestimmung der Eignung wurde eine vierstellige Zufallszahl vom Interactive Web Response System (IWRS). Sobald eine Zufallszahl zugewiesen wurde, wurde diese Zahl nicht mehr verwendet. Die Zuteilung, welche Informationen über die individuelle Behandlung der Patienten enthielt, wurde mit IWRS vorgenommen und gepflegt.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Patienten/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Patienten/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierungsliste wurde von einem unabhängigen Statistiker erstellt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Patienten / 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?	In der Open-Label-Dosis-Optimierungsphase fand keine Verblindung statt. In der Cross-over Phase fand eine Verblindung statt.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Analyse des primären Endpunkts:** Die primäre Wirksamkeitsanalyse wurde durchgeführt anhand des Durchschnitts aller PERMP Scores über alle AWE Sitzungen nach Dosiserhalt am Ende der beiden Cross-over Behandlungszeiträume für die ITT-Population. Ein lineares ANOVA-Modell mit gemischten Effekten wurde für die primäre Wirksamkeitsanalyse verwendet. Das Modell beinhaltete Behandlung, Dauer und Reihenfolge als feste Effekte und Patient als Zufallseffekt. In diesem Modell werden alle Dosierungen von LDX gemeinsam gegen Placebo verglichen. Der primäre Test des Behandlungseffekts wurde zweiseitig und auf dem Signifikanzniveau von 0,05 durchgeführt. **Analyse des sekundären Hauptendpunkts:**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Kontinuierliche zusammenfassende Statistiken wurden für den PERMP Score zu jedem protokollspezifizierten Zeitpunkt, für jede Behandlungsgruppe und für jede LDX-Dosis, gemeinsam für die Visiten 5 und 6 und über die ITT-Population dargestellt • Zu jedem Zeitpunkt von AWE nach Dosisgabe wurde der PERMP Score über die ITT-Population unter Verwendung des gleichen linearen ANOVA-Modells mit gemischten Effekten, wie für die primäre Analyse verwendet, analysiert **Sekundäre Endpunkte (Dosis-Optimierungsphase)** • Adult ADHD-RS mit Stichworten: Deskriptive Zusammenfassung nach Visite und aktuell erhaltener Dosis, Bericht des Endwertes der Dosis-Optimierung, Paired t-test für Analyse der Änderung von Baseline über die in die Studie eingeschriebene Wirksamkeitspopulation • CGI-S und CGI-I Daten: Deskriptive Beschreibung über die in die Studie eingeschriebene Wirksamkeitspopulation • BADDS: Deskriptive Beschreibung der Gesamt- und Clusterscores zu Baseline und Visite 4a/4b, Paired t-test für Analyse der Änderung von Baseline über die in die Studie eingeschriebene Wirksamkeitspopulation, Zusammenfassung der Änderungen von Baseline zu Visite 4a/4b mittels Shift Table • AIM-A: Global Quality of Life Items 2 und 3: Shift Tables von Baseline zu Visite 4a/4b; Global Quality of Life Items 1 und 2 und Multi-Item Scales: Kontinuierliche zusammenfassende Statistik • MSQ: Deskriptive Zusammenfassung über die in die Studie eingeschriebene Wirksamkeitspopulation **Sekundäre Endpunkte (Doppelblinde Cross-over Phase)** • PERMP: Anzahl der versuchten Aufgaben und Anzahl der gelösten Aufgaben wurden ähnlich zu den zeitabhängigen permanenten Produktscores präsentiert und analysiert • Änderung in PERMP Scores, Anzahl der versuchten Aufgaben und Anzahl der gelösten Aufgaben von vor Dosiserhalt zu jeder AWE Sitzung nach Dosiserhalt werden nach Behandlung dargestellt • ADHD-RS für Erwachsene Subskalen Hyperaktivität / Impulsivität, Unaufmerksamkeit und Gesamtscore werden zusammengefasst, und über die ITT-Population mit demselben ANOVA-Modell mit gemischten Effekten analysiert • CGI-I: Deskriptive Zusammenfassung; Prescott's Test; Koch's Anpassung des Rangsummen-Tests für die ITT-Population **Sicherheitsendpunkte:** • TEAE: Zusammenfassende Statistik wurde für die Dosis-Optimierungsphase für die Safety-Population und für die

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Cross-over Phase für die randomisierte Safety-Population nach Behandlungsarm dargestellt
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Falls möglich, wird deskriptive Statistik nach aktueller Dosis, Dosis zu Beginn eines Ereignisses und Behandlungsgruppe dargestellt. Inferentielle Analysen werden nur für die Behandlungsgruppe, nicht für die Dosis dargestellt. UE Daten werden nach Alterskategorie, Geschlecht und Rasse zusammengefasst. Keine weiteren Subgruppenanalysen waren geplant.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Eine Darstellung des Patientenflusses findet sich in der Abbildung im Anschluss an diese Tabelle.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Anzahl aller randomisierten Patienten n = 127 b) Anzahl der Patienten, die tatsächlich die geplante Behandlung erhalten haben: Dosis-Optimierung: n = 142 Randomisiert: n = 127 Cross-over Phase I: 127 Cross-over Phase II: 105 c) Anzahl der Patienten, die in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden: ITT-Population n = 105
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	• Dosis-Optimierung: 30 mg: n = 5; primäres UE (Adverse Event, n = 2), Lost-to-follow-up (n = 1), andere Gründe (n = 2) 50 mg: n = 8 primäres UE (Adverse Event, n = 2), Verweigerung der weiteren Teilnahme (n = 4), Lost-to-follow-up (n = 1), andere Gründe (n = 1) 70 mg: n = 2 Verweigerung der weiteren Teilnahme (n = 1), andere Gründe (n = 1) • Patienten, die vor der zweiten Dosis in der Randomisierung ausschieden: LDX / Placebo n = 10; Verweigerung der weiteren Teilnahme (n = 2), andere Gründe (n = 8) Placebo / LDX n = 12; Verweigerung der weiteren Teilnahme (n = 1), andere Gründe (n = 9), primäres UE (Adverse Event, n = 2) • Patienten, die während der zweiten Dosis in der Randomisierung ausschieden: LDX / Placebo n = 1; Verweigerung der weiteren Teilnahme Placebo / LDX n = 1; Verweigerung der weiteren Teilnahme

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Patienten / Patienten und der Nachbeobachtung	Studie initiiert: 18. Juli 2008 Studienende: 20 Dezember 2008 Die Studiendauer betrug etwa neun Wochen. Nachbeobachtungsperiode dauerte in etwa sieben (+zwei) Tage nach der letzten Medikamenteneinnahme.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
a: nach CONSORT 2010.		
Abkürzungen: ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen; Adult ADHD-RS mit Prompts: Adult Attention-Deficit Hyperactivity Disorder Rating Scale mit Prompts; AIM-A: Adult ADHD Impact Module; AWE: Arbeitsumfeld (Adult Workplace Environment); BADDS: Brown Attention-Deficit Disorder Scale; BMI: Body-Mass-Index; CGI-I: Clinical Global Impression of Improvement; CGI-S: Clinical Global Impression of Severity; DSM-IV-TR™: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition - Textrevision; EKG: Elektrokardiogramm; HCG: Humanes Choriongonadotropin; ITT: Intention-to-Treat; IWRS: Interactive Web Response System; KBIT: Kaufman Brief Intelligence Test; LDX: Lisdexamfetamin; MSQ: Medication Satisfaction Questionnaire; PERMP: Permanent Product Measure of Performance; SPD489: Studienmedikament; TEAE: Therapiebedingtes unerwünschtes Ereignis (Treatment Emergent Adverse Event); UE: Unerwünschtes Ereignis		

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

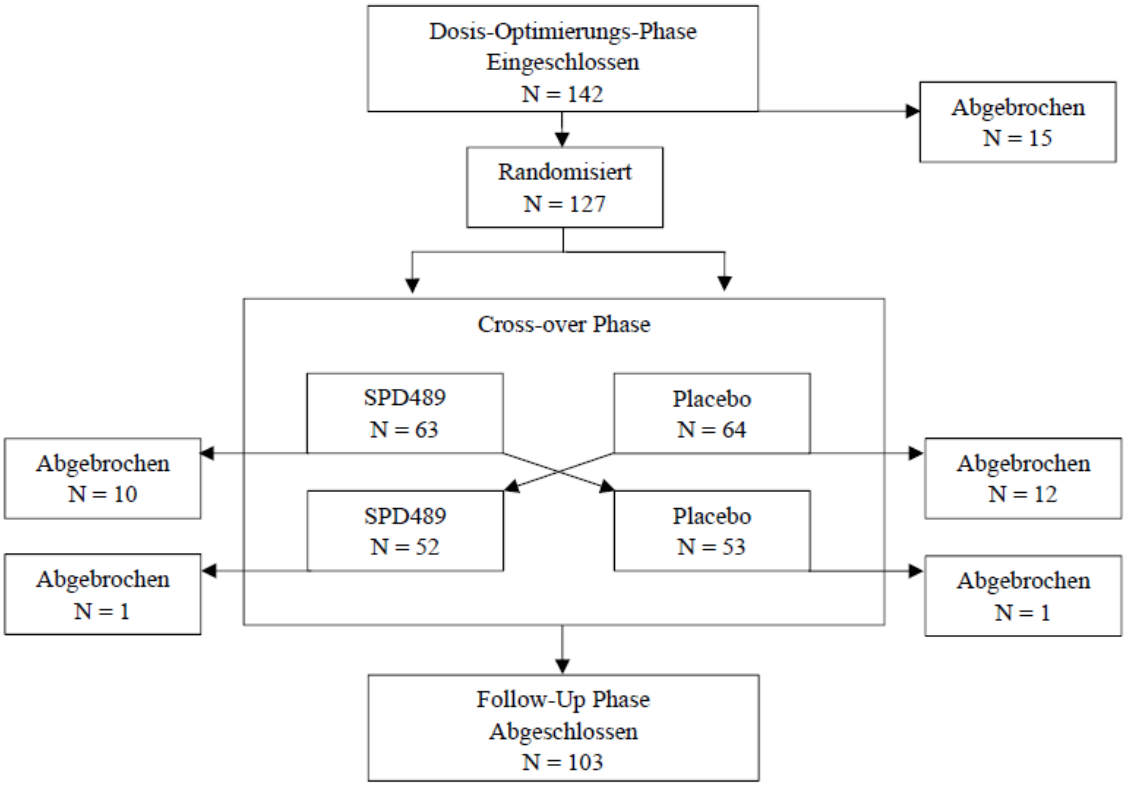


Abbildung 7: Flow Chart Studie SPD489-316

Tabelle 4-171 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SPD489-403

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		

2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Primärziel:**
		Beurteilung der Wirksamkeit von SPD489 im Vergleich zu Placebo bezüglich des Exekutivfunktions (EF)-Verhaltens (Selbstregulation) bei Erwachsenen mit Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störung (ADHS), die eine klinisch signifikante Beeinträchtigung des EF-Verhaltens in der täglichen Lebensweise zeigen, gemessen mittels Patienten-berichtetem Behavior Rating Inventory of Executive Function – Adult Version (BRIEF-A) Global Executive Composite (GEC) T-Score.
		
		Sekundärziele:
		• Beurteilung der Wirksamkeit von SPD489 im Vergleich zu Placebo
		  ○ in Bezug auf Wahrnehmung der Lebensqualitäts-Domänen durch den Patienten, gemessen mittels Adult ADHD Impact Module (AIM-A) Multi-Item Skala Scores
		  ○ in Bezug auf Patienten- und Auskunftsperson-berichtetes EF-Verhalten mittels BRIEF-A Behavioral Regulation (BRI) und Metacognition Index (MI) T-Scores
		  ○ in Bezug auf ADHS-Symptome mittels Prüfarzt-berichteterADHD Rating Scale (ADHD-RS) für Erwachsene
		  ○ in Bezug auf Patienten-berichtete AIM-A Multi-Item Subskalen des Lebens mit ADHS und generelles Wohlbefinden sowie generelle Lebensqualitätsfragen 1 und 4
		  ○ in Bezug auf den Gesamteindruck der Schwere der ADHS Symptome und Verbesserung mittels Clinical Global Impressions of Severity (CGI-S) und Clinical Global Impressions of Improvement (CGI-I) Bewertungsskalen
		  ○ in Bezug auf die Wahrnehmung der ADHS Symptome durch eine Auskunftsperson
		  ○ in Bezug auf Patienten-berichtete Lebensqualitätsdomänen, gemessen mittels Adult Quality of Life (AAQoL)
		• Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von SPD489 basierend auf dem Auftreten von therapiebedingten unerwünschten Ereignissen (TEAE), der spezifischen Bewertung von Blutdruck und Pulsfrequenz, klinische Labortestergebnisse, sowie der körperlichen Untersuchung
		
		<u>Nullhypothese:</u>
		Kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Methoden		

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine multizentrische, Placebo-kontrollierte, randomisierte, doppelblinde, Phase-IV-Studie. Die Patienten wurden in einen von zwei Behandlungsarmen randomisiert.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/ Ausschlusskriterien), mit Begründung	**Änderung 1 (8. Juli 2010)** • Sheehan Disability Scale (SDS) wurde gestrichen und die Erwachsenen ADHS-Lebensqualität (AAQoL) Skala hinzugefügt • Einschlusskriterium 2 geändert, um klarzustellen, dass eine Auskunftsperson weder Studienteilnehmer noch für mehr als einen Patienten die Auskunftsperson sein kann • Studiendesign-Flussdiagramm geändert und Text hinzugefügt, um die Startdosis von 30 mg bei Studienbeginn zu verdeutlichen (Visite -0) • Auskunftspersonen können bis zur Baseline (Visite -0) ihre Einverständniserklärung abgeben • Die Screening-Visite soll nicht länger als eine Woche zurückliegen • Die Washout-Periode kann eine mindestens dreitägige Screeningphase beinhalten • Urin-Schwangerschaftstest sollen bei allen Patientinnen im gebärfähigen Alter durchgeführt werden • Die BRIEF-A-Skala muss vor dem sequentiellen Abschluss der AIM-A, AAQoL- und Ehe- (MIC und MSI-R) und Elternskalen (APQ oder APQ-R) abgeschlossen werden • Die BRIEF-A-Skala wird mit Hilfe der BRIEF-A SP CD-ROM vom Prüfarzt oder Beauftragten beim Screening (Visite -1) und Baseline (Visite 0) bewertet • MIC kann durch einen ADHS diagnostizierten Ehepartner / oder eine andere wichtige Bezugsperson ausgefüllt werden • Bei signifikant abweichenden EKG-Befunden muss der Prüfarzt die medizinische Überwachung des Auftragsforschungsinstituts kontaktieren, um die Eignung des Patienten auf Grundlage der klinischen Relevanz der Ergebnisse nochmals zu bestätigen • Entfernung des Hinweises, dass Patienten, die die Studie vorzeitig beenden oder keine Wirksamkeitsdaten bei der ET-Visite vorlegen, in der primären Wirksamkeitsanalyse als Behandlungsfehler eingestuft werden
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien**: • Alter von 18 bis 55 Jahre (am Tag der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung) • Patienten hatten eine enge Beziehung von mindestens sechs Monaten vor dem Zeitpunkt des Screenings (Visite -1) mit einer Auskunftsperson, welche das Verhalten und die

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Symptome in verschiedenen sozialen Settings des Patienten während der Studie beobachten konnte und bereit war, darüber zu berichten. Eine Auskunftsperson wurde definiert als eine Person, die einen gemeinsamen Wohnsitz mit den Patienten hatte. Falls möglich, war die Auskunftsperson ein Ehepartner / oder eine andere wichtige Bezugsperson. Die Auskunftsperson durfte nicht selbst an der Studie teilnehmen und nur eine Auskunftsperson für einen einzelnen Patienten sein • Patienten hatten einen Lebensstil, der es nach Ansicht des Prüfarztes ermöglichte, alle im Protokoll definierten Untersuchungen und Anforderungen zu absolvieren • Patientinnen im gebärfähigen Alter mussten einen negativen Serum Beta Humanes Choriongonadotropin (hCG) Schwangerschaftstest zum Zeitpunkt des Screenings (Visite -1) sowie einen negativen Urin-Schwangerschaftstest zur Baseline (Visite -0) haben und sich verpflichten, alle anwendbaren Verhütungsvorschriften des Protokolls einzuhalten. Patienten erfüllten die Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition - Text Revision (DSM-IV-TR™) Kriterien für eine Primärdiagnose von ADHS (Diagnosecode 314.00 und 314.01), die durch eine umfassende psychiatrische Beurteilung entsprechend der DSM-IV-TR-Kriterien mit mindestens sechs der neun Subtyp-Kriterien nachgewiesen wurde. Als Diagnosewerkzeug wurde die Adult ADHD Clinical Diagnostic Scale (ACDS v1.2) verwendet • Gesamtscore von ≥ 65 des BRIEF-A GEC T-Scores zum Zeitpunkt der Baseline (Visite -0) • Score von ≥ 28 derADHD-RS für Erwachsene zum Zeitpunkt der Baseline (Visite 0) • Patienten hatten ein Mindestmaß an intellektueller Fähigkeit zum Zeitpunkt des Screenings (Visite -1) • Patienten waren fähig, Kapseln zu schlucken • Patienten waren gewillt und in der Lage, alle in diesem Protokoll definierten Untersuchungen und Anforderungen zu erfüllen • Patienten und Auskunftspersonen waren in der Lage, eine schriftliche, persönliche und detaillierte Einwilligungserklärung in Übereinstimmung der internationalen Harmonisierungskonferenz (ICH) Good Clinical Practice (GCP) Guideline E6 (1996) und den geltenden Vorschriften vor Durchführung studienspezifischer Prozeduren zu erteilen **Ausschlusskriterien**: • Patienten mit einer komorbiden psychiatrischen Erkrankung, die entweder mit in dieser Studie unerlaubten Medikamenten kontrolliert, oder unkontrolliert und mit signifikanten Symptomen verbunden war. Zu den unzulässigen Erkrankungen gehörten auch solche, die mit Diagnosen verbunden sind, einschließlich aber nicht beschränkt auf eine schwere komorbide Axis-II-Störung oder eine schwere Axis-

		I-Störung (z. B. posttraumatische Belastungsstörung, Psychose, bipolare Erkrankung, tiefgreifende Entwicklungsstörung, schwere Zwangsstörung, schwere depressive oder schwere Angststörung). Andere symptomatische Manifestationen (z.B. Unruhezustände), die eine kontraindizierte Behandlung mit SPD489 oder verzerrte Wirksamkeits- oder Sicherheitsbewertungen nach Ansicht des untersuchenden Arztes hatten, waren ebenfalls verboten. Komorbide psychiatrische Diagnosen wurden durch die psychiatrische Beurteilung erstellt, die das Structured Clinical Interview für DSM-IV-TR Erkrankungen (SCID-I) umfasste • Bestehendes Selbstmordrisiko sowie Patienten, die zuvor einen Selbstmordversuch unternommen hatten, oder die derzeit aktive Selbstmordgedanken zeigten • BMI von < 18,5 oder ≥ 40 • Patienten mit einer gleichzeitigen chronischen oder akuten Erkrankung (z.B. schwere allergische Rhinitis oder ein infektiöser Prozess, bei dem Antibiotika erforderlich ist), einer Behinderung oder einer anderen Erkrankung, die die Ergebnisse der Sicherheitsanalyse verzerren oder das Risiko für den Patienten erhöhen würde. Ebenso sollten Patienten ausgeschlossen werden, wenn zusätzliche Erkrankungen vorlagen, die nach Ansicht des Prüfarztes einen Ausschluss erfordert oder es nicht im besten Interesse des Patienten lag. Dazu gehörten alle wesentlichen Erkrankungen oder instabile medizinische Zustände, die zu Schwierigkeiten bei der Einhaltung des Protokolls hätten führen können. Mildes, stabiles Asthma führt nicht zum Ausschluss • Medizinische Vorgeschichte von Anfällen (ausgenommen infantile fieberhaften Anfälle), Tic-Störung, aktuelle Diagnose und / oder eine bekannte Familiengeschichte von Tourette Erkrankungen • Bekannte medizinische Vorgeschichte von symptomatischen Herz-Kreislauf-Erkrankungen, fortgeschrittener Arteriosklerose, struktureller Herzanomalie, Kardiomyopathie, schweren Herzrhythmusstörungen, koronarer Herzkrankheit, vorübergehende ischämische Attacke oder Schlaganfall oder anderen schwerwiegenden Herzproblemen, die durch die sympathomimetische Wirkung eines Stimulans verschlimmert werden könnten • Bekannte Familiengeschichte von plötzlichem Herztod oder ventrikulärer Arrhythmie • Klinisch auffälliges Elektrokardiogramm (EKG) oder klinisch signifikante anormale Laborwerte zum Zeitpunkt des Screenings • Eine anormale Schilddrüsefunktion, definiert als anormale Werte des thyreoidea-stimulierenden Hormons (TSH) und Thyroxin. Die Behandlung mit einer stabilen Dosis von Schilddrüsenmedikamenten für mindestens drei Monate war erlaubt • Medizinische Vorgeschichte einer mittleren bis schweren Hypertonie oder einen ruhenden systolischen Blutdruck > 139 mmHg oder diastolischen Blutdruck > 89 mmHg. Gut kontrollierte, leichte oder mäßige Hypertonie mit Einnahme eines einzigen Antihypertensivums waren erlaubt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Kombinierte blutdrucksenkende Medikamente waren nicht erlaubt • Einnahme von Medikamenten, die ausgeschlossen waren • Dokumentierte Allergie, Überempfindlichkeit oder Unverträglichkeit gegenüber Amfetaminen • Dokumentierte Allergie, Überempfindlichkeit oder Intoleranz gegenüber Hilfsstoffen des Prüfpräparats • Kein Ansprechen auf eine oder mehrere geeignete Therapien (Dosis und Dauer) der Amfetamintherapie • Verdacht des Drogenmissbrauchs oder einer Abhängigkeitsstörung (ohne Nikotin) in den letzten sechs Monaten gemäß der DSM-IV-TR-Kriterien • Positives Urin-Drogen-Ergebnis zum Zeitpunkt des Screenings (Visite -1) (mit Ausnahme der aktuellen Stimulanzientherapie, falls zutreffend) • Behandlung innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening (Visite -1) mit einem anderen Prüfpräparat oder Teilnahme an einer klinischen Studie, einschließlich der SPD489-Studie • Diagnose eines Glaukoms • Andere Medikationen, die Effekte auf das zentrale Nervensystem haben oder die Leistung beeinflussen, wie sedierende Antihistaminika und abschwellende Sympathomimetika (innerhalb von sieben Tage der Verabreichung der Prüfmedikation) oder Monoaminooxidase-Hemmer (innerhalb von 30 Tage des Screenings (Visite -1). Stabiler Gebrauch von Bronchodilatatorinhalatoren war nicht ausgeschlossen • Schwangere oder stillende Frauen • Bereits randomisierte Patienten, die ausgeschlossen wurden. • Gut eingestellte ADHS-Medikation mit akzeptabler Verträglichkeit
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Sponsoren der Studie waren Shire Pharmaceuticals, Inc., USA. Die Studie wurde an 33 Zentren in den USA durchgeführt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Bei eingeschlossenen Patienten erfolgte eine vierwöchige, doppelblinde, stufenweise Dosis-Optimierungsphase. Patienten wurden zu einer täglichen morgendlichen Dosierung von SPD489 (beginnend mit 30 mg) oder entsprechend dazu zu Placebo in einem 1:1 Verhältnis randomisiert. Das Ziel der Dosis-Optimierungsphase war es sicherzustellen, dass die Patienten schrittweise auf eine optimale Dosis des Prüfpräparates titriert wurden, basierend auf Prüfarzt-berichteter ADHD-RS für Erwachsene, dem klinischen Gesamteindruck – globale Verbesserung (CGI-I), den unerwünschten Ereignissen (UE) und der klinischen Bewertung. Wenn nötig, konnten Patienten zurück auf die vorherige Dosis titriert werden, um die Verträglichkeit und Wirksamkeit zu optimieren. Das Ansprechen wurde durch den Prüfarzt folgendermaßen kategorisiert: Die Dosis-Optimierung sollte in den ersten vier Wochen fortgesetzt werden, bis eine "akzeptable Reaktion" erreicht wurde:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		1) Nicht-tolerierbares Ansprechen: Diese Reaktion rechtfertigte eine geringere Dosis des Prüfpräparats (falls vorhanden). Wenn die niedrigere Dosis aber auch eine nicht-tolerierbare Wirkung zeigte, sollte der Patient aus der Studie ausgeschlossen werden 2) Ineffektives Ansprechen: Diese Reaktion rechtfertigte die Titration auf die nächste verfügbare Dosisstärke (falls vorhanden), sofern die Verträglichkeit akzeptabel war 3) Akzeptables Ansprechen: Diese Reaktion rechtfertigte, dass eine optimale Dosis erreicht worden war und der Patient für den Rest der Studie auf dieser Dosis gehalten wurde Wenn die "akzeptable" Dosis gut vertragen wurde und die Symptome nach Ansicht des Arztes möglicherweise weiter reduziert werden könnten, konnte die Dosis auf die nächste Dosisstärke erhöht werden (falls vorhanden). Nur eine Dosisreduktion war während der Dosis-Optimierungsphase erlaubt. Sobald eine Dosisreduktion eingetreten war, konnte die Dosis des Probanden für die Dauer der Studie nicht mehr erhöht werden. Visite -3 war der letzte Besuch, bei dem eine Dosisanpassung erfolgen konnte. Nach Abschluss der 4-wöchigen Dosis-Optimierungsphase begannen die Patienten eine sechswöchige doppelblinde Dosis-Aufrechterhaltungsphase. Dabei wurde die Dosis aus Visite -3 während der gesamten Dosis-Aufrechterhaltungsphase konstant gehalten. Eine Dosisreduktion war in dieser Phase nicht erlaubt.
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	**Primärer Wirksamkeitsendpunkt**
		Änderung von Baseline (Visite 0) zu Woche 10/Studienende für den patientenberichteten BRIEF-A GEC T-Score.
		
		Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte
		• Änderung von Baseline (Visite 0) zu Woche 10/Studienende für jede der folgenden Multi-Item Skalen des Patienten-berichteten AIM-A: Leistungsfähigkeit und Funktionsfähigkeit im Alltag
		  ○ Beziehungen / Kommunikation
		  ○ Auswirkungen der Symptome: Tägliche Beeinträchtigung
		  ○ Auswirkungen der Symptome: Ärger / Sorge
		• Änderung von Baseline (Visite 0) zu Woche 10/Studienende für den Patienten-berichteten und Auskunftsperson-berichteten BRIEF-A T-Scores für Verhaltensregulation und Metakognitionsindex Scores, BRIEF-A klinische Subskalen inklusive Hemmung, Veränderung, emotionale Kontrolle, Selbstkontrolle, Initialisierung, Arbeitsgedächtnis, Planen / Organisieren, Aufgabensteuerung, Organisation von Materialien und Auskunftsperson-berichtete BRIEF-A GEC T-Scores
		• Änderung von Baseline (Visite 0) zu Woche 10/Studienende für den Prüfarzt-berichteten Erwachsenen ADHD-RS mit

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Stichworten Gesamtscores und Scores für die Subskalen Hyperaktivität / Impulsivität und Unaufmerksamkeit • Änderung von Baseline (Visite 0) zu Woche 10/Studienende für die Patienten-berichteten AIM-A Multi-Item-Subskalen Leben mit ADHS und Allgemeines Wohlbefinden sowie die Fragen 1 und 4 zur allgemeinen Lebensqualität • Änderung von Baseline (Visite 0) zu Woche 10/Studienende für die Auskunftsperson-berichteten CAARS-O:S Subskalen T-Scores für Unaufmerksamkeit / Erinnerungsvermögen, Hyperaktivität / Unruhe, Impulsivität / emotionale Labilität, Probleme mit dem Selbstverständnis und ADHD Index • Änderung von Baseline (Visite 0) zu Woche 10/Studienende für den Patienten-berichteten AAQoL Gesamtscore und die Subskalenscores für Lebensproduktivität, psychologische Gesundheit, Lebensaussichten und Beziehungen • Prüfarzt-berichteter CGI-I Score zu Woche 10/Studienende und CGI-S Score zu Woche 10/Studienende **Sicherheitsendpunkte** • Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit anhand des Auftretens von TEAE und der spezifischen Bewertung des Blutdrucks und der Pulsfrequenz, Ergebnisse der klinischen Labortests und der Ergebnisse körperlicher Untersuchungen, Überwachung der Sicherheit der Patienten auf der Grundlage der Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Änderung I (8. Juli 2010) Sheehan Disability Scale (SDS) wurde gestrichen und die Erwachsenen ADHS-Lebensqualität (AAQoL) Skala hinzugefügt.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Insgesamt werden 160 Patienten im Verhältnis 1:1 zu den SPD489- und Placebo-Behandlungsarmen randomisiert. Unter der Annahme einer Behandlungs-Effektgröße von 0,56 für den Vergleich zwischen dem SPD489- und Placebo-Behandlungsarm, benötigt ein zweiseitiger und zweifacher t_Test bei einem Signifikanzniveau von 0,05 pro Behandlungsarm 52 Patienten um eine Power von 80 % sicherzustellen. Die Stichprobengröße wird auf bis zu 80 Patienten pro Behandlungsarm bzw. insgesamt 160 Patienten angepasst, um die wichtigsten sekundären Endpunkte und die Abschwächung der Behandlungseffekte aufgrund der zu erwarteten vorzeitigen Studienabbrüche zu berücksichtigen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für diese Studie war keine Zwischenanalyse geplant.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Durch eine Randomisierungsliste wurden die Patienten bei Visite -0 in einem Verhältnis von 1:1 in einen der beiden Behandlungsarme (SPD489 oder Placebo) randomisiert. Die Randomisierung wurde auf Basis von Ehe- / Lebensgemeinschaft stratifiziert, um die Balance in der Behandlungszuteilung innerhalb des Stratums Ehe- / Lebensgemeinschaft und des Stratums Ledig / Lebensgemeinschaft zu verstärken. Die Studie ist nicht für Hypothesentests innerhalb der Strata gepowert. Die zugehörigen Behandlungszuordnungen mit Angaben zur individuellen Behandlung wurden automatisch durch das Interactive Voice / Web Response System (IVRS / IWRS) definiert. Eine vierstellige Randomisierungsnummer wurde für jeden Patienten durch das IVRS / IWRS bei Visite -0 erstellt, sobald die Teilnahmeberechtigung anhand der Randomisierungskriterien bestätigt wurde. Nach Vergabe einer Randomisierungsnummer darf diese nicht mehr verwendet werden, auch wenn z. B. ein Patienten aus der Studie ausscheidet.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte in einem Verhältnis von 1:1 mit einer Stratifizierung auf Basis von Ehe- / Lebensgemeinschaft.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Ein IVRS / IWRS, welches über Telefon und Internet zugänglich ist, wird in dieser Studie eingesetzt, um Patienten einzuschreiben, Patienten zu randomisieren, Prüfpräparate zu verteilen sowie zu verwalten und bei Bedarf einen Kontrollmechanismus für die Entblindung von Patienten bereitzustellen.
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?	Eine Randomisierungsliste wurde mittels IVRS / IWRS erstellt.
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	Die doppelblinde Behandlungsphase (während der Visiten 0 - 9) sollte während der Studie nicht unterbrochen werden, außer in Notfallsituationen, in denen die Identifizierung des Prüfpräparats für die weitere Behandlung des Patienten erforderlich war. Solche Notfälle traten während dieser Studie nicht auf.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Placebo-Kapseln sind in Größe, Gewicht, Form und Farbe mit SPD489-Kapseln identisch.
12	Statistische Methoden	

12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Alle Wirksamkeitsanalysen werden für das Full Analysis Set (FAS) gezeigt, sofern nicht anders angegeben.
		Analyse des primären Endpunkts:
		• Der Vergleich der beiden Behandlungsgruppen (SPD489 und Placebo) erfolgte anhand eines ANCOVA-Modells von Baseline bis zum Studienendpunkt für den Patienten-berichteten BRIEF-A GEC T-Score. Das Modell enthält die Behandlungsgruppe als Faktor und den Baselinewert des T-Scores als Kovariable.
		
		Analyse der sekundären Endpunkte:
		• AIM-A, BRIEF-A T-Scores, Erwachsenen ADHD-RS mit Stichworten, CAARS-O:S, AAQoL: Der Vergleich der beiden Behandlungsgruppen (SPD489 und Placebo) erfolgte jeweils anhand eines ANCOVA-Modells von Baseline bis zum Studienendpunkt. Das Modell enthält die Behandlungsgruppe als Faktor und den Baselinewert der Skala als Kovariable
		• CGI-I Scores wurden in zwei Kategorien dichotomisiert:
		  ○ Verbesserung (Scores 1, 2)
		  ○ Keine Verbesserung (Scores 3, 4, 5, 6, 7)
		  ○ Anzahl und Anteil der Patienten mit dichotomisierten CGI-I Scores wurde nach Behandlungsarm und Visite zusammengefasst, Analyse zu jeder Visite mittels Chi-Square Test
		  ○ Anzahl und Anteil der Patienten in jeder CGI-S Kategorie wurde nach Behandlungsarm und Visite zusammengefasst. Es wurde kein ANCOVA Modell oder Testen von Hypothesen durchgeführt
		Analyse der Sicherheitsendpunkte:
		• Alle Sicherheitsdaten, die vor dem Protokoll-Amendement vom 8. Juli 2010 gesammelt wurden, wurden pro Patient gelistet

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für den primären Wirksamkeitsendpunkt wurde eine Sensitivitätsanalyse anhand eines linearen Mixed-Modells für eine wiederholte Messung (MMRM) der Veränderungen vom Baselinewert des selbstberichteten BRIEF-A GEC T-Scores gegenüber allen post-Baseline-Visiten durchgeführt. Diese Analyse basiert auf dem FAS und den beobachteten Daten. Behandlungsgruppe und Visiten waren feste Faktoren in dem Modell, der Baselinewert des Patienten-berichteten BRIEF-A GEC T-Scores waren die Kovariable. Das Modell enthält auch Behandlungsgruppe-Visite und Baseline-Visite Interaktionen. Subgruppenanalysen sind für diese Studie nicht geplant.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Eine Darstellung des Patientenflusses findet sich in Abbildung 8 im Anschluss an diese Tabelle.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Anzahl aller randomisierten Patienten: n = 161 • SPD489: n = 80 • Placebo: n = 81 b) Anzahl der Patienten, die tatsächlich die geplante Behandlung erhalten haben: n = 159 • SPD489: n = 79 • Placebo: n = 80 c) Anzahl der Patienten, die in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden: n = 154 • SPD489: n = 75 • Placebo: n = 79
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Insgesamt haben 44 (27,7 %) Patienten, die Studie vorzeitig beendet. • Placebo: n = 27 ○ UE: n = 2 ○ Protokollverletzung: n = 3 ○ Zustimmung durch Patienten zurückgezogen: n = 8 ○ Mangelnde Wirksamkeit: n = 7 ○ Lost-to-follow-up: n = 4 ○ Andere: n = 3 • SPD489: n = 17 ○ UE: n = 6 ○ Protokollverletzung: n = 4 ○ Zustimmung durch Patienten zurückgezogen: n = 3 ○ Mangelnde Wirksamkeit: n = 0 ○ Lost-to-follow-up: n = 1 ○ Andere: n = 3
14	Aufnahme / Rekrutierung	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: 19.05.2010 Studienende: 29.11.2010 Die gesamte Studiendauer, vom ersten eingeschriebenen Patienten bis zum letzten Follow-up Gespräch, betrug etwa 8 Monate.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
a: nach CONSORT 2010.		
Abkürzungen: ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen; EF: Exekutivfunktion; AAQoL: Erwachsene ADHS-Lebensqualität (Adult ADHD Quality of Life); ACDS: Erwachsene ADHD klinische Diagnoseskala Version 1.2 (Adult ADHD Clinical Diagnostic Scale Version 1.2); RS: Rating Scale; AIM-A: Adult ADHD Impact Module; ANCOVA: Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance); APQ: Alabama Parenting Questionnaire; APQ-R: Alabama Parenting Questionnaire Preschool Revision; BMI: Body-Mass-Index; BRI: Verhaltensregulierungsindex (Behavioral Regulation Index); BRIEF-A: Behavior Rating Inventory of Executive Function – Adult Version; CAARS-O:S: Conners' Adult ADHD Rating Scale – Observer: short version; CGI-I: Clinical Global Impression of Improvement; CGI-S: Clinical Global Impression of Severity; C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale; DSM-IV-TR: Diagnostisches und statistisches Handbuch für psychische Störungen (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition – Text Revision); EKG: Elektrokardiogramm; FAS: Full Analysis Set; GCP: Global Executive Composite; hCG: Humane Choriongonadotropin; ICE: Internationalen Harmonisierungskonferenz; IVRS / IWRS: Interactive Voice / Web Response System; mg: Milligramm; MI: Metakognitionsindex (Metacognition Index); MIC: Checkliste der ehelichen Auswirkungen (Marital Impact Checklist); mmHg: Millimeter Quecksilbersäule; MMRM: Mixed-Modells für eine wiederholte Messung (Model for Repeated Measures); MSI-R: Marital Satisfaction Inventory – Revised; SCID-I: Strukturiertes klinisches Interview für DSM-IV-TR Erkrankungen (Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR™ Disorders); SDS: Sheehan Disability Scale; TEAEs: Therapiebedingtes unerwünschtes Ereignis; TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon; UE: Unerwünschtes Ereignis.		

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

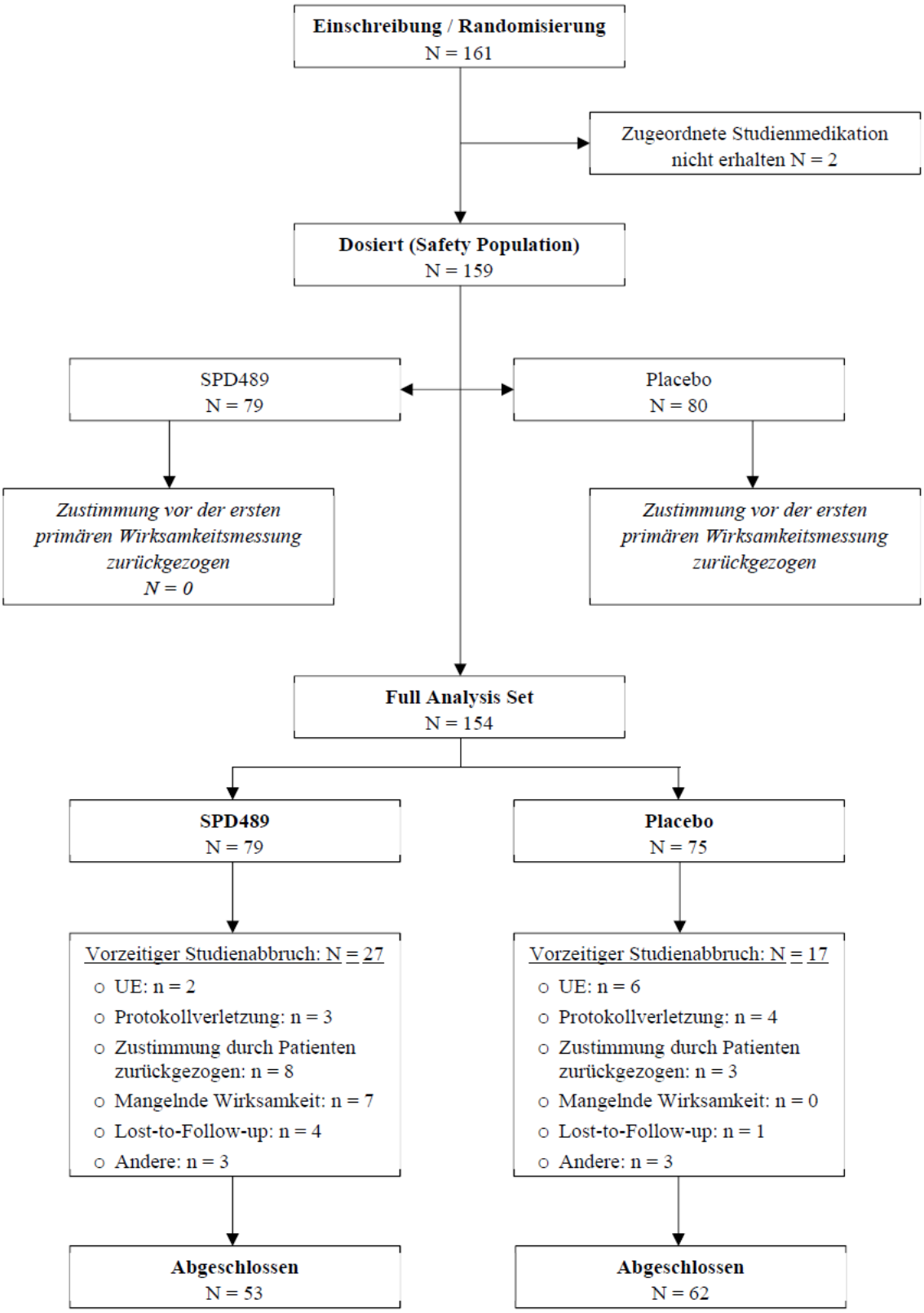


Abbildung 8: Flow Chart Studie SPD489-403

Tabelle 4-172 (Anhang): Studiendesign und –methodik für Studie NRP104.304

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
1	Titel und Zusammenfassung	A Long-Term, Open-Label, and Single-Arm Study of NRP104 30mg, 50mg, or 70mg Per Day in Adults with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). Studie 304 ist eine einarmige Langzeit- und Open-Label-Studie zur Bewertung der Sicherheit von drei NRP104 (LDX) Dosen (30, 50 oder 70 mg pro Tag) über bis zu einem Jahr in Erwachsenen mit Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS).
2	Einleitung Hintergrund	ADHS ist eine psychiatrische Erkrankung und charakterisiert durch einen nicht zum Entwicklungsstand passenden Grad der Unaufmerksamkeit, Impulsivität und Hyperaktivität. Die Erkrankung gehört zu den häufigsten chronischen Erkrankungen bei Kindern im Schulalter mit einer geschätzten Prävalenz von 1,7 % bis 17,8 %. Obwohl ADHS zunächst primär als Kinderkrankheit klassifiziert wurde, wurde das Fortdauern der Erkrankung in die Adoleszenz bei bis zu 70 % der Erkrankungsfälle im Kindsalter und ins Erwachsenenalter bei bis zu 66 % der Erkrankungsfälle im Kindsalter durch die Definition von allgemeingültigen diagnostischen Kriterien für ADHS und vermehrte prospektive Forschung dokumentiert. Aktuelle Schätzungen der Prävalenz von ADHS im Erwachsenenalter gehen von 2 % bis 6 % der erwachsenen Bevölkerung aus. In den Vereinigten Staaten wurde diese Zahl aktuell auf 4,4 % geschätzt. Die Intensität der Symptome, insbesondere der Hyperaktivität, kann sich mit dem Alter verbessern. Allerdings können die funktionalen Konsequenzen von ADHS im Erwachsenenalter zu grundlegenden Beeinträchtigungen in verschiedenen Domänen führen, wie z. B. Bildungsniveau, Karriereentwicklung, Fähigkeit zum Autofahren und zwischenmenschliche Schwierigkeiten. Die steigende Anerkennung von ADHS im Erwachsenenalter resultierte in vermehrten Behandlungsmöglichkeiten für diese Patienten. Verschiedene pharmakologische Agenzien, die in der Behandlung von Kindern mit ADHS zum Einsatz kommen, haben sich auch bei Erwachsenen als wirksam erwiesen. Zusätzlich können auch nicht-pharmakologische Maßnahmen (psychologische, erzieherische und soziale) hilfreich sein. Komorbide psychiatrische Erkrankungen und Lernschwierigkeiten treten häufig bei Erwachsenen mit ADHS auf und eine geeignete Beurteilung, Diagnose und Behandlung dieser wird empfohlen. Die genaue Pathophysiologie von ADHS ist unbekannt. Allerdings wird allgemein angenommen, dass Ungleichgewichte in dopaminergen und anderen Neurotransmitter-Systemen im Gehirn zu den Verhaltensschäden, die diese Krankheit charakterisieren, beitragen. Diese Hypothese basiert primär auf dem Wissen über die Wirkmechanismen von Medikamenten, die sich in der Behandlung von ADHS als effektiv erwiesen haben, und wird durch Studien der molekularen Genetik und des Neuro-Imagings unterstützt. Umfassende Reviews von klinischen Studien, die die Pharmakotherapie von ADHS untersuchen, zeigen deutlich, dass Stimulanzien (Methylphenidat und Amfetamine) im Vergleich zu Nicht-Stimulanzien über alle Altersgruppen die robustesten Verbesserungen der Symptome zeigen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Außerdem setzt die Wirkung von Stimulanzien früh ein (innerhalb von ein bis zwei Stunden nach Einnahme), während bei Nicht-Stimulanzien Therapien für ADHS (z. B. Atomoxetin) eine Einnahme von vier bis sechs Wochen nötig sein kann, um einen maximalen therapeutischen Nutzen zu erreichen.
	Methoden	
3	Teilnehmer (z.B. Einschlusskriterien, Sampling Methode, Rekrutierungsaufbau)	**Einschlusskriterien:** • Alter von 18 bis 55 Jahre (am Tag der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung für Studie NRP104.303) • Randomisierung in Studie NRP104.303 und Erfüllung aller Ein- und Ausschlusskriterien der Studie NRP104.303 • Männer und nicht-schwangere Frauen. Patientinnen im gebärfähigen Alter mussten sich verpflichten, alle anwendbaren Empfängnisverhütungsvorschriften des Protokolls einzuhalten • Zufriedenstellende medizinische Untersuchung mit keinen klinisch signifikanten oder relevanten Anomalitäten, bestimmt durch die medizinische Vorgeschichte, körperliche Untersuchung, klinische und Laborauswertungen • Patienten waren nach Einschätzung des Prüfarztes gewillt und in der Lage, alle in diesem Protokoll definierten Untersuchungen und Anforderungen zu erfüllen • Schriftliche, persönliche und detaillierte Einwilligungserklärung in Übereinstimmung der internationalen Harmonisierungskonferenz (ICH) Good Clinical Practice (GCP) Guideline E6 (1996) und den geltenden Vorschriften vor Durchführung studienspezifischer Prozeduren • Kein Auftreten von unerwünschten Ereignissen (UE) in der vorausgehenden Studie zu LDX (NRP104.303) oder anderswo, die eine weitere Einnahme von LDX verhindern würden **Ausschlusskriterien:** • Jegliche gleichzeitige chronische oder akute Erkrankung oder instabiler Gesundheitszustand, der die Ergebnisse der Sicherheitsbeurteilung verfälschen, das Risiko für den Patienten erhöhen, oder zu Problemen mit der Protokolleinhaltung führen könnten. Patienten mit einer Vorgeschichte von geistiger Retardierung oder schwerer Lernbehinderung waren ausgeschlossen • Bekannte strukturelle Herzanomalie oder jegliche andere Erkrankung, die die kardiale Leistungsfähigkeit beeinflussen könnte • Jegliche klinisch signifikante EKG oder anormale Laborwerte zur Screening- oder Baseline-Visite • Ruhender-sitzender systolischer oder diastolischer Blutdruck, der vom Prüfarzt als klinisch signifikant eingeschätzt wird • Einnahme jeglicher verbotener verschreibungspflichtiger Arzneimittel mit Ausnahme von Arzneimitteln zur Behandlung von ADHS bis zu 30 Tage vor der Screening-Visite. Hormonelle Kontrazeptiva waren erlaubt

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Behandlung innerhalb von 30 Tagen vor der Screening-Visite mit einem anderen Prüfpräparat oder Teilnahme an einer klinischen Studie (außer Teilnahme an LDX Studie) • Schwangere oder stillende Frauen **Rekrutierungsaufbau:** Alle Patienten, die mindestens für zwei Wochen an der Studie NRP104.303 teilnahmen, ordnungsgemäß einwilligten, alle Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten und sich allen Screening Prozeduren unterzogen, konnten an dieser Studie teilnehmen.
4	Intervention	Um die Verblindung aus Studie NRP104.303 zu wahren, begannen alle Teilnehmer der Studie die Behandlung mit LDX 30 mg pro Tag für die erste Woche. Zu den darauffolgenden vier Visiten (Visiten 2, 3, 4, 5) konnte die patientenindividuelle Dosis von LDX wöchentlich um 20 mg erhöht oder gesenkt werden, um eine optimale Wirksamkeit und Verträglichkeit zu erreichen. Die tägliche Maximaldosis von LDX lag bei 70 mg und die Minimaldosis bei 30 mg.
5	Ziele	**Primärziel:** Beurteilung der Langzeit-Sicherheit und Verträglichkeit von drei NRP104 Dosierungen (30, 50, 70 mg), die täglich zur gleichen Zeit gegeben wurden, bei Erwachsenen mit ADHS. **Sekundärziele:** • Beurteilung der Langzeit-Wirksamkeit von NRP104 bezüglich der Symptome von ADHS mittels Vergleich der Änderung des Attention Deficit Hyperactivity Disorder Rating Scale, fourth edition (ADHD-RS) Scores (Erwachsenen ADHD-RS mit Stichworten) von Baseline über den Behandlungsverlauf • Beurteilung der Langzeit-Verbesserung durch die Behandlung mit NRP104 über die Beurteilung des Gesamteindruck der ADHS Schwere und Verbesserung durch den Prüfarzt mittels Clinical Global Impression Scale for Improvement (CGI-I) • Beurteilung des Einflusses von NRP104 auf Parameter des Schlafes mittels Patienten-berichtetem Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)
6	Zielkriterien	**Primärziel:** Unerwünschte Ereignisse werden bei jeder Visite dokumentiert, Vitalzeichen (Blutdruck, Pulsfrequenz, Temperatur) werden zu jeder Visite gemessen. **Sekundärziele:** • Beurteilung der Langzeit-Wirksamkeit von NRP104 bezüglich der Symptome von ADHS mittels Vergleich der Änderung des Attention Deficit Hyperactivity Disorder Rating Scale, fourth edition (ADHD-RS) Scores von Baseline über den Behandlungsverlauf • Beurteilung der Langzeit-Verbesserung durch die Behandlung mit NRP104 über die Beurteilung des Gesamteindruck der ADHS Schwere und Verbesserung durch den Prüfarzt mittels Clinical Global Impression Scale for Improvement (CGI-I)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Beurteilung des Einflusses von NRP104 auf Parameter des Schlafes mittels Patienten-berichtetem Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)
7	Fallzahlbestimmung (z. B. Ein-/ Ausschlusskriterien)	Da das Primärziel der Studie die Beurteilung der Langzeit-Sicherheit von NRP104 ist, basiert die Fallzahl-Schätzung nicht auf einer Power-Analyse, sondern auf der Annahme, dass vor Zulassung ungefähr 100 Patienten mit mindestens 12-monatiger Arzneimittel-Einnahme nötig sind.
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Ansatz zur potentiellen Bias-Reduktion)	In dieser Studie wurden die Patienten in zwei Gruppen kategorisiert, basierend auf der vorausgegangenen Behandlung, die sie in der vorherigen Studie erhielten. 1. „AKTIVE Behandlung“: Patienten, die NRP104 in der vorherigen Studie erhielten 2. „KEINE Behandlung“ Patienten, die Placebo in der vorherigen Studie erhielten
9	Verblindung	Aufgrund des Studiendesigns einer nicht randomisierten, offenen Studie fand keine Verblindung statt.
10	Analyseeinheit (z. B. Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Die kleinste Analyseeinheit war der Patient. Jeder Patient wurde einzeln untersucht und bewertet.
11	Statistische Methoden	**Statistische Methoden** • Kategoriale Variablen wurden mittels Häufigkeiten und Anteilen zusammengefasst, kontinuierliche Variablen wurden mittels deskriptiver Statistik (Anzahl Beobachtungen (n), Mittelwert, Standardabweichung (SD), Minimum (min), Median und Maximum (max)) zusammengefasst • Hypothesentest, wurde, sofern nicht anders angegeben, zu einem Signifikanzniveau von 5 % durchgeführt • Alle Gruppenvergleiche nach Analysis of Variance (ANOVA) und / oder Analysis of Covariance (ANCOVA) Modellen basierten auf Typ-III Quadratsummen. Alle Konfidenzintervalle waren zweiseitig mit 95 % Abdeckung • Zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit, wurde der Endpunkt für den jeweiligen Parameter als die letzte nicht-fehlende post-Baseline Beobachtung des Parameters definiert. Somit ist die Analyse des Endpunkts numerisch äquivalent zur Analyse der Last Observation Carried Forward (LOCF) zur letzten Visite **Primäre Wirksamkeitsanalyse** • Die primäre Wirksamkeitsanalyse wird anhand der Änderung des ADHD-RS Scores von Baseline mittels Paired T-Test für die ITT-Population zu Studienende durchgeführt. Die ITT-Population enthält alle behandelten Patienten, die einen Baseline ADHD-RS Score und mindestens eine post-Baseline primäre Wirksamkeits-beurteilung. Die ITT-Population wird auch in zwei Gruppen nach vorausgegangener Behandlung der Patienten gruppiert

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation

		• Um die Änderung des ADHD-RS Scores von Baseline über den Verlauf der Behandlung zu analysieren, wurde der Paired T-Test für jede Studienvisite nach Baseline und zum Studienende sowohl für die ITT als auch die PP Population durchgeführt
		• Die Nullhypothese besagt, dass es keine Änderungen des ADHD-RS Scores von Baseline geben wird, mit der Alternative der Nicht-Null Score Änderungen zu Studienende. Für den Paired T-Test wird der Typ-I Fehler zur Verwerfung der Nullhypothese auf ein Alphalevel von 0,05 gesetzt
		• Zusammenfassende deskriptive Statistik wurde für Behandlungs-visiten und Studienende durchgeführt
		
		Sekundäre Wirksamkeitsanalyse
		• Der sekundäre Wirksamkeitsparameter ist CGI-I. Das Ende der sekundären Wirksamkeitsmessung ist definiert als die letzte post-Baseline Behandlungs-Visite, für die ein gültiger Wert erhalten wurde
		• Zusätzlich wurden die Anteile der Behandlungs-Responder zum Studienende und zu jeder Behandlungsvisite für CGI-I berichtet. Vor der Analyse wurden die Variablen zu zwei Kategorien dichotomisiert. Eine Kategorie bildeten die Level „sehr starke Verbesserung“ und „starke Verbesserung“ und alle anderen Level bildeten die zweite Kategorie
		• Als sekundäres Wirksamkeitsergebnis kann der primäre Wirksamkeitsendpunkt mittels Paired T-Test für folgende Subgruppen der ITT-Population analysiert werden: Männlich vs. Weiblich, Kaukasisch vs. Nicht-Kaukasisch, Altersgruppen (18 - 39 vs. 40+)
		• Zusammenfassende deskriptive Statistik wurde für Behandlungsvisiten und das Studienende durchgeführt
		
		Sicherheitsendpunkte
		• Arzneimitteleinnahme
		  ○ Länge der Arzneimittteleinnahme wurde auf Basis der Daten der ersten Abgabe und letzten Dosis der Studienmedikation berechnet. Die Länge der Arzneimitteleinnahme wurde folgendermaßen kategorisiert: 1 - 4 Wochen, 5 - 8 Wochen, 9 - 12 Wochen, 13 - 16 Wochen, 17 - 20 Wochen, 21 - 24 Wochen, 25 - 48 Wochen und 49 Wochen oder länger. Länge der Arzneimitteleinnahme wird nach aktueller täglicher Dosis und insgesamt für die behandelte Population, als auch nach Geschlecht zusammengefasst
		  ○ CRF-aufgezeichnete Compliance Raten werden für die behandelte Population, Alterskategorie und Geschlecht zusammengefasst
		• Früher Studienabbruch
		  ○ Verteilung der Patienten wurde zusammengefasst
		• Unerwünschte Ereignisse (UE)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		○ UE werden nach Preferred Terms mittels MedDRA (Version 7.1) dokumentiert. UE werden nach „UE vor Behandlung“ und „therapiebedingte UE“ gruppiert und getrennt berichtet basierend auf Startdaten der Ereignisse und der Behandlung ○ Häufigkeit der therapiebedingten UE wird nach System Organ Class (SOC) nach Preferred Term, nach Quartal der Arzneimitteleinnahme, nach gesamter Behandlungszeit, nach aktueller täglicher Dosis, nach Anzahl und Anteil der Patienten der behandelten Population, die das Ereignis berichten, berechnet ○ Schwere der UE und Beziehung zur Studienmedikation wird für jede SOC und Preferred Term zusammengefasst ○ Abbrüche bedingt durch AE werden für jede SOC und Preferred Term zusammengefasst und nach demografischen Variablen für die individuellen Patienten gelistet ○ Schwere unerwünschte Ereignisse (SUE) (inklusive Tod) werden für individuelle Ereignisse gelistet ○ Berichte werden für alle Todesfälle, nicht-tödliche SUE und Abbruch aufgrund von UE zur Verfügung gestellt • Vitalzeichen, EKG, Gewicht, körperliche Untersuchung, Laborwerte • PSQI ○ PSQI Gesamtscore wird für Baseline und post-Baseline Visiten mittels Anzahl der Beobachtungen, Mittelwert, Standardabweichung, Minimum, Median, Maximum Werte zusammengefasst ○ Als Baseline wird die Baseline-Visite der vorausgegangenen Studie definiert ○ Änderungen von Baseline im PSQI werden für die post-Baseline Visiten mittel Paired T-Test analysiert **Definition der Studienpopulationen** • Safety Population: Alle Patienten, die die Baseline-Visite hatten, wurden als Studienteilnehmer definiert. Alle Patienten, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparats erhielten, wurden als die Safety Population definiert. Die Safety Population wird für Sicherheitsanalysen, die post-Baseline Sicherheitsmessungen enthalten, herangezogen • Intention-to-treat (ITT) Population: Alle Patienten, die behandelt wurden und sowohl die Baseline als auch mindestens eine post-Baseline primäre Wirksamkeitsmessung (ADHD-RS Gesamtscore) basierend auf den CRF Daten hatten • Per-Protocol (PP) Population: Alle Patienten in der ITT-Population, die die 12-monatige Behandlung beendet haben und als Protokoll-konform erachtet werden
	Resultate	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Aufgenommen: n = 349 Einschluss in die Safety Population: n = 349 ITT Population: n = 345 Per-Protocol Population: n = 188 * Flow-Diagramm im Anschluss der vorliegenden Tabelle.
13	Aufnahme / Rekrutierung	Die Rekrutierung des ersten Studienteilnehmers erfolgte zum 05.07.2006. Behandlungsende des letzten Teilnehmers war am 16.11.2007.
14	Patientencharakteris-tika zu Studienbeginn (baseline data)	Es wurden 345 Patienten in die ITT-Population eingeschlossen. (Darstellung in Abschnitt 4.3.2.3.2)
15	Entsprechung / Äquivalenz zu Studienbeginn (baseline equivalence) und statistische Methoden, welche genutzt wurden, um Unterschiede zu Studienbeginn zu kontrollieren	Keine Angaben verfügbar (einarmige Studie).
16	Anzahl der ausgewerteten Patienten / Probanden	Es wurden 345 Patienten in die ITT-Population eingeschlossen.
17	Ergebnisse und Schätzmethoden	Darstellung in Abschnitt 4.3.2.3.3
18	Zusätzliche Analysen	Die Begleitmedikationen wurden gruppiert in vor Baseline eingenommene und während der Behandlungsperiode eingenommene Begleitmedikation, basierend auf den Startdaten der Begleitmedikation und der Behandlung. Anzahl und Anteil der Patienten in der randomisierten Population, die Begleitmedikation vor und nach der Behandlung einnahmen wurden separat berichtet.
19	Unerwünschte Wirkungen	Darstellung im Abschnitt 4.3.2.3.3
	Diskussion	
20	Interpretation (z. B. kausale Zusammenhänge, Genauigkeit der Anwendung)	Darstellung im Abschnitt 4.3.2.3.3

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
21	Generalisierbarkeit (z. B. Compliance-Raten, spezifische Einstellungen)	82,5 % der Teilnehmer waren kaukasischer Abstammung.
22	Bewertung der Evidenz	Keine Informationen zur Bewertung der Evidenz gegeben (einarmige Studie).

ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen; Adult ADHD-RS: Adult Attention-Deficit Hyperactivity Disorder Rating Scale; BMI: Body-Mass-Index; CGI: Klinische Global Impression Skala; CGI-I: Clinical Global Impression of Improvement; CGI-S: Clinical Global Impression of Severity; DSM-IV-TR™: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition; Textrevision; EKG: Elektrokardiogramm; GPC: Good Clinical Practice; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; ITT: Intention to Treat; PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index; SCID-I: Structured Clinical Interview für DSM-IV-TR™ Störungen; NRP104: Studienmedikament; TEAE: Therapiebedingtes unerwünschtes Ereignis (Treatment Emergent Adverse Event); UE: unerwünschtes Ereignis

a: nach TREND 2004 (Des Jarlais et al. 2004)

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

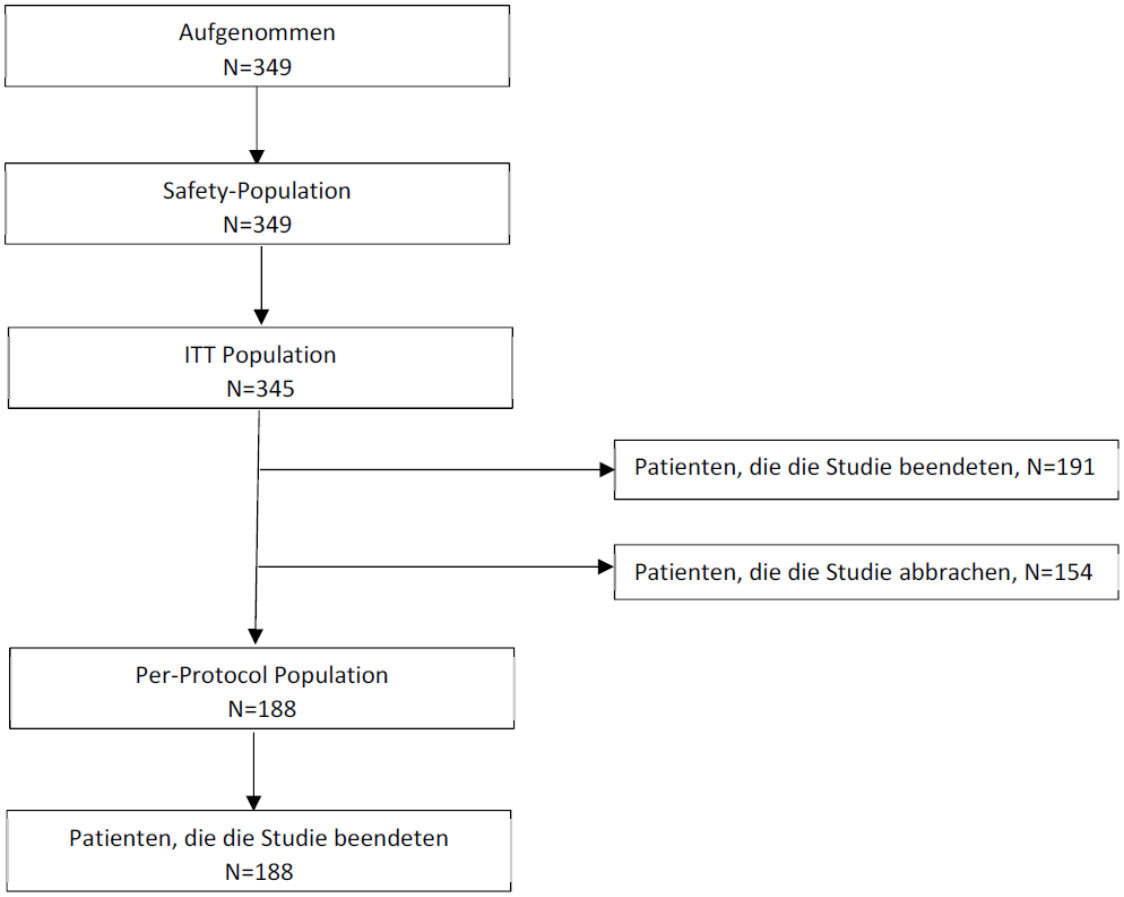


Abbildung 9: Flow Chart für Studie NRP104.304

Tabelle 4-173 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NCT00510276

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel der Studie ist die Untersuchung der Wirksamkeit von Atomoxetin bei der Behandlung von Symptomen der ADHS und des Einflusses von Atomoxetin auf die funktionellen Behandlungsergebnisse.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine multizentrische, Placebo-kontrollierte, randomisierte, doppelblinde, Phase-IV-Studie, die die Wirksamkeit von ATX im Vergleich zu Placebo bei jungen Erwachsenen (im Alter von 18 bis 30 Jahren) mit ADHS untersucht. Unterschiedliche ATX Dosisstärken (20-50 mg), die zweimal täglich verabreicht wurden, wurden über einen Behandlungszeitraum von 12 Wochen mit Placebo verglichen. Es wurden insgesamt 445 Probanden in die Studie eingeschlossen und in einem Verhältnis von 1:1 in den ATX-Behandlungsarm, mit den Dosierungen 20-50 mg oder in den Placebo-Behandlungsarm randomisiert.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Aufgrund fehlender Studienunterlagen können hierzu keine Angaben gemacht werden.
4	Patienten / Patienten	
4a	• Ein-/Ausschlusskriterien der Patienten / Patienten	**Einschlusskriterien**: • Junge Erwachsene mit ADHS Diagnose nach DSM-IV-TR mit CGI-S Score ≥ 4 (moderate Schwere) • Patienten im Alter von 18 bis einschließlich 30 Jahren • Patienten mit gleichzeitig aktueller oder lebenslanger Diagnose spezifischer Phobien, generalisierter Angststörungen oder sozialen Angststörungen wurden für die Studie zugelassen, ebenso wie Patienten mit einer Vorgeschichte von Dysthymie innerhalb von zwei Jahren vor Screening • Patienten mussten in der Lage sein Kapseln zu schlucken • Patienten mussten in der Lage sein auf Englisch zu kommunizieren • Patienten durften keine kognitiven Beeinträchtigungen zeigen • Patienten mussten in der Lage sein zuverlässig die Termine für Klinikbesuche und alle damit verbundenen Tests einzuhalten **Ausschlusskriterien:**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Patienten mit schweren Depressionen, Panikstörungen, posttraumatische Belastungsstörungen, Essstörungen, Drogenmissbrauch oder Drogenabhängigkeit sowie aktuellen oder lebenslangen Zwangsstörungen, bipolaren Störungen oder Psychosen • Patienten mit einer Reduktion im CAARS-Inv:SV Gesamtscore um ≥ 25 % zwischen der ersten und zweiten Studienvisite (Screeningphase) • Schwangere oder stillende Patientinnen • Patienten mit einer Vorgeschichte von schweren Allergien gegen ATX • Patienten mit unbehandeltem Bluthochdruck oder Schilddrüsenproblemen • Patienten mit schweren medizinischen Erkrankungen, einschließlich aller Herz-, Leber-, Nieren-, Atem-, Blut-, endokrinen oder neuromuskulären Erkrankungen
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Sponsor der Studie ist Eli Lilly and Company. Die Studie wurde an 32 Zentren in den USA und Puerto Rico durchgeführt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Screeningphase:** Zunächst erfolgte eine Screeningphase, mit einer Dauer von fünf bis 28 Tagen. **Doppelblinde Behandlungsphase:** Darauf folgte eine 12-wöchinge doppelblinde Behandlungsphase. Die Probanden nahmen entweder Placebo oder zweimal täglich 20 mg ATX über einen Zeitraum von mindestens sieben Tagen und danach zweimal täglich 40 mg ATX über einen Zeitraum von weiteren 7 Tagen ein. Nach diesem Zeitraum konnte die Dosis, nach Ermessen des Prüfarztes, bis auf täglich maximal 100 mg ATX erhöht werden (zweimal täglich 50 mg).
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	**Primäre Endpunkte:** • Veränderung des CAARS-S:SV Gesamtscores von Baseline zum Behandlungsende **Sekundäre Endpunkte:** • Veränderung des AAQoL Scores (inkl. Subskalen) von Baseline zum Behandlungsende • Veränderung des CGI-S Scores von Baseline zum Behandlungsende • Veränderung des Patienten-berichteten CAARS-S:SV Gesamtscores von Baseline zum Behandlungsende • Veränderung des PGI-I Scores von Baseline zum Behandlungsende • Veränderung des MADRS Scores von Baseline zum Behandlungsende

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Veränderung des BAI Scores von Baseline zum Behandlungsende • Korrelation zwischen den Veränderungen des AAQoL Scores und des CAARS-S:SV Gesamtscores • Veränderung der TLFB Inzidenzen (inkl. Subskalen) von Baseline zum Behandlungsende • Veränderung des FTND von Baseline zum Behandlungsende • Veränderung des SASS Score von Baseline zum Behandlungsende • Veränderung des Fahrverhaltens von Baseline zum Behandlungsende • Veränderung des BRIEF-A T-Score (inkl. Subskalen) von Baseline zum Behandlungsende • Veränderung des ESS Score von Baseline zum Behandlungsende **Endpunkte zu 'Sicherheit und Verträglichkeit:** • UE • Vitalzeichen • EKG • Körperliche Untersuchung • Laborparameter
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Aufgrund fehlender Studienunterlagen können hierzu keine Angaben gemacht werden.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	In der Studie wurde vorgesehen, 440 Patienten in einem Verhältnis von 1:1 in den ATX- oder den Placebo-Behandlungsarm zu randomisieren (220 Teilnehmer pro Behandlungsarm). Diese Anzahl an Patienten wurde gewählt, um einen Unterschied zwischen ATX und Placebo in Bezug auf den CAARS-Inv:SV und AAQOL Gesamtscore mit einer Power von ≥ 80 % zu erkennen. Diese Schätzungen basierten auf den Ergebnissen früherer Studien.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Aufgrund fehlender Studienunterlagen können hierzu keine Angaben gemacht werden.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Es wurden insgesamt 445 junge Erwachsene im Alter von 18 bis 30 Jahre mit ADHS Diagnose nach DSM-IV-TR in die Studie eingeschlossen und in einem Verhältnis von 1:1 in den ATX- oder den Placebo-Behandlungsarm randomisiert (ATX: N = 220, Placebo: N = 225). Die Randomisierung erfolgte mittels validierten IVRS / IWRS.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Prüfärzte wurden darüber informiert, dass alle Patienten während einer Einführungsphase zwischen der zweiten und vierten Studienvisite vor der Randomisierung Placebo erhalten könnten. Die Prüfärzte wussten nicht, dass die Randomisierung aller Patienten tatsächlich bei der zweiten Studienvisite stattfand und dass die Patienten im ATX-Behandlungsarm ab Ende der zweiten Studienvisite mit der Behandlung begannen.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Patienten/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Patienten/Patienten den Gruppen zu?	Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen wurde durch eine computergenerierte Zufallssequenz mit Hilfe eines validierten IVRS / IWRS bestimmt, das jedem Patienten die verblindete Studienmedikation zuordnete. Um eine gruppenübergreifende Vergleichbarkeit der Standortfaktoren zu erreichen, wurden die Teilnehmer auf Standortebene randomisiert.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Patienten / 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?	Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine doppelblinde, Phase-IV-Studie. Die Patienten sowie die behandelnden Prüfärzte waren verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Aufgrund fehlender Studienunterlagen können hierzu keine Angaben gemacht werden.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Primäre Endpunkte:** • Für die Bewertung der Veränderung des CAARS-S:SV Gesamtscores (inkl. Subskalen) von Baseline zum Behandlungsende wurde ein MMRM Modell verwendet. Das Modell schließt die Behandlung, das Behandlungszentrum und die Interaktion Behandlung zu Studienvisite sowie den CAARS-S:SV Gesamtscore zu Baseline und die Interaktion Baseline-Wert zu Studienvisite mit ein. • Die unstrukturierte Kovarianz wurde als Primäranalyse verwendet. Die Kenward-Roger-Schätzung wurde verwendet, um die Freiheitsgrade des Nenners zu schätzen. Signifikanz-Tests basierten auf dem LS Mittelwert und der Summe der Quadrate vom Typ III. • Die Sekundäranalyse basierte auf dem Haupteffekt der Behandlung und der Interaktion Behandlung zu Studienvisite.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Darüber hinaus wurde die Veränderung des CAARS-S:SV Gesamtscores (inkl. Subskalen) von Baseline zum Behandlungsende mit Hilfe der LOCF Methode analysiert. Patienten, die vor der sechsten Visite die Studie abgebrochen hatten, wurden ebenfalls in die LOCF Analyse einbezogen, sofern sie mindestens einen nicht fehlenden Wert zur dritten und fünften Visite hatten. Für die Bewertung der Veränderung des CAARS-S:SV Gesamtscores (inkl. Subskalen) von Baseline zum LOCF Endpunkt wurde das ANCOVA Modell mit Termen für Baseline, Behandlung und Prüfarzt herangezogen. • Die Effektgrößen wurden berechnet, indem die Unterschiede in den mittleren Veränderungen der kleinsten Quadrate durch die gepoolte SD der Änderungen dividiert wurden. • Für die Analysen wurde die ITT-Population herangezogen **Sekundäre Endpunkte** • Die Bewertung der Veränderung des AAQoL Scores (inkl. Subskalen) von Baseline zum Behandlungsende erfolgte ebenfalls über das MMRM Modell, welches auch für die Analyse des primären Endpunktes verwendet wurde. • Für die Bewertung aller weiteren Endpunkte im Hinblick auf die Veränderungen von Baseline zum Behandlungsende wurde das ANCOVA Modell mit Termen für Baseline, Behandlung und Prüfarzt herangezogen. • Die Effektgrößen wurden berechnet, indem die Unterschiede in den mittleren Veränderungen der kleinsten Quadrate durch die gepoolte SD der Änderungen dividiert wurden. • Für die Analysen wurde die ITT-Population herangezogen
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Aufgrund fehlender Studienunterlagen können hierzu keine Angaben gemacht werden.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Eine Darstellung des Patientenflusses findet sich in der Abbildung im Anschluss an diese Tabelle
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,	a) Anzahl aller randomisierten Patienten: N = 445 • Placebo: N = 225 • ATX: N = 220 b) Anzahl der Patienten, die tatsächlich die geplante Behandlung erhalten haben: N = 385 • Placebo: N = 197 • ATX: N = 188

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	c) Anzahl der Patienten, die in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden: ITT: N = 391 • Placebo: N = 199 • ATX: N = 192

13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	• Placebo: N = 95
		  • unerwünschtes Ereignis (n = 6)
		  • Mangel an Wirksamkeit (n = 4)
		  • Protokollverstoß (n = 3)
		  • Lost to follow-up (n = 49)
		  • Einverständnis zurückgezogen (n = 28)
		  • Entscheidung des Arztes (n = 3)
		  • Entscheidung des Sponsors (n = 1)
		  • Einschlusskriterium nicht erfüllt (n = 1)
		• ATX: N = 105
		  • unerwünschtes Ereignis (n = 21)
		  • Mangel an Wirksamkeit (n = 3)
		  • Protokollverstoß (n = 4)
		  • Lost to follow-up (n = 48)
		  • Einverständnis zurückgezogen (n = 26)
		  • Entscheidung des Sponsors (n = 2)
		  • Einschlusskriterium nicht erfüllt (n = 1)

14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Patienten / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienstart: August 2007 Studienende: Februar 2009 • Die Dauer der Screeningphase betrug fünf bis 28 Tage • Die Dauer der randomisierten doppelblinden Behandlungsphase betrug 12 Wochen.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
a: nach CONSORT 2010.		
AAQoL: Adult ADHD Quality of Life; ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom; ANCOVA: Kovarianzanalyse (analysis of covariance); ATX: Atomoxetin; BAI: Beck Anxiety Inventory; BRIEF-A: Behavior Rating Inventory of Executive Function – Adult Version; CAARS-O:S: Conners' Adult ADHD Rating Scale-Observer: Short Version; CAARS-S:SV: Conners' Adult ADHD Rating Scale-Self Reported: Short Version; CGI-I: Clinical Global Impression of Improvement; CGI-S: Clinical Global Impression – Severity; DSM-IV-TR: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition; Textrevision; EKG: Elektrokardiogramm; ESS: Epworth Sleepiness Scale; FTND: Fagerstrom Test for Nicotine Dependence; ITT: Intention to Treat; IVRS / IWRS: Interactive Web Response System; LOCF: Last Observation Carried Forward; LS: Least square; MADRS: Montgomery Asberg Depression Rating Scale; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; PGI-I: Patient Global Impression – Improvement; SD: Standardabweichung (standard deviation); SASS: Social Adaptation Self-Evaluation Scale; TLFB: Timeline Followback; UE: Unerwünschtes Ereignis		

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

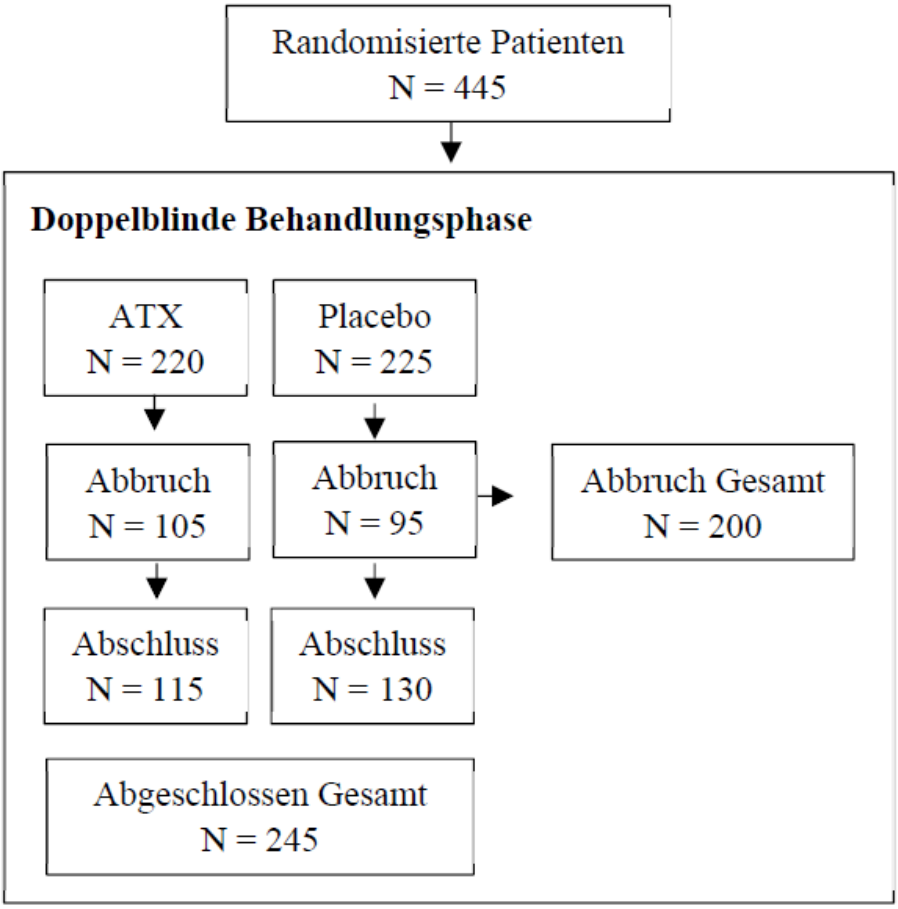


Abbildung 10: Flow Chart für Studie NCT00510276

Tabelle 4-174 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NCT01259492

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die Primärziele der Studie waren die Bestätigung des klinisch wirksamen Dosisbereichs, die Bestätigung der Erhaltungswirkung von MPH und die Bewertung des Sicherheitsprofils von MPH gegenüber Placebo bei Erwachsenen mit ADHS.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine multizentrische, Placebo-kontrollierte, randomisierte, doppelblinde, Phase-III-Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von MPH im Vergleich zu Placebo bei Erwachsenen (im Alter von 18-60 Jahren) mit ADHS untersucht. Drei MPH Dosisstärken (40 mg, 60 mg und 80 mg pro Tag), die einmal täglich verabreicht wurden, wurden über einen Behandlungszeitraum von 40 Wochen mit Placebo verglichen. Es wurden insgesamt 725 Probanden in die Studie eingeschlossen und in einem Verhältnis von 1:1:1:1 in den MPH-Behandlungsarm, mit den Dosierungen 40 mg, 60 mg, 80 mg, oder in den Placebo-Behandlungsarm randomisiert (MPH 40 mg: N = 181, MPH 60 mg: N = 182, MPH 80 mg: N = 181, Placebo: N = 181).
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Aufgrund fehlender Studienunterlagen können hierzu keine Angaben gemacht werden.
4	Patienten / Patienten	
4a	• Ein-/Ausschlusskriterien der Patienten / Patienten	**Einschlusskriterien**: • Erwachsene mit seit der Kindheit bestehenden ADHS Diagnose nach DSM-IV-TR mit ADHD-RS Gesamtscore ≥ 30 zum Screening und zu Baseline • Patienten im Alter von 18 bis einschließlich 60 Jahren • Männer oder nicht schwangere Frauen, Frauen in gebärfähigem Alter mussten eine zulässige Methode der Empfängnisverhütung anwenden **Ausschlusskriterien:** • Patienten mit einer bestehenden kardiovaskulären Erkrankung einschließlich schwerer Hypertonie, Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt etc., einer zerebrovaskulären Erkrankung einschließlich zerebrales Aneurysma, Gefäßanomalien einschließlich Vaskulitis oder Schlaganfall etc. oder jeder anderen komorbiden psychiatrischen Störung, die eine medizinische Intervention / Therapie erfordern oder die die Studie bei der Durchführung beeinträchtigen könnten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation

		• Patienten mit einer signifikanten respiratorischen, hepatischen, gastrointestinalen, renalen, hämatologischen oder onkologischen Erkrankung
		• Patienten mit Glaukom, Schilddrüsenüberfunktion oder Phäochromozytom
		• Patienten mit der Diagnose oder einer familiären Vorgeschichte des Tourette-Syndroms
		• Patienten mit einer Reduktion des ADHD-RS Gesamtscores um ≥ 30 % zu Baseline im Vergleich zum Screening
		• Jegliche psychologischen oder verhaltenstherapeutischen Maßnahmen für die Behandlung von ADHS mussten mindestes ein Monat vor Screening eingestellt werden
		• Patienten, die jegliche psychologischen oder verhaltenstherapeutischen Maßnahmen aus anderen Gründen als ADHS innerhalb von drei Monaten vor dem Screening angefangen hatten
		• Patienten mit Überempfindlichkeit oder Anamnese mit schlechter Reaktion oder Intoleranz gegenüber Stimulanzien nach dem Urteil des Prüfarztes
		• Patienten, die andere Prüfpräparate zum Zeitpunkt der Einschreibung oder innerhalb von 30 Tagen oder fünf Halbwertszeiten nach der Einschreibung (je nachdem, was länger war) eingenommen hatten; Bei Patienten, die psychotrope Medikamente erhalten hatten, variierte die minimale Unterbrechungszeit je nach Medikamentenklasse wie folgt:
		  ○ eine Woche vor dem Screening für Stimulanzien einschließlich MPH, andere Antidepressiva als Fluoxetin, Antipsychotika, Antikonvulsiva für nicht-epileptische Anwendungen, stimmungsstabilisierende Medikamente wie Lithium und pflanzliche Präparate mit psychotropem Potenzial
		  ○ zwei Wochen vor dem Screening für Benzodiazepine, Barbiturate, alle anderen Beruhigungsmittel oder Hypnotika, und Monoamin-Oxidase-Inhibitoren
		  ○ vier Wochen vor dem Screening für Fluoxetin
		• Patienten mit Anfällen oder unter der Anwendung von antikonvulsiven Medikamenten
		• Schwangere Patientinnen
		• Patienten mit einem Alkohol- oder Drogenmissbrauch innerhalb der letzten sechs Monate vor Screening
		• Patienten, die nach dem Urteil des Prüfarztes deutlich untergewichtig (BMI < 18,5 kg/m2) oder krankhaft fettleibig (BMI > 35 kg/m2) waren

4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Sponsor der Studie ist Novartis Pharmaceuticals

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Studie wurde an 68 Zentren in den USA, Belgien, Kolumbien, Dänemark, Deutschland, Norwegen, Singapur, Südafrika und Schweden durchgeführt
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Screeningphase:** Zunächst erfolgte eine zweiwöchige Screeningphase **Doppelblind Dosis-Bestätigungsphase:** Nach der Screeningphase erfolgte eine neunwöchige, doppelblinde, stufenweise Dosis-Bestätigungsphase. In dieser Phase nahmen die Probanden über drei Wochen täglich entsprechend ihrer Zuweisung entweder MPH (beginnend mit 20 mg) oder Placebo ein. Die Dosis in den entsprechenden MPH-Behandlungsarmen wurde wöchentlich um 20 mg gesteigert bis die zugewiesene Dosis erreicht wurde (40 mg, 60 mg oder 80 mg). Diese zugewiesene Dosis wurde dann über sechs Wochen beibehalten. **Dosis-Optimierungsphase:** In der daran anschließenden fünfwöchigen Dosis-Optimierungsphase bekamen alle Probanden, einschließlich derer, die in der Dosis-Bestätigungsphase Placebo erhalten hatte, zu Beginn eine tägliche Dosis von 20 mg MPH, die innerhalb von drei Wochen wöchentlich bis zur individuell optimalen Dosis, nach Erachten des Prüfarztes, gesteigert wurde. Die individuelle optimale Dosis wurde anschließend mindestens eine Woche beibehalten. **Doppelblinde Dosis-Aufrechterhaltungsphase:** In der darauffolgenden sechsmonatigen Dosis-Aufrechterhaltungsphase erfolgte eine Re-randomisierung der Probanden, die eine Reduktion des ADHD-RS Gesamtscores um ≥ 30 % im Vergleich zur Baseline erreicht hatten und weiterhin die Einschlusskriterien erfüllten. Die Probanden wurden dabei in einem Verhältnis von 3:1 in den MPH-Behandlungsarm mit der individuell optimalen Dosis oder in den Placebo-Behandlungsarm re-randomisiert. Alle Prüfpräparate waren Kapseln: MPH Kapseln in drei Stärken (40 mg, 60 mg, 80 mg) sowie Placebo-Kapseln; die Gabe der Kapseln erfolgte einmal täglich
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	**Primäre Endpunkte:** • Veränderung des ADHD-RS Gesamtscores von Baseline zum Ende der doppelblinden Dosis-Bestätigungsphase • Veränderung des SDS Gesamtscores von Baseline zum Ende der doppelblinden Dosis-Bestätigungsphase • Anteil der Patienten mit einem Therapieversagen zum Ende der Dosis-Aufrechterhaltungsphase **Sekundäre Endpunkte:**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Veränderung des CGI-I Scores von Baseline zum Ende der doppelblinden Dosis-Bestätigungsphase • Veränderung des CGI-S Scores von Baseline zum Ende der doppelblinden Dosis-Bestätigungsphase • Veränderung des CAARS-O:S Scores von Baseline zum Ende der doppelblinden Dosis-Bestätigungsphase • Veränderung des ASRS Score von Baseline zum Ende der doppelblinden Dosis-Bestätigungsphase **Endpunkte zu 'Sicherheit und Verträglichkeit:** • Unerwünschte Ereignisse (UE) • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) • Vitalzeichen • EKG • Körperliche Untersuchung • Laborparameter
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Aufgrund fehlender Studienunterlagen können hierzu keine Angaben gemacht werden.
7	Fallzahl	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Berechnung der Fallzahlen und der Power basierte auf dem ADHD-RS Gesamtscore und dem SDS Gesamtscore, da diese beiden Endpunkte als erstes und gleichzeitig getestet wurden. Dadurch konnten zusätzlich eine ausreichend große Fallzahl und Power sichergestellt werden, um die Unterschiede im Anteil der Patienten mit Therapieversagen zum Ende der Dosis-Aufrechterhaltungsphase zu erkennen. Für die Veränderung des SDS Gesamtscores von Baseline zum Ende der doppelblinden Dosis-Bestätigungsphase wurde von Medori et al. und Michelson et al. eine Differenz von 2,5-3,0 Punkte mit einer Standardabweichung von 4,0-8,0 Punkte gezeigt. Die Power, um eine solche Differenz zum zweiseitigen Signifikanzniveau 0,0167 zu erhalten, betrug für die verschiedenen Kombinationen aus Differenz und Standardabweichung bei einer gegebenen Patientenzahl von 140 pro Behandlungsgruppe ≥ 71%. Für die Veränderung des ADHD-RS Gesamtscores von Baseline zum Ende der Dosis-Bestätigungsphase konnte eine Power von ca. 96 % erreicht werden, um eine Differenz mit der Effektgröße 0,5 zum zweiseitigen Signifikanzniveau 0,0167, bei gegebenen Patientenzahl von 140 pro Behandlungsgruppe, zu erkennen. Unter der Annahme einer 20 % Abbrecherquote in der Dosis-Bestätigungsphase waren insgesamt 700 randomisierte Patienten erforderlich. Unter der Annahme einer Responder Rate von 80 % und einer Abbrecherquote von 15 % während der Dosis-Optimierungsphase, sollten ca. 380 Patienten in die Placebo- und MPH-Behandlungsgruppe im Verhältnis von 1:3 re-randomisiert werden. Bei einer Abbrecherquote von 40 % in der Dosis-Aufrechterhaltungsphase, sollten es insgesamt ca. 230 Patienten sein, die diese sechsmonatige Phase abschließen. Unter der Annahme eines zweiseitigen Signifikanzniveaus von 0,0083, könnte diese Anzahl an Patienten eine 30 %ige Differenz im Anteil der Patienten mit Therapieversagen zwischen MPH und Placebo mit 89 % Power erkennen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Aufgrund fehlender Studienunterlagen können hierzu keine Angaben gemacht werden.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte zu Beginn der doppelblinden Dosis-Bestätigungsphase und der doppelblinden Dosis-Aufrechterhaltungsphase bei Erfüllung der oben genannten Ein- / Ausschlusskriterien. Die Patienten wurden mit einem validierten interaktiven Voice/Web Response System (IVRS / IWRS) in einen der Behandlungsarme randomisiert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Jedem Patienten und entsprechend jeder IVRS / IWRS-zugewiesenen Medikation wurde eine eindeutige, vertrauliche Randomisierungs-Nummer über die jeweiligen Behandlungszeiträume zugeordnet. Eine unabhängige, vertrauliche Patienten-Randomisierungsliste wurde vom IVRS / IWRS-Anbieter mit einem validierten System erstellt, das die zufällige Zuordnung von Patientennuimmer zu Randomisierungs-Nummer automatisierte. Eine separate Medikamenten-Randomisierungsliste wurde erstellt in der Verantwortung von Novartis Drug Supply Management unter Verwendung eines validierten Systems das die zufällige Zuordnung von Medikamentennummern zu Medikamentenpackungen, die das Studienmedikament enthielt. Das Randomisierungsschema wurde überprüft und von einem Mitglied der Biostatistics Quality Assurance Group zugelassen. Alle studienzentren und das gesamte Personal für die klinische, medizinische, statistische, Datenmanagement Überwachung waren verblindet und die Randomisierungsdaten wurden strikt vertraulich bis zur Entblindung am Ende der Studie behandelt.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Patienten/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Patienten/Patienten den Gruppen zu?	Die Patienten-Randomisierungsliste wurde vom IVRS / IWRS-Anbieter mit einem validierten System erstellt. Eine separate Medikamenten-Randomisierungsliste wurde in der Verantwortung von Novartis Drug Supply Management erstellt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Patienten / 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?	Die Verblindung in dieser Studie wurde durch den Einsatz identischer Verpackungsbeschriftung, identischen Zeitpunkten der Verabreichung, identischem Aussehen, Geschmack und Geruch der Studienmedikationen, entsprechend der Consort Richtlinien, aufrechterhalten. Vor dem Einschluss in die Studie entschieden Prüfarzt und Patient gemeinsam zu welcher Zeit die Studienmedikation verabreicht werden sollte. Der Prüfarzt förderte die Einhaltung durch Anweisung an den Patienten, das Studienmedikament genau nach Vorschrift einzunehmen und durch die Aufklärung, dass die Einhaltung der Vorschriften erforderlich ist, um die Sicherheit des Patienten und die Validität der Studie zu gewährleisten. Der Patient wurde angewiesen, sich mit dem Prüfarzt in Verbindung zu setzen, wenn er nicht in der Lage war Studienmedikament wie vorgeschrieben einzunehmen.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Alle Prüfpräparate waren Kapseln: Die Placebo-Kapseln waren den MPH Kapseln in Gewicht, Geschmack, Geruch und Aussehen identisch.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Primäre Endpunkte:**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Für die Bewertung der Veränderung des ADHD-RS und des SDS Gesamtscores von Baseline zum Ende der doppelblinden Dosis-Bestätigungsphase wurde ein ANCOVA Modell mit Behandlungsgruppe und Behandlungszentrum als Faktor und ADHD-RS oder SDS Gesamtscore zu Baseline als Kovariate verwendet. Die Effektgröße wurde über *(M1-M2)/SD* berechnet, wobei *M1* und *M2* die Mittelwerte der Endpunkte in der MPH- und Placebo-Behandlungsgruppe und *SD* die gepoolte Standardabweichung der beiden Gruppen darstellen. • Für die Bewertung des dritten primären Endpunkts, des Anteils der Patienten mit einem Therapieversagen zum Ende der Dosis-Aufrechterhaltungsphase in der MPH-Behandlungsgruppe im Vergleich zur Placebo-Behandlungsgruppe, wurde ein logistisches Regressionsmodell mit Behandlung als Faktor und dem Wert zu Baseline als Kovariate verwendet. Fehlende Werte post Baseline wurden mittels LOCF Ansatz imputiert oder, falls der LOCF Ansatz nicht durchführbar war bei dem dritten primären Endpunkt, mittels Multipler Imputation. • Für die Analysen wurde die ITT-Population herangezogen **Sekundäre Endpunkte** • Für die Bewertung der Veränderung des CGI-I Scores von Baseline zum Ende der doppelblinden Dosis-Bestätigungsphase wurde ein logistisches Regressionsmodell mit Behandlung als Faktor und dem Wert zu Baseline als Kovariate. Fehlende Werte post Baseline wurden mittels LOCF Ansatz imputiert. • Für die Bewertung der Veränderung des CGI-S Scores von Baseline zum Ende der doppelblinden Dosis-Bestätigungsphase wurde ein logistisches Regressionsmodell verwendet. • Für die Veränderung des CAARS-O:S und ASRS Scores von Baseline zum Ende der doppelblinden Dosis-Bestätigungsphase wurde ein ANCOVA Modell verwendet • Für die Analysen wurde die ITT-Population herangezogen
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Aufgrund fehlender Studienunterlagen können hierzu keine Angaben gemacht werden.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Eine Darstellung des Patientenflusses findet sich in der Abbildung im Anschluss an diese Tabelle
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die	**Doppelblind Dosis-Bestätigungsphase:** a) Anzahl aller randomisierten Patienten: N = 725 • Placebo: N = 181

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	• 40 mg: N = 181 • 60 mg: N = 182 • 80 mg: N = 181 b) Anzahl der Patienten, die tatsächlich die geplante Behandlung erhalten haben: N = 722 • Placebo: N = 180 • 40 mg: N = 180 • 60 mg: N = 181 • 80 mg: N = 181 c) Anzahl der Patienten, die in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden: ITT: N = 700 • Placebo: N = 172 • 40 mg: N = 174 • 60 mg: N = 175 • 80 mg: N = 179 **Doppelblinde Dosis-Aufrechterhaltungsphase:** a) Anzahl aller re-randomisierten Patienten: N = 489 • Placebo: N = 123 • 40 mg: N = 114 • 60 mg: N = 132 • 80 mg: N = 120 b) Anzahl der Patienten, die tatsächlich die geplante Behandlung erhalten haben: N = 722 • Placebo: N = 121 • 40 mg: N = 113 • 60 mg: N = 130 • 80 mg: N = 118 c) Anzahl der Patienten, die in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden: ITT: N = 700 • Placebo: N = 115 • 40 mg: N = 110 • 60 mg: N = 128 • 80 mg: N = 114

13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	**Doppelblind Dosis-Bestätigungsphase:**
		• Placebo: N = 28
		  • unerwünschtes Ereignis (n = 3)
		  • Mangel an Wirksamkeit (n = 11)
		  • Protokollverstoß (n = 1)
		  • Lost to follow-up (n = 4)
		  • Einverständnis zurückgezogen (n = 7)
		  • andere Gründe (n = 2)
		• 40 mg: N = 29:
		  • unerwünschtes Ereignis (n = 13)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Mangel an Wirksamkeit (n = 2) • Protokollverstoß (n = 5) • Lost to follow-up (n = 4) • Einverständnis zurückgezogen (n = 5) • 60 mg: N = 41: • unerwünschtes Ereignis (n = 18) • Mangel an Wirksamkeit (n = 2) • Protokollverstoß (n = 6) • Lost to follow-up (n = 6) • Einverständnis zurückgezogen (n = 8) • andere Gründe (n = 1) • 80 mg: N = 43: • unerwünschtes Ereignis (n = 26) • Mangel an Wirksamkeit (n = 4) • Protokollverstoß (n = 3) • Lost to follow-up (n = 3) • Einverständnis zurückgezogen (n = 6) • andere Gründe (n = 1) **Dosis-Optimierungsphase:** • unerwünschtes Ereignis (n = 22) • Mangel an Wirksamkeit (n = 40) • Protokollverstoß (n = 3) • Lost to follow-up (n = 10) • Einverständnis zurückgezogen (n = 20) **Doppelblinde Dosis-Aufrechterhaltungsphase:** • Placebo: N = 81 • unerwünschtes Ereignis (n = 5) • Mangel an Wirksamkeit (n = 62) • Protokollverstoß (n = 7) • Lost to follow-up (n = 3) • Einverständnis zurückgezogen (n = 3) • andere Gründe (n = 1) • 40 mg: N = 54: • unerwünschtes Ereignis (n = 5) • Mangel an Wirksamkeit (n = 28) • Protokollverstoß (n = 5) • Lost to follow-up (n = 3) • Einverständnis zurückgezogen (n = 12) • andere Gründe (n = 1) • 60 mg: N = 69: • unerwünschtes Ereignis (n = 11)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Mangel an Wirksamkeit (n = 42) • Protokollverstoß (n = 6) • Lost to follow-up (n = 4) • Einverständnis zurückgezogen (n = 6) • 80 mg: N = 50: • unerwünschtes Ereignis (n = 6) • Mangel an Wirksamkeit (n = 29) • Protokollverstoß (n = 3) • Lost to follow-up (n = 6) • Einverständnis zurückgezogen (n = 4) • andere Gründe (n = 2)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Patienten / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienstart: November 2010 Studienende: August 2012 • Die Dauer der Screeningphase betrug 2 Wochen • Die Dauer der randomisierten doppelblinden Dosis-Bestätigungsphase Behandlung betrug 9 Wochen. • Die Dauer der Dosis-Optimierungsphase betrug 5 Wochen • Die Dauer der randomisierten Doppelblinde Dosis-Aufrechterhaltungsphase betrug 6 Monate
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
a: nach CONSORT 2010.		
ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom; ADHD-RS: Adult Attention-Deficit Hyperactivity Disorder Rating Scale; ASRS: Adult Self-Reporting Scale; ANCOVA: Kovarianzanalyse (analysis of covariance); BMI: Body-Mass-Index; CAARS-O:S: Conners' Adult ADHD Rating Scale-Observer: Short Version; CGI-I: Clinical Global Impression of Improvement; DSM-IV-TR: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition; Textrevision; EKG: Elektrokardiogramm; ITT: Intention to Treat; IVRS / IWRS: Interactive Web Response System; LOCF: Last Observation Carried Forward; MPH: Methylphenidat; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SD: Standardabweichung (standard deviation); SDS: Sheehan Disability Scale; UE: Unerwünschtes Ereignis		

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

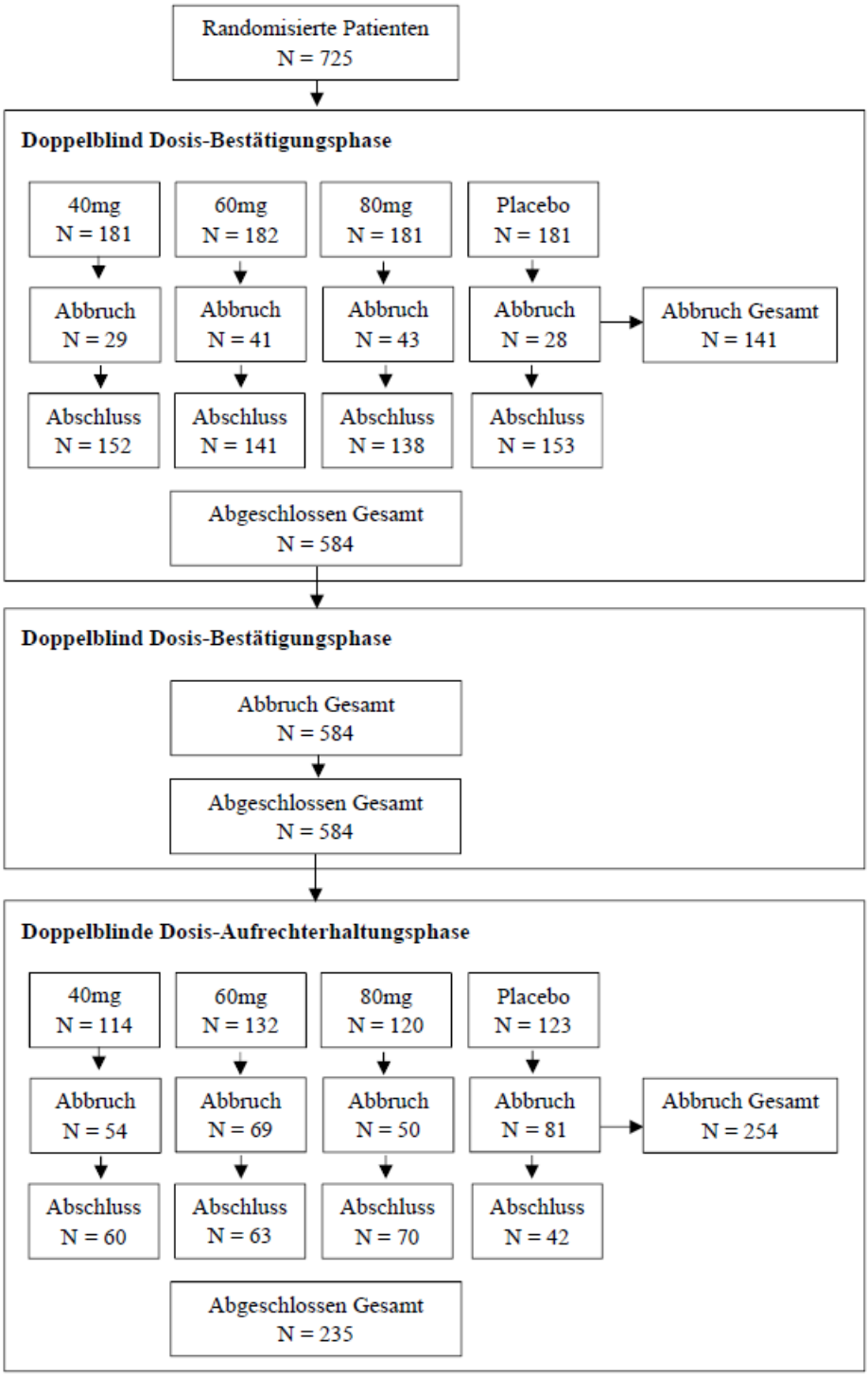


Abbildung 11: Flow Chart für Studie NCT01259492

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 4-175 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie NRP104.303

Studie: NRP104.303

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Data on File: Clinical Study Report, NRP.104.303 (Shire 2007)	NRP104.303

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:

Die Studie wurde randomisiert durchgeführt.

1.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierungssequenz wurde adäquat über einen computergenerierten Randomisierungscode erzeugt.

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> 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, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Verdeckung der Gruppenzuteilung war gewährleistet.

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

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelte es sich um eine doppelblinde Studie. Die Patienten waren verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelte es sich um eine doppelblinde Studie. Die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen waren verblindet.

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 keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei Studie NRP104.303 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde und kontrollierte Studie. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat über einen computergenerierten Randomisierungscode erzeugt. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung war gewährleistet. Die Patienten und die behandelnden Personen waren verblindet. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. In den Studienunterlagen fanden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Zusammenfassend ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig einzustufen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Responder Rate ADHD-RS für Erwachsene (Reduktion des Scores um ≥ 30 %)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten noch durch die behandelnden Personen zu erwarten.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Auswertung erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden, für die der Wert zu Baseline und mindestens ein Wert nach Randomisierung für den primären Wirksamkeitsendpunkt erhoben wurde. Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung lag unter 5 %.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung dieses Endpunkts.

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten noch durch die behandelnden Personen zu erwarten. Die Auswertung erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden, für die der Wert zu Baseline und mindestens ein Wert nach Randomisierung für den primären Wirksamkeitsendpunkt erhoben wurde. Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung lag unter 5 %. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
Insgesamt wird somit das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Responder Rate CGI-I (Erreichen eines CGI-I Scores der Kategorien 1 oder 2)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten noch durch die behandelnden Personen zu erwarten.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Auswertung erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden, für die der Wert zu Baseline und mindestens ein Wert nach Randomisierung für den primären Wirksamkeitsendpunkt erhoben wurde. Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung lag unter 5 %.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung dieses Endpunkts.

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten noch durch die behandelnden Personen zu erwarten. Die Auswertung erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden, für die der Wert zu Baseline und mindestens ein Wert nach Randomisierung für den primären Wirksamkeitsendpunkt erhoben wurde. Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung lag unter 5 %. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
Insgesamt wird somit das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Responder Rate PSQI (Reduktion des Scores um ≥ 3 Punkte)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten noch durch die behandelnden Personen zu erwarten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Auswertung erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden, für die der Wert zu Baseline und mindestens ein Wert nach Randomisierung für den primären Wirksamkeitsendpunkt erhoben wurde. Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung lag unter 5 %.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung dieses Endpunkts.

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten noch durch die behandelnden Personen zu erwarten. Die Auswertung erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden, für die der Wert zu Baseline und mindestens ein Wert nach Randomisierung für den primären Wirksamkeitsendpunkt erhoben wurde. Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung lag unter 5 %. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
Insgesamt wird somit das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten noch durch die behandelnden Personen zu erwarten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Auswertung erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden, für die der Wert zu Baseline und mindestens ein Wert nach Randomisierung für den primären Wirksamkeitsendpunkt erhoben wurde. Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung lag unter 5 %.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung dieses Endpunkts.

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten noch durch die behandelnden Personen zu erwarten. Die Auswertung erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden, für die der Wert zu Baseline und mindestens ein Wert nach Randomisierung für den primären Wirksamkeitsendpunkt erhoben wurde. Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung lag unter 5 %. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
Insgesamt wird somit das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Responder Rate ADHD-RS für Erwachsene (Reduktion des Scores um ≥ 30 %)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten noch durch die behandelnden Personen zu erwarten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Auswertung erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden, für die der Wert zu Baseline und mindestens ein Wert nach Randomisierung für den primären Wirksamkeitsendpunkt erhoben wurde. Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung lag unter 5 %.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung dieses Endpunkts.

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten noch durch die behandelnden Personen zu erwarten. Die Auswertung erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden, für die der Wert zu Baseline und mindestens ein Wert nach Randomisierung für den primären Wirksamkeitsendpunkt erhoben wurde. Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung lag unter 5 %. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
Insgesamt wird somit das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-176 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SPD489-316

Studie: SPD489-316

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Data on File: Clinical Study Report, SPD489-316 (Shire 2009)	SPD489-316

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

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

Angaben zum Kriterium:

Bei Studie SPD489-316 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde und kontrollierte Studie.

1.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierungssequenz wurde adäquat über einen computergenerierten Randomisierungscode erzeugt.

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> 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, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Verdeckung der Gruppenzuteilung war gewährleistet.

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

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelte es sich um eine doppelblinde Studie. Die Patienten waren verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelte es sich um eine doppelblinde Studie. Die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen waren verblindet.

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 keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei Studie SPD489-316 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde und kontrollierte Studie. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat über einen computergenerierten Randomisierungscode erzeugt. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung war gewährleistet. Die Patienten und die behandelnden Personen waren verblindet. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. In den Studienunterlagen fanden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Zusammenfassend ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig einzustufen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Responder Rate ADHD-RS für Erwachsene (Reduktion des Scores um ≥ 30 %)

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten noch durch die behandelnden Personen zu erwarten.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Auswertung erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation in der Dosis-Optimierungsphase erhalten hatten und für die mindestens ein Wirksamkeitswert post-Baseline erhoben wurde. Da dies für alle randomisierten Patienten zutraf, lag der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung bei 0 %.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts.

8. 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 (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten noch durch die behandelnden Personen zu erwarten. Die Auswertung erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation in der Dosis-Optimierungsphase erhalten hatten und für die mindestens ein Wirksamkeitswert post-Baseline erhoben wurde. Da dies für alle randomisierten Patienten zutraf, lag der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung bei 0 %. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
Insgesamt wird somit das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Responder Rate CGI-I (Erreichen eines CGI-I Scores der Kategorien 1 oder 2)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten noch durch die behandelnden Personen zu erwarten.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Auswertung erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation in der Dosis-Optimierungsphase erhalten hatten und für die mindestens ein Wirksamkeitswert post-Baseline erhoben wurde. Da dies für alle randomisierten Patienten zutraf, lag der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung bei 0 %.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts.

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 (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten noch durch die behandelnden Personen zu erwarten. Die Auswertung erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation in der Dosis-Optimierungsphase erhalten hatten und für die mindestens ein Wirksamkeitswert post-Baseline erhoben wurde. Da dies für alle randomisierten Patienten zutraf, lag der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung bei 0 %. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
Insgesamt wird somit das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Responder Rate PERMP (Zunahme des Scores um ≥ 0,5 SD)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten noch durch die behandelnden Personen zu erwarten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Auswertung erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation in der Dosis-Optimierungsphase erhalten hatten und für die mindestens ein Wirksamkeitswert post-Baseline erhoben wurde. Da dies für alle randomisierten Patienten zutraf, lag der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung bei 0 %.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts.

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 (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten noch durch die behandelnden Personen zu erwarten. Die Auswertung erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation in der Dosis-Optimierungsphase erhalten hatten und für die mindestens ein Wirksamkeitswert post-Baseline erhoben wurde. Da dies für alle randomisierten Patienten zutraf, lag der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung bei 0 %. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
Insgesamt wird somit das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten noch durch die behandelnden Personen zu erwarten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Auswertung erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation in der Dosis-Optimierungsphase erhalten hatten und für die mindestens ein Wirksamkeitswert post-Baseline erhoben wurde. Da dies für alle randomisierten Patienten zutraf, lag der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung bei 0 %.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts.

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 (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten noch durch die behandelnden Personen zu erwarten. Die Auswertung erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation in der Dosis-Optimierungsphase erhalten hatten und für die mindestens ein Wirksamkeitswert post-Baseline erhoben wurde. Da dies für alle randomisierten Patienten zutraf, lag der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung bei 0 %. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
Insgesamt wird somit das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-177 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SPD489-403

Studie: SPD489-403

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Data on File: Clinical Study Report, SPD489-403 (Shire 2011)	SPD489-403

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

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

Angaben zum Kriterium:

Bei Studie SPD489-403 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde und kontrollierte Studie.

1.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierungssequenz wurde adäquat über einen computergenerierten Randomisierungscode erzeugt.

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> 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, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Verdeckung der Gruppenzuteilung war gewährleistet.

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

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelte es sich um eine doppelblinde Studie. Die Patienten waren verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelte es sich um eine doppelblinde Studie. Die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen waren verblindet.

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 keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen fanden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei Studie SPD489-403 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde und kontrollierte Studie. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat über einen computergenerierten Randomisierungscode erzeugt. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung war gewährleistet. Die Patienten und die behandelnden Personen waren verblindet. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. In den Studienunterlagen fanden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Zusammenfassend ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig einzustufen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Responder Rate ADHD-RS für Erwachsene (Reduktion des Scores um ≥ 30 %)

9. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten noch durch die behandelnden Personen zu erwarten.

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Auswertung erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden, die in der doppelblinden Phase mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und für die mindestens ein post-Baseline Wert des primären Wirksamkeitsendpunkts erhoben wurde. Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung lag unter 5 %.

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts.

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten noch durch die behandelnden Personen zu erwarten. Die Auswertung erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden, die in der doppelblinden Phase mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und für die mindestens ein post-Baseline Wert des primären Wirksamkeitsendpunkts erhoben wurde. Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung lag unter 5 %. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
Insgesamt wird somit das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Responder Rate CGI-I (Erreichen eines CGI-I Scores der Kategorien 1 oder 2)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten noch durch die behandelnden Personen zu erwarten.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Auswertung erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden, die in der doppelblinden Phase mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und für die mindestens ein post-Baseline Wert des primären Wirksamkeitsendpunkts erhoben wurde. Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung lag unter 5 %.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts.

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten noch durch die behandelnden Personen zu erwarten. Die Auswertung erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden, die in der doppelblinden Phase mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und für die mindestens ein post-Baseline Wert des primären Wirksamkeitsendpunkts erhoben wurde. Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung lag unter 5 %. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
Insgesamt wird somit das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Responder Rate Patienten-berichteter BRIEF-A (Erreichen eines Scores < 65)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten noch durch die behandelnden Personen zu erwarten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Auswertung erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden, die in der doppelblinden Phase mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und für die mindestens ein post-Baseline Wert des primären Wirksamkeitsendpunkts erhoben wurde. Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung lag unter 5 %.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts.

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten noch durch die behandelnden Personen zu erwarten. Die Auswertung erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden, die in der doppelblinden Phase mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und für die mindestens ein post-Baseline Wert des primären Wirksamkeitsendpunkts erhoben wurde. Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung lag unter 5 %. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
Insgesamt wird somit das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Responder Rate CAARS-O:S (Reduktion des Scores um ≥ 0,5 SD)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten noch durch die behandelnden Personen zu erwarten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Auswertung erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden, die in der doppelblinden Phase mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und für die mindestens ein post-Baseline Wert des primären Wirksamkeitsendpunkts erhoben wurde. Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung lag unter 5 %.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts.

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten noch durch die behandelnden Personen zu erwarten. Die Auswertung erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden, die in der doppelblinden Phase mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und für die mindestens ein post-Baseline Wert des primären Wirksamkeitsendpunkts erhoben wurde. Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung lag unter 5 %. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
Insgesamt wird somit das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Responder Rate AIM-A (Reduktion des Scores um ≥ 0,5 SD)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten noch durch die behandelnden Personen zu erwarten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Auswertung erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden, die in der doppelblinden Phase mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und für die mindestens ein post-Baseline Wert des primären Wirksamkeitsendpunkts erhoben wurde. Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung lag unter 5 %.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts.

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten noch durch die behandelnden Personen zu erwarten. Die Auswertung erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden, die in der doppelblinden Phase mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und für die mindestens ein post-Baseline Wert des primären Wirksamkeitsendpunkts erhoben wurde. Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung lag unter 5 %. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
Insgesamt wird somit das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Responder Rate MIC (Reduktion des Scores um ≥ 0,5 SD)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten noch durch die behandelnden Personen zu erwarten.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Auswertung erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden, die in der doppelblinden Phase mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und für die mindestens ein post-Baseline Wert des primären Wirksamkeitsendpunkts erhoben wurde. Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung lag unter 5 %.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts.

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten noch durch die behandelnden Personen zu erwarten. Die Auswertung erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden, die in der doppelblinden Phase mindestens eine Dosis der

Studienmedikation erhalten hatten und für die mindestens ein post-Baseline Wert des primären Wirksamkeitsendpunkts erhoben wurde. Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung lag unter 5 %. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
Insgesamt wird somit das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten noch durch die behandelnden Personen zu erwarten.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Auswertung erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden, die in der doppelblinden Phase mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und für die mindestens ein post-Baseline Wert des primären Wirksamkeitsendpunkts erhoben wurde. Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung lag unter 5 %.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts.

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten noch durch die behandelnden Personen zu erwarten. Die Auswertung erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden, die in der doppelblinden Phase mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und für die mindestens ein post-Baseline Wert des primären Wirksamkeitsendpunkts erhoben wurde. Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung lag unter 5 %. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird somit das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-178 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie NCT00510276

Studie: NCT00510276

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
(Adler 2014b; Durell 2013)	(A)

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:

Die Studie wurde randomisiert durchgeführt.

1.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierungssequenz wurde adäquat über einen computergenerierten Randomisierungscode erzeugt.

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> 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, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Verdeckung der Gruppenzuteilung war gewährleistet.

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

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelte es sich um eine doppelblinde Studie. Die Patienten waren verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelte es sich um eine doppelblinde Studie. Die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen waren verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Ob es sich um eine ergebnisunabhängige Berichterstattung handelt, konnte ohne Vorliegen des Studienprotokolls und des statistischen Analyseplans nicht geprüft werden.

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

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen fanden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei Studie NCT00510276 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde und kontrollierte Studie. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat über einen computergenerierten Randomisierungscode erzeugt. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung war gewährleistet. Die Patienten und die behandelnden Personen waren verblindet. Ob es sich um eine ergebnisunabhängige Berichterstattung handelt, konnte ohne Vorliegen des Studienprotokolls und des statistischen Analyseplans nicht geprüft werden. Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, sodass das Verzerrungspotenzial insgesamt als niedrig eingestuft wird.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Veränderung zur Baseline im CGI-S Score

13. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten noch durch die behandelnden Personen zu erwarten.

14. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Auswertung erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden.

15. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

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

Ob es sich um eine ergebnisunabhängige Berichterstattung handelt, konnte ohne Vorliegen des Studienprotokolls und des statistischen Analyseplans nicht geprüft werden.

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten noch durch die behandelnden Personen zu erwarten. Die Auswertung erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden. Ob es sich um eine ergebnisunabhängige Berichterstattung handelt, konnte ohne Vorliegen des Studienprotokolls und des statistischen Analyseplans nicht geprüft werden. Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
Insgesamt wird somit das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Veränderung zur Baseline im BRIEF-A GEC T-Score

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten noch durch die behandelnden Personen zu erwarten.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Auswertung erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

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

Ob es sich um eine ergebnisunabhängige Berichterstattung handelt, konnte ohne Vorliegen des Studienprotokolls und des statistischen Analyseplans nicht geprüft werden.

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten noch durch die behandelnden Personen zu erwarten. Die Auswertung erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden. Ob es sich um eine ergebnisunabhängige Berichterstattung handelt, konnte ohne Vorliegen des Studienprotokolls und des statistischen Analyseplans nicht geprüft werden. Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
Insgesamt wird somit das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft

Endpunkt: Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten noch durch die behandelnden Personen zu erwarten.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Auswertung erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

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

Ob es sich um eine ergebnisunabhängige Berichterstattung handelt, konnte ohne Vorliegen des Studienprotokolls und des statistischen Analyseplans nicht geprüft werden..

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten noch durch die behandelnden Personen zu erwarten. Die Auswertungen erfolgte für alle randomisierten Patienten, die in der doppelblinden Phase mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Ob es sich um eine ergebnisunabhängige Berichterstattung handelt, konnte ohne Vorliegen des Studienprotokolls und des statistischen Analyseplans nicht geprüft werden. Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
Insgesamt wird somit das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-179 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie NCT01259492

Studie: NCT01259492

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
(Huss 2014)	(A)

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:

Die Studie wurde randomisiert durchgeführt.

1.
für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Randomisierungssequenz wurde adäquat über einen computergenerierten Randomisierungscode erzeugt.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.
für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Verdeckung der Gruppenzuteilung war gewährleistet.

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

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Bei der Studie handelte es sich um eine doppelblinde Studie. Die Patienten waren verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelte es sich um eine doppelblinde Studie. Die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen waren verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

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

Ob es sich um eine ergebnisunabhängige Berichterstattung handelt, konnte ohne Vorliegen des Studienprotokolls und des statistischen Analyseplans nicht geprüft werden.

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei Studie NCT01259492 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde und kontrollierte Studie. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat über einen computergenerierten Randomisierungscode erzeugt. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung war gewährleistet. Die Patienten und die behandelnden Personen waren verblindet. Ob es sich um eine ergebnisunabhängige Berichterstattung handelt, konnte ohne Vorliegen des Studienprotokolls und des statistischen Analyseplans nicht geprüft werden. Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, sodass das Verzerrungspotenzial insgesamt als niedrig eingestuft wird.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Responder Rate ADHD-RS für Erwachsene (Reduktion des Scores um ≥ 30 %)

17. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten noch durch die behandelnden Personen zu erwarten.

18. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Auswertung erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden, die in der doppelblinden Dosis-Bestätigungsphase behandelt wurden. Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung lag unter 5 %.

19. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

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

Ob es sich um eine ergebnisunabhängige Berichterstattung handelt, konnte ohne Vorliegen des Studienprotokolls und des statistischen Analyseplans nicht geprüft werden.

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten noch durch die behandelnden Personen zu erwarten. Die Auswertung erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden. Ob es sich um eine ergebnisunabhängige Berichterstattung handelt, konnte ohne Vorliegen des Studienprotokolls und des statistischen Analyseplans nicht geprüft werden. Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
Insgesamt wird somit das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Responder Rate CGI-I (Erreichen eines CGI-I Scores der Kategorien 1 oder 2)

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten noch durch die behandelnden Personen zu erwarten.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Auswertung erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden, die in der doppelblinden Dosis-Bestätigungsphase behandelt wurden. Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung lag unter 5 %.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

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

Ob es sich um eine ergebnisunabhängige Berichterstattung handelt, konnte ohne Vorliegen des Studienprotokolls und des statistischen Analyseplans nicht geprüft werden.

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten noch durch die behandelnden Personen zu erwarten. Die Auswertung erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden. Ob es sich um eine ergebnisunabhängige Berichterstattung handelt, konnte ohne Vorliegen des Studienprotokolls und des statistischen Analyseplans nicht geprüft werden. Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
Insgesamt wird somit das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten noch durch die behandelnden Personen zu erwarten.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Auswertung erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

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

Ob es sich um eine ergebnisunabhängige Berichterstattung handelt, konnte ohne Vorliegen des Studienprotokolls und des statistischen Analyseplans nicht geprüft werden.

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten noch durch die behandelnden Personen zu erwarten. Die Auswertungen erfolgte für alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Ob es sich um eine ergebnisunabhängige Berichterstattung handelt, konnte ohne Vorliegen des Studienprotokolls und des statistischen Analyseplans nicht geprüft werden. Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
Insgesamt wird somit das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-180 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie NRP104.304

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials ist vor allem für die Einschätzung von RCT von Bedeutung. Ergebnisse aus nicht randomisierten Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Eine explizite Beurteilung des Verzerrungspotenzials wird für nicht randomisierte Studien daher nicht durchgeführt. Da es sich bei der dargestellten Studie NRP104.304 um eine offene und einarmige Studie handelt, ist das Verzerrungspotenzial daher zusammenfassend und formal als hoch einzuschätzen.

Studie: _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

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

Angaben zum Kriterium:

_____

_____

1.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

_____

_____

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> 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, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<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:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☐ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

   ☐ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

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

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

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

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

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

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

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

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

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

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

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

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

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

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

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

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

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

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

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

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

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

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

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

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

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

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

   ☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
   - Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u.a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

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

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

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung: