Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Lisdexamfetamindimesilat (Elvanse®)

Shire Deutschland GmbH

Modul 4 A

Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Kindern ab einem Alter von 6 Jahren, wenn das Ansprechen auf eine zuvor erhaltene Behandlung mit Methylphenidat als klinisch unzureichend angesehen wird.

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 30.05.2013

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ... 4
Abbildungsverzeichnis ... 12
Abkürzungsverzeichnis ... 13
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... 16
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 17
4.2 Methodik ... 31
4.2.1 Fragestellung ... 31
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 33
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 36
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 36
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 36
4.2.3.3 Suche in Studienregistern ... 37
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien ... 38
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 39
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 41
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 41
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 42
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 70
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 71
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 71
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 74
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 76
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 76
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 76
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 76
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 79
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern ... 81
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 82
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 83
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 83
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 98
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 99
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT ... 102
4.3.1.3.1.1 Responder Rate ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2) – RCT ... 103
4.3.1.3.1.2 Rate anhaltender Responder ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2) – RCT ... 110

4.3.1.3.1.3 Zeit bis Response Rate ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2) – RCT ... 117
4.3.1.3.1.4 Responder Rate ADHD-RS-IV (≥30%) – RCT ... 124
4.3.1.3.1.5 Rate anhaltender Responder ADHD-RS-IV (≥30%) – RCT ... 131
4.3.1.3.1.6 Zeit bis Response ADHD-RS-IV (≥30%) – RCT ... 138
4.3.1.3.1.7 Mittlere und mediane Veränderung des ADHD-RS-IV Gesamtscores – RCT ... 144
4.3.1.3.1.8 Responder Rate CGI-I (1 oder 2) – RCT ... 152
4.3.1.3.1.9 Rate anhaltender Responder CGI-I (1 oder 2) – RCT ... 157
4.3.1.3.1.10 Zeit bis Response CGI-I (1 oder 2) – RCT ... 163
4.3.1.3.1.11 Responder Rate CGI-S (Reduktion ≥1 Kategorie) – RCT ... 169
4.3.1.3.1.12 Mittlere und mediane Veränderung des WFIRS-P Gesamtscores – RCT ... 175
4.3.1.3.1.13 Mittlere und mediane Veränderung des HUI2/3 Gesamtscores stratifiziert nach Responder ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2) – RCT ... 184
4.3.1.3.1.14 Gesamtmortalität – RCT ... 206
4.3.1.3.1.15 Unerwünschte Ereignisse gesamt – RCT ... 210
4.3.1.3.1.16 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt – RCT ... 213
4.3.1.3.1.17 Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse– RCT ... 217
4.3.1.3.1.18 UKU-SERS-Clin – RCT ... 220
4.3.1.3.1.19 Mediane Veränderung des BPRS-C – RCT ... 232
4.3.1.3.1.20 C-SSRS – RCT ... 237
4.3.1.3.1.21 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Somnolenz – RCT ... 245
4.3.1.3.1.22 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Kopfschmerzen – RCT ... 249
4.3.1.3.1.23 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Übelkeit – RCT ... 252
4.3.1.3.1.24 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erbrechen – RCT ... 256
4.3.1.3.1.25 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Abdominaler Schmerz – RCT ... 259
4.3.1.3.1.26 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Verminderter Appetit – RCT ... 264
4.3.1.3.1.27 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gewichtsveränderung – RCT ... 268
4.3.1.3.1.28 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Krampfanfälle – RCT ... 272
4.3.1.3.1.29 Weitere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse ... 275
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 279
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 300
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 308
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 308
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 308
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 309

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen 309
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT 309
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT 312
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien 312
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien 312
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien 313
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien 313
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 313
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien 314
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen 314
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen 315
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen 315
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen 315
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 315
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen 316
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen 316
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens 317
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise 317
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß 318
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht 331
4.4.4 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens 331
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte 333
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche 333
4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen 333
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen 333
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten 333
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien 335
4.7 Referenzliste 336
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche 343
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern 347
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund 348
Anhang 4-D : Liste der abgebrochenen Studien 349
Anhang 4-E : Liste der laufenden Studien 350
Anhang 4-F : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 351
Anhang 4-G : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 376

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 77
Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 79
Tabelle 4-3: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 82
Tabelle 4-4: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 83
Tabelle 4-5: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 85
Tabelle 4-6: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 87
Tabelle 4-7: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 89
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 100
Tabelle 4-10: Nachfolgend 28 Tabellen mit Operationalisierung von allen Endpunkten 102
Tabelle 4-10-1: Operationalisierung von „Responder Rate ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2)“ 103
Tabelle 4-10-2: Operationalisierung von „Rate anhaltender Responder ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2)“ 110
Tabelle 4-10-3: Operationalisierung von „Zeit bis Response Rate ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2)“ 117
Tabelle 4-10-4: Operationalisierung von „Responder Rate ADHD-RS-IV (≥30%)“ 124
Tabelle 4-10-5: Operationalisierung von „Rate anhaltender Responder ADHD-RS-IV (≥30%)“ 131
Tabelle 4-10-6: Operationalisierung von „Zeit bis Response ADHD-RS-IV (≥30%)“ 138
Tabelle 4-10-7: Operationalisierung von „Mittlere und mediane Veränderung des ADHD-RS-IV Gesamtscores“ 144
Tabelle 4-10-8: Operationalisierung von „Responder Rate CGI-I (1 oder 2)“ 152
Tabelle 4-10-9: Operationalisierung von „Rate anhaltender Responder CGI-I (1 oder 2)“ 157
Tabelle 4-10-10: Operationalisierung von „Zeit bis Response CGI-I (1 oder 2)“ 163
Tabelle 4-10-11: Operationalisierung von „Responder Rate CGI-S (Reduktion ≥1 Kategorie)“ 169
Tabelle 4-10-12: Operationalisierung von „Mittlere und mediane Veränderung des WFIRS-P Gesamtscores“ 175

Tabelle 4-10-13: Operationalisierung von „Mittlere und mediane Veränderung des HUI2/3 Gesamtscores stratifiziert nach Responder ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2)“ 184
Tabelle 4-10-14: Operationalisierung von „Gesamtmortalität“ 206
Tabelle 4-10-15: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse gesamt“ 210
Tabelle 4-10-16: Operationalisierung von „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ 213
Tabelle 4-10-17: Operationalisierung von „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ 217
Tabelle 4-10-18: Operationalisierung von „UKU-SERS-Clin“ 220
Tabelle 4-10-19: Operationalisierung von „Mediane Veränderung des BPRS-C“ 232
Tabelle 4-10-20: Operationalisierung von „C-SSRS“ 237
Tabelle 4-10-21: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Somnolenz“ 245
Tabelle 4-10-22: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Kopfschmerzen“ 249
Tabelle 4-10-23: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Übelkeit“ 252
Tabelle 4-10-24: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erbrechen“ 256
Tabelle 4-10-25: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Abdominaler Schmerz“ 259
Tabelle 4-10-26: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Verminderter Appetit“ 264
Tabelle 4-10-27: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gewichtsveränderung“ 268
Tabelle 4-10-28: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Krampfanfälle“ 272
Tabelle 4-11: Nachfolgend 28 Tabellen mit Bewertung des Verzerrungspotenzials für alle Endpunkte in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 102
Tabelle 4-11-1: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Responder Rate ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 103
Tabelle 4-11-2: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Rate anhaltender Responder ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 110
Tabelle 4-11-3: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Zeit bis Response Rate ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 117
Tabelle 4-11-4: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Responder Rate ADHD-RS-IV (≥30%)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 124
Tabelle 4-11-5: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Rate anhaltender Responder ADHD-RS-IV (≥30%)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 131

Tabelle 4-11-6: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Zeit bis Response ADHD-RS-IV (≥30%)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 138

Tabelle 4-11-7: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Mittlere und mediane Veränderung des ADHD-RS-IV Gesamtscores“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 144

Tabelle 4-11-8: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Responder Rate CGI-I (1 oder 2)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 152

Tabelle 4-11-9: Bewertung des Verzerrungspotenzials „für Rate anhaltender Responder CGI-I (1 oder 2)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 158

Tabelle 4-11-10: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Zeit bis Response CGI-I (1 oder 2) in RCT“ mit dem zu bewertenden Arzneimittel 164

Tabelle 4-11-11: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Responder Rate CGI-S (Reduktion ≥1 Kategorie)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 170

Tabelle 4-11-12: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Mittlere und mediane Veränderung des WFIRS-P Gesamtscores“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 176

Tabelle 4-11-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Mittlere und mediane Veränderung des HUI2/3 Gesamtscores stratifiziert nach Responder ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 184

Tabelle 4-11-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesamtmortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 207

Tabelle 4-11-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse gesamt“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 210

Tabelle 4-11-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 214

Tabelle 4-11-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 217

Tabelle 4-11-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „UKU-SERS-Clin“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 221

Tabelle 4-11-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Mediane Veränderung des BPRS-C“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 232

Tabelle 4-11-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „C-SSRS“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 238

Tabelle 4-11-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Somnolenz“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 246

Tabelle 4-11-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Kopfschmerzen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 249

Tabelle 4-11-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Übelkeit“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 253

Tabelle 4-11-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für “Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erbrechen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 256

Tabelle 4-11-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials von „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Abdominaler Schmerz“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 260
Tabelle 4-11-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Verminderter Appetit“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 264
Tabelle 4-11-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gewichtsveränderung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 268
Tabelle 4-11-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Krampfanfälle“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 272
Tabelle 4-12: Nachfolgend 56 Tabellen mit Ergebnissen für Responder Rate ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 102
Tabelle 4-12-1: Ergebnisse für Responder Rate ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 106
Tabelle 4-12-2: Ergebnisse für „Responder Rate ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 108
Tabelle 4-12-3: Ergebnisse für „Rate anhaltender Responder ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 113
Tabelle 4-12-4: Ergebnisse für „Rate anhaltender Responder ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 115
Tabelle 4-12-5: Ergebnisse für „Zeit bis Response Rate ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 120
Tabelle 4-12-6: Ergebnisse für „Zeit bis Response Rate ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 122
Tabelle 4-12-7: Ergebnisse für „Responder Rate ADHD-RS-IV (≥30%)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 127
Tabelle 4-12-8: Ergebnisse für „Responder Rate ADHD-RS-IV (≥30%)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 129
Tabelle 4-12-9: Ergebnisse für „Rate anhaltender Responder ADHD-RS-IV (≥30%)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 134
Tabelle 4-12-10: Ergebnisse „Rate anhaltender Responder ADHD-RS-IV (≥30%)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 136
Tabelle 4-12-11: Ergebnisse für „Zeit bis Response ADHD-RS-IV (≥30%)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 140
Tabelle 4-12-12: Ergebnisse für „Zeit bis Response ADHD-RS-IV (≥30%)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 142
Tabelle 4-12-13: Ergebnisse für „Mittlere und mediane Veränderung des ADHD-RS-IV Gesamtscores“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 147
Tabelle 4-12-14: Ergebnisse für „Mittlere und mediane Veränderung des ADHD-RS-IV Gesamtscores“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 150

Tabelle 4-12-15: Ergebnisse für „Responder Rate CGI-I (1 oder 2)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 154
Tabelle 4-12-16: Ergebnisse für „Responder Rate CGI-I (1 oder 2)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 156
Tabelle 4-12-17: Ergebnisse für „Rate anhaltender Responder CGI-I (1 oder 2)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 160
Tabelle 4-12-18: Ergebnisse für „Rate anhaltender Responder CGI-I (1 oder 2)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 162
Tabelle 4-12-19: Ergebnisse für „Zeit bis Response CGI-I (1 oder 2) in RCT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 166
Tabelle 4-12-20: Ergebnisse für „Zeit bis Response CGI-I (1 oder 2)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 168
Tabelle 4-12-21: Ergebnisse für „Responder Rate CGI-S (Reduktion ≥1 Kategorie)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 172
Tabelle 4-12-22: Ergebnisse für „Responder Rate CGI-S (Reduktion ≥1 Kategorie)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 174
Tabelle 4-12-23: Ergebnisse für „Mittlere und mediane Veränderung des WFIRS-P Gesamtscores“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 178
Tabelle 4-12-24: Ergebnisse für „Mittlere und mediane Veränderung des WFIRS-P Gesamtscores“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 181
Tabelle 4-12-25: Ergebnisse für „Mittlere und mediane Veränderung des HUI2/3 Gesamtscores stratifiziert nach Responder ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 186
Tabelle 4-12-26: Ergebnisse für „Mittlere und mediane Veränderung des HUI2/3 Gesamtscores stratifiziert nach Responder ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 198
Tabelle 4-12-27: Ergebnisse für „Gesamtmortalität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 208
Tabelle 4-12-28: Ergebnisse für „Gesamtmortalität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 209
Tabelle 4-12-29: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse gesamt“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 212
Tabelle 4-12-30: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse gesamt“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 212
Tabelle 4-12-31: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 215
Tabelle 4-12-32: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 216
Tabelle 4-12-33: Ergebnisse für „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 219

Tabelle 4-12-34: Ergebnisse für „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 219
Tabelle 4-12-35: Ergebnisse für „UKU-SERS-Clin“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 223
Tabelle 4-12-36: Ergebnisse für „UKU-SERS-Clin“ Subskalen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 225
Tabelle 4-12-37: Ergebnisse für „Mediane Veränderung des BPRS-C“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 234
Tabelle 4-12-38: Ergebnisse für „Mediane Veränderung des BPRS-C“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 236
Tabelle 4-12-39: Ergebnisse „C-SSRS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 240
Tabelle 4-12-40: Ergebnisse für „C-SSRS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 243
Tabelle 4-12-41: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Somnolenz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 247
Tabelle 4-12-42: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Somnolenz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 248
Tabelle 4-12-43: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Kopfschmerzen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 250
Tabelle 4-12-44: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Kopfschmerzen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 251
Tabelle 4-12-45: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Übelkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 254
Tabelle 4-12-46: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Übelkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 255
Tabelle 4-12-47: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erbrechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 257
Tabelle 4-12-48: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erbrechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 258
Tabelle 4-12-49: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Abdominaler Schmerz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 262
Tabelle 4-12-50: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Abdominaler Schmerz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 263
Tabelle 4-12-51: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Verminderter Appetit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 266
Tabelle 4-12-52: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Verminderter Appetit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 267
Tabelle 4-12-53: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gewichtsveränderung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 270
Tabelle 4-12-54: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gewichtsveränderung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 271

Tabelle 4-12-55: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Krampfanfälle“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 274
Tabelle 4-12-56: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Krampfanfälle“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 274
Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 309
Tabelle 4-14: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 310
Tabelle 4-15: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 310
Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 311
Tabelle 4-17: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 311
Tabelle 4-18: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 313
Tabelle 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 313
Tabelle 4-20: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 314
Tabelle 4-21: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 315
Tabelle 4-22: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 331
Tabelle 4-23: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens 332
Tabelle 4-24: (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel 349
Tabelle 4-25: (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel 350
Tabelle 4-26: (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SPD489-325 352
Tabelle 4-27: (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SPD489-317 362
Tabelle 4-28: (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SPD489-325 377
Tabelle 4-29: (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SPD489-317 462

Tabelle 4-A: Patientenrelevante Endpunkte zum Nachweis des Nutzens und Zusatznutzens von LDX 18
Tabelle 4-B: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien zur Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von LDX 19
Tabelle 4-C: Übersicht der Ergebnisse des Nutzens und Zusatznutzens von LDX 22
Tabelle 4-D: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien zur Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von LDX 34
Tabelle 4-E: Patientenrelevante Endpunkte zum Nachweis des Zusatznutzens von LDX 34
Tabelle 4-F: Dargestellte Patientencharakteristika der Studien zur Darstellung des Nutzens und zum Nachweis des Zusatznutzens 43
Tabelle 4-G: Patientenrelevante Endpunkte zum Nachweis des Zusatznutzens von LDX 59
Tabelle 4-H: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien, die in die Nutzen- und Zusatznutzenbewertung eingehen 78
Tabelle 4-I: Mittlere und mediane Veränderung des ADHD-RS-IV Gesamtscores – A-priori Subgruppen 280
Tabelle 4-J: Mittlere und mediane Veränderung des ADHD-RS-IV Gesamtscores – Post-hoc Subgruppe 283
Tabelle 4-K: Subgruppen-Interaktionstests für „Mittlere und mediane Veränderung des ADHD-RS-IV Gesamtscores“ 284
Tabelle 4-L: Zeit bis Response CGI-I (1 oder 2) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – A-priori Subgruppen 285
Tabelle 4-M: Subgruppen-Interaktionstests für „Zeit bis Response CGI-I (1 oder 2)“ 287
Tabelle 4-N: Responder Rate CGI-I (1 oder 2) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – A-priori Subgruppen 288
Tabelle 4-O: Subgruppen-Interaktionstests für „Responder Rate CGI-I (1 oder 2)“ 290
Tabelle 4-P: Responder Rate ADHD-RS-IV (≥30%) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – A-priori Subgruppen 291
Tabelle 4-Q: Subgruppen-Interaktionstests für „Responder Rate ADHD-RS-IV (≥30%)“ 293
Tabelle 4-R: Post-hoc Sensitivitäts-Analyse für „Responder Rate CGI-I (1 oder 2)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS und Completer Analysis Set 294
Tabelle 4-S: Post-hoc Sensitivitäts-Analyse für „Responder Rate ADHD-RS-IV (≥30%)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS und Completer Analysis Set 296
Tabelle 4-T: Übersicht der Ergebnisse des Nutzens und Zusatznutzens von LDX aus Abschnitt 4.3.1 301
Tabelle 4-U: Übersicht der Ergebnisse des Nutzens und Zusatznutzens von LDX aus Abschnitt 4.3.1 322

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: ADHD-RS-IV Rating Scale 48
Abbildung 2: Clinical Global Impression Scale – Severity 50
Abbildung 3: Clinical Global Impression Scale – Improvement 51
Abbildung 4: Zusammenhang zwischen den Baseline-Scores der ADHD-RS-IV und der CGI-S bei Kindern im Alter von 6 bis 12 Jahren 53
Abbildung 5: Zusammenhang zwischen der Differenz des ADHD-RS-IV Scores (Endpunkt gegenüber Baseline) und dem CGI-I Score (Endpunkt) bei Kindern im Alter von 6 bis 12 Jahren 54
Abbildung 6: Graphische Verdeutlichung des Wirkungs-Plateaus nach ca. fünf Wochen am Beispiel der Zeit bis Therapieansprechen (definiert als CGI-I Score von 1 oder 2) 66
Abbildung 7: Graphische Verdeutlichung des Wirkungs-Plateaus nach ca. fünf Wochen am Beispiel der mittleren ADHD-RS-IV Scores 67
Abbildung 8: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 80
Abbildung 9: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit LDX 81
Abbildung 10: Design Studie SPD489-325 93
Abbildung 11: Design Studie SPD489-317 95
Abbildung 12: Prävalenz der Verwendung verschiedener ADHS-Medikamente außerhalb des medizinischen Anwendungsgebiets 278
Abbildung 13: Flow-chart post-hoc definierte Subgruppe "Vorbehandlung mit MPH" der Studie SPD489-325 282
Abbildung 14: Patientenfluss der Studie SPD489-325. 361
Abbildung 15: Flow-Chart zur Darstellung des Patientenflusses der Studie SPD489-317 ... 375

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AACAP	*Engl. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*
ADHS bzw. ADHD	Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung bzw. Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen (*engl. Attention-Deficit Hyperactivity Disorder, ADHD*)
ADHD-RS-IV	*Engl. ADHD-Rating Scale IV*
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Kovarianzanalyse (*engl. analysis of covariance*)
ATX	Atomoxetin
BAG	Bundesarbeitsgemeinschaft der Leitenden Klinikärzte für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie e. V.
BDI	*Engl. Beck Depression Inventory*
BKJPP	Berufsverband für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie in Deutschland e. V.
BMI	Body-Mass-Index (*engl. body mass index*)
BPRS-C	*Engl. Brief Psychiatric Rating Scale for Children*
CADDRA	*Engl. Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Resource Alliance*
CAP	*Engl. Canadian ADHD Practice*
C-SSRS	*Engl. Columbia-Suicide Severity Rating Scale*
CGAS	*Engl. Children Global Assessment Scale*
CGI	*Engl. Clinical Global Impression*
CGI-I	*Engl. Clinical Global Impression - Improvement*
CGI-S	*Engl. Global Impressions - Severity*
CHMP	*Engl. Committee for Medicinal Products for Human Use*
CONSORT	*Engl. Consolidated Standards of Reporting Trials*
CSR	Klinischer Studienbericht (*engl. Clinical Study Report*)
DGKJP	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychosomatik und Psychotherapie
Diff. LS Mean	*Engl. least square mean difference*
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DRQS	*Engl. Drug Rating Questionnaire - Subject*
DRQO	*Engl. Drug Rating Questionnaire - Observer*

EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA bzw. EMEA	*Engl. European Medicines Agency*
FAS	*Engl. Full Analysis Set*
FDA	*Engl. Food and Drug Administration*
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HAMD	*Engl. Hamilton Depression Rating Scale*
HUI	*Engl. Health Utilities Index*
HUI2/3	*Engl. Health Utilities Index Mark 2 and Mark 3*
HR	*Engl. hazard ratio*
ITT	*Engl. Intention to treat*
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IR d-Amphetamin	*Engl. instant release d-Amphetamin*
IW/VRS	*Engl. Interactive Web/Voice Response System*
KI	Konfidenzintervall
LDX	Lisdexamfetamindimesilat
LOCF	*Engl. Last observation carried forward*
MADRS	*Engl. Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*
MPH	Methylphenidat
MTC	*Engl. Mixed Treatment Comparison*
MW	Mittelwert
NICE	*Engl. National Institute for Health and Clinical Excellence*
NRI	*Engl. Non-Responder Imputation*
OROS-MPH	*Engl. Osmotic release oral system-methylphenidate*
RCT	Randomisierte Kontrollierte Studie (e*ngl. Randomized Controlled Trial*)
RR	Relatives Risiko (*engl. Relative Risk*)
SD	Standardabweichung (*engl. Standard Deviation*)
SGB	Sozialgesetzbuch
SNRI	*Engl. Selective Serotonine- and Noradrenaline-Reuptake Inhibitor*
SP	*Engl. Safety Population*
STE	*Engl. Surrogate Threshold Effects*
STROBE	*Engl. Strengthening the Reporting of Observational Studies in*

	Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis (*engl. serious adverse event, SAE*)
TREND	*Engl. Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design*
UE	Unerwünschtes Ereignis (*engl. adverse event, AE*)
UKU-SERS-Clin	Udvalg for Kliniske Undersøgelser Side Effect Rating Scale
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	*Engl. World Health Organization*
WFIRS-P	*Engl. WEISS Functional Impairment Rating Scale – Parent Report*
ZNS	Zentralnervensystem

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.

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden (Abschnitt 4.3), solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, müssen jedoch vorgelegt werden. Zu diesem Zweck enthält die Dokumentvorlage den Abschnitt 4.4.4, der ausschließlich in Dossiers für die oben genannten Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens bearbeitet werden soll. In diesem Abschnitt sind Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich der begründenden Nachweise vorzulegen. Weitere Abschnitte von Modul 4 können dabei nach Bedarf bearbeitet werden.

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®) ist in Deutschland seit 18. März 2013 im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 6 Jahren indiziert, wenn das Ansprechen auf eine zuvor erhaltene Behandlung mit Methylphenidat (MPH) als klinisch unzureichend angesehen wurde.

Die Ziele des vorliegenden Dossiers sind

(a) die Darstellung des medizinischen Nutzens von LDX im Vergleich zu Placebo bei der Behandlung von ADHS bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 6 Jahren und

(b) der Nachweis des beträchtlichen Zusatznutzens von LDX bei der Behandlung von ADHS bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 6 Jahren, bei denen eine zuvor erhaltene Behandlung mit MPH als klinisch unzureichend angesehen wird, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ATX in demselben Anwendungsgebiet.

Die **Patientenpopulation** zur Darstellung des Nutzens von LDX vs. Placebo basiert auf der für die Zulassung relevanten Studie SPD489-325 (Shire 2011). Die Patientenpopulation umfasst Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 6 Jahren mit diagnostizierter ADHS. Die Patientenpopulation zum Nachweis des Zusatznutzens von LDX basiert auf Studie SPD489-317 (Shire 2013b), in der ein direkter Vergleich von LDX vs. ATX bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 6 Jahren, bei denen eine zuvor erhaltene Behandlung mit MPH als klinisch unzureichend angesehen wird, durchgeführt wurde.

Die zu bewertende **Intervention** für die Darstellung des Nutzens und den Nachweis des Zusatznutzens ist die Arzneimitteltherapie mit LDX. LDX wird dabei in der gemäß der Fachinformation vorgegebenen Dosierung betrachtet (Shire 2013a). Die **Vergleichstherapie** zur Darstellung des Nutzens von LDX basiert auf der für die Zulassung relevanten Studie SPD489-325 und erfolgt daher anhand des Vergleichs von LDX vs. Placebo. Als zweckmäßige Vergleichstherapie für den Nachweis des Zusatznutzens von LDX wurde ATX bestimmt.

Die Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen erfolgt anhand von **patientenrelevanten Endpunkten** (Tabelle 4-A)

Tabelle 4-A: Patientenrelevante Endpunkte zum Nachweis des Nutzens und Zusatznutzens von LDX

Patientenrelevanter therapeutischer Effekt	**Im Dossier verwendete Endpunkte**
Verbesserung des Gesundheitszustandes	*Therapieansprechen: Responder, definiert als Verbesserung des ADHD-RS-IV≥30% und CGI-I Bewertung 1 oder 2*
	Responder-Rate
	Rate anhaltender Responder (sustained response)
	Zeit bis Response (time to response)
	Therapieansprechen: Responder, definiert als Verbesserung des ADHD-RS-IV≥30%
	Responder-Rate
	Rate anhaltender Responder (sustained response)
	Zeit bis Response (time to response)
	Mittlere und mediane Veränderung des ADHD-RS-IV Gesamtscores gegenüber Baseline
	Therapieansprechen: Responder, definiert als CGI-I Bewertung 1 oder 2
	Responder-Rate
	Rate anhaltender Responder (sustained response)
	Zeit bis Response (time to response)
	Therapieansprechen: Responder, definiert als Verbesserung des CGI-S Score um ≥1 Kategorie
	Responder-Rate
Verbesserung des Gesundheitszustandes / der Lebensqualität	Mittlere und mediane Veränderung des WFIRS-P gegenüber Baseline
Verbesserung der Lebensqualität	Mittlere und mediane Veränderung des HUI2/3 gegenüber Baseline, stratifiziert nach Respondern (ADHD-RS-IV≥30% und CGI-I Bewertung 1 oder 2)
Verlängerung des Überlebens	Die Reduktion der Gesamtmortalität stellt kein Therapieziel einer ADHS Therapie dar, wird jedoch im Rahmen der Evaluation der Sicherheit erfasst und wird daher im Dossier dargestellt.
Verringerungen der Nebenwirkungen	Anteil der Patienten, für die ein UE erfasst wurde
	Anteil der Patienten, für die ein SUE erfasst wurde
	Anteil der Patienten, für die ein UE, das zum Studienabbruch führte, erfasst wurde
	Auswertung des UKU-SERS-Clin zur Beurteilung der Beeinträchtigung durch die Nebenwirkungen
	Auswertung des BPRS-C zur Messung von psychotischen Episoden
	Auswertung des C-SSRs zur Messung von Suiziden und Suizidgedanken
	Anteil der Patienten, für die ein UE: Appetitverlust erfasst wurde
	Anteil der Patienten, für die ein UE: Gewichtsveränderung erfasst wurde
	Anteil der Patienten, für die ein UE: Übelkeit erfasst wurde
	Anteil der Patienten, für die ein UE: Erbrechen erfasst wurde
	Anteil der Patienten, für die ein UE: Somnolenz erfasst wurde
	Anteil der Patienten, für die ein UE: Kopfschmerzen erfasst wurde
	Anteil der Patienten, für die ein UE: Schmerzen im Abdomen erfasst wurde
	Anteil der Patienten, für die ein UE: Krampfanfall erfasst wurde

ADHD-RS-IV = Attention deficit/hyperactivity disorder – Rating Scale-IV; CGI-I = Clinical Global Impression of Improvement; CGI-S = Clinical Global Impression of Severity; WFIRS-P= Weiss Functional Impairment Rating Scale - Parents; HUI2/3 = Health Utilities Index Mark 2 and 3; UE = Unerwünschtes Ereignis; SUE =

Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UKU-SERS-CLIN = Udvalg for Kliniske Undersøgelser Side Effect Rating Scale – Clinician; BPRS-C = Brief Psychiatric Rating Scale - Clinician; C-SSRS = Columbia – Suicide Severity Rating Scale

Datenquellen

Die Darstellung des Nutzens und der Beleg des Zusatznutzens stützen sich auf randomisierte kontrollierte Studien (RCTs). Es konnten anhand der unten dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien für LDX folgende Studien identifiziert werden:

- Studie SPD489-325 (Shire 2011) zur Darstellung des Nutzens,
- Studie SPD489-317 (Shire 2013b) zum Nachweis des Zusatznutzens.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Tabelle 4-B: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien zur Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von LDX

Einschlusskriterien		**Details**
E1	Population	Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 6 Jahren
E2	Indikation	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störung (ADHS)
E3[#]	Vorbehandlung	Klinisch unzureichendes Ansprechen auf bzw. Vorbehandlung mit Methylphenidat
E4	Intervention	Lisdexamfetamindimesilat (LDX)
E5[#]	Komparator	Atomoxetin (ATX)
E6	Patientenrelevante Endpunkte	Mindestens einer der in Tabelle 4-E aufgelisteten patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet
E7	Studientypen	Abgeschlossene, doppelblinde RCTs
E8	Studiendauer	Keine Einschränkung
E9	Sprache	Deutsch, Englisch
Ausschlusskriterien		
A1	Genetische, tierexperimentelle oder *in vitro* Studien	
A2	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen	
A3	Keine Vollpublikation bzw. kein Studienbericht verfügbar. Das Vorliegen eines Studienberichts und einer Publikation, die keine Vollpublikation ist (z.B. Abstract), ist kein Ausschlusskriterium für die Studie; in diesem Fall wird nur der Studienbericht herangezogen und die Publikation nicht betrachtet.	
A4	Nur teilweises Erfüllen der Einschlusskriterien (z.B. nur eine Alters-Subgruppe, randomisierte und nicht-randomisierte Studienphasen)[a]	

RCT: Randomisierte kontrollierte Studie
[#] Nur für Studien relevant, die für den Nachweis des Zusatznutzens herangezogen werden sollen.

[a] Studien, auf die dieses Ausschlusskriterium zutrifft, werden nicht in Modul 4 dieses Dossiers dargestellt. Die Studienberichte dazu finden sich jedoch in vollständiger Form im Modul 5. Dies gilt für die Studien NRP104.201, NRP104.301, SPD489-305, SPD489-306, SPD489-311, SPD489-326.

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

Die Bestimmung des **Ausmaßes des Zusatznutzens** von LDX gegenüber ATX wird nicht für einzelne Endpunkte durchgeführt, sondern erfolgt abschließend bei der Betrachtung der Zusammenschau. Dieses Vorgehen ergibt sich aus der nicht absolut zu bestimmenden Abgrenzung der verschiedenen Nutzenkategorien. Die Ausführungen der Arzneimittel-NutzenVerordnung (AM-NutzenV) lassen weder eine Gewichtung der Endpunktkategorien (Verbesserung des Gesundheitszustandes, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verbesserung der Lebensqualität und Verringerung von Nebenwirkungen), noch eine Ableitung eindeutiger statistischer Grenzen zu.

Mit Hilfe der in der AM-NutzenV gegebenen Beispiele für die verschiedenen Nutzenkategorien wird bei der Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens berücksichtigt, ob die präsentierten Ergebnisse für den Patienten z.B. eine

- langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen (erheblicher Zusatznutzen),
- Abschwächung schwerwiegender Symptome, eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung (beträchtlicher Zusatznutzen) oder eine
- Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen (geringer Zusatznutzen) darstellt.

Dieses auf den Ergebnissen der Wirksamkeitsendpunkte basierende Ausmaß des Zusatznutzens wird durch die zusammenfassende Beurteilung des Nebenwirkungsprofils adjustiert. Bei der Betrachtung des Nebenwirkungsprofils wird analog berücksichtigt, ob die präsentierten Ergebnisse für den Patienten eine

- weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen (erheblicher Zusatznutzen),
- relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen (beträchtlicher Zusatznutzen),
- relevante Vermeidung von Nebenwirkungen (geringer Zusatznutzen) oder
- ein höheres Schadenspotential gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie darstellt (geringerer Nutzen).

Die größte **Relevanz hat in diesem spezifischen Kontext die Endpunktkategorie** „Verbesserung des Gesundheitszustandes und Verkürzung der Krankheitsdauer“. Wie in 4.2.5.2 dargelegt, stellt die Reduktion der störungsspezifischen Symptomatik in Verbindung mit einer relevanten Verbesserung des klinischen Gesamteindrucks und damit des

Gesundheitszustandes das wesentliche Ziel der Behandlung mit LDX dar. Für den Patienten hat das Erreichen der Schwelle für ein nachweisbares Therapieansprechen relevante positive Auswirkungen, sowohl kurzfristiger als auch langfristiger Art.

Der Wirksamkeit der Behandlung muss das Schadenspotential durch unerwünschte Ereignisse gegenübergestellt werden. Dabei ist sowohl zu berücksichtigen, in welchem Ausmaß unerwünschte Ereignisse auftraten, als auch wie belastend diese vom Patienten tatsächlich empfunden wurden.

Die Betrachtung der Lebensqualität bei ADHS-Patienten zur Bestimmung des Zusatznutzens einer Behandlung mit LDX muss differenziert erfolgen. ADHS-Patienten sind in ihren körperlichen Funktionen nicht eingeschränkt, so dass Domänen von Lebensqualitätsskalen, die Lebensqualität primär als physische Beeinträchtigung messen, keine relevanten Ergebnisse liefern. Hinzu kommt, dass der soziale Kontext, in dem der Patient lebt, dessen Lebensqualität in erheblichem Umfang beeinflusst. Dieses wiederum bedingt die Aussagekraft der Bestimmung der Lebensqualität in Domänen, die primär nicht von der Wahrnehmung physischer Funktionen abhängig sind, wie z.B. Selbsteinschätzung, familiäre Harmonie und gesellschaftliche Aktivitäten, Interaktionen, für die Bestimmung des Zusatznutzens und erfordert in diesem Kontext die Messung über Fremdbeurteilungsskalen.

Die Reduktion der Gesamtmortalität stellt kein Therapieziel einer ADHS Therapie dar und wird deshalb im Rahmen der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse diskutiert.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

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

Patientenrelevante therapeutische Effekte	**Endpunkte**	**Ergebnisse zum Nutzen** gegenüber Placebo Schätzer; 95%-KI; p-Wert	**Ergebnisse zum Zusatznutzen** gegenüber ATX Schätzer; 95%-KI
Verbesserung des Gesundheitszustandes	*Therapieansprechen: Responder, definiert als Verbesserung des ADHD-RS-IV≥30% und CGI-I Bewertung 1 oder 2*		
	Responder-Rate	RR = 6,95 [3,93; 12,30]; p<0,001	RR = 1,29 [1,10; 1,50]; p<0,001
	Rate anhaltender Responder (sustained response)	RR = 9,38 [4,23; 20,82]; p<0,001	RR = 1,29 [0,98; 1,71]; p= 0,055
	Zeit bis Response (time to response)	HR = 5,39 [3,52; 8,25]; p<0,001	HR = 1,63 [1,24; 2,14]; p<0,001
	Therapieansprechen: Responder, definiert als Verbesserung des ADHD-RS-IV≥30%		
	Responder-Rate	RR = 3,85 [2,69; 5,50]; p<0,001	RR = 1,20 [1,06; 1,35]; p= 0,003
	Rate anhaltender Responder (sustained response)	RR = 4,00 [2,53; 6,32]; p<0,001	RR = 1,30 [1,03; 1,62]; p= 0,019
	Zeit bis Response (time to response)	HR = 4,82 [3,27; 7,10]; p<0,001	HR = 1,43 [1,10; 1,85]; p= 0,008
	Mittlere und mediane Veränderung des ADHD-RS-IV Gesamtscores gegenüber Baseline	Diff. LS Mean: -18,6 [-21,5; -15,7]; p<0,001	Diff. LS Mean: -6,5 [-9,3; -3,6]; p<0,001
	Therapieansprechen: Responder, definiert als Verbesserung des CGI-I Bewertung 1 oder 2		
	Responder-Rate	RR= 5,41 [3,35; 8,74]; p<0,001	RR = 1,28 [1,10; 1,50]; p=0,001
	Rate anhaltender Responder (sustained response)	RR = 6,82 [3,58; 13,00]; p<0,001	RR = 1,32 [1,01; 1,73]; p=0,027
	Zeit bis Response (time to response)	HR = 4,89 [3,25; 7,35]; p<0,001	HR = 1,56 [1,19; 2,04]; p=0,001
	Therapieansprechen: Responder, definiert als Verbesserung des CGI-S um mind. 1		
	Responder-Rate	RR = 2,70 [2,00; 3,65]; p<0,001	RR = 1,16 [1,04; 1,28]; p= 0,005
Verbesserung des Gesundheitszustandes / der Lebensqualität	Mittlere und mediane Veränderung der WFIRS-P gegenüber Baseline	Diff. LS Mean: -0,3 [-0,4;-0,2]; p<0,001	Diff. LS Mean: -0,09 [-0,17; -0,00]; p= 0,046
Verbesserung der Lebensqualität	Mittlere und mediane Veränderung des HUI2/3 gegenüber Baseline, stratifiziert nach Respondern (ADHD-RS-IV≥30% und CGI-I Bewertung 1 oder 2)	Diff.LS Mean (Responder): -0,04 [-0,11; 0,03]; p=0,223 Diff.LS Mean (Non-Responder): 0,03 [-0,02; 0,08]; p=0,300	Diff.LS Mean (Responder): 0,02 [-0,01; 0,06]; p=0,217 Diff.LS Mean (Non-Responder): 0,02 [-0,07; 0,10]; p=0,697
Verlängerung des Überlebens	Gesamtmortalität	In der für die Darstellung des Nutzens und den Nachweis des Zusatznutzens herangezogenen Studien (SPD489-325, SPD489-317) traten keine Todesfälle auf.	

Verringerungen der Nebenwirkungen	Anteil der Patienten, für die ein UE erfasst wurde	RR = 1,26 [1,03; 1,53]	RR = 1,01 [0,87; 1,18]
	Anteil der Patienten, für die ein SUE erfasst wurde	RR = 0,99 [0,20; 4,80]	n.a. (0) [a]
	Anteil der Patienten, für die ein UE, das zum Studienabbruch führte, erfasst wurde	RR = 1,24 [0,34; 4,48]	RR = 0,84 [0,34; 2,05]
	Auswertung des UKU-SERS-CLIN zur Beurteilung der Beeinträchtigung durch die Nebenwirkungen	Globale Einschätzung der Beeinträchtigung der täglichen Leistungsfähigkeit durch bestehende UE	
		Skala wurde nicht angewandt	Resp.=0: RR = 1,04 [0,8; 1,36] Resp. ≥1: RR = 0,97 [0,77; 1,21] Resp.=3: RR = 0,78 [0,18; 3,4]
		Konsequenz	
		Skala wurde nicht angewandt	Resp.=0: RR = 1,06 [0,98; 1,14] Resp. ≥1: RR = 0,58 [0,27; 1,26] Resp.=3: RR = 0,62 [0,15; 2,52]
	Auswertung des BPRS-C zur Messung von psychotischen Episoden	Diff. LS Mean: -6,6 [-12,02; -1,10]; p=0,020	Diff. LS Mean: -2,3 [-4,09; -0,48]; p=0,014
	Auswertung des C-SSRS zur Messung von Suiziden und Suizidgedanken	In der im Rahmen der zur Darstellung des Nutzens herangezogenen Studie (SPD489-325) gab 1 Person an (LDX-Behandlungsgruppe), suizidale Gedanken zu haben. In der für den Nachweis des Zusatznutzens betrachteten Studie (SPD489-317) zeigte keine Person suizidale Gedanken bzw. Verhalten.	
	Anteil der Patienten, für die ein UE: Appetitverlust erfasst wurde	RR = 9,25 [3,74; 22,87]	RR = 2,47 [1,43; 4,27]
	Anteil der Patienten, für die ein UE: Gewichtsveränderung erfasst wurde	*Gewichtsverlust*	
		n.a. (0) [a]	RR: 3,26 [1,69; 6,28]
		Gewichtszunahme	
		RR = 0,99 [0,06; 15,65]	RR = 0,52 [0,10; 2,72]
	Anteil der Patienten, für die ein UE: Übelkeit erfasst wurde	RR = 3,96 [1,28; 12,27]	RR = 0,80 [0,44; 1,46]
	Anteil der Patienten, für die ein UE: Erbrechen erfasst wurde	RR = 3,96 [0,53; 29,41]	RR = 0,48 [0,19; 1,20]
	Anteil der Patienten, für die ein UE: Somnolenz erfasst wurde	n.a. (0) [a]	RR = 0,26 [0,10; 0,70]
	Anteil der Patienten, für die ein UE: Kopfschmerzen erfasst wurde	RR = 0,72 [0,4; 1,29]	RR = 0,81 [0,45; 1,45]
	Anteil der Patienten, für die ein UE: Schmerzen im Abdomen erfasst wurde	RR = 0,99 [0,33; 2,98]	RR = 0,39 [0,11; 1,37]
	Anteil der Patienten, für die ein UE: Krampfanfall erfasst wurde	In keiner der für die Darstellung des Nutzens und den Nachweis des Zusatznutzens herangezogenen Studien traten Krampfanfälle auf.	

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

ADHD: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störung; ADHD-RS-IV: ADHD Rating Scale IV; ATX: Atomoxetin; BPRS-C: Brief Psychiatric Rating Scale - for Children; CGI-I: Clinical Global Impressions - Global Improvement Scale; CGI-S: Clinical Global Impression – Severity of Illness Scale; C-SSRS: Columbia Suicide Severity Rating Scale; Diff.: Differenz; HR: Hazard Ratio; HUI2/3: Health Utilities Index Mark 2 and 3; KI: Konfidenzintervall; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; LS mean: Least squares Mittelwert; NA: Nicht anwendbar; Resp.: Response; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; UKU-SERS-CLIN: Udvalg for Kliniske Undersøgelser Side Effect Rating Scale - Clinician; WFIRS-P: Weiss Functional Impairment Rating Scale – Parent Report

[a] Ereignis nicht aufgetreten, Berechnung RR nicht möglich

Quellen: CSR Studie 317 (Shire 2013b); CSR Studie 325 (Shire 2011); Daten aus Source Tables (Shire Biostatistics Department 2013)

Verbesserung des Gesundheitszustandes

Die zusammenfassende Beurteilung der Ergebnisse dieser Endpunktkategorie basiert auf allen elf Endpunkten, die auf den verwendeten vier komplementären Definitionen für Response beruhen (vgl. Tabelle 4-C).

In der Zusammenschau der Ergebnisse der vier Definitionen von Respondern lässt sich ein **beträchtlicher Zusatznutzen** für LDX gegenüber ATX nachweisen. Insgesamt sprechen zwischen 20% und 29% mehr Patienten auf die Therapie mit LDX an als auf ATX. Außerdem erfolgt das Ansprechen unter LDX rascher und ist anhand der „mittleren und medianen Veränderung des ADHD-RS-IV Gesamtscores gegenüber Baseline“ auch höher als unter ATX. Daraus ergibt sich eine konsistente mehrdimensionale Überlegenheit von LDX gegenüber ATX.

Die erfasste Verbesserung des Gesundheitszustandes unter LDX entspricht dem Ausmaß einer deutlichen Abschwächung schwerwiegender Symptome, bzw. einer für die Patientinnen und Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung und geht über eine Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen weit hinaus.

Reduktion des ADHD-RS-IV um ≥30% und einem CGI-I Score von 1 oder 2:

Dieser Kombinationsendpunkt repräsentiert die stringenteste Definition von Respondern. Diese erfasst sowohl die patientenrelevante Veränderung auf einer störungsspezifischen Symptom-Skala (AHDD-RS-IV), als auch die deutliche Verbesserung des Schweregrads der Erkrankung mithilfe einer globalen Beurteilungsskala (CGI-I).

Die Darstellung des Nutzens von LDX gegenüber Placebo demonstriert die hohe Wirksamkeit von LDX. Der Anteil der Responder liegt unter LDX fast siebenmal so hoch verglichen mit Placebo (RR = 6,95 [3,93; 12,30]; p<0,001).

Für den Nachweis des Zusatznutzens gegenüber ATX kann eine statistisch signifikante Überlegenheit von LDX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachgewiesen werden. Ein patientenrelevantes Therapieansprechen wurde unter LDX von 29% mehr Patienten als unter ATX erreicht (RR = 1,29 [1,10; 1,50]; p<0,001). Diese Überlegenheit wird durch den supportiven Endpunkt „Zeit bis Response“ unterstützt. Patienten unter LDX erreichten das Therapieansprechen auch signifikant schneller als Patienten, die mit ATX behandelt wurden (HR = 1,63; [1,24; 2,14]; p<0,001). Dadurch ergibt sich eine mehrdimensionale Überlegenheit von LDX gegenüber ATX, sowohl das absolute Therapieansprechen, als auch die Schnelligkeit des Therapieerfolgs betreffend. Die Auswertung der anhaltenden Responder zeigte eine tendenzielle Überlegenheit von LDX gegenüber ATX. Der Schätzer liegt deutlich zugunsten von LDX, das statistische Signifikanz-Niveau von 0,05 wird jedoch knapp verfehlt (RR = 1,29 [0,98; 1,71]; p=0,055). Allerdings lässt sich die Höhe des Schätzers mit den Ergebnissen für das Therapieansprechen gut vergleichen und die Richtung des Effekts ist auch konsistent zu den Ergebnissen der Nutzenbewertung anhand von Studie SPD489-325.

Reduktion des ADHD-RS-IV um ≥30% :

Diese Responderdefinition fokussiert auf die Verbesserung des Gesundheitszustandes, gemessen mit einer störungsspezifischen Symptom-Skala (ADHD-RS-IV).

Die Darstellung des Nutzens von LDX gegenüber Placebo demonstriert die hohe Wirksamkeit von LDX. Der Anteil der Responder liegt unter LDX fast viermal so hoch verglichen mit Placebo (RR = 3,85 [2,69; 5,50]; p<0,001).

Beim Nachweis des Zusatznutzens gegenüber ATX kann eine statistisch signifikante Überlegenheit von LDX nachgewiesen werden. Ein patientenrelevantes Therapieansprechen wurde unter LDX von 20% mehr Patienten als unter ATX erreicht (RR = 1,20 [1,06; 1,35]; p=0,003). Diese Überlegenheit wird durch den supportiven Endpunkt „Zeit bis Response“ und „Mittlere und mediane Veränderung des ADHD-RS-IV Gesamtscores gegenüber Baseline“ unterstützt. Patienten unter LDX erreichten das Therapieansprechen auch signifikant schneller als Patienten, die mit ATX behandelt wurden (HR = 1,43 [1,10; 1,85]; p=0,008). Des Weiteren erreichten Patienten unter LDX durchschnittlich eine um 6,5 Punkte größere Verbesserung auf der ADHD-RS-IV als Patienten unter ATX. Eine Reduktion um 6,5 Punkte gegenüber ATX entspricht dabei einem Unterschied von 12%. Gemäß den Ausführungen von Goodman et al. (2010) würde das mit der Absenkung um eine zusätzliche Stufe auf den CGI Skala korrelieren, die unter LDX erreicht werden kann (Goodman 2010). Dadurch ergibt sich eine mehrdimensionale Überlegenheit von LDX gegenüber ATX, sowohl das absolute Therapieansprechen, als auch die Schnelligkeit des Therapieerfolgs betreffend. Auch bei der Auswertung der anhaltenden Responder zeigt sich eine Überlegenheit von LDX gegenüber ATX (RR = 1,30 [1,03; 1,62]; p=0,019). Unter LDX erreichen 30% mehr Patienten ein dauerhaftes Therapieansprechen in Woche vier. Dieses Ergebnis ist auch konsistent zu den Ergebnissen der Nutzenbewertung anhand von Studie SPD489-325 (Shire 2011).

Die Betrachtung der Subdomäne „Hyperaktivität/Impulsivität“ als auch der Subdomäne „Unaufmerksamkeit“ der ADHD-RS-IV zeigt, dass Effekte von LDX sowohl gegenüber Placebo als auch gegenüber ATX in beiden Subskalen konsistent zu den Ergebnissen bei der Betrachtung des Gesamtscores sind.

CGI-I Score von 1 oder 2:

Diese Responderdefinition repräsentiert eine globale Betrachtungsweise des Therapieerfolgs. Der Fokus liegt auf der Verbesserung des klinischen Gesamteindrucks des Patienten und seiner funktionellen Beeinträchtigung. Gleichzeitig werden die medizinische Vorgeschichte des Patienten, die psychosozialen Umstände, die Symptomatik, das Verhalten und die Auswirkung der Symptome auf die Funktionsfähigkeit des Patienten berücksichtigt.

Die Darstellung des Nutzens von LDX gegenüber Placebo demonstriert die hohe Wirksamkeit von LDX. Der Anteil der Responder unter LDX ist fast 5,5-mal so hoch verglichen mit Placebo (RR = 5,41 [3,35; 8,74]; p<0,001).

Beim Nachweis des Zusatznutzens gegenüber ATX kann eine statistisch signifikante Überlegenheit von LDX nachgewiesen werden. Ein patientenrelevantes Therapieansprechen

wurde unter LDX von 28% mehr Patienten als unter ATX erreicht (RR = 1,28 [1,10; 1,50]; p=0,001). Diese Überlegenheit wird durch den supportiven Endpunkt „Zeit bis Response" unterstützt. Patienten unter LDX erreichten das Therapieansprechen auch signifikant schneller als Patienten, die mit ATX behandelt wurden (HR = 1,56 [1,19; 2,04]; p=0,001). Dadurch ergibt sich eine mehrdimensionale Überlegenheit von LDX gegenüber ATX, sowohl das absolute Therapieansprechen, als auch die Schnelligkeit des Therapieerfolgs betreffend. Auch bei der Auswertung der anhaltenden Responder zeigt sich eine Überlegenheit von LDX gegenüber ATX (RR = 1,32 [1,01; 1,73]; p=0,027). Unter LDX erreichen 32% mehr Patienten ein Therapieansprechen in Woche vier, welches von Dauer war. Dieses Ergebnis ist auch konsistent zu den Ergebnissen der Nutzenbewertung anhand von Studie SPD489-325 (Shire 2011).

Verbesserung des CGI-S Score um mindestens eine Stufe:

Diese Responderdefinition stellt eine zusätzliche globale Betrachtungsweise des Therapieerfolgs dar, mit der die Betrachtungen der störungsspezifischen ADHD-RS-IV (s.o.) sowie des WFIRS-P (s.u.) im Sinne der in Modul 3.2.1 beschriebenen notwendigen mehrdimensionalen Betrachtung der Erkrankung komplettiert werden. Mit der CGI-Skala soll erfasst werden, inwiefern sich der Patient gegenüber seiner Baseline-Untersuchung nach globalen klinischen Gesichtspunkten verbessert hat.

Die Darstellung des Nutzens von LDX gegenüber Placebo demonstriert die hohe Wirksamkeit von LDX. Der Anteil der Responder liegt unter LDX fast 2,7-mal so hoch verglichen mit Placebo (RR = 2,70 [2,00; 3,65]; p<0,001).

Beim Nachweis des Zusatznutzens gegenüber ATX kann eine statistisch signifikante Überlegenheit von LDX nachgewiesen werden. Ein Therapieansprechen wurde unter LDX von 16% mehr Patienten als unter ATX erreicht (RR = 1,16 [1,04; 1,28]; p=0,005).

<u>Verbesserung der Lebensqualität</u>

Die zusammenfassende Beurteilung der Ergebnisse dieser Endpunktkategorie basiert auf zwei Endpunkten (vgl. Tabelle 4-C). Einer dieser Endpunkte erfasst dabei sowohl Kriterien der Verbesserung des Gesundheitszustandes als auch Kriterien der Verbesserung der Lebensqualität (Endpunkt „Mittlere und mediane Veränderung des WFIRS-P gegenüber Baseline"). Dennoch wird er an dieser Stelle diskutiert, da er spezifisch die familiären, schulischen und sozialen Konsequenzen, die für den Patienten aus dessen Interaktion mit seiner Umwelt resultieren, erfasst.

In der Zusammenschau der Ergebnisse der WFIRS-P und des HUI2/3 lässt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen für LDX gegenüber ATX nachweisen. Dieser beruht hauptsächlich auf den Ergebnissen von Subdomänen der beiden Instrumente. Die erfassten Verbesserungen der Lebensqualität stellen vom Ausmaß her mehr als eine Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen dar.

Veränderung der WFIRS-P:

Anhand der WFIRS-P wird spezifisch die Belastung des Patienten durch die Auswirkungen der ADHS auf verschiedene Lebensbereiche abgefragt. Im Vordergrund steht die funktionelle Beeinträchtigung des Patienten.

Die Darstellung des Nutzens von LDX gegenüber Placebo zeigt, dass sich der Score unter LDX signifikant gegenüber Placebo verbessert (Diff. LS Mean: -0,3 [-0,4;-0,2]; p<0,001).

Beim Nachweis des Zusatznutzens gegenüber ATX zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil für LDX (Diff. LS Mean: -0,09 [-0,17; -0,00]; p= 0,046). Dabei sollte zudem berücksichtigt werden, dass mit WFIRS-P zahlreiche, erst längerfristig eintretende Konsequenzen einer therapeutischen Intervention abgefragt werden. Insbesondere trifft dies auch auf für den Patienten unmittelbar erfahrbare, positive Veränderungen seines sozialen Umfelds (z.B. bessere Integration, Einladungen zu sozialen Ereignissen) zu. Es ist daher denkbar, dass aufgrund einer verzögerten Manifestation die günstige funktionelle Entwicklung und damit verbesserte Lebensqualität im Rahmen der Studie noch nicht in vollem Maße sichtbar wurde, so dass die Ergebnisse den Zusatznutzen von LDX möglicherweise unterschätzen. In der signifikanten Verbesserung unter LDX sowohl gegenüber Placebo als auch gegenüber ATX ist daher ein beträchtlicher Zusatznutzen für den Patienten zu sehen.

Veränderung des HUI-Mark-2/Mark (HUI2/3):

Anhand dieser Skala wird die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten erfasst. Konkret angewandt wurde in den RCT 489-317 und 489-325 der 15 Items umfassende Fragebogen HUI23P4En.15Q: HEALTH UTILITIES INDEX MARK 2 AND 3 (HUI2/3), 15-ITEM QUESTIONNAIRE FOR SELF-ADMINISTERED, PROXY-ASSESSED "FOUR WEEK" HEALTH STATUS ASSESSMENT. Der HUI2/3 ist eine nicht störungsspezifische Skala. Bei solchen generischen Lebensqualitätsinstrumenten werden naturgemäß sowohl Bereiche berücksichtigt, in denen keine Einschränkung bei Patienten mit ADHS zu erwarten ist, als auch Bereiche, in denen der Patient durch die zugrundeliegende Erkrankung beeinträchtigt sein könnte.

Die Darstellung des Nutzens von LDX gegenüber Placebo zeigt, dass sich der Score unter LDX nicht signifikant gegenüber Placebo unterscheidet (Diff.LS Mean (Responder): -0,04 [-0,11; 0,03]; p=0,223; Diff.LS Mean (Non-Responder): 0,03 [-0,02; 0,08]; p=0,300).

Beim Nachweis des Zusatznutzens gegenüber ATX zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied in dieser Skala (Diff.LS Mean (Responder): 0,02 [-0,01; 0,06]; p=0,217.; Diff.LS Mean (Non-Responder): 0,02 [-0,07; 0,10]; p=0,697). Eine Auswertung auf Ebene der Einzel-Items ergab weder einen relevanten signifikanten Unterschied zwischen LDX und Placebo noch zwischen LDX und ATX.

Allerdings ist hier zu beachten, dass der Anteil der Responder im LDX-Stratum größer bzw. erheblich größer war als in den Strata für die aktive Kontrolle bzw. Placebo.

Verlängerung des Überlebens

Die Reduktion der Gesamtmortalität stellt kein Therapieziel einer ADHS Therapie dar, sie wird jedoch im Rahmen der Evaluation der Sicherheit erfasst und wurde so in Abschnitt 4.3.1. dargestellt. Weder in der Studie, die zur Beschreibung des Nutzens verwendet wurde, noch in der Studie, die zum Beleg des Zusatznutzens gegenüber ATX herangezogen wurde, wurden Todesfälle dokumentiert.

Verringerung der Nebenwirkungen

Die zusammenfassende Beurteilung der Ergebnisse dieser Endpunktkategorie basiert auf 14 Endpunkten (vgl. Tabelle 4-C).

In der Zusammenschau von UE, SUE und UE, die zum Studienabbruch führten, sowie der Belastung durch die UE und der einzelnen betrachteten UE ergibt sich, dass das Ausmaß unerwünschter Wirkungen unter LDX und der zweckmäßigen Vergleichstherapie ATX vergleichbar hoch ist. Für den Bereich Gewichtsverlust und Appetitlosigkeit muss ein höheres Schadenspotential angenommen werden. Für die Bereiche Schläfrigkeit, Gedächtnisschwierigkeiten und vor allem Konzentrationsstörungen muss von einem Zusatznutzen für LDX ausgegangen werden.

UE gesamt, zu Studienabbruch führende UE, SUE, UKU-SERS-Clin, BPRS-C, C-SSRS:

Die Darstellung des Schadenspotentials von LDX gegenüber Placebo zeigt ein günstiges Verträglichkeitsprofil von LDX. Die Gesamtanzahl der UE gegenüber Placebo ist zwar erhöht, was in Anbetracht einer nicht aktiven Kontrolle zu erwarten war, aber im Hinblick auf SUE und Studienabbrüche auf Grund von UE lässt die Betrachtung der Schätzer und Konfidenzintervalle die Schlussfolgerung zu, dass sich LDX bezüglich dieser beiden Endpunkte nicht wesentlich von Placebo unterscheidet. Zudem zeigen die Ergebnisse, dass sich der BPRS-C, mit der der Schweregrad von psychotischen Episoden gemessen wird, unter LDX signifikant gegenüber Placebo verbessert (Diff. LS Mean: -6,6 [-12,02; -1,10]; p=0,020).

In den Daten zum Nachweis des Zusatznutzens von LDX gegenüber ATX zeigt sich ebenfalls ein günstiges Verträglichkeitsprofil von LDX. Weder für die Gesamtanzahl der UE, noch für die Anzahl der SUE oder die Anzahl der UE, die zu einem Studienabbruch führten, wurde ein Unterschied zwischen LDX und ATX beobachtet. Die Betrachtung des Gesamtscores des UKU-SERS-Clin zeigt, dass auch die funktionelle Einschränkung oder die Belastung durch die aufgetretenen Nebenwirkungen bei LDX und ATX ähnlich eingestuft wurden. Bei der Betrachtung der einzelnen Subdomänen des UKU-SERS-Clin lässt sich eine höhere Belastung unter LDX für die Kategorien Gewichtsverlust, verminderter Speichelfluss und verkürzte Schlafdauer finden. In allen drei Kategorien wird die Belastung als leicht oder moderat (UKU-SERS-Clin = 1 oder 2) beurteilt. Bei UE, die eine schwere Belastung darstellen (UKU-SERS-Clin = 3) findet sich für die drei Kategorien kein Unterschied zwischen LDX und ATX. Für ATX lässt sich anhand des UKU-SERS-Clin eine höhere Belastung durch UE, die den Kategorien Gedächtnisschwierigkeiten, Schläfrigkeit/Sedation und Konzentrationsstörungen zugeordnet werden, feststellen. Bei letzterer Kategorie ist die höhere

Belastung unter ATX auch als schwere Belastung (UKU-SERS-Clin = 3) nachzuweisen. Zudem zeigen die Ergebnisse, dass sich der BPRS-C, mit der der Schweregrad von psychotischen Episoden gemessen wird, unter LDX signifikant gegenüber ATX verbessert (Diff. LS Mean: -2,3 [-4,09; -0,48]; p=0,014).

UE von besonderem Interesse (mit Warnhinweis oder als sehr häufig in FIs aufgeführt):

Die Darstellung des Schadenspotentials von LDX gegenüber Placebo zeigt ein günstiges Verträglichkeitsprofil von LDX. Unter LDX berichteten lediglich mehr Personen Appetitverlust und Übelkeit als unter Placebo. Zwar berichteten mehr Patienten unter LDX das UE Erbrechen als unter Placebo, Schätzer und Konfidenzintervall legen jedoch die Schlussfolgerung nahe, dass hier kein signifikanter Unterschied festgestellt werden kann. Alle anderen Kategorien kamen entweder in beiden Behandlungsgruppen nicht vor, oder wurden unter LDX seltener berichtet als unter Placebo.

In den Daten zum Nachweis des Zusatznutzens von LDX gegenüber ATX zeigt sich ebenfalls ein günstiges Verträglichkeitsprofil von LDX. Unter LDX berichteten lediglich mehr Personen Appetitverlust und Gewichtsverlust als unter ATX. Signifikant mehr Personen unter ATX berichteten jedoch das UE Somnolenz als unter LDX. Alle anderen Kategorien kamen entweder in beiden Behandlungsgruppen nicht vor, oder wurden unter LDX seltener berichtet als unter ATX, wobei das Konfidenzintervall für den Schätzer nahe legt, dass kein statistischer Unterschied zwischen ATX und LDX bezüglich dieser Endpunkte vorliegt.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die Aussagekraft der Nachweise zum Nutzen und Zusatznutzen wird als hoch bzw. sehr hoch angesehen. Die Ergebnisse sind statistisch hochsignifikant, gleichgerichtet und konsistent zu den Ergebnissen der Nutzendarstellung. Daher konstatieren wir einen Beleg für einen Zusatznutzen von LDX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Aus den aufgeführten Ergebnissen ergibt sich für LDX ein Zusatznutzen auf Basis der Verbesserung des Gesundheitszustandes, die einem beträchtlichen Zusatznutzen entspricht, und der Verbesserung der Lebensqualität, die einem ebenfalls beträchtlichen Zusatznutzen entspricht. Dieser Zusatznutzen wird durch das ausgeglichene und teilweise bessere Nebenwirkungsprofil von LDX gegenüber ATX nicht geschmälert.

Auf Grundlage dieser Einschätzung wird insgesamt das Ausmaß des Zusatznutzens von LDX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ATX bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 6 Jahren mit klinisch unzureichendem Ansprechen auf MPH als **beträchtlich** eingestuft.

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

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.

Lisdexamfetamindimesilat (LDX) (Elvanse®) ist in Deutschland seit 18. März 2013 im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von ADHS bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 6 Jahren indiziert, wenn das Ansprechen auf eine zuvor erhaltene Behandlung mit MPH als klinisch unzureichend angesehen wurde.

Die Ziele des vorliegenden Dossiers sind

(a) die Darstellung des medizinischen Nutzens von LDX im Vergleich zu Placebo bei der Behandlung von ADHS bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 6 Jahren und

(b) der Nachweis des Zusatznutzens von LDX bei der Behandlung von ADHS bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 6 Jahren, bei denen eine zuvor erhaltene Behandlung mit MPH als klinisch unzureichend angesehen wird, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ATX in demselben Anwendungsgebiet.

<u>Patientenpopulationen</u>

Die Darstellung des **Nutzens** von LDX vs. Placebo basiert auf der für die Zulassung relevanten Studie SPD489-325 (Shire 2011). Die Patientenpopulation umfasst Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 6 Jahren mit diagnostizierter ADHS.

Der Nachweis des **Zusatznutzens** von LDX basiert auf der Studie SPD489-317, in der ein direkter Vergleich von LDX vs. ATX bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von

6 Jahren, bei denen eine zuvor erhaltene Behandlung mit MPH als klinisch unzureichend angesehen wird, durchgeführt wurde (Shire 2013b).

Intervention

Die zu bewertende Intervention für die Darstellung des Nutzens und den Nachweis des Zusatznutzens ist die Arzneimitteltherapie mit LDX. LDX wird dabei in der gemäß der Fachinformation vorgegebenen Dosierung betrachtet (Shire 2013a).

Vergleichstherapie

Die Darstellung des **Nutzens** von LDX basiert auf der für die Zulassung relevanten Studie SPD489-325 und erfolgt daher anhand des Vergleichs von LDX vs. Placebo.

Für den Nachweis des **Zusatznutzens** von LDX wurde ATX als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Ein Beratungsgespräch gemäß § 7 AM-NutzenV mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) wurde in Anspruch genommen und fand am 06.03.2013 mit der Vorgangsnummer 2013-B-02 in der Geschäftsstelle des G-BA statt.

> „Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Lisdexamfetamin, welches im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Kindern ab einem Alter von 6 Jahren indiziert ist, wenn das Ansprechen auf eine zuvor erhaltene Behandlung mit Methylphenidat als klinisch unzureichend angesehen wird, ist Atomoxetin.“ (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013).

ATX wird in der gemäß der Fachinformation vorgegebenen Dosierung betrachtet (Lilly Deutschland GmbH 2011).

Bei beiden Medikamenten ist laut Fachinformation zu Beginn der Behandlung eine sorgfältige Dosistitration erforderlich, die mit der niedrigsten möglichen Dosis beginnen sollte. Eine Dosisanpassung wird in wöchentlichem Abstand empfohlen (Lilly Deutschland GmbH 2011).

Patientenrelevante Endpunkte

Nutzen und Zusatznutzen werden hinsichtlich patientenrelevanter therapeutischer Effekte aus den Kategorien Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verbesserung der Lebensqualität, Verlängerung des Überlebens oder Verringerung von Nebenwirkungen anhand patientenrelevanter Endpunkte (siehe Tabelle 4-E) dargestellt.

Studientypen

Nutzen und Zusatznutzen von LDX werden anhand von Endpunkten aus klinischen, methodisch hochwertigen RCTs dargestellt. Methodisch adäquate und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführte RCTs liefern für die Bewertung des Nutzens einer

medizinischen Intervention die zuverlässigsten Ergebnisse, weil sie die geringste Ergebnisunsicherheit aufweisen.

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.

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

Die Auswahl der Studien zur Darstellung des **Nutzens** von LDX aus den Studien des pharmazeutischen Unternehmers (siehe 4.3.1.1.1) erfolgte anhand der in Tabelle 4-D dargestellten Kriterien. Die Einschlusskriterien entsprechen dem Anwendungsgebiet von LDX (Shire 2011, 2013b). Gemäß den Empfehlungen des IQWiG bezüglich des Evidenzgrads des Designs der heranzuziehenden Studien werden nur doppelblinde, placebo- oder aktiv-kontrollierte RCTs betrachtet (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2011). Zudem müssen sie mindestens einen der in Tabelle 4-E genannten patientenrelevanten Endpunkte einschließen (Gliederung gemäß Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWIG) Methodenpapier S.31 (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2011)).

Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurden nur Studien zur Darstellung des Nutzens herangezogen, auf die alle Einschlusskriterien (außer E3 und E5) zutreffen (Ausschlusskriterium A4). Die Studienberichte zu den hier nicht im Detail aufgeführten Studien finden sich jedoch in vollständiger Form im Modul 5.

Für die Auswahl der Studien zum Nachweis des **Zusatznutzens** von LDX wurden ebenfalls die in Tabelle 4-A dargestellten Kriterien inklusive E3 und E5 herangezogen.

Die Einschlusskriterien für Studien zum Nachweis des Zusatznutzens entsprechen den obenstehenden für Studien zur Darstellung des Nutzens. Zusätzlich wurden das dem Anwendungsgebiet von LDX entsprechende klinisch unzureichende Ansprechen auf MPH, sowie der direkte Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ATX aufgenommen.

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

Einschlusskriterien		**Details**
E1	Population	Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 6 Jahren
E2	Indikation	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störung (ADHS)
E3[#]	Vorbehandlung	Klinisch unzureichendes Ansprechen auf bzw. Vorbehandlung mit Methylphenidat
E4	Intervention	Lisdexamfetamindimesilat (LDX)
E5[#]	Komparator	Atomoxetin (ATX)
E6	Patientenrelevante Endpunkte	Mindestens einer der in Tabelle 4-E aufgelisteten patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet
E7	Studientypen	Abgeschlossene, doppelblinde RCTs
E8	Studiendauer	Keine Einschränkung
E9	Sprache	Deutsch, Englisch
Ausschlusskriterien		
A1	Genetische, tierexperimentelle oder *in vitro* Studien	
A2	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen	
A3	Keine Vollpublikation bzw. kein Studienbericht verfügbar. Das Vorliegen eines Studienberichts und einer Publikation, die keine Vollpublikation ist (z.B. Abstract), ist kein Ausschlusskriterium für die Studie; in diesem Fall wird nur der Studienbericht herangezogen und die Publikation nicht betrachtet.	
A4	Nur teilweises Erfüllen der Einschlusskriterien (z.B. nur eine Alters-Subgruppe, randomisierte und nicht-randomisierte Studienphasen)[a]	

RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

[#] Nur für Studien relevant, die für den Nachweis des Zusatznutzens herangezogen werden sollen.

[a] Studien, auf die dieses Ausschlusskriterium zutrifft, werden nicht in Modul 4 dieses Dossiers dargestellt. Die Studienberichte dazu finden sich jedoch in vollständiger Form im Modul 5. Dies gilt für die Studien NRP104.201, NRP104.301, SPD489-305, SPD489-306, SPD489-311, SPD489-326.

Tabelle 4-E: Patientenrelevante Endpunkte zum Nachweis des Zusatznutzens von LDX

Patientenrelevanter therapeutischer Effekt	**Im Dossier verwendete Endpunkte**
Verbesserung des Gesundheitszustandes und Verkürzung der Krankheitsdauer	*Therapieansprechen: Responder, definiert als Verbesserung des ADHD-RS-IV≥30% und CGI-I Bewertung 1 oder 2*
	Responder-Rate
	Rate anhaltender Responder (sustained response)
	Zeit bis Response (time to response)
	Therapieansprechen: Responder, definiert als Verbesserung des ADHD-RS-IV≥30%
	Responder-Rate
	Rate anhaltender Responder (sustained response)
	Zeit bis Response (time to response)
	Mittlere und mediane Veränderung des ADHD-RS-IV Gesamtscores gegenüber Baseline

	Therapieansprechen: Responder, definiert als CGI-I Bewertung 1 oder 2
	Responder-Rate
	Rate anhaltender Responder (sustained response)
	Zeit bis Response (time to response)
	Therapieansprechen: Responder, definiert als Verbesserung des CGI-S Score um ≥1 Kategorie
	Responder-Rate
Verbesserung des Gesundheits-zustandes / der Lebensqualität	Mittlere und mediane Veränderung des WFIRS-P gegenüber Baseline
Verbesserung der Lebensqualität	Mittlere und mediane Veränderung des HUI2/3 gegenüber Baseline, stratifiziert nach Respondern (ADHD-RS-IV≥30% und CGI-I Bewertung 1 oder 2)
Verlängerung des Überlebens	Die Reduktion der Gesamtmortalität stellt kein Therapieziel einer ADHS Therapie dar, wird jedoch im Rahmen der Evaluation der Sicherheit erfasst und wird daher im Dossier dargestellt.
Verringerungen der Nebenwirkungen	Anteil der Patienten, für die ein UE erfasst wurde
	Anteil der Patienten, für die ein SUE erfasst wurde
	Anteil der Patienten, für die ein UE, das zum Studienabbruch führte, erfasst wurde
	Auswertung des UKU-SERS-Clin zur Beurteilung der Beeinträchtigung durch die Nebenwirkungen
	Auswertung des BPRS-C zur Messung von psychotischen Episoden
	Auswertung des C-SSRs zur Messung von Suiziden und Suizidgedanken
	Anteil der Patienten, für die ein UE: Appetitverlust erfasst wurde
	Anteil der Patienten, für die ein UE: Gewichtsveränderung erfasst wurde
	Anteil der Patienten, für die ein UE: Übelkeit erfasst wurde
	Anteil der Patienten, für die ein UE: Erbrechen erfasst wurde
	Anteil der Patienten, für die ein UE: Somnolenz erfasst wurde
	Anteil der Patienten, für die ein UE: Kopfschmerzen erfasst wurde
	Anteil der Patienten, für die ein UE: Schmerzen im Abdomen erfasst wurde
	Anteil der Patienten, für die ein UE: Krampfanfall erfasst wurde

ADHD-RS-IV = Attention deficit/hyperactivity disorder – Rating Scale-IV; CGI-I = Clinical Global Impression of Improvement; CGI-S = Clinical Global Impression of Severity; WFIRS-P= Weiss Functional Impairment Rating Scale - Parents; HUI2/3 = Health Utilities Index Mark 2 and 3; UE = Unerwünschtes Ereignis; SUE = Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UKU-SERS-CLIN = Udvalg for Kliniske Undersøgelser Side Effect Rating Scale – Clinician; BPRS-C = Brief Psychiatric Rating Scale - Clinician; C-SSRS = Columbia – Suicide Severity Rating Scale

Die Auswahl der UE von besonderem Interesse erfolgte auf Basis der Fachinformationen von LDX (Shire 2013a) und ATX (Lilly Deutschland GmbH 2011). Dabei wurden alle UE in Betracht gezogen, für die entweder ein besonderer Warnhinweis besteht oder die bei der Bewertung der Nebenwirkungen in einer der betrachteten Fachinformationen im Indikationsgebiet ADHS in die Kategorie „sehr häufig (≥1/10)“ fallen.

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 in folgenden Fällen erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt:

– Für das zu bewertende Arzneimittel wurde eine Zulassung in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wurde, mindestens 12 Monate vor dem Zeitpunkt der Dossiereinreichung erteilt. Dabei sind auch Zulassungen außerhalb Deutschlands bzw. Europas relevant.

– Es werden indirekte Vergleiche zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen.

Sofern eine bibliografische Literaturrecherche erforderlich ist, soll diese mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in den Cochrane-Datenbanken 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. Eine gemeinsame Suche nach Studien zu mehreren Fragestellungen (z. B. direkt vergleichende Studien sowie Studien für einen indirekten Vergleich) ist möglich. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Geben Sie dabei an, ob Sie eine gemeinsame Suche für mehrere Fragestellungen durchgeführt haben (z. B. gemeinsame Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für indirekte Vergleiche). Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, ob bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die Durchführung einer bibliographischen Literaturrecherche ist notwendig, da die erstmalige Markzulassung von LDX am 23.02.2007 in den USA mehr als 12 Monate vor der Dossiereinreichung liegt.

Die bibliographische Literaturrecherche erfolgte am 09.04.2013. Die Recherche wurde in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE, dem Cochrane Central Register of Controlled Trials und der Cochrane Database of Systematic Reviews über die Plattform Ovid durchgeführt.

Es wurde eine gemeinsame Suche für mehrere Fragestellungen durchgeführt:

1. Nutzenbewertung von LDX und
2. Zusatznutzenbewertung.

Es wurde nach relevanten Primär- und Sekundärpublikationen zu aktiv- oder placebo-kontrollierten LDX Studien für den Nachweis des **Nutzens** gesucht.

Für den Nachweis des **Zusatznutzens** des zu bewertenden Arzneimittels LDX wurden ausschließlich direkte Vergleiche mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ATX herangezogen. Daher ist eine systematische Literaturrecherche für die Vergleichstherapie ATX nicht erforderlich. Aufgrund dessen wurde die Suche nach Studien, die relevant sind für die Zusatznutzenbewertung, durch das Kriterium E5 eingeschränkt, d.h. es wurden nur LDX Studien eingeschlossen, die aktiv durch ATX kontrolliert sind.

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

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

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien von Dritten vollständig identifiziert werden.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern clinicaltrials.gov, clinicalstudyresults.org sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden.

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. Eine gemeinsame Suche nach Studien zu mehreren Fragestellungen (z. B. direkt vergleichende Studien sowie Studien für einen indirekten Vergleich) ist möglich. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

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

Die Suche nach Studien des zu bewertenden Arzneimittels LDX und der zweckmäßigen Vergleichstherapie ATX erfolgte in den folgenden öffentlich zugänglichen Studienregistern:

- U.S. National Institutes of Health, ClinicalTrials.gov
  URL: http://www.clinicaltrials.gov/ (letzte Suche am 11.04.2013)

- International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal)
  URL: http://apps.who.int/trialsearch (letzte Suche am 11.04.2013)

- clinicalstudyresults.org
  Die Informationsplattform clinicalstudyresults.org steht seit Ende 2011 nicht mehr zur Verfügung.

Für die Suche wurden Schlagwörter bezogen auf das zu bewertende Arzneimittel LDX, die Indikation ADHS und die Altersgruppe verwendet und die Suchstrategien an die Eingabemöglichkeiten der jeweiligen durchsuchten Plattform angepasst. Die detaillierten Suchstrategien für die Suche in öffentlichen Studienregistern befinden sich im Anhang 4-B. Generelle Einschränkungen der Suche wurden nicht vorgenommen.

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 bibliographischen Literaturrecherche und der Suche in Studienregistern erfolgte anhand der im Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien. Die Prüfung der erhaltenen Treffer 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 Bewertung über den Ein- oder Ausschluss wurde von zwei Gutachtern unabhängig voneinander vorgenommen. Voneinander abweichende Einschätzungen der Bewertung beider Gutachter wurden durch Diskussion in einem Konsens aufgelöst.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-G):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

– Erzeugung der Randomisierungssequenz *(bei randomisierten Studien)*
– Verdeckung der Gruppenzuteilung *(bei randomisierten Studien)*
– zeitliche Parallelität der Gruppen *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Verblindung des Patienten sowie des Behandlers
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

– Verblindung der Endpunkterheber
– Umsetzung des ITT-Prinzips
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgt entsprechend der oben beschriebenen Methodik.

Die Aussagekraft der eingeschlossenen Studien wird für jeden patientenrelevanten Endpunkt separat bewertet. Dazu werden die folgenden endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Aspekte systematisch extrahiert (siehe Anhang 4-G):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des Behandlers
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-treat (ITT)-Prinzips
- Prüfung, ob eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegt

Die Beurteilung des Verzerrungspotentials, welches aus der Selektion der Studienpopulation resultiert, wird anhand der Randomisierung der Studienteilnehmer vorgenommen. Dabei müssen die Erzeugung der Randomisierungssequenz und die daraus resultierende Verteilung der Studienteilnehmer adäquat durchgeführt und dokumentiert worden sein. Darüber hinaus muss die Randomisierungssequenz den Behandler verborgen geblieben sein. Um eine Verzerrung der Studienergebnisse durch den Patienten oder den Behandler zu vermeiden, müssen beide in adäquater Weise verblindet worden sein. 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 wird die ITT-Population als die Studienpopulation mit dem geringsten Verzerrungspotential betrachtet. Die Einhaltung des ITT-Prinzips wird 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% beträgt.

Das Verzerrungspotenzial wurde entweder als „niedrig" oder „hoch" eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial lag dann vor, wenn davon ausgegangen werden konnte, dass die Ergebnisse nicht relevant verzerrt waren. Eine relevante Verzerrung würde bedeuten, dass sich die Ergebnisse insgesamt bzw. das Ergebnis eines Endpunkts bei Behebung der verzerrenden Aspekte in der Grundaussage verändern.

Für die Bewertung eines Endpunkts wurde zunächst das Verzerrungspotenzial auf Studienebene und endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte in „niedrig" oder „hoch" eingestuft. Falls diese Einstufung mit „niedrig" erfolgte und die unter B genannten Punkte ebenfalls eine Einstufung mit „niedrig" ergab, wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch mit „niedrig" bewertet. Falls die Einstufung auf Studienebene als „hoch" erfolgte, wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt auch als „hoch" bewertet. Eine Einstufung des Verzerrungspotentials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch" führt nicht zum Ausschluss der Daten. Die Klassifizierung dient der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

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

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

epidemiologischer 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 randomisierten kontrollierten Studien erfolgt gemäß den Anforderungen des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements (Items 2b bis 14 sowie CONSORT-Flow-Chart) für jede Studie separat im Anhang 4-F des Dossiers. Alle Ergebnisdaten werden im Abschnitt 4.3 dargestellt.

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 Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden. 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). Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Patientencharakteristika

Es wurden die Patientencharakteristika berücksichtigt, die

- als Standard zur Charakterisierung einer Studienpopulation betrachtet werden können (z.B. Alter, Geschlecht),
- bei der Beurteilung der Krankheitslast oder Krankheitsaktivität bedeutend sind (z.B. Schweregrad der Erkrankung) und

[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.

- zur Bildung einer a priori oder post-hoc definierten Subgruppe herangezogen wurden (z.B. Herkunft, Vorbehandlung mit MPH)

Die Darstellung der Patientencharakteristika wird anhand folgender Angaben vorgenommen (Tabelle 4-F):

Tabelle 4-F: Dargestellte Patientencharakteristika der Studien zur Darstellung des Nutzens und zum Nachweis des Zusatznutzens

Patientencharakteristikum	**Darstellung (Maß)**	**Unterteilungen für dichotome und kategorielle Charakteristika**	**Subgruppen-merkmal**
Alter	dichotom (%)	6 bis 12 Jahre 13 bis 17 Jahre	a priori Sub-gruppe
Geschlecht	dichotom (%)	männlich weiblich	a priori Sub-gruppe
Ethnie	dichotom (%)	Weiß nicht-weiß	a priori Sub- gruppe
Kontinent	dichotom (%)	Nordamerika Europa	a priori Sub-gruppe
Herkunft (Land)	kategoriell (%)	[Aufzählung]	a priori Sub-gruppe
BMI	kontinuierlich (MW; SD)	--	--
Schweregrad der Erkrankung	kontinuierlich (MW; SD)	--	--
Vorbehandlung mit Methylphenidat[a]	dichotom (%)	ja nein	post-hoc Subgruppe

BMI = Body Mass Index; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung

[a] nur für Darstellung des Nutzens (Studie SPD489-325) relevant, da in der zum Nachweis des Zusatznutzens herangezogenen Studie SPD489-317 ein klinisch unzureichendes Ansprechen auf MPH Einschlusskriterium war

Die Darstellung der Patientencharakteristika befindet sich in Kapitel 4.3.1.2.

Patientenrelevante Endpunkte

Die Darstellung des Nutzens und der Nachweis des Zusatznutzens von LDX soll sich gemäß Kapitel 5 der Verfahrensordnung des G-BA zur Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach §35a des SGB auf patientenrelevante therapeutische Effekte stützen (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2012). Als patientenrelevanter therapeutischer Effekt wird dabei in §3 Absatz 1 jeder Effekt betrachtet, der eine

- Verbesserung des Gesundheitszustandes,
- Verkürzung der Krankheitsdauer,
- Verlängerung des Überlebens,
- Verbesserung der Lebensqualität
- oder Verringerung von Nebenwirkungen bedeutet.

Als patientenrelevant soll in diesem Zusammenhang verstanden werden, „wie ein Patient fühlt, seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob er überlebt“ (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2011). Dabei werden in erster

Linie Endpunkte berücksichtigt, die in diesem Sinne zuverlässig und direkt konkrete Änderungen des Gesundheitszustandes abbilden (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2011). Sowohl das 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 (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2012). 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.

Die Verbesserung des Gesundheitszustandes wird anhand von Responderanalysen dargestellt. Dabei werden vorab definierte Veränderungen, gemessen mit den Skalen ADHD-RS-IV und CGI, zur Responderdefinition verwendet. Die Veränderung des Skalenwerts gegenüber Baseline und die Zeit bis zum Therapieansprechen stellen dabei supportive Analysen für die Responderanalyse dar. Die Verbesserung der Lebensqualität wird mittels der Veränderung des Skalenwertes (WFIRS-P und HUI2/3) gegenüber Baseline dargestellt. Die Auswertung der HUI2/3 erfolgt nach Respondern stratifiziert. Die Verringerung der Nebenwirkungen wird anhand der relativen Häufigkeit der betrachteten Nebenwirkungen und der durch sie entstehenden Beeinträchtigung mittels UKU-SERS-Clin erfasst. Die Reduktion der Gesamtmortalität stellt kein Therapieziel einer ADHS Therapie dar, wird jedoch im Rahmen der Evaluation der Sicherheit erfasst und wird daher im Dossier dargestellt.

Die Begründung der Patientenrelevanz der herangezogenen Endpunkte erfolgt in vier Schritten:

(A) Zuerst erfolgt eine Darstellung der besonderen Anforderungen bei der Bewertung therapeutischer Effekte in der Behandlung psychiatrischer Erkrankungen.

(B) Darauf folgt der Nachweis der Validität der verwendeten Messinstrumente.

(C) Danach findet sich eine tabellarische Darstellung der Endpunkte, sowie eine detaillierte Begründung ihrer Patientenrelevanz.

(D) Abschließend wird dargelegt, dass der Erhebungszeitraum der Endpunkte für Patienten relevant ist.

(A) Besondere Anforderungen bei der Bewertung therapeutischer Effekte in der Behandlung psychiatrischer Erkrankungen

ADHS ist eine Verhaltensstörung, die mittelbare und unmittelbare Auswirkungen auf den Patienten hat (Steinhausen und Sobanski 2010).

Das Ausmaß der direkten Beeinträchtigung einer unbehandelten ADHS auf das momentane und zukünftige Leben eines Patienten wurde von verschiedenen Autoren eindrücklich dargestellt (Barbaresi et al. 2013; Lehmkuhl und Schubert I. 2013; Shaw et al. 2012). Shaw et al. (2012) dokumentierten in einem Review von über 350 Studien die negativen Auswirkungen der ADHS, die sich auf unterschiedliche Bereiche des Lebens wie akademische Leistungen, Beschäftigung, soziale Bindungen, Selbstbewusstsein oder kriminelles Verhalten ausdehnen (Shaw et al. 2012). Prasad et al. (2012) zeigten, dass die medikamentöse Therapie die schulische Leistungsfähigkeit von Kindern mit ADHS positiv beeinflusst (Prasad et al. 2012). Zudem stellten Sobanski et al. (2007) in einer Beobachtungsstudie dar, dass trotz gleicher kognitiver Befähigung der Anteil von Personen mit ADHS, die einen universitären Abschluss erreichen, erheblich geringer ist als bei Vergleichspersonen ohne ADHS (8,6% gegenüber 25,7%) (Sobanski et al. 2007).

Neben diesen direkten Konsequenzen der ADHS müssen auch indirekte Folgen, die durch eine gestörte Interaktion mit Bezugspersonen entstehen, beachtet werden. Dabei wird der Leidensdruck für den Patienten nicht nur unmittelbar durch das gestörte Verhalten selbst verursacht, sondern vielmehr auch mittelbar durch negative Reaktionen des sozialen Umfelds und der Bezugspersonen. Döpfner (2010) beschreibt eindringlich, wie ADHS zu einer negativen Eltern-Kind-Interaktion führt, welche den Leidensdruck des Kindes zusätzlich verstärkt (Döpfner und Steinhausen 2010). Insgesamt wird das soziale Erleben der Patienten durch die direkten und indirekten Folgen der ADHS signifikant negativ beeinflusst (Abikoff et al. 2004; Diamantopoulou et al. 2007; Sobanski et al. 2008).

Kooij et al. (2010) legten in diesem Zusammenhang dar, dass Patienten mit ADHS unter geringem Selbstwertgefühl, schlechter Stimmung, Irritiertheit, Stimmungsschwankungen und Wutausbrüchen leiden können (Kooij et al. 2010). Diese können sich wiederum nachhaltig negativ auf die sozialen Bindungen innerhalb der Familie und des Freundeskreises des Patienten auswirken (Caci et al. 2011; Johnston und Mash 2001).

Verhaltensstörungen sind einer Fremdbeurteilung unmittelbar zugänglich und im Allgemeinen dadurch charakterisiert, dass der Patient sein eigenes Verhalten nicht notwendigerweise als gestört erachtet. Dies begründet die essenzielle Rolle der Fremdbeurteilungen bei Verhaltensstörungen. Das Handbuch „Diagnose und Therapie der ADHS“ stellt fest, dass insbesondere bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS eine Fremdbeurteilung generell valider ist als die Selbstbeurteilung durch den Patienten (Görtz-Dorten et al. 2010). Grundsätzlich schließt sich das IQWiG dieser Sichtweise an, wie aus dem Berichtsplan „Selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnehmehemmer (SNRI) bei Patienten mit Depression“ des IQWiG hervorgeht (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2010). Die Aufnahme von Fremdbeurteilungsskalen ist daher

konform mit den methodischen Ansätzen des IQWiG. Bei der Darstellung der Ergebnisparameter wird die Aussage getroffen, das Ausmaß der Symptomatik werde meist anhand von Selbst- und Fremdbeurteilungsskalen erfasst. Die vom IQWiG aufgeführten Skalen haben für die Beurteilung von Interventionen in der Indikation Depression einen vergleichbaren Stellenwert, wie die ADHD-RS-IV für ADHS. Konkret handelt es sich um die Hamilton Depression Rating Scale (HAMD), die Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) und das Beck Depression Inventory (BDI). Diese Skalen werden zur Nutzenbewertung der selektiven SNRI bei Patienten mit Depression hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele herangezogen.

Die Diagnose und Verlaufskontrolle der Behandlung psychiatrischer Erkrankungen sind auf die Beurteilung der Kernsymptome durch einen Spezialisten angewiesen (siehe Modul 3.2). Diese können dabei nur mithilfe von validen Instrumenten erfasst werden. Die Verlaufskontrolle der medikamentösen Behandlung der ADHS sollte auf Instrumenten basieren, welche das Vorhandensein, die Ausprägung, sowie die störungsspezifische Veränderung der Kernsymptomatik der ADHS im zeitlichen Verlauf erfassen können. Zudem wird von Görtz-Dorten et al. (2010) auf die besondere Bedeutung von strukturierten Fragebögen und Beurteilungsskalen hingewiesen (Görtz-Dorten et al. 2010). Dies wird auch durch die Empfehlungen in nationalen und internationalen Leitlinien gestützt (American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP) 2007; Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie (DGKJP) 2007). Die **ADHD-RS-IV** stellt eine valide störungs-spezifische Beurteilungsskala dar, mit der eine Verlaufskontrolle der ADHS Kernsymptomatik wie oben beschrieben sehr gut möglich ist (DuPaul 1998). Als zusätzliches globales und nicht störungs-spezifisches Messinstrument zur Verlaufskontrolle eignen sich die strukturierten Clinical Global Impression (**CGI**) Skalen. Diese wurden bei verschiedenen psychiatrischen Erkrankungen als einfache und robust anwendbare Messinstrumente etabliert (Busner und Targum 2007). Der Aufbau der Skalen entspricht dabei am ehesten der Sichtweise des behandelnden Arztes im klinischen Alltag (Guy 1976).

Neben der Beurteilung der Kernsymptome der ADHS ist zudem eine Beurteilung der psychosozialen Funktionstüchtigkeit des Patienten in allen lebenswichtigen Bereichen vorzunehmen. Ein wesentlicher Teil der Beeinträchtigung und des Leidens des Patienten liegt bei Verhaltensstörungen an der gestörten Interaktion des Patienten mit seiner Umwelt. Diese Beeinträchtigung kann über spezifische Fragebögen zur Erfassung der Beeinträchtigung des Patienten, wie zum Beispiel der Weiss Functional Impairment Rating Scale – Parents (**WFIRS-P**), geschehen (Weiss 2000).

(B) Verwendete Messinstrumente

- Instrumente und Skalen zur Erfassung der Verbesserung des Gesundheitszustandes:

Die **ADHD-RS-IV** ist ein valides Instrument zur Erfassung des Ausmaßes der für den Patienten relevanten Kernsymptome der ADHS.

Die Beurteilung des Ausmaßes erfolgt differenziert nach den Domänen Aufmerksamkeitsstörung, Hyperaktivität und Impulsivität. Da alle relevanten Kriterien für die Diagnosestellung nach DMS-IV enthalten sind, kann die ADHD-RS-IV sowohl zur Diagnostik als auch zur Verlaufskontrolle eingesetzt werden (DuPaul 1998). In der ursprünglichen Version bewerteten Eltern und Lehrer anhand von 14 Aussagen (engl. *Items*) das Ausmaß des Krankheitszustandes. Diese Version basierte auf den DSM-III-Kriterien. Als Folge einer Weiterentwicklung der Diagnostikkriterien, wurde die ursprüngliche Version der Skala zu einem 18 Aussagen umfassenden Bewertungsinstrument ausgebaut (ADHD-RS-IV). Diese besteht aus neun Hyperaktivitäts-/Impulsivitäts- und neun Unaufmerksamkeits-Kriterien. Jedes der 18 Kriterien wird auf einer Skala von 0 bis 3 bewertet (0 = nie oder selten; 3 = sehr häufig), wodurch sich ein möglicher Gesamtscore von 0 bis 54 Punkten ergibt.

Circle the number that *best describes* this subject's behaviour since the last visit.

	Never or rarely	Sometimes	Often	Very Often
1. Fails to give close attention to details or makes careless mistakes in schoolwork	0	1	2	3
2. Fidgets with hands or feet or squirms in seat	0	1	2	3
3. Has difficulty sustaining attention in tasks or play activities	0	1	2	3
4. Leaves seat in classroom or in other situations in which remaining seated is expected	0	1	2	3
5. Does not seem to listen when spoken to directly	0	1	2	3
6. Runs about or climbs excessively in situations in which it is inappropriate	0	1	2	3
7. Does not follow through on instructions and fails to finish work	0	1	2	3
8. Has difficulty playing or engaging in leisure activities quietly	0	1	2	3
9. Has difficulty organising tasks and activities	0	1	2	3
10. Is "on the go" or acts as if "driven by a motor"	0	1	2	3
11. Avoids tasks (e.g., schoolwork, homework) that require sustained mental effort	0	1	2	3
12. Talks excessively	0	1	2	3
13. Loses things necessary for tasks or activities	0	1	2	3
14. Blurts out answers before questions have been completed	0	1	2	3
15. Is easily distracted	0	1	2	3
16. Has difficulty awaiting turn	0	1	2	3
17. Is forgetful in daily activities	0	1	2	3
18. Interrupts or intrudes on others	0	1	2	3

From ADHD Rating Scale-IV: Checklists, Norms and Clinical Interpretation. Reprinted with permission of The Guilford Press: New York. © 1998 George J. DuPaul, Thomas J. Power, Arthur A. Anastopoulos and Robert Reid.

(Quelle: Clinical Study Report 489-326-protocol, S. 101) (Shire 2012)
Abbildung 1: ADHD-RS-IV Rating Scale

Du Paul et al. (1998) wiesen eine gute Parallel-Test-Reliabilität und innere Kriterienvalidität der Skala unter Zuhilfenahme der Conners Teacher Rating Scale-39 (CTRS-39) und der Conners Parent Rating Scale-48 (CPRS-48) (Conners et al. 1998; DuPaul 1998). Diese stellen valide, reliable und seit Jahrzehnten etablierte Messinstrumente zur Erfassung von Fehlverhalten im Unterricht bzw. zur Einschätzung des Kindes durch die Eltern dar (Brumback 2006; Conners et al. 1998). Die CTRS-39 umfasst 39 Items aus den Kategorien

„Verhalten im Klassenzimmer“, „Gruppen-Partizipation“ und „Einstellung gegenüber Autoritäten“, die der Klassenlehrer mit 0 („überhaupt nicht“) bis 3 („stark ausgeprägt“) bewertet (Brumback 2006). Die CPRS-48 ist eine 48 Items umfassende Skala, die unter anderem aus den Kategorien „Unaufmerksamkeit“, „Aggression“, „Somatische Beschwerden“ und „Ängste“ besteht. Diese werden durch die Eltern bzw. Erziehungsberechtigten des Kindes mit 0 („überhaupt nicht“) bis 3 („stark ausgeprägt“) bewertet (Brumback 2006). Die Scores der Subskalen der ADHD-RS-IV und der Conners Skalen waren in ca. 60% signifikant positiv korreliert (DuPaul 1998).

Faries et al. (2001) validierten die ADHD-RS-IV und berichteten, dass die Testergebnisse des ADHD-RS-IV weitgehend unabhängig sind von der den Test durchführenden Person (Arzt oder Eltern bzw. Lehrer; Interrater Reliabilität), konsekutive Messungen weitestgehend übereinstimmen (Test-Retest Reliablität), die interne Konsistenz gewährleistet ist (Fragen, die dasselbe Konstrukt messen, liefern vergleichbare Ergebnisse; Interne Konsistenz), und dass Fragen, die unterschiedliche Konstrukte messen, tatsächlich unterschiedliche Ergebnisse liefern (Diskriminanzvalidität) (Faries et al. 2001). Eine große Übereinstimmung fanden Faries et al. (2001) zudem zwischen den ADHD-RS-IV Scores basierend auf der Bewertung durch die Eltern und den Scores basierend auf der Einschätzung durch Ärzte (Faries et al. 2001). Insgesamt stufen die Autoren die ADHD-RS-IV als valides Instrument zur Bewertung der Symptomatik und des Schweregrads der ADHS bei Kindern und Jugendlichen ein.

Die Clinical Global Impression (**CGI**) Skalen stellen wissenschaftlich akzeptierte und vom IQWiG herangezogene Messinstrumente zur Beurteilung des klinischen Gesamteindrucks dar und sind als patientenrelevant zu sehen.

Es werden zwei Skalen zur Bestimmung

(a) des Schweregrads der individuellen psychischen Erkrankung eines Patienten und seines Gesamtzustands (**CGI-S**, Clinical Global Impression – Severity Scale) und

(b) der Verbesserungen des Schweregrads der Erkrankung und des Gesamtzustands des Patienten im zeitlichen Verlauf (**CGI-I**, Clinical Global Impression – Improvement Scale) verwendet.

Die CGI-S-Skala misst den Schweregrad der Erkrankung auf einer sieben Punkte umfassenden Skala. Diese bezieht sich auf die Beantwortung der Frage „Wenn Sie Ihre gesamte klinische Erfahrung mit dieser Patientengruppe in Betracht ziehen, wie beurteilen Sie die psychische Erkrankung dieses Patienten zu diesem Zeitpunkt?“ und reicht von eins (normal, überhaupt nicht krank) bis sieben (Patient zählt zu den am schwersten erkrankten Patienten) (Busner und Targum 2007).

TABLE 1. CGI-S guidelines

1	= Normal—not at all ill, symptoms of disorder not present past seven days
2	= Borderline mentally ill—subtle or suspected pathology
3	= Mildly ill—clearly established symptoms with minimal, if any, distress or difficulty in social and occupational function
4	= Moderately ill—overt symptoms causing noticeable, but modest, functional impairment or distress; symptom level may warrant medication
5	= Markedly ill—intrusive symptoms that distinctly impair social/occupational function or cause intrusive levels of distress
6	= Severely ill—disruptive pathology, behavior and function are frequently influenced by symptoms, may require assistance from others
7	= Among the most extremely ill patients—pathology drastically interferes in many life functions; may be hospitalized

Adapted from Kay SR. Positive and negative symptoms in schizophrenia: Assessment and research. *Clin Exp Psychiatry* Monograph No 5. Brunner/Mazel, 1991.

Quelle: (Busner und Targum 2007)

Abbildung 2: Clinical Global Impression Scale – Severity

Die CGI-I Skala umfasst ebenfalls Werte von eins bis sieben. Mit der Skala wird die zeitliche Verbesserung der Krankheitssymptomatik zu bestimmten Zeitpunkten beurteilt. Dabei wird ein Score von eins bei sehr starker Verbesserung und ein Score von sieben bei sehr starker Verschlechterung des klinischen Gesamteindrucks vergeben (Busner und Targum 2007). Für die in diesem Dossier auf der CGI-I Skala basierenden Endpunkte (siehe Tabelle 4-E) sind insbesondere die Kategorien eins und zwei relevant (Abbildung 3). In den Richtlinien zur Anwendung dieser Skala wird explizit angegeben, dass neben der symptomatischen Verbesserung auch die Verminderung der funktionellen Beeinträchtigung des Patienten beurteilt werden soll (Busner und Targum 2007).

TABLE 2. CGI-I guidelines
1 = Very much improved—nearly all better; good level of functioning; minimal symptoms; represents a very substantial change
2 = Much improved—notably better with significant reduction of symptoms; increase in the level of functioning but some symptoms remain
3 = Minimally improved—slightly better with little or no clinically meaningful reduction of symptoms. Represents very little change in basic clinical status, level of care, or functional capacity
4 = No change—symptoms remain essentially unchanged
5 = Minimally worse—slightly worse but may not be clinically meaningful; may represent very little change in basic clinical status or functional capacity
6 = Much worse—clinically significant increase in symptoms and diminished functioning
7 = Very much worse—severe exacerbation of symptoms and loss of functioning
Adapted from Spearing MK, Post RM, Leverich GS, et al. Modification of the Clinical Global Impressions (CGI) Scale for use in bipolar illness (BP): the CGI-BP.*Psychiatry Res* 1997;73(3):159–71.

Quelle: (Busner und Targum 2007)
Abbildung 3: Clinical Global Impression Scale – Improvement

Im Rahmen der Wirksamkeitsevaluation von Behandlungsinterventionen bezeichnet ein CGI-I Score von 3 die Gruppe der Patienten, die ein klinisch unzureichendes Ansprechen zeigen. Zwar ist eine geringfügige Verbesserung der Symptome zu beobachten, diese ist jedoch klinisch nicht bedeutsam und der therapeutische Effekt muss daher als klinisch unzureichend angesehen werden. Ein CGI-I Score von ≥4 charakterisiert die Gruppe der Patienten, die keine Veränderung („symptoms remain essentially unchanged“) oder eine Verschlechterung der Symptome erfuhren.

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. Innerhalb der letzten 30 Jahre wurde gezeigt, dass die CGI Skalen gut mit anderen im Bereich der Psychiatrie verwendeten Skalen korrelieren (Bandelow et al. 2006; Leucht und Engel 2006; Leucht et al. 2005; Spielmans und McFall 2006; Zaider et al. 2003) (Zur Korrelation der CGI-Skalen mit den ADHS-spezifischen Bewertungssystemen siehe Abschnitt zu Kombination von ADHD-RS-IV und CGI-I).

Die CGI-I-Skala wird in der Indikation ADHS von verschiedenen Organisationen als relevant betrachtet: Die EMA benennt diese beispielsweise explizit als möglichen primären Endpunkt für klinische Studien in der Indikation ADHS (European Medicines Agency (EMEA) und Committee for Medicinal Products for Human use (CHMP) 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 (National Collaborating Centre for Mental Health (NICE) 2009). 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 (National Collaborating Centre for Mental Health (NICE) 2009; Shire 2011, 2013b).

Auch das IQWiG hat im Rahmen der Nutzenbewertung von Medikamenten zur Behandlung von Depressionen die CGI-Skalen herangezogen (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2009). Der medizinischen 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 (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2009). Ein CGI-S- Score von $\geq$ 4 diente vielfach als Einschlusskriterium (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2009). Das IQWiG bemerkte in diesem Zusammenhang, dass zur Validität und Reliabilität der Skala vielfältige Angaben vorliegen (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2009).

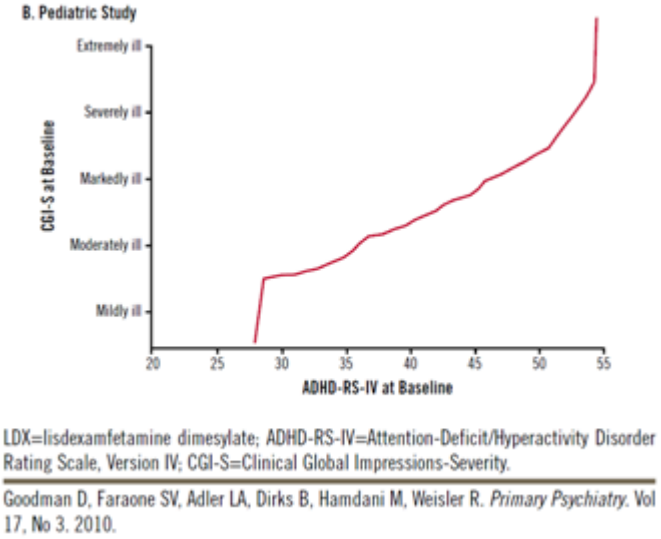
Zuverlässige Aussagen über den Behandlungserfolg ermöglicht eine **Kombination** von patientenrelevanten störungsspezifischen und nicht störungsspezifischen Beurteilungsskalen.

Für eine solche Kombination bieten sich die **ADHD-RS-IV und CGI-I** an, da diese die genannten unterschiedlichen Sichtweisen abbilden: die ADHD-RS-IV ist eine valide störungsspezifische Skala, welche die Kernsymptome der ADHS erfasst. Die CGI-I hingegen ermöglicht eine valide nicht störungsspezifische Beurteilung des klinischen Gesamteindrucks des Patienten und seiner funktionellen Beeinträchtigung. Hierbei tritt in den Vordergrund, dass die CGI-I die medizinische Vorgeschichte des Patienten, psychosoziale Umstände, Symptomatik, Verhalten und die Auswirkung der Symptome auf die Funktionsfähigkeit des Patienten bei der Beurteilung berücksichtigt. Diese Kombination stellt zudem einen von der EMA akzeptierten Endpunkt dar (European Medicines Agency (EMEA) und Committee for Medicinal Products for Human use (CHMP) 2010).

Faries et al. (2001) verglichen den ADHD-RS-IV Score mit dem CGI-S-Score (Faries et al. 2001). Sie fanden einen linearen Zusammenhang zwischen den beiden Skalen nach Ausschluss der Extremwerte, da sowohl Floor- als auch Ceiling-Effekte auftraten.

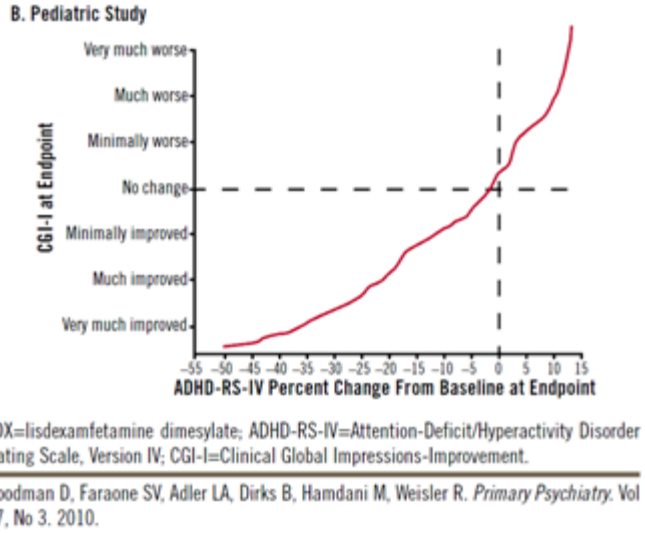
Später konnten Goodman et al. (2010) mittels *equipercentile link function* zeigen, dass zwischen der ADHD-RS-IV und sowohl der CGI-S als auch der CGI-I ein enger Zusammenhang besteht. Das ist umso bedeutsamer, weil hiermit eine Korrelation einer störungs-spezifischen Skala mit einer Skala, die wie oben ausgeführt am ehesten der Beurteilung in der klinischen Praxis entspricht, gezeigt wurde (Goodman et al. 2010).

Die absolute Differenz von 10 bis 15 auf der ADHD-RS-IV entspricht der Differenz einer Stufe auf der CGI-I-Skala wobei, wie von den Autoren dargestellt sowohl Floor- als auch Ceiling-Effekte berücksichtig werden müssen, da für die Extremwerte nur vereinzelte Daten vorliegen (Goodman 2010). Schließt man die Extremwerte aus, findet sich eine starke Korrelation zwischen dem ADHD-RS-IV-Score und den CGI-S- und CGI-I-Scores. Errechnet man aus den Werten der ADHD-RS-IV-Perzentilen und den Werten der CGI-Skalen die Korrelationskoeffizienten für pädiatrische Patienten, so erhält man folgende Korrelationskoeffizienten: r = 0,95 (ADHD-RS-IV und CGI-S) und r = 0,76 (ADHD-RS-IV und CGI-I).



Quelle: (Goodman 2010)

Abbildung 4: Zusammenhang zwischen den Baseline-Scores der ADHD-RS-IV und der CGI-S bei Kindern im Alter von 6 bis 12 Jahren



Quelle: (Goodman 2010)

Abbildung 5: Zusammenhang zwischen der Differenz des ADHD-RS-IV Scores (Endpunkt gegenüber Baseline) und dem CGI-I Score (Endpunkt) bei Kindern im Alter von 6 bis 12 Jahren

Im Rahmen der ADORE-Studie wurde ebenfalls der Zusammenhang zwischen der ADHD-RS-IV und der CGI-S Skala untersucht (Döpfner et al. 2006). Die ADORE-Studie war eine zweijährige prospektive Beobachtungsstudie, die 1.478 Kinder im Alter von sechs bis 18 Jahren in zehn europäischen Ländern einschloss. Die in einem naturalistischen Setting erhobenen Daten dieser Studie bieten somit weitere Anhaltspunkte zum Verhältnis zwischen der Symptomskala ADHD-RS-IV und weiteren Skalen, die die Auswirkungen der Störung auf das tägliche Leben des Patienten untersuchen. Auch diese naturalistisch erhobenen Daten zeigten eine schwache, jedoch signifikante Korrelation zwischen dem ADHD-RS-IV-Gesamtscore und dem CGI-S-Score (r = 0,33).

Die Weiss Functional Impairment Rating Scale zur Fremdbeurteilung durch die Eltern (**WFIRS-P**) stellt ein valides Instrument zu Erfassung der patientenrelevanten funktionellen Beeinträchtigung von Kindern mit ADHS dar (Coghill et al. 2009).

Jede Veränderung des psychischen Wohlbefindens des Patienten und/oder seiner sozialen Funktionen ist als unmittelbar patientenrelevant zu betrachten. Die von Weiss et al. (2000) entwickelte WFIRS liegt in zwei Formen vor: der Skala zur Selbstbeurteilung (WFIRS-S) und der Skala zur Fremdbeurteilung durch die Eltern (**WFIRS-P**) (Weiss 2000). In der zum Nachweis des Zusatznutzens von LDX herangezogenen Studie kam wegen der zahlenmäßigen Dominanz der Subgruppe der 6- bis 12-Jährigen und aufgrund der eingeschränkten Validität von Selbstbeurteilungsskalen bei Kindern (siehe *(A) Besondere Anforderungen bei der Bewertung therapeutischer Effekte in der Behandlung psychiatrischer Erkrankungen*) die WFIRS–P zum Einsatz. Mittels der WFIRS werden die Auswirkungen der Verhaltensstörung auf relevante Lebenssituationen und -fähigkeiten (Familie, Lernen/Schule, Lebensfähigkeiten, Gesellschaftliche Aktivitäten, Riskante Aktivitäten) sowie die Selbsteinschätzung des Kindes

abgebildet. Deshalb kann beurteilt werden, inwieweit die Verhaltensstörung des Kindes zu einer funktionellen Beeinträchtigung in den folgenden sechs verschiedenen Subdomänen führt: „Familie“, „Schule und Lernen“, „Lebensfähigkeit“, „Selbsteinschätzung des Kindes“, „Gesellschaftliche Aktivitäten“ und „Riskante Aktivitäten“. Die Bewertung aller 50 Items erfolgt dabei anhand einer Skala von 0 („niemals“ oder „überhaupt nicht“) bis 3 („sehr oft“ oder „sehr häufig“). Die Items verteilen sich wie folgt auf die verschiedenen Subdomänen:

- Familie (10 Items, Wertebereich von 0 bis 30)
- Schule und Lernen (10 Items; Wertebereich von 0 bis 30)
- Lebensfähigkeit (10 Items; Wertebereich von 0 bis 30)
- Selbsteinschätzung des Kindes (7 Items, Wertebereich von 0 bis 21)
- Gesellschaftliche Aktivitäten (10 Items; Wertebereich von 0 bis 30)
- Riskante Aktivitäten (3 Items; Wertebereich von 0 bis 9)

Fragen, die mit „nicht zutreffend“ beantwortet werden, gehen nicht in die Bewertung ein. Ein Durchschnitt pro Bereich von 1 (0,5 für den Bereich „Riskante Aktivitäten“) wird als nicht beeinträchtigt bewertet. Ein Durchschnittsscore, der bei 2 bis 3 liegt, entspricht einer Beeinträchtigung für diesen Bereich (Weiss 2000).

Die WFIRS-P ist nicht ausschließlich der Endpunkkategorie „Verbesserung des Gesundheitszustandes“ zuzuordnen, da einzelne Fragen auch die Kategorie „Verbesserung der Lebensqualität“ adressieren. Diese orientieren sich zwar an den Symptomen, die zur Diagnose der ADHS und Verlaufskontrolle einer ADHS Therapie erfasst werden. Der Fokus liegt jedoch auf den Auswirkungen, die das gestörte Verhalten nach sich zieht bzw. die Beeinträchtigungen, die der Patient dadurch erfährt. Die WFIRS-P liefert dabei eine große Bandbreite an klinisch bedeutsamen Informationen und ist auch sensitiv gegenüber geringen Beeinträchtigungen der schulischen Leistungen. In dieser Hinsicht ist er dem oft verwendeten Children Global Assessment Scale (CGAS) signifikant überlegen (Weiss 2000). Die Korrelation zwischen der Veränderung der Scores und der tatsächlichen Verbesserung der ADHS-Symptome ist dabei größer als in den bisher üblichen Instrumenten (Weiss 2000).

Entsprechend der Angaben von Coghill et al. (2009) kann aus der bisherigen Verwendung geschlossen werden, dass die WFIRS-P eine sehr hohe interne Konsistenz besitzt, gut abgegrenzte Bereiche und ein hohes Maß an Sensitivität für Veränderungen besitzt (Coghill et al. 2009).

Instrumente und Skalen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität:

Die im vorangegangenen Abschnitt beschrieben WFIRS-P misst eher die psychosozialen Konsequenzen, die aus der Interaktion des Patienten mit seinen Bezugspersonen entstammen, wohin gegen der HUI2/3 vorwiegend physische Lebensqualitätsbeeinträchtigungen erfasst. Für die Zusatznutzenbewertung werden die beiden Skalen daher als komplementär betrachtet, wobei der WFIRS-P für die Betrachtung der Lebensqualität von Patienten mit ADHS eine größere Bedeutung zugemessen wird.

Die **WFIRS-P** wurde im Absatz „Instrumente und Skalen zur Erfassung der Verbesserung des Gesundheitszustandes“ bereits ausführlich dargestellt.

Der **HUI-Mark 2/Mark-3 (HUI2/3)** ist ein generischer Lebensqualitätsfragebogen, der ein in vielen Studien erprobtes und zuverlässiges Instrument zur Erfassung des Gesundheitszustands und der Lebensqualität von Studienteilnehmern darstellt (Horsman et al. 2003). Der HUI2/3 liegt sowohl als Stellvertreterversion (Elternteil oder Erziehungsberechtige) oder als Version zur Selbstbeurteilung durch den Patienten vor. In der zum Nachweis des Zusatznutzens von LDX herangezogenen Studie kam wegen der zahlenmäßigen Dominanz der Subgruppe der 6- bis 12-Jährigen und aufgrund der eingeschränkten Validität von Selbstbeurteilungsskalen bei Kindern (siehe *(A) Besondere Anforderungen bei der Bewertung therapeutischer Effekte in der Behandlung psychiatrischer Erkrankungen*) die Stellvertreterversion des HUI2/3 zum Einsatz. Dieser erfasst die Auswirkungen von Ereignissen der zurückliegenden vier Wochen.

Der hier angewandte Fragenkatalog (HUI23P4En.15Q) beinhaltet insgesamt 15 Fragen, die die Domänen visuelle und akustische Wahrnehmungfähigkeit, Mobilität, motorische Geschicklichkeit, Emotion, Kognition, Eigenständigkeit, Schmerz adressieren. Der Bereich „Fertilität“ wurde in Anbetracht des durchschnittlichen Alters der Patientenpopulation nicht mit aufgenommen. Für jede Kategorie muss aus vier bis sechs Antwortmöglichkeiten eine Antwort gewählt werden (Horsman et al. 2003). Es ist anzumerken, dass verschiedene basale Sinnes- oder motorische Fähigkeiten abgefragt, die durch die AHDS nicht beeinträchtigt sind. Um eine Einschränkung der Lebensqualität durch potentielle unerwünschte Nebenwirkungen nicht auszuschließen, wurden diese Kategorien dennoch mit aufgenommen.

Zur Bestimmung des Zusatznutzens werden sowohl Veränderungen des HUI2/3 als auch Veränderungen der WFIRS-P betrachtet. Dabei wird der WFIRS-P ein höheres Gewicht beigemessen als dem HUI2/3, da die Lebensqualität von Kindern mit ADHS hauptsächlich in den psychosozialen Bereichen eingeschränkt ist und sich in den physischen Bereichen kaum von Kindern, die nicht an ADHS leiden, unterscheidet, wie Klassen et al. (2004) darstellen (Klassen et al. 2004). Die Beeinträchtigungen im psychischen und im sozialen Bereich werden von der WFIRS-P (siehe vorangegangener Abschnitt) umfassend abgebildet, wohingegen klassische mehrdimensionale Lebensqualitätsfragebögen, die eine große Bandbreite an Bereichen abdecken, zur Erfassung der Beeinträchtigung der Lebensqualität von Kindern mit ADHS nur unzureichend geeignet sind. Shire erachtet daher von den erhobenen HUI2/3 Kategorien lediglich die Kategorien „Emotion“, „Eigenverantwortung“ und in geringerem Umfang auch „Kognition“ als von besonderem Interesse. Die Ergebnisse

für beide Instrumente werden sowohl als Gesamtanalyse als auch für die einzelnen Subdomänen separat dargestellt.

Instrumente und Skalen zur Erfassung der Nebenwirkungen:

Bei der **UKU-SERS-Clin** handelt es sich um eine valide Skala in Form eines semi-strukturierten Interviews zur Erfassung der Beeinträchtigung durch die Nebenwirkungen einer Behandlung mit Psychopharmaka und ist deswegen als patientenrelevant anzusehen (Lingjaerde et al. 1987).

Die UKU-SERS-Clin wurde auch in Studien und Untersuchungen im Zusammenhang mit Psychopharmaka in den Indikationen Depression, Schizophrenie, Zwangsstörungen und Bipolare Störung angewandt (Lingjaerde et al. 1987).

Die Skala wurde sowohl für die Anwendung in klinischen Studien, als auch für den Routinegebrauch in der täglichen Praxis entwickelt. Sie umfasst 48 Items zur Beurteilung des Einflusses von Nebenwirkungen auf das tägliche Leben des Patienten. Es werden daher nicht nur Sicherheitsaspekte, sondern auch Aspekte der Lebensqualität erhoben. Die UKU-SERS-Clin ist in die folgenden vier Bereiche gegliedert: psychische, neurologische, das vegetative Nervensystem betreffende Nebenwirkungen und andere Nebenwirkungen. Zudem findet sich – unabhängig von der Beurteilung des Einflusses der Beeinträchtigung – eine Abschätzung der Wahrscheinlichkeit eines kausalen Zusammenhangs der Beeinträchtigung mit der gegebenen Medikation. Zusätzlich erfolgt eine globale Einschätzung der Beeinträchtigung durch Nebenwirkungen sowohl durch die Patienten selbst (oder deren Eltern) als auch den behandelnden Arzt. Auch eine globale Einschätzung der Folgen der Beeinträchtigungen („keine“ bis „Absetzen der Medikation / Wechsel des Präparats“) ist enthalten. Eine Stärke dieser Skala besteht daher in der Unterstützung des Arztes in der Entscheidungsfindung bezüglich der weiteren Behandlung des Patienten.

Abhängig vom Alter der Patienten können die Eltern der Patienten befragt werden. Einzelne für die Altersgruppe der 6- bis 12-Jährigen als nicht relevant erachtete Fragen der UKU-SERS-Clin wurden in den in diesem Dossier dargestellten Studien gemäß Studienprotokoll nicht abgefragt. Dies betrifft Fragen zur Monatsblutung, Milchproduktion, Brustentwicklung, sexuellem Verlangen und sexueller Dysfunktion (Shire 2011, 2013b). Die psychometrische Verlässlichkeit der Skala wird als akzeptabel bis gut beurteilt (Day J.C. et al. 1995; Lingjaerde et al. 1987).

Die Brief Psychiatric Rating Scale for Children (**BPRS-C**) ist ein valides Instrument zur Beurteilung des Schweregrads von psychotischen Episoden und ist als patientenrelevant zu erachten (Hughes et al. 2001).

Diese umfasst 21 Items, die sich in sieben Subdomänen (Verhaltensstörungen, Depression, Beeinträchtigung des Denkens, Psychomotorische Erregung, Withdrawal-Retardation, Angstgefühle und Organizität) zu jeweils drei Unterpunkten gliedern. Der Schweregrad jedes einzelnen Unterpunkts wird dabei auf einer Skala von eins ("nicht vorhanden") bis sieben („überaus schwerwiegend") gemessen. Der Gesamtscore des BPRS-C liegt zwischen 21 und 147. Die Validität der BPRS-C wird als hoch angesehen (Hughes et al. 2001; Lachar et al. 2001).

Die Columbia-Suicide Severity Rating Scale (**C-SSRS**) erlaubt eine Messung des Auftretens, des Schweregrads und der Häufigkeit von suizidalen Gedanken und ist als patientenrelevant zu erachten (Posner 2007).

Die Skala besteht aus 2 vorgeschriebenen und 8 zusätzlichen Items zu suizidalen Gedanken, 4 vorgeschriebenen und 2 zusätzlichen Items zu suizidalem Verhalten und 1 Item zu nicht-suizidalem selbst-verletzendem Verhalten. Zudem sind 2 Items zu zurückliegenden Suizidversuchen enthalten. Insgesamt besteht die C-SSRS also aus 19 Items. In den in diesem Dossier dargestellten Studien wurden 2 Versionen des C-SSRS angewendet: die *Baseline-Version* und die *Since Last Visit-Version*.

(C) Patientenrelevante Endpunkte

Basierend auf den in den vorangegangenen Abschnitten beschriebenen Skalen wurden die in Tabelle 4-G aufgezeigten Endpunkte zur Darstellung des Nutzens und zum Nachweis des Zusatznutzens von LDX formuliert. In Tabelle 4-G findet sich zudem für jeden Endpunkt eine Begründung für dessen Patientenrelevanz.

Tabelle 4-G: Patientenrelevante Endpunkte zum Nachweis des Zusatznutzens von LDX

Patientenrelevanter therapeutischer Effekt	**Endpunkte**	**Aufzeigen der Patientenrelevanz und Begründung für deren Darstellung**
Verbesserung des Gesundheitszustandes	*Therapieansprechen: Responder, definiert als Verbesserung des ADHD-RS-IV≥30% und CGI-I Bewertung 1 oder 2*	
	Responder-Rate	• Gründe für die Patientenrelevanz der gemessenen Veränderung der Verhaltensstörung mit den Skalen ADHD-RS-IV und CGI-I finden sich in Abschnitt (B). • Die Patientenrelevanz des Endpunktes Therapieansprechen ergibt sich aus den zugrunde liegenden Kriterien (untersuchte klinische Parameter in Verbindung mit dem Schwellenwert für therapeutisches Ansprechen). • Die Kombination von ADHD-RS-IV und CGI-I bildet unterschiedliche Sichtweisen ab: die ADHD-RS-IV ist eine störungsspezifische Skala, welche die Kernsymptome der ADHS erfasst. Die CGI-I ermöglicht eine nicht störungsspezifische Beurteilung des klinischen Gesamteindrucks des Patienten und seiner funktionellen Beeinträchtigung. Diese Kombination stellt zudem einen von der EMA akzeptierten Endpunkt dar (European Medicines Agency (EMEA) und Committee for Medicinal Products for Human use (CHMP) 2010). Der Kombinationsendpunkt ist als patientenrelevant anzusehen, da er ein Ansprechen auf symptomatischer Ebene und ein Ansprechen auf der Ebene des klinischen Gesamteindrucks voraussetzt. • Ein CGI-I von 1 oder 2 bedeutet eine durch den behandelnden Spezialisten festgestellte deutliche Verbesserung der Krankheitssymptomatik, wobei das Ausmaß der Verbesserung von merkbar besser mit signifikanter Symptomreduktion bis zu nahezu symptomfrei mit minimaler verbleibender Symptomatik reicht. Eine Verbesserung der ADHD-RS-IV um ≥30% korreliert mit einer Beurteilung von eins oder zwei der CGI-I (vgl. Abschnitt (B)). Es muss beachtet werden, dass eine Korrelation keine Redundanz der Informationen nahelegt, da beide Instrumente unterschiedliche Aspekte messen.
	Rate anhaltender Responder (sustained response)	• Dieser Endpunkt hat für die Interpretation der Ergebnisse der Responder-Rate supportiven Charakter. • Gründe für die Patientenrelevanz der gemessenen Veränderung der Verhaltensstörung mit den Skalen ADHD-RS-IV und CGI-I finden sich in Abschnitt (B). • Gründe für die Wahl des Schwellenwertes sind den Ausführungen zur Responder-Rate zu entnehmen. • Die anhaltende Response ist ein geeignetes Maß, um die Stabilität des einmal erreichten Therapieansprechens zu erfassen.

	Zeit bis Response (time to response)	• Dieser Endpunkt hat für die Interpretation der Ergebnisse der Responder-Rate supportiven Charakter. • Gründe für die Patientenrelevanz der gemessenen Veränderung der Verhaltensstörung mit den Skalen ADHD-RS-IV und CGI-I finden sich in Abschnitt (B). • Gründe für die Wahl des Schwellenwertes sind den Ausführungen zur Responder-Rate zu entnehmen. • Die kanadische CAP Guideline (Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Resource Alliance (CADDRA) 2011) empfiehlt bei der Wahl der Therapie auf ein schnelles Ansprechen zu achten, da dieses die insbesondere bei Jugendlichen oftmals sehr geringe Adhärenz gegenüber der AHDS-Medikation erhöhen kann (Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Resource Alliance (CADDRA) 2011). Da die Patienten der Zielpopulation von LDX bereits eine unzureichend wirksame Therapie mit MPH absolviert haben, wird angenommen, dass ein möglichst schnelles Therapieansprechen der Erwartungshaltung an den Therapieerfolg entspricht und somit auch die Therapieadhärenz positiv beeinflusst.
	Therapieansprechen: Responder, definiert als Verbesserung des ADHD-RS-IV≥30%	
	Responder-Rate	• Gründe für die Patientenrelevanz der gemessenen Veränderung der Verhaltensstörung mit der Skala ADHD-RS-IV finden sich in Abschnitt (B). • Die Patientenrelevanz des Endpunktes Therapieansprechen ergibt sich aus den zugrunde liegenden Kriterien (untersuchte klinische Parameter in Verbindung mit dem Schwellenwert für therapeutisches Ansprechen). • Eine Verbesserung der ADHD-RS-IV um ≥30% korreliert mit einer Beurteilung von eins oder zwei der CGI-I, was einer klinisch bedeutsamen deutlichen Verbesserung der Krankheitssymptomatik entspricht (vgl. Abschnitt (B)), und ist somit als patientenrelevant zu erachten. Es muss beachtet werden, dass eine Korrelation keine Redundanz der Informationen nahelegt, da beide Instrumente unterschiedliche Aspekte messen.
	Rate anhaltender Responder (sustained response)	• Dieser Endpunkt hat für die Interpretation der Ergebnisse der Responder-Rate supportiven Charakter. • Gründe für die Patientenrelevanz der gemessenen Veränderung der Verhaltensstörung mit der Skala ADHD-RS-IV finden sich in Abschnitt (B). • Gründe für die Wahl des Schwellenwertes sind den Ausführungen zur Responder-Rate zu entnehmen. • Die anhaltende Response ist ein geeignetes Maß um die Stabilität des einmal erreichten Therapieansprechens zu erfassen.

	Zeit bis Response (time to response)	• Dieser Endpunkt hat für die Interpretation der Ergebnisse der Responder-Rate supportiven Charakter. • Gründe für die Patientenrelevanz der gemessenen Veränderung der Verhaltensstörung mit der Skala ADHD-RS-IV finden sich in Abschnitt (B). • Gründe für die Wahl des Schwellenwertes sind den Ausführungen zur Responder-Rate zu entnehmen. • Die kanadische CAP Guideline empfiehlt bei der Wahl der Therapie auf ein schnelles Ansprechen zu achten, da dieses die insbesondere bei Jugendlichen oftmals sehr geringe Adhärenz gegenüber der AHDS-Medikation erhöhen kann (Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Resource Alliance (CADDRA) 2011). Da die Patienten der Zielpopulation von LDX bereits eine unzureichend wirksame Therapie mit MPH absolviert haben, wird angenommen, dass ein möglichst schnelles Therapieansprechen der Erwartungshaltung an den Therapieerfolg entspricht und somit auch die Therapieadhärenz positiv beeinflusst.
	Mittlere und mediane Veränderung des ADHD-RS-IV Gesamtscores gegenüber Baseline	• Dieser Endpunkt hat für die Interpretation der Ergebnisse der Responder-Rate supportiven Charakter. • Gründe für die Patientenrelevanz der gemessenen Veränderung der Verhaltensstörung mit der Skala ADHD-RS-IV finden sich in Abschnitt (B). • Die Betrachtung der medianen und mittleren Veränderung eines Skalenwerts gegenüber Baseline liefert zusätzliche Informationen über die Robustheit der Responderdefinition. Zudem ermöglicht die Analyse einer kontinuierlichen Skala ein differenziertes Erfassen des Ausmaßes der Veränderung gegenüber Baseline.
	Therapieansprechen: Responder, definiert als CGI-I Bewertung 1 oder 2	
	Responder-Rate	• Gründe für die Patientenrelevanz der gemessenen Veränderung der Verhaltensstörung mit der Skala CGI-I finden sich in Abschnitt (B). • Die Patientenrelevanz des Endpunktes Therapieansprechen ergibt sich aus den zugrunde liegenden Kriterien (untersuchte klinische Parameter in Verbindung mit dem Schwellenwert für therapeutisches Ansprechen). • Ein CGI-I von 1 oder 2 bedeutet eine durch den behandelnden Spezialisten festgestellte deutliche Verbesserung der Krankheitssymptomatik, wobei das Ausmaß der Verbesserung von merkbar besser mit signifikanter Symptomreduktion bis zu nahezu symptomfrei mit minimaler verbleibender Symptomatik reicht.
	Rate anhaltende Responder (sustained response)	• Dieser Endpunkt hat für die Interpretation der Ergebnisse der Responder-Rate supportiven Charakter.

		• Gründe für die Patientenrelevanz der gemessenen Veränderung der Verhaltensstörung mit der Skala ADHD-RS-IV finden sich in Abschnitt (B). • Gründe für die Wahl des Schwellenwertes sind den Ausführungen zur Responder-Rate zu entnehmen. • Die anhaltende Response ist ein geeignetes Maß um die Stabilität des einmal erreichten Therapieansprechens zu erfassen.
	Zeit bis Response (time to response)	• Dieser Endpunkt hat für die Interpretation der Ergebnisse der Responder-Rate supportiven Charakter. • Gründe für die Patientenrelevanz der gemessenen Veränderung der Verhaltensstörung mit der Skala ADHD-RS-IV finden sich in Abschnitt (B). • Gründe für die Wahl des Schwellenwertes sind den Ausführungen zur Responder-Rate zu entnehmen. • Die kanadische CAP Guideline empfiehlt bei der Wahl der Therapie auf ein schnelles Ansprechen zu achten, da dieses die insbesondere bei Jugendlichen oftmals sehr geringe Adhärenz gegenüber der AHDS-Medikation erhöhen kann (Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Resource Alliance (CADDRA) 2011). Da die Patienten der Zielpopulation von LDX bereits eine unzureichend wirksame Therapie mit MPH absolviert haben, wird angenommen, dass ein möglichst schnelles Therapieansprechen der Erwartungshaltung an den Therapieerfolg entspricht und somit auch die Therapieadhärenz positiv beeinflusst.
	Therapieansprechen: Responder, definiert als Verbesserung des CGI-S Score um ≥1 Kategorie	
	Responder-Rate	• Gründe für die Patientenrelevanz der gemessenen Veränderung der Verhaltensstörung mit der Skala CGI-S finden sich in Abschnitt (B). • Eine Reduktion der CGI-S um mindestens eine Kategorie stellt eine durch einen behandelnden Spezialisten festgestellte Reduktion des Schweregrads der Symptomatik dar.
Verbesserung des Gesundheitszustandes / der Lebensqualität	Mittlere und mediane Veränderung des WFIRS-P gegenüber Baseline	• Gründe für die Patientenrelevanz der gemessenen Veränderung der Verhaltensstörung bzw. der Lebensqualität mit der Skala WFIRS-P finden sich in Abschnitt (B). • Jede Veränderung der Lebensqualität oder Funktionalität in verschiedenen Lebensbereichen, die durch einen Patienten selbst oder seinen Stellvertreter berichtetet werden, ist als patientenrelevant anzusehen.
Verbesserung der Lebensqualität	Mittlere und mediane Veränderung des HUI2/3 gegenüber Baseline, stratifiziert nach Respondern	• Gründe für die Patientenrelevanz der gemessenen Veränderung der Lebensqualität mit der Skala HUI2/3 finden sich in Abschnitt (B). • Jede Veränderung der Lebensqualität oder Funktionalität in verschiedenen

	(ADHD-RS-IV≥30% und CGI-I Bewertung 1 oder 2)	Lebensbereichen, die durch einen Patienten selbst oder seinen Stellvertreter berichtet werden, ist als patientenrelevant anzusehen. • Es besteht ein Zusammenhang zwischen der Lebensqualität der Patienten und der Wirksamkeit der therapeutischen Intervention. Um für diesen Zusammenhang zu kontrollieren, erfolgt eine stratifizierte Analyse der Ergebnisse dieser Skala nach Respondern und Nicht-Respondern.
Verlängerung des Überlebens	Gesamtmortalität	• Die Reduktion der Gesamtmortalität stellt kein Therapieziel einer ADHS Therapie dar, wird jedoch im Rahmen der Evaluation der Sicherheit erfasst und wird daher im Dossier dargestellt.
Verringerungen der Nebenwirkungen	Anteil der Patienten, für die ein UE erfasst wurde	• Gemäß den Allgemeinen Methoden des IQWiG sind mögliche Schadensaspekte einer Behandlung als patientenrelevant zu erachten, da diese die Gesamtbeurteilung einer Behandlungsalternative für eine Patientengruppe maßgeblich beeinflussen können (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2011). • Die mit den Skalen UKU-SERS-Clin, BPRS-C und C-SSRS erhobenen Daten sind als patientenrelevant anzusehen (siehe auch Abschnitt (B)). • Die Auswahl der UE von besonderem Interesse erfolgte auf Basis der Fachinformationen von LDX (Shire 2013a) und ATX (Lilly Deutschland GmbH 2011). Dabei wurden alle UE in Betracht gezogen, für die entweder ein besonderer Warnhinweis besteht oder die bei der Bewertung der Nebenwirkungen in einer der betrachteten Fachinformationen im Indikationsgebiet ADHS in die Kategorie „sehr häufig (≥1/10)“ fallen.
	Anteil der Patienten, für die ein SUE erfasst wurde	
	Anteil der Patienten, für die ein UE, das zum Studienabbruch führte, erfasst wurde	
	Auswertung des UKU-SERS-CLIN zur Beurteilung der Beeinträchtigung durch die Nebenwirkungen	
	Auswertung des BPRS-C zur Messung von psychotischen Episoden	
	Auswertung des C-SSRS zur Messung von Suiziden und Suizidgedanken	
	Anteil der Patienten, für die ein UE: Appetitverlust erfasst wurde	
	Anteil der Patienten, für die ein UE: Gewichtsveränderung erfasst wurde	
	Anteil der Patienten, für die ein UE: Übelkeit erfasst wurde	
	Anteil der Patienten, für die ein UE: Erbrechen erfasst wurde	
	Anteil der Patienten, für die ein UE: Somnolenz erfasst wurde	
	Anteil der Patienten, für die ein UE: Kopfschmerzen erfasst wurde	

	Anteil der Patienten, für die ein UE: Schmerzen im Abdomen erfasst wurde	
	Anteil der Patienten, für die ein UE: Krampfanfall erfasst wurde	

ADHD-RS-IV = Attention deficit/hyperactivity disorder – Rating Scale-IV; CGI-I = Clinical Global Impression of Improvement; CGI-S = Clinical Global Impression of Severity; WFIRS-P= Weiss Functional Impairment Rating Scale - Parents; HUI2/3 = Health Utilities Index Mark 2 and 3; UE = Unerwünschtes Ereignis; SUE = Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; UKU-SERS-CLIN = Udvalg for Kliniske Undersøgelser Side Effect Rating Scale – Clinician; BPRS-C = Brief Psychiatric Rating Scale - Clinician; C-SSRS = Columbia – Suicide Severity Rating Scale

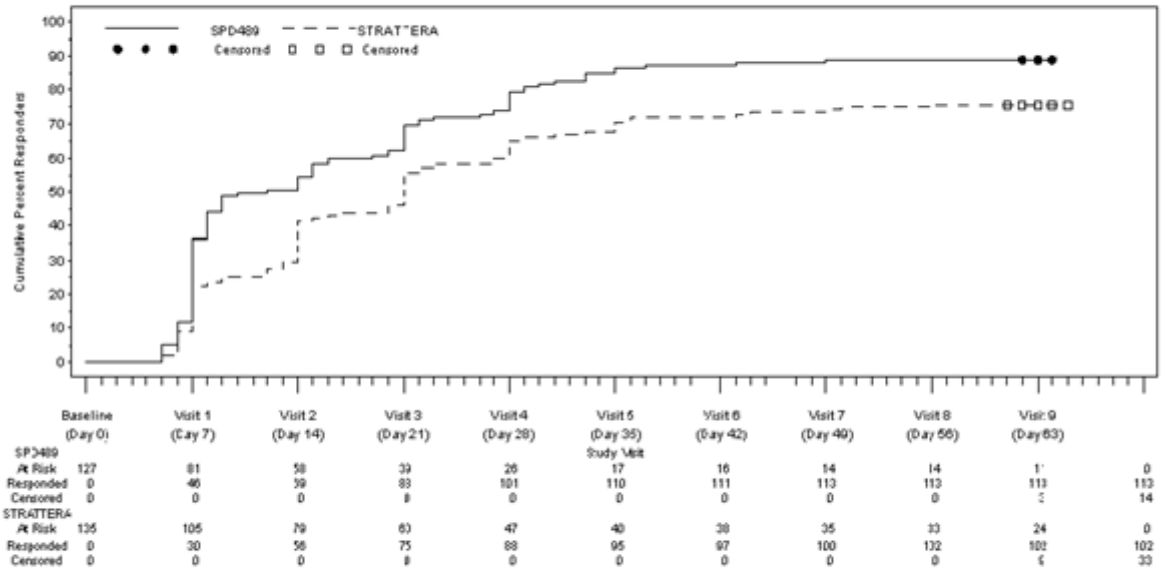
(D) Relevanz der Zeitpunkte der Datenerhebung

In der zur Darstellung des Nutzens herangezogenen Studie (SPD489-325) umfasst der Beobachtungszeitraum sieben Wochen, in der zum Nachweis des Zusatznutzens verwendeten Studie (SPD489-317) neun Wochen (siehe auch Abschnitt 4.3.1.2.1). Diese Zeiträume werden aus den in den folgenden Abschnitten dargelegten Gründen als patientenrelevant betrachtet.

Wie der wissenschaftlichen Literatur zu entnehmen ist, sind nach ca. sechs Wochen keine weiteren relevanten Änderungen im Ansprechen auf die medikamentöse ADHS Therapie zu erwarten. Dieser Zeitraum wird von Banaschewski et al. (2010) explizit genannt, nach dem eine Neubeurteilung der Therapieoptionen erfolgen soll, wenn ein ausreichendes Ansprechen ausbleibt (Banaschewski und Rothenberger 2010). Dies wird auch durch die Ergebnisse von Langzeitstudien gestützt: Mattingly et al. (2013) fanden, dass etwa 75% der Patienten, die nach vier bis sechs Wochen Therapieansprechen zeigten, auch noch nach einem Zeitraum von 5 bis 12 Monaten ein stabiles Therapieansprechen aufwiesen (Mattingly et al. 2013). Mehr als die Hälfte der Patienten, die nach 5 Wochen auf MPH klinisch unzureichend oder nicht ansprachen, zeigten auch nach 6 Monaten keine Veränderung im Therapieansprechen (Vitiello et al. 2008). Atzori et al. (2009) legten dar, dass 70% der Patienten im Alter zwischen 4 und 16 Jahren, die MPH über einen Monat nahmen, nach 36 Monaten immer noch auf Therapie waren oder die Medikation absetzen konnten, da sie eine Remission der Symptome erreicht hatten (Atzori et al. 2009).

Auch die Ergebnisse der beiden in diesem Dossier herangezogenen Studien belegen ein Wirkungs-Plateau nach ca. fünf Wochen. Dies trifft sowohl auf Patienten zu, die das zu bewertende Arzneimittel erhielten, als auch auf Probanden, welche die zweckmäßige Vergleichstherapie einnahmen. Abbildung 6 und Abbildung 7 verdeutlichen dies graphisch.

Figure 3: Time to First Response for the Primary Efficacy Analysis (Full Analysis Set)



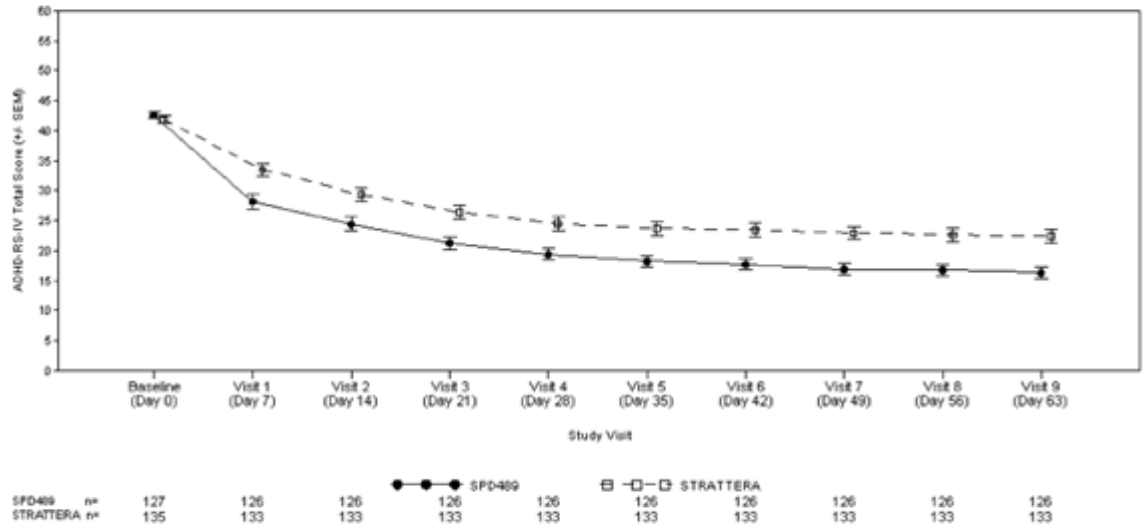
	Baseline (Day 0)	Visit 1 (Day 7)	Visit 2 (Day 14)	Visit 3 (Day 21)	Visit 4 (Day 28)	Visit 5 (Day 35)	Visit 6 (Day 42)	Visit 7 (Day 49)	Visit 8 (Day 56)	Visit 9 (Day 63)	
						Study Visit					
SPD489											
At Risk	127	81	58	39	26	17	16	14	14	1	0
Responded	0	46	69	83	101	110	111	113	113	113	113
Censored	0	0	0	8	0	0	0	0	0	3	14
STRATTERA											
At Risk	135	105	79	60	47	40	38	35	33	24	0
Responded	0	30	56	75	88	95	97	100	132	102	102
Censored	0	0	0	8	0	0	0	0	0	6	33

Note: Response was defined as CGI-I value of 1 (very much improved) or 2 (much improved) recorded post-baseline. Time to first response=(date of response) – (date of first dose + 1), for subjects who responded. Subjects who did not respond and who completed the study were censored at their Visit 9 date. Subjects who prematurely discontinued the study without responding were censored at 64 days.

Quelle: (Shire 2013b), S. 68

Abbildung 6: Graphische Verdeutlichung des Wirkungs-Plateaus nach ca. fünf Wochen am Beispiel der Zeit bis Therapieansprechen (definiert als CGI-I Score von 1 oder 2)

Figure 5: Mean ADHD-RS-IV Total Scores Presented Over Time by Treatment Group - LOCF (Full Analysis Set)



Note: Error bars extend 1 standard error of the mean above and below the mean.

ADHD-RS-IV=Attention-deficit/Hyperactivity Disorder Rating Scale – IV; LOCF=last observation carried forward

Quelle: (Shire 2013b), S. 81

Abbildung 7: Graphische Verdeutlichung des Wirkungs-Plateaus nach ca. fünf Wochen am Beispiel der mittleren ADHD-RS-IV Scores

Laut FI von Strattera® ist eine Studiendauer von 6 bis 9 Wochen angemessen zur Beurteilung der therapeutischen Wirkung von ATX (Lilly Deutschland GmbH 2011).

Insgesamt weisen sowohl die Ergebnisse aus publizierten Langzeituntersuchungen als auch aus den in diesem Dossier herangezogenen Studien darauf hin, dass ein Beobachtungszeitraum von ca. 6 Wochen ausreichend und wegen der Aufrechterhaltung der therapeutischen Wirkung als relevant für den Patienten zu erachten ist.

<u>Kontext: Frühe Nutzenbewertung eines im ZNS wirksamen Arzneimittels zur Therapie der ADHS</u>

Bisher war noch kein Arzneimittel zur Behandlung einer psychiatrischen Erkrankung Gegenstand der frühen Nutzenbewertung. Da ADHS unter den psychiatrischen Erkrankungen wiederum Besonderheiten aufweist, sollen hier im Rahmen der Beschreibung der Erkrankung und der Charakterisierung der Zielpopulation abschließend noch einmal wesentliche Aspekte im Kontext der frühen Nutzenbewertung zusammengefasst und hervorgehoben werden.

- Als patientenrelevanter therapeutischer Effekt wird jeder Effekt betrachtet, der eine Verbesserung des Gesundheitszustandes, eine Verkürzung der Krankheitsdauer, eine Verlängerung des Überlebens, eine Verbesserung der Lebensqualität oder eine Verringerung von Nebenwirkungen bedeutet; es soll dabei erfasst werden, wie ein Patient fühlt und wie er seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann;

- Therapeutische Ziele der Behandlung der AHDS als einer chronischen psychiatrischen Erkrankung mit letztlich ungeklärter Ätiologie sind eine Verbesserung des Gesundheitszustandes, eine Verbesserung auf funktioneller Ebene oder eine Verbesserung der Lebensqualität;

- Unter Berücksichtigng der noch ungeklärten Ätiologie und des natürlichen Verlaufs der Erkrankung sind eine Verkürzung der Krankheitsdauer oder eine Verlängerung des Überlebens keine therapeutischen Ziele im Rahmen der Behandlung der ADHS;

- Für den Patienten fühlbare Verbesserungen des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität sowie Verbesserungen in der Fähigkeit, seine Funktionen und Aktivitäten wahrzunehmen, werden im Rahmen der hier diskutierten Studien mit einem Set an Skalen erfasst, die den verschiedenen Dimensionen der komplexen psychiatrischen Erkrankung Rechnung tragen;

- Der Einsatz von Fremdbeurteilungsskalen für die Erfassung von Effekten auf Morbidität und Lebensqualität begründet sich mit der Natur von Verhaltensstörungen und spezifisch der Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung bei Kindern und Jugendlichen, insofern Verhaltensstörungen einer Fremdbeurteilung unmittelbar zugänglich und im Allgemeinen dadurch charakterisiert sind, dass der Patient sein eigenes Verhalten nicht notwendigerweise als gestört erachtet;

- Die Nebenwirkungen der eingesetzten Arzneimittel wurden neben der standardmäßig durchgeführten numerischen Erfassung zusätzlich in der Studie, die der Bewertung des Zusatznutzens zu Grunde liegt, hinsichtlich der von den Patienten berichteten bzw. objektiv erfassbaren Schweregrade bewertet;

- Die mit Hilfe der verwendeten Instrumente gebildeten Endpunkte wie z.B. die Messung der Anzahl von Respondern beruhen dabei jeweils auf einem für den Patienten relevanten Ausmaß an klinischer Veränderung:

    - Bei der störungsspezifischen ADHD-RS-IV-Skala wurde eine Verbesserung von mehr als 30% als Definition für Response angelegt;

    - Bei der Definition von Response auf Grundlage der nicht störungsspezifischen Clinical Global Impression-Improvement-Skala wurde mit einem Minimum der Verbesserung von 1 oder 2 eine durch den behandelnden Spezialisten festgestellte deutliche Verbesserung der Krankheitssymptomatik zu Grunde gelegt, wobei das Ausmaß der Verbesserung von merkbar besser mit

signifikanter Symptomreduktion bis zu nahezu symptomfrei mit minimaler verbleibender Symptomatik reicht;

- Die Dauer der für die Bewertung vorgelegten Studien ist ausreichend, um die langfristigen Effekte von Therapien für die Behandlung der chronischen Erkrankung ADHS zu erfassen und zudem auch ausreichend, um das Ausmaß der vergleichsweise langsam einsetzenden klinischen Wirkung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ATX sicher zu beurteilen; die wöchentlichen Erhebungen werden dabei der natürlichen Variabilität einer Verhaltensstörung im Zeitverlauf gerecht.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass alle in diesem Dossier dargestellten Endpunkte klinisch relevante Veränderungen abbilden, die direkt für den Patienten und sein soziales Umfeld erlebbar sind und dass die untersuchten Endpunkte den spezifischen Anforderungen an die Bewertung von Nutzen und Zusatznutzen einer medikamentösen Therapie zur Behandlung der ADHS als einer chronischen psychiatrischen Erkrankung gerecht werden.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern die vorliegenden Studien dazu geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst werden. Dabei sollen verschiedene Studientypen nicht in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden. 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 anhand des Odds Ratio 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.

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt, da sich der Nachweis des Zusatznutzens auf eine Studie stützt (CSR SPD489-317).

[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.*

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden, wenn sich die Studien bezüglich dieser Faktoren unterscheiden. 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.

Eine **Sensitivitätsanalyse auf Studienebene** wurde nicht durchgeführt, da zum Nachweis des Zusatznutzens von LDX keine Meta-Analysen oder gepoolten Analysen verwendet werden.

Eine **Sensitivitätsanalyse auf Endpunktebene** wurde mit der Patientenpopulation der *Completer* (definiert als Patienten, die die Studie mit einer letzten Visite in Woche 9 abgeschlossen haben) durchgeführt, um einen in Studie SPD489-317 beobachteten Effekt in einzelnen Subgruppen, der konträr zu den Erkenntnissen aus der europäischen Zulassungsstudie von LDX (SPD489-325) und den in den USA verfügbaren Studien zu LDX ist, näher beleuchten zu können. Um einen Einfluss von Analysewerten, die aus einer frühen Phase der Studie entstammen und über *Last observation carried forward* (LOCF) bis zum Studienende fortgetragen wurden, ausschließen zu können, wurde für diese Sensitivitätsanalyse das Completer Analysis Set verwendet. Diese Sensitivitätsanalyse ist post-hoc angesetzt worden und hat ausdrücklich lediglich explorativen Charakter.

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 sollten, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

– Geschlecht
– Alter
– Krankheitsschwere bzw. -stadium

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anhaltspunkte 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. 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.

Zur Darstellung des Nutzens und zum Nachweis des Zusatznutzens von LDX sind zwei Kategorien von Subgruppenanalysen vorgesehen:

a) Darstellung der a priori definierten Subgruppen
b) Betrachtung von post-hoc definierten Subgruppen.

Bei der Darstellung der **a priori definierten Subgruppen** werden diese entsprechend der statistischen Analysepläne der jeweiligen Studien in Abschnitt 4.3.1.3.2 aufgeführt.

In der zur Darstellung des Nutzens verwendeten europäischen Zulassungsstudie SPD489-325 wurden folgende Patientencharakteristika a priori als Subgruppenmerkmale definiert:

- Alter (dichotom: 6-12 Jahre, 13-17 Jahre)
- Geschlecht (dichotom: männlich, weiblich)
- Ethnie (dichotom: weiß; nicht-weiß)

Zur Subgruppenanalyse wurde dabei der primäre Studienendpunkt (mittlere und mediane Veränderung des ADHD-RS-IV Gesamtscores) gegenüber Baseline herangezogen.

In der zum Nachweis des Zusatznutzens verwendeten post-Zulassungsstudie SPD489-317 wurden folgende Patientencharakteristika a priori als Subgruppenmerkmale ausgewählt:

- Alter (dichotom: 6-12 Jahre, 13-17 Jahre)
- Geschlecht (dichotom: männlich, weiblich)
- Ethnie (dichotom: weiß; nicht-weiß)
- Kontinent (dichotom: Nordamerika; Europa)
- Herkunft (kategoriell)

Zur Subgruppenanalyse wurde dabei der primäre Studienendpunkt Zeit bis Response (definiert als CGI-I Bewertung 1 oder 2), sowie der Anteil der Responder definiert als CGI-I Bewertung 1 oder 2 und der Anteil der Responder, definiert als Verbesserung des ADHD-RS-IV um ≥30%, herangezogen.

Die **post-hoc definierten Subgruppen** wurden aufgrund der Indikation für Deutschland gebildet. Die entsprechenden Analysen werden in Abschnitt 4.3.1.3.2 aufgeführt.

Da LDX in Deutschland gemäß der Zulassung nach einem als klinisch unzureichend erachteten Ansprechen auf MPH verwendet wird, wurde für die europäische Zulassungsstudie (SPD489-325), die sowohl vorbehandelte als auch therapie-naive Patienten enthält, eine Subgruppe gebildet, die ausschließlich mit MPH vorbehandelte Patienten enthält. Zur Subgruppenanalyse wurde dabei lediglich der primäre Studienendpunkt (mittlere und mediane Veränderung des ADHD-RS-IV Gesamtscores) gegenüber Baseline herangezogen (Shire 2011, 2013a).

Es war nicht notwendig, eine entsprechende Subgruppe für die post-Zulassungsstudie SPD489-317 zu bilden, da ein klinisch unzureichendes Ansprechen auf MPH für diese Studie ein Einschlusskriterium war (Shire 2013b).

Für ADHS sind keine Krankheitsstadien definiert, die Krankheitsprogredienz anhand klinischer, pathologischer oder Biomarkerkriterien beschreiben. Daher entfällt eine Subgruppenbildung nach Krankheitsstadien.

Für ADHS ist eine Einteilung nach Schweregrad der Störung bisher nicht etabliert und wird kontrovers diskutiert (NICE 2009). Es wird festgestellt, dass der Grad an Einschränkung und Erkrankungsschwere, der die Diagnose und in Folge ggf. eine medikamentöse Behandlung auslöst, hinreichend groß sein soll (NICE 2009). Dem wurde in den Studien mit LDX durch das Einschlusskriterium eines minimalen ADHD-RS-IV-Baseline-Scores von 28 als Näherung entsprochen. Das NICE (2009) gibt keine Differenzierung von Kategorien des Schweregrads der Erkrankung auf der Grundlage von psychometrischen Instrumenten an.

Die Leitlinie Hyperkinetische Störungen der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie stellt hierzu fest, dass der Schwergrad der Störung nur global betrachtet und beschrieben werden kann (Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie (DGKJP) 2007). Weiterhin wird auch in einem deutschsprachigen

Standardwerk eine Klassifizierung der ADHS nach Schweregrad nicht beschrieben (Görtz-Dorten et al. 2010).

Zur Überprüfung potentieller Effektmodifikatoren wurden für alle genannten Endpunkte Interaktionstests durchgeführt.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen und potentielle Effektmodifikatoren werden in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt und diskutiert.

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].

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

[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 ofrandomized 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.*
[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.*

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

- *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.*

Da zum Nachweis des Zusatznutzens von LDX ein Head-to-Head Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ATX zur Verfügung steht, wurden indirekte Vergleiche im Rahmen des Nachweises des Zusatznutzens von LDX nicht durchgeführt.

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle alle Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war.

Von den randomisierten kontrollierten Studien, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden, sollen die Studien, deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle randomisierten kontrollierten Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.

Benennen Sie nur randomisierte, kontrollierte Studien, 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“, 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

Studien-bezeichnung	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
NRP104.201	ja	abgeschlossen	09/2004-12/2004	LDX: 30mg, 50mg und 70mg/Tag, Adderall XR: 10mg, 20mg und 30mg/Tag, Placebo
NRP104.301	ja	abgeschlossen	10/2004-09/2005	LDX: 30mg, 50mg und 70mg/Tag, Placebo
SPD489-305	ja	abgeschlossen	10/2008-04/2009	LDX: 30mg, 50mg und 70mg/Tag, Placebo
SPD489-306	ja	abgeschlossen	10/2008-04/2010	LDX: 30mg, 50mg und 70mg/Tag, Placebo
SPD489-311	ja	abgeschlossen	06/2007-11/2007	LDX: 30mg, 50mg und 70mg/Tag, Placebo
SPD489-317	nein	abgeschlossen	06/2010-09/2012	LDX: 30mg, 50mg und 70mg/Tag, ATX: 10mg bis 100mg/Tag
SPD489-321	nein	abgebrochen	02/2011-05/2011	LDX: 1 Kapsel/Tag Placebo
SPD489-325	ja	abgeschlossen	10/2008-04/2011	LDX: 30mg, 50mg und 70mg/Tag, MPH: 18mg, 36mg und 54mg/Tag, Placebo
SPD489-326	ja	abgeschlossen	01/2009-10/2011	LDX: 30mg, 50mg und 70mg/Tag, Placebo
SPD489-405	nein	laufend	04/2012-04/2013	LDX: 30mg bis 70mg/Tag, MPH: 18mg bis 72mg/Tag, Placebo
SPD489-406	nein	laufend	04/2012-05/2013	LDX: 30mg bis 70mg/Tag, MPH: 18mg bis 72mg/Tag, Placebo

ATX: Atomoxetin; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; MPH: Methylphenidat; RCT: Randomized Controlled Trial

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 sollte nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Tabelle 4-1 hat den Informationsstand vom 10. April 2013.

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-H: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien, die in die Nutzen- und Zusatznutzenbewertung eingehen

Einschlusskriterien		**Details**
E1	Population	Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 6 Jahren
E2	Indikation	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störung (ADHS)
E3[#]	Vorbehandlung	Klinisch unzureichendes Ansprechen auf bzw. Vorbehandlung mit Methylphenidat
E4	Intervention	Lisdexamfetamindimesilat (LDX)
E5[#]	Komparator	Atomoxetin (ATX)
E6	Patientenrelevante Endpunkte	Mindestens einer der in Tabelle 4-E aufgelisteten patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet
E7	Studientypen	Abgeschlossene, doppelblinde RCTs
E8	Studiendauer	Keine Einschränkung
E9	Sprache	Deutsch, Englisch
Ausschlusskriterien		
A1	Genetische, tierexperimentelle oder *in vitro* Studien	
A2	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen	
A3	Keine Vollpublikation bzw. kein Studienbericht verfügbar. Das Vorliegen eines Studienberichts und einer Publikation, die keine Vollpublikation ist (z.B. Abstract), ist kein Ausschlusskriterium für die Studie; in diesem Fall wird nur der Studienbericht herangezogen und die Publikation nicht betrachtet.	
A4	Nur teilweises Erfüllen der Einschlusskriterien (z.B. nur eine Alters-Subgruppe, randomisierte und nicht-randomisierte Studienphasen)[a]	

RCT: engl. Randomized Controlled Trial

[#] Nur für Studien relevant, die für den Nachweis des Zusatznutzens herangezogen werden sollen.

[a] Studien, auf die dieses Ausschlusskriterium zutrifft, werden nicht in Modul 4 dieses Dossiers dargestellt. Die Studienberichte dazu finden sich jedoch in vollständiger Form im Modul 5. Dies gilt für die Studien NRP104.201, NRP104.301, SPD489-305, SPD489-311, SPD489-321, SPD489-326, SPD489-405, SPD489-406.

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**
NRP104.201	Kriterien E1, E3 und E5 nicht erfüllt, Kriterium A4
NRP104.301	Kriterien E1, E3 und E5 nicht erfüllt, Kriterium A4
SPD489-305	KriterienE1, E3 und E5 nicht erfüllt, Kriterium A4
SPD489-306	Kriterien E1, E3, E5 und E7 nicht erfüllt, Kriterium A4
SPD489-311	Kriterien E1, E3 und E5 nicht erfüllt, Kriterium A4
SPD489-321	Kriterien E1, E3, E5 und E7 nicht erfüllt, Kriterien A3 und A4
SPD489-326	Kriterien E3 und E5 nicht erfüllt, Kriterium A4
SPD489-405	Kriterien E1, E3, E5 und E7 nicht erfüllt, Kriterien A3 und A4
SPD489-406	Kriterien E1, E3, E5 und E7 nicht erfüllt, Kriterien A3 und A4

Kriterium A3: Keine Vollpublikation bzw. kein Studienbericht verfügbar
Kriterium A4: Nur teilweises Erfüllen der Einschlusskriterien; (z.B. nur eine Alters-Subgruppe, randomisierte und nicht-randomisierte Studienphasen)
E1: Population = Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 6 Jahren
E3: Vorbehandlung = Klinisch unzureichendes Ansprechen auf bzw. Vorbehandlung mit Methylphenidat
E5: Komparator = Atomoxetin
E7: Studientypen = Abgeschlossene, doppelblinde, kontrollierte RCTs oder darauf basierende Meta-Analysen/Reviews
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Stellen Sie die abgebrochenen und laufenden Studien, die nicht in die Bewertung eingehen, in Anhang 4-D und Anhang 4-E dar.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Sofern eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis dieser Recherche. 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 Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

Falls die Recherche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemeinsam mit der Recherche zu einer anderen Fragestellung (z. B. zu indirekten Vergleichen) durchgeführt wurde, unterteilen Sie die Angaben zu relevanten Treffern und Studien entsprechend diesen Fragestellungen.

[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 der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

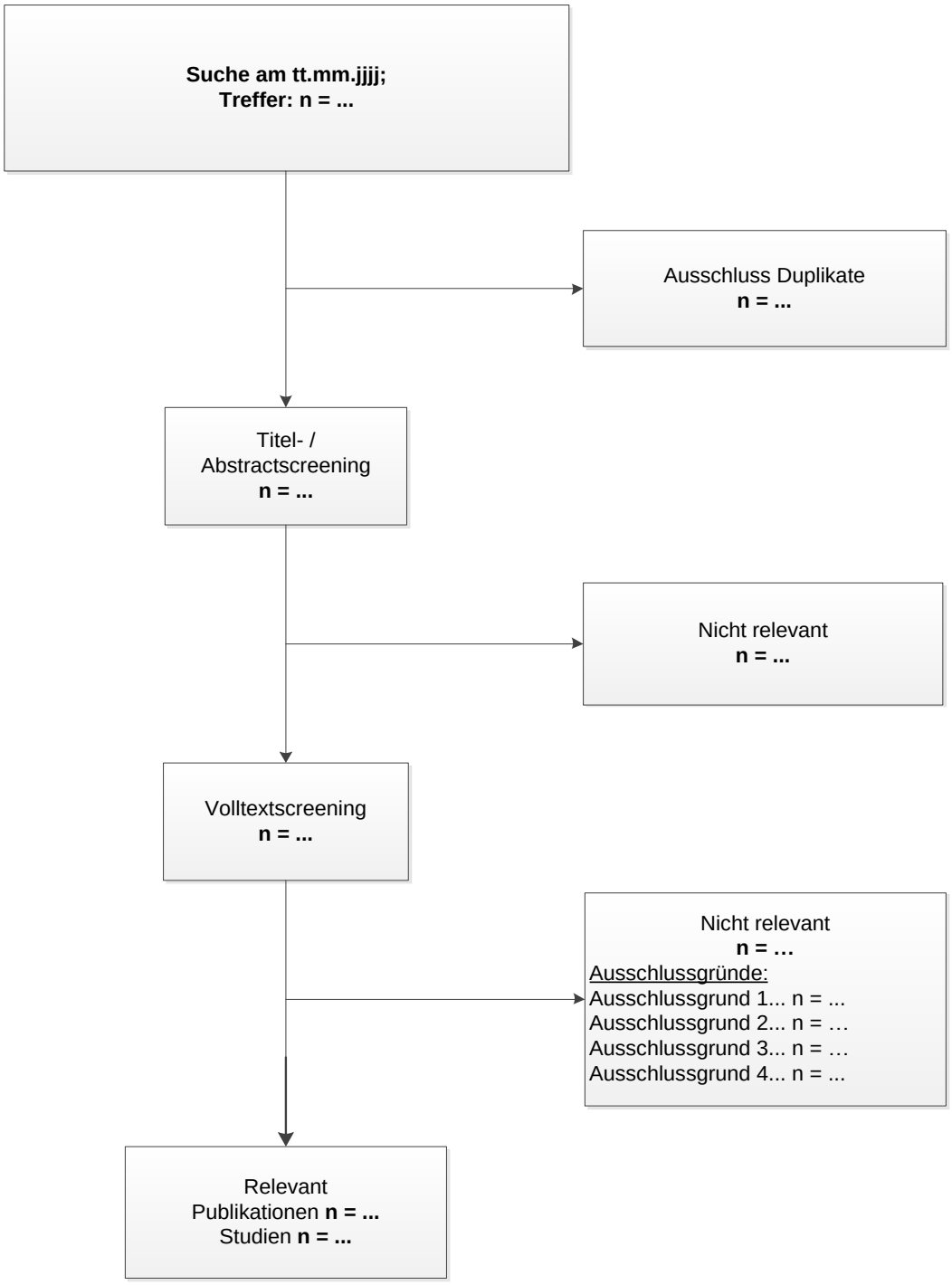


Abbildung 8: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

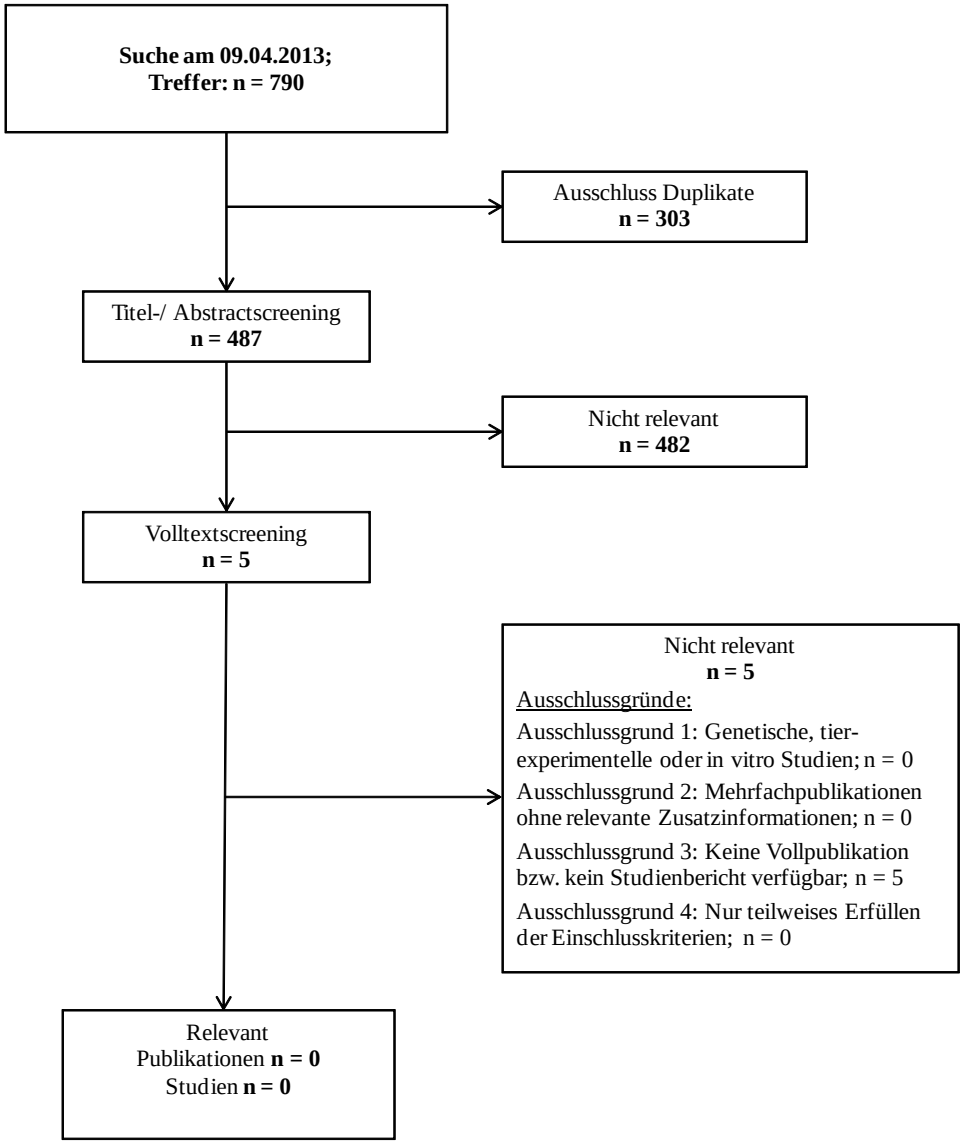


Abbildung 9: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit LDX

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 (sofern eine solche durchgeführt wurde). Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-3: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d.[b])**
SPD489-325	clinicaltrials.gov (ClinicalTrials.gov 2013b); ICTRP (International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2012d)	ja	nein
SPD489-317	clinicaltrials.gov (ClinicalTrials.gov 2013a); ICTRP (International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2013a); (International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2013a)	ja	nein
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. b: n. d. = bibliografische Literaturrecherche nicht durchgeführt.			

RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; n.d.: nicht durchgeführt; ICTRP: engl. International Clinical Trials Registry Platform

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 für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Datenquellen. 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 Datenquellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
SPD489-325	ja	ja	nein	ja (Shire 2011)	Ja (ClinicalTrials.gov 2013b; International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2012d, 2013b)	nein
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
SPD489-317	nein	ja	nein	ja (Shire 2013b)	ja (ClinicalTrials.gov 2013a; International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2012a, 2012b, 2013a)	nein

[a] Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.

[b] Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.

[c] Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; n.d.: nicht durchgeführt; ICTRP: engl. International Clinical Trials Registry Platform

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-F 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>	**Inter-ventionen (Zahl der randomi-sierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
SPD489-325	RCT, doppelblind, aktiv- und placebo-kontrolliert, parallel, multizentrisch	Kinder und Jugendliche (6–17 Jahre) mit mindestens moderatem ADHS nach ADHD-RS-IV (Gesamtscore ≥28)	1 x täglich morgens: LDX (n=113) Placebo (n=111) OROS MPH (n=112)	• Prärandomisierungs-Phase: 6 Wochen (Screening-Untersuchung, Aufforderung frühere Medikation abzusetzen) • Doppelblind-Phase: Wöchentliche Untersuchungen (1-7) – Titrations-Phase: 4 Wochen – Erhaltungs-Phase: 3 Wochen • Nachbeobachtungs-Phase: 1 Woche	48 Untersuchungs-zentren in Europa (Deuschland, Schweden, Spanien, Ungarn, Frankreich, Großbritannien, Italien, Belgien, Polen und den Niederlanden) 11/2008 – 03/2011	Primärer Endpunkt (LDX vs. Placebo): Mittlere und mediane Veränderung des ADHD-RS-IV Gesamtscores (LDX vs. Placebo) Patientenrelevante sekundäre Endpunkte (LDX vs. Placebo): • Responder (CGI-I 1 oder 2 und ADHD-RS-IV ≥30% bei einer Untersuchung 1 bis 7 verglichen mit der Baseline-Untersuchung) • CGI-I Responder (Score von 1 oder 2 bei einer Untersuchung nach der Baseline-Untersuchung) • Mittlere und mediane Veränderung des WFIRS-P Gesamtscores bei den Untersuchungen 1, 4 und 7 verglichen mit dem Gesamtcore der Baseline-Untersuchung

SPD489-317	RCT, doppelblind, aktiv-kontrolliert, parallel, multizentrisch	Kinder und Jugendliche (6–17 Jahre) mit mindestens moderatem ADHS nach ADHD-RS-IV (Gesamtscore ≥ 28) und klinisch unzureichendem Ansprechen auf MPH	1 x täglich morgens: LDX (n=132) ATX (n=135)	• Prärandomisierungs-Phase: 2 Wochen (Screening-Untersuchung, telefonische Aufforderung frühere Medikation abzusetzen) • Doppelblind-Phase: Wöchentliche Untersuchungen (1-9) – Titrations-Phase: 4 Wochen – Erhaltungs-Phase:5 Wochen • Nachbeobachtungs-Phase:1 Woche	51 Untersuchungs-zentren in Europa (Belgien, Schweden, Polen, Deutschland, Ungarn, Spanien, Italien) und Nordamerika (Kanada, USA) 06/2010 – 07/2012	Primärer Endpunkt: Zeit (in Tagen) bis Response CGI-I (Score von 1 oder 2) Patientenrelevante sekundäre Endpunkte: • (Anhaltende) CGI-I Responder (Score von 1 oder 2 bei einer bzw. allen Untersuchung nach der Baseline-Untersuchung) • (Anhaltende) ADHD-RS-IV Responder 30% (Reduktion um ≥30% bei einer bzw. allen Untersuchungen nach der Baseline-Untersuchung verglichen mit dem Gesamtscore der Baseline-Untersuchung) • CGI-S Responder (definiert als Reduktion um ≥1 Kategorie bei einer Untersuchung nach der Baseline-Untersuchung vergleichen mit der Baseline-Untersuchung) • Mittlere und mediane Veränderung des WFIRS-P Gesamtscores bei den Untersuchungen 1 bis 9 verglichen mit dem Gesamtcore der Baseline-Untersuchung • HUI2/3 Gesamtscores bei den Untersuchungen 1 bis 9 verglichen mit dem Gesamtscore der Baseline-Untersuchung jeweils stratifiziert nach CGI-I (1 oder 2) und ADHD-RS-IV≥30% Responder

ADHD: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störung; ADHD-RS-IV: ADHD Rating Scale IV; ATX: Atomoxetin; CGI-I: engl. Clinical Global Impressions - Global Improvement Scale; CGI-S: engl. Clinical Global Impression - Severity of Illness Scale; HUI2/3: Health Utilities Index Mark 2 and 3; LDX: Lisdexamfetamin-dimesilat; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; OROS MPH: Methylphenidat extended release; WFIRS-P: Weiss Functional Impairment Rating Scale - Parent; Quellen: CSR Studie 317 (Shire 2013b); CSR Studie 325 (Shire 2011);

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

Studie	LDX-Gruppe	ATX-Gruppe	Placebo-Gruppe	OROS MPH-Gruppe	Titrations-Phase
SPD489-325	individuelle Dosis: 30mg - 70mg pro Tag Gabe: 1 Tablette morgens (7 Uhr ± 2 Stunden): 30mg/50mg/70mg LDX	NA	Gabe: 1 Tablette morgens (7 Uhr ± 2 Stunden)	individuelle Dosis: 18mg, 36mg oder 56mg pro Tag Gabe: 1 Tablette morgens (7 Uhr ± 2 Stunden): 18mg/36mg/56mg OROS MPH	<u>LDX-Gruppe:</u> Initialdosis: 30mg pro Tag Dies konnte in 20mg-Schritten bis zu Beginn der zweiten Woche auf 50mg pro Tag erhöht werden. Bei Bedarf konnte bis zu Beginn der dritten Woche auf 70mg pro Tag erhöht werden. Innerhalb dieser Phase war eine Reduktion der Wirkstärke möglich. <u>OROS MPH-Gruppe:</u> Initialdosis: 18mg pro Tag Dies konnte auf 36mg oder 56mg pro Tag erhöht werden. Innerhalb dieser Phase war eine Reduktion der Wirkstärke möglich.
SPD489-317	individuelle Dosis: 30mg - 70mg pro Tag Gabe: • 1 Tablette morgens (7 Uhr ± 2 Stunden) bei Personen ≤64,5kg[a]: 30mg/50mg/70mg LDX	individuelle Dosis: • Personen <70kg: 1,2mg/kg pro Tag (25mg - 80mg) • Personen ≥70kg: 80mg - 100mg pro Tag Gabe: • 1 Tablette morgens (7 Uhr ± 2 Stunden) bei Personen ≤64,5kg[a]: 10mg/18mg/25mg/40mg/60mg ATX	NA	NA	<u>LDX-Gruppe:</u> Initialdosis: 30mg pro Tag Dies konnte in 20mg-Schritten bis zu Beginn der zweiten Woche auf 50mg pro Tag erhöht werden. Bei Bedarf konnte bis zu Beginn der dritten Woche auf 70mg pro Tag erhöht werden. Innerhalb dieser Phase war eine Reduktion der Wirkstärke möglich.

• 2 Tabletten morgens (7 Uhr ± 2 Stunden) bei Personen >64,5kg[a]: 30mg/50mg/70mg LDX + Placebo	• 2 Tabletten morgens (7 Uhr ± 2 Stunden) bei Personen >64,5kg[a]: 10mg/18mg/25mg/40mg/ 60mg ATX + Placebo oder 2 x 40mg ATX oder 40mg + 60mg ATX	<u>ATX-Gruppe:</u> • Initialdosis für Personen <70kg: 0,5mg/kg pro Tag (zwischen 10mg und 40mg je nach Körpergewicht) Dies wurde bis zu Beginn der zweiten Woche auf ca. 1,2mg/kg pro Tag erhöht, durfte jedoch nicht 1,4mg/kg pro Tag überschreiten (zwischen 25mg und 80mg je nach Körpergewicht). Innerhalb dieser Phase war eine Reduktion der Wirkstärke möglich. • Initialdosis für Personen ≥70kg: 40mg pro Tag Dies wurde bis zu Beginn der zweiten Woche auf 80mg pro Tag erhöht. Bei Bedarf konnte die Dosis auf 100mg pro Tag bis zu Beginn der dritten Woche erhöht werden. Innerhalb dieser Phase war eine Reduktion der Wirkstärke möglich.

[a] Bei Personen mit >64,5kg Körpergewicht ist in der ATX-Behandlungsgruppe eine Dosis von ≥80mg möglich (siehe oben). Diese oder eine höhere Dosis von ATX ist nur durch die Gabe von mindestens 2 ATX-Tabletten möglich (Strattera® verfügbar in den Wirkstärken 10mg, 18mg, 25mg, 40mg, 60mg). Um die Verblindung der Probanden und Untersucher zu gewährleisten, wurden daher allen Personen >64,5kg Körpergewicht sowohl in der ATX- als auch in der LDX-Gruppe 2 Tabletten verabreicht.

ATX: Atomoxetin; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; NA: Nicht anwendbar; OROS MPH: Methylphenidat extended release; RCT: engl. Randomized Controlled Trial;

Quellen: CSR Studie 317 (Shire 2013b); CSR Studie 325 (Shire 2011);

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

Studie Gruppe	N[a]	Alter in Jahren [Median/MW (SD)]	Altersgruppe [n (%)]	Geschlecht w/m [n (%) / n (%)]	BMI in kg/m³ [Median/MW (SD)]	Schweregrad der Erkrankung (CGI-S) [Median/MW (SD)]	Kontinent [n (%)]
Studie 325							
LDX	111	11,0/10,9 (2,9)	6-12 Jahre: 77 (69,4) 13-17 Jahre: 34 (30,6)	24 (21,6) / 87 (78,4)	18,6/19,3 (3,7)	5,0/5,0 (0,8)	Europa: 111 (100,0)
Placebo	110	11,0/11,0 (2,8)	6-12 Jahre: 79 (71,8) 13-17 Jahre: 31 (28,2)	19 (17,3) / 91 (82,7)	18,0/19,0 (3,3)	5,0/4,9 (0,8)	Europa: 110 (100,0)
OROS MPH[#]	111	11,0/10,9 (2,6)	6-12 Jahre: 80 (72,1) 13-17 Jahre: 31 (27,9)	21 (18,9) / 90 (81,1)	18,6/19,1 (3,2)	5,0/5,0 (0,8)	Europa: 111 (100,0)
Total	332	11,0/10,9 (2,8)	6-12 Jahre: 236 (71,1) 13-17 Jahre: 96 (28,9)	64 (19,3) / 268 (80,7)	18,4/19,1 (3,4)	5,0/5,0 (0,8)	Europa: 332 (100,0)
Studie 317							
LDX	128	10,0/10,9 (3,0)	6-12 Jahre: 94 (73,4) 13-17 Jahre: 34 (26,6)	34 (26,6) / 94 (73,4)	17,8/18,9 (3,6)	5,0/5,0 (0,8)	Europa: 45 (35,2) Nordamerika: 83 (64,8)
ATX	134	10,0/10,4 (2,8)	6-12 Jahre:100 (74,6) 13-17 Jahre: 34 (25,4)	31 (23,1) / 103 (76,9)	17,5/18,2 (3,2)	5,0/5,0 (0,7)	Europa: 48 (35,8) Nordamerika: 86 (64,2)
Total	262	10,0/10,6 (2,9)	6-12 Jahre: 194 (74,0) 13-17 Jahre: 68 (26,0)	65 (24,8) / 197 (75,2)	17,6/18,6 (3,4)	5,0/5,0 (0,8)	Europa: 93 (35,5) Nordamerika: 169 (64,5)

Studie Gruppe	N[a]	Herkunft[n (%)]	Ethnie [n (%)]	Vorbehandlung mit MPH[b] [n (%)]
Studie 325				
LDX	111	Weiße: 107 (96,4) Schwarze / Afro-Amerikaner: 1 (0,9) Amerikanische Ureinwohner / Einwohner Alaskas: 0 (0) Hawaiianer / pazifischer Insulaner: 0 (0) Asiaten: 1 (0,9) Andere: 2 (1,8)	Nicht Hispanisch / Latino: 109 (98,2) Hispanisch / Latino: 2 (1,8)	56 (50,6)
Placebo	110	Weiße: 108 (98,2) Schwarze / Afro-Amerikaner: 0 (0) Amerikanische Ureinwohner / Einwohner Alaskas: 0 (0) Hawaiianer / pazifischer Insulaner: 0 (0) Asiaten: 0 (0) Andere: 2 (1,8)	Nicht Hispanisch / Latino: 110 (100,0) Hispanisch / Latino: 0 (0,0)	49 (44,5)
OROS MPH[#]	111	Weiße: 107 (96,4) Schwarze / Afro-Amerikaner: 0 (0) Amerikanische Ureinwohner / Einwohner Alaskas: 0 (0) Hawaiianer / pazifischer Insulaner: 0 (0) Asiaten: 0 (0) Andere: 4 (3,6)	Nicht Hispanisch / Latino: 109 (98,2) Hispanisch / Latino:2 (1,8)	53 (47,7)
Total	332	Weiße: 322 (97,0) Schwarze / Afro-Amerikaner: 1 (0,3) Amerikanische Ureinwohner / Einwohner Alaskas: 0 (0) Hawaiianer / pazifischer Insulaner: 0 (0) Asiaten: 1 (0,3) Andere: 8 (2,4)	Nicht Hispanisch / Latino: 328 (98,8) Hispanisch / Latino: 4 (1,2)	158 (47,6)

Studie Gruppe	N[a]	Herkunft[n (%)]	Ethnie [n (%)]	Vorbehandlung mit MPH[b] [n (%)]
Studie 317				
LDX	128	Weiße: 116 (90,6) Schwarze / Afro-Amerikaner: 9 (7,0) Amerikanische Ureinwohner / Einwohner Alaskas: 1 (0,8) Hawaiianer / pazifischer Insulaner: 1 (0,8) Asiaten: 0 (0) Andere: 1 (0,8)	Nicht Hispanisch / Latino: 103 (80,5) Hispanisch / Latino: 25 (19,5)	127 (99,2) [c]
ATX	134	Weiße: 117 (87,3) Schwarze / Afro-Amerikaner: 11 (8,2) Amerikanische Ureinwohner / Einwohner Alaskas: 1 (0,7) Hawaiianer / pazifischer Insulaner: 0 (0) Asiaten: 1 (0,7) Andere: 4 (3,0)	Nicht Hispanisch / Latino: 110 (82,1) Hispanisch / Latino: 24 (17,9)	134 (100)
Total	262	Weiße: 233 (88,9) Schwarze / Afro-Amerikaner: 20 (7,6) Amerikanische Ureinwohner / Einwohner Alaskas: 2 (0,8) Hawaiianer / pazifischer Insulaner: 1 (0,4) Asiaten: 1 (0,4) Andere: 5 (1,9)	Nicht Hispanisch / Latino: 213 (81,3) Hispanisch / Latino: 49 (18,7)	261 (99,6)

[a]Alle Angaben beziehen sich auf die Safety Population, die alle Personen enthielt, die einer der beiden Gruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen

[b] Nur für Darstellung des Nutzens (Studie 325) relevant, da in der zum Nachweis des Zusatznutzens herangezogenen Studie 317 bereits eine Vorbehandlung mit MPH Einschlusskriterium war

[c] Da eine Person ATX zugeteilt war, jedoch LDX erhielt, befanden sich n=128 Personen in der LDX-Gruppe und n=134 Personen in der ATX-Gruppe.

[#] Referenzarm

Angaben beziehen sich auf den Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung/ Randomisierung

BMI: Body-Mass-Index; CGI-S: engl. Clinical Global Impression - Severity of Illness Scale; MW: Mittelwert; MPH: Methylphenidat; SD: Standardabweichung; RCT: engl. Randomized Controlled Trial;

Quellen: CSR Studie 325 (Shire 2011); CSR Studie 317 (Shire 2013b); Daten aus Source Table 938 und 939 (Shire Biostatistics Department 2013)

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

Darstellung des Nutzens

LDX vs. Placebo: Studie SPD489-325

Bei Studie SPD489-325 handelt es sich um eine multizentrische (48 Zentren in Europa), randomisierte, doppelblinde, aktiv- und placebo-kontrollierte, Phase-3 Vergleichsstudie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren mit mindestens moderatem ADHS (ADHD-RS-IV Score ≥28). Ziel war die Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit von LDX in den Dosen 30mg, 50mg und 70mg pro Tag im Vergleich zu Placebo. Die Studie wurde von November 2008 bis März 2011 durchgeführt. Dabei wurden 336 Patienten rekrutiert, die in einem Zuteilungsverhältnis 1:1:1 in die Behandlungsgruppen LDX, Placebo und OROS MPH randomisiert wurden (randomisiert in LDX-Gruppe: n=113, Placebo-Gruppe: n=111, OROS MPH-Gruppe: n=112). Die Zuteilung erfolgte automatisch mittels eines IW/VRS. Jedem Probanden wurde in sequenzieller Reihenfolge bei der Einverständniserklärung ein individueller Zahlencode zugeteilt.

Die Studie umfasste eine 6-wöchige Prärandomisierungs-Phase, während der die Screening-Untersuchung stattfand und die Probanden aufgefordert wurden, ihre derzeitige ADHS-Medikation abzusetzen.

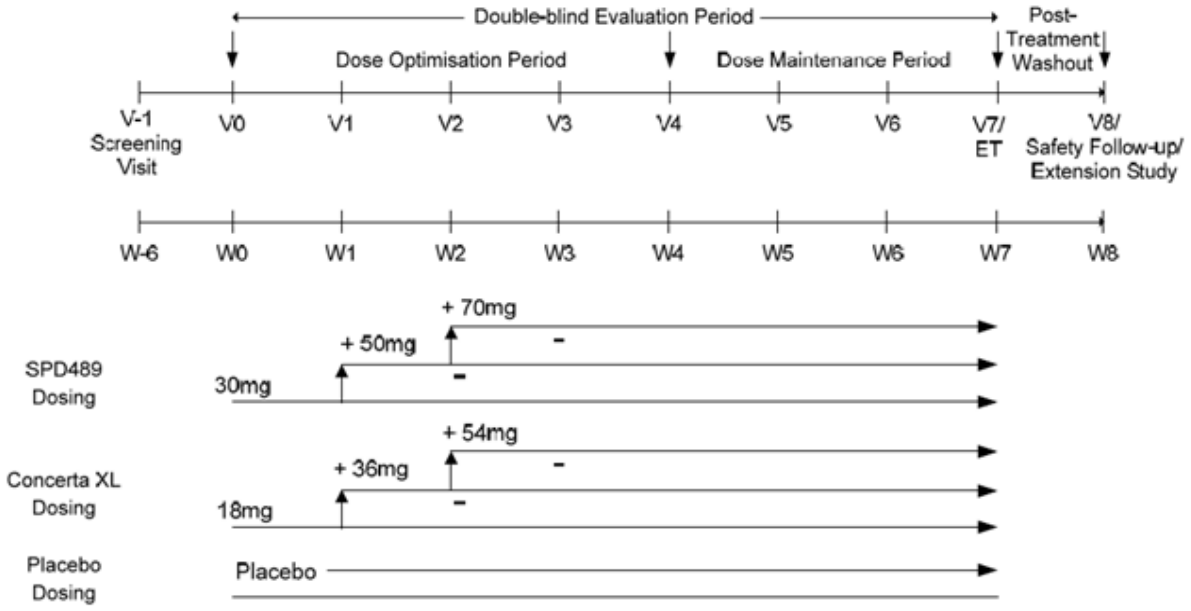
Nach der Randomisierung in eine der 3 Behandlungsgruppen (Baseline-Untersuchung) folgte eine 4-wöchige Titrationsphase bis die Dosis-Optimierung ein akzeptables Ansprechen erzielte (definiert als Reduktion des ADHD-RS-IV Scores um ≥30% und ein CGI-I Score von 1 oder 2 verglichen mit der Baseline-Untersuchung) (Abbildung 10).

Initialdosis von LDX war 30mg pro Tag. Dies konnte in einem 20mg-Schritt bis zu Beginn der zweiten Woche auf 50mg pro Tag erhöht werden. Bei Bedarf konnte bis zu Beginn der dritten Woche auf 70mg LDX pro Tag erhöht werden. Das Testpräparat, die Placebo-Tabletten und die OROS MPH-Tabletten waren verkapselt und hatten ein identisches Aussehen. Alle Probanden erhielten eine Tablette täglich, die morgens (ca. 7 Uhr) eingenommen wurde.

Während der 3-wöchigen Erhaltungs-Phase wurde durchgehend die am Ende der Titrations-Phase erreichte Dosis verabreicht. Während der gesamten Doppelblind-Phase fanden 1 x wöchentlich Studienzentrums-Besuche statt. Im Anschluss daran folgte nach ca. 7 bis 9 Tagen eine Nachbeobachtungs-Untersuchung (Abbildung 10).

Primäre und sekundäre Endpunkte umfassten ausschließlich den Vergleich von LDX und Placebo. Daher erfolgt die Darstellung des Nutzens gemäß Zielsetzung der Studie anhand des Vergleichs von LDX vs. Placebo. Primärer Endpunkt war die Veränderung des ADHD-RS-IV Gesamtscores bei den Untersuchungen 1 bis 7 im Vergleich zu Baseline (LDX vs. Placebo). Es wurde arithmetische Mittelwerte und Least-Square (LS) Mittelwerte angegeben. Die

Signifikanz der Unterschiede zwischen den Gruppen und der Differenzen zum Baseline-Score wurde basierend auf den LS Mittelwerten getestet. Dazu wurde eine Kovarianzanalyse (ANCOVA) durchgeführt. Wenn keine Normalverteilung vorlag, wurde eine ANCOVA der Ränge durchgeführt.



Quelle: (Shire 2011)
Abbildung 10: Design Studie SPD489-325

Sekundäre Endpunkte umfassten die weitere Evaluation der Wirksamkeit von LDX im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit klinisch unzureichendem Ansprechen auf MPH basierend auf folgenden patientenrelevanten Endpunkten:

- Responder (CGI-I 1 oder 2 und ADHD-RS-IV ≥30% bei einer Untersuchung 1 bis 7 verglichen mit der Baseline-Untersuchung)
- CGI-I Responder (Score von 1 oder 2 bei einer Untersuchung nach der Baseline-Untersuchung)
- Mittlere und mediane Veränderung des WFIRS-P Gesamtscores bei den Untersuchungen 4 und 7 verglichen mit dem Gesamtscore der Baseline-Untersuchung.

Die absolute und prozentuale Zahl der Responder (mit 95%-Konfidenzintervall) und Non-Responder pro Gruppe wurde ermittelt. Die Signifikanz der Unterschiede wurde mittels Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach Länder- und Altersgruppe, getestet. Zur Analyse des WFIRS-P Scores wurden ANCOVAs mit den *fixed effects* Alters-, Länder- und Behandlungsgruppe und dem Baseline-Score als Kovariate durchgeführt.

Alle Analysen zur Wirksamkeit (primäre und sekundäre Endpunkte) wurden am *Full Analysis Set* (FAS) (n=317) durchgeführt. Dieses enthielt alle Personen, die einer der beiden Gruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Die Analysen wurden *per protocol* ausgeführt und erfolgten nicht nach dem ITT-Prinzip.

Unterschiede in den Sicherheitsvariablen wurden basierend auf der *Safety Population* (SP) (n=332) ermittelt. Diese enthielt wie das FAS alle Personen, die einer der drei Gruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Die Analyse erfolgt *per protocol*.

Nachweis des Zusatznutzens

LDX vs. ATX: Studie SPD489-317

Bei Studie SPD489-317 handelt es sich um eine multizentrische (51 Zentren in Europa und Nordamerika), doppelblinde, aktiv-kontrollierte, zweiarmige Phase-3b-Studie mit Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren mit mindestens moderatem ADHS (ADHD-RS-IV Score ≥28), die klinisch unzureichend auf MPH ansprachen. Klinisch unzureichendes Ansprechen behinhaltete - nicht abschließend – die Präsenz einiger residualer Symptome, eine nicht ausreichende Wirkdauer und/oder Variabilität der Symptomkontrolle, und/oder der Studienarzt hatte den Eindruck, dass der Patient von einer alternativen Behandlung zu MPH profitieren könnte. In Parallelgruppen wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von LDX versus ATX untersucht. Die Studie wurde von Juni 2010 bis Juli 2012 durchgeführt, dabei wurden 267 Patienten rekrutiert (FAS: n = 262), die in einem nach Ländern stratifizierten Zuteilungsverhältnis 1:1 in beide Behandlungsgruppen randomisiert wurden (randomisiert in LDX-Gruppe: n=132, ATX-Gruppe: n=135). Die Zuteilung erfolgte automatisch mittels eines IW/VRS. Jedem Probanden wurde in sequenzieller Reihenfolge bei der Einverständniserklärung ein individueller Zahlencode zugeteilt.

Die Studie umfasste eine 2-wöchige Prärandomisierungs-Phase, während der die Screening-Untersuchung stattfand. Sieben Tage vor Beginn der Doppelblind-Phase wurden die Probanden telefonisch aufgefordert, ihre derzeitige ADHS-Medikation abzusetzen.

Nach der Randomisierung in eine der beiden Behandlungsgruppen (Baseline-Untersuchung) folgte eine 4-wöchige Titrationsphase bis die Dosis-Optimierung ein akzeptables Ansprechen (definiert als Reduktion des ADHD-RS-IV Scores um ≥30% verglichen mit der Baseline-Untersuchung für EU-Patienten (bzw. verglichen mit Untersuchung in Woche 1 für US-Patienten) und einer Reduktion des CGI-I Scores um 1 oder 2 Punkte) erzielte (Abbildung 11).

Die Dosierung in der Studie entspricht den Zulassungen für LDX und ATX in Deutschland. Initialdosis von LDX war 30mg pro Tag. Dies konnte in einem 20mg-Schritt bis zu Beginn der zweiten Woche auf 50mg pro Tag erhöht werden. Bei Bedarf konnte bis zu Beginn der dritten Woche auf 70mg LDX pro Tag erhöht werden. Initialdosis von ATX für Personen

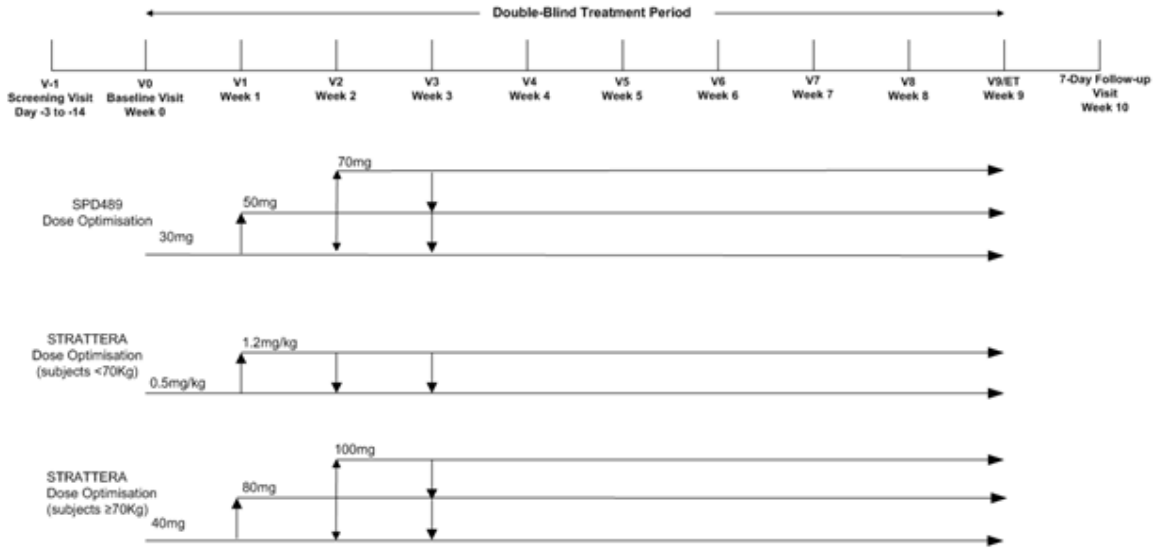
<70kg war 0,5mg/kg pro Tag (zwischen 10mg und 40mg je nach Körpergewicht). Dies wurde bis zu Beginn der zweiten Woche auf ca. 1,2mg/kg pro Tag erhöht, durfte jedoch nicht 1,4mg/kg pro Tag überschreiten (zwischen 25mg und 80mg je nach Körpergewicht). Für Personen ≥70kg wurde mit 40mg ATX pro Tag begonnen. Dies wurde bis zu Beginn der zweiten Woche auf 80mg pro Tag erhöht. Bei Bedarf konnte die Dosis auf 100mg pro Tag bis zu Beginn der dritten Woche erhöht werden. Innerhalb dieser Phase war auch eine Reduktion der Wirkstärke möglich. Das Testpräparat, das Referenzprodukt und die Placebo-Tabletten waren verkapselt und hatten ein identisches Aussehen.

Allen Probanden, die >64,5kg wogen, ab Woche 1 zwei Tabletten verabreicht:

- LDX: 1 LDX-Tablette + 1 Placebo-Tablette
- ATX: 2 ATX-Tabletten (bei Dosierung ≥80mg)

Bei Personen mit >64,5kg Körpergewicht ist in der ATX-Gruppe eine Dosis von ≥80mg möglich (siehe oben). Diese oder eine höhere Dosis von ATX ist nur durch die Gabe von mindestens 2 ATX-Tabletten möglich (Strattera® verfügbar in den Wirkstärken 10mg, 18mg, 25mg, 40mg, 60mg). Um die Verblindung der Probanden und Untersucher zu gewährleisten wurden daher allen Personen >64,5kg Körpergewicht sowohl in der ATX- als auch in der LDX-Behandlungsgruppe 2 Tabletten verabreicht.

Während der 5-wöchigen Erhaltungs-Phase wurde durchgehend die am Ende der Titrations-Phase erreichte Dosis verabreicht. Während der gesamten Doppelblind-Phase fanden einmal wöchentlich Studienzentrums-Besuche statt. Im Anschluss daran folgte nach ca. 7 bis 9 Tagen eine Nachbeobachtungs-Untersuchung (Abbildung 11).



Quelle: (Shire 2013b)
Abbildung 11: Design Studie SPD489-317

Primärer Endpunkt war die Zeit (in Tagen) bis zum ersten Ansprechen auf LDX im Vergleich zu ATX, wobei Ansprechen definiert ist als CGI-I Score von 1 oder 2. Die Zeit bis zum ersten Ansprechen wurde wie folgt berechnet: Datum des ersten Ansprechens – Datum der ersten Dosis +1. Alle Personen, die während der Doppelblind-Phase nicht ansprachen, die Studie frühzeitig beendeten, ohne anzusprechen oder über die Informationen zum Ansprechen fehlten, wurden bei Untersuchung 9 zensiert. Diese Zensierung wurde vorgenommen, um einem möglichen Bias infolge einer Nicht-Unabhängigkeit von Behandlungsgruppe und Studienabbruch vorzubeugen. Es wurde für jede Gruppe der Median der Zeit (in Tagen) bis zum ersten Ansprechen (mit 95%-Konfidenzintervall) berechnet. Fehlende Daten wurden mit der NRI-Methode ergänzt. Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mittels Peto-Peto-Prentice Wilcoxon Test, stratifiziert nach Ländergruppe, quantifiziert. Da in einigen Ländern nur wenige Patienten rekrutiert wurden, wurden basierend auf Ähnlichkeiten in der klinischen Praxis Länder-Gruppen gebildet.

Sekundäre Endpunkte umfassten die weitere Evaluation der Wirksamkeit von LDX und ATX bei Patienten mit klinisch unzureichendem Ansprechen auf MPH basierend auf folgenden patientenrelevanten Endpunkten:

- (Anhaltende) CGI-I Responder (definiert als ein CGI-I Score von 1 oder 2 bei einer bzw. allen Untersuchung nach der Baseline-Untersuchung)
- Mittlere und mediane Veränderung des ADHD-RS-IV Gesamtscores bei den Untersuchungen 1 bis 9 verglichen mit dem Gesamtscore der Baseline-Untersuchung
- (Anhaltende) ADHD-RS-IV Responder (definiert als Reduktion des ADHD-RS-IV Gesamtscore um ≥30% bei einer bzw. allen Untersuchung nach der Baseline-Untersuchung verglichen mit dem Gesamtscore der Baseline-Untersuchung)
- CGI-S Responder (Reduktion um ≥1 Kategorie bei einer Untersuchung nach der Baseline-Untersuchung vergleichen mit der Baseline-Untersuchung)
- WFIRS-P Gesamtscores bei den Untersuchungen 1 bis 9 verglichen mit dem Gesamtscore der Baseline-Untersuchung
- HUI2/3 Gesamtscores bei den Untersuchungen 4 und 9 verglichen mit dem Gesamtscore der Baseline-Untersuchung stratifiziert nach Responder (CGI-I (1 oder 2) oder ADHD-RS-IV (≥30%)).

Die absolute und prozentuale Zahl der Responder (mit 95%-Konfidenzintervall) und Non-Responder pro Gruppe wurde ermittelt. Die Signifikanz der Unterschiede wurde mittels Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach Länder-Gruppe, getestet. Fehlende Daten wurden bei den Respondern mit der LOCF-Methode ergänzt, jedoch wurden nur Daten innerhalb der Doppelblind-Phase fortgeschrieben. Die Analyse der anhaltenden Responder erfolgte identisch, jedoch wurden hierbei fehlende Daten mit der NRI-Methode ergänzt. Für die ADHD-RS-IV Gesamtscores und Differenzen zum Score der Baseline-Untersuchung, sowie die Subskalen wurden arithmetische Mittelwerte und LS Mittelwerte angegeben. Basierend darauf erfolgte der Test der Signifikanz der Unterschiede der Differenzen zum Baseline-Score zwischen den beiden Gruppen. Dazu wurde eine ANCOVA durchgeführt, mit den *fixed effects* Behandlungs-Gruppe und Länder-Gruppe und dem Baseline-Score als

Kovariate. Fehlende Daten wurden mit der LOCF-Methode ergänzt, jedoch wurden nur Daten innerhalb der Doppelblind-Phase fortgeschrieben. Zur Analyse der WFIRS-P und HUI2/3 Gesamtscores wurden ANCOVAs mit den *fixed effects* Altersgruppe und Ländergruppe und dem Baseline-Score als Kovariate durchgeführt.

Alle Analysen zur Wirksamkeit (primäre und sekundäre Endpunkte) wurden basierend auf dem FAS (n=262) durchgeführt. Dieses enthielt alle Personen, die einer der beiden Gruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Alle Analysen wurden nach dem *Intention-to-treat* Prinzip durchgeführt, so dass sich n=127 Personen in der LDX-Gruppe und n=135 Personen in der ATX-Gruppe befanden.

Die Sicherheitsvariablen wurden deskriptiv ausgewertet. Unterschiede in den Sicherheitsvariablen wurden basierend auf der SP (n=262) ermittelt. Diese enthielt wie das FAS alle Personen, die einer der beiden Gruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Die Analyse erfolgt *per protocol*. Da eine Person ATX zugeteilt war, jedoch LDX erhielt, befanden sich n=128 Personen in der LDX-Gruppe und n=134 Personen in der ATX-Gruppe.

Post-hoc durchgeführte Analysen

Zusätzlich zu den oben beschriebenen Endpunkten der Studien SPD489-325 und SPD489-317 wurden basierend auf vorgesehenen Analysen und Endpunkten die folgenden post-hoc Analysen durchgeführt:

(A) SPD489-325 und SPD489-317

- Responder Rate ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2): gesamte Analyse
- Rate anhaltender Responder ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2): gesamte Analyse
- Zeit bis Response ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2): gesamte Analyse
- Zeit bis Response ADHD-RS-IV (≥30%): Berechnung der Hazard-Ratios basierend auf Kaplan-Meier Schätzern, Berechung der p-Werte basierend auf Chi-quadrat Tests
- Zeit bis Response CGI-I (1 oder 2): Berechnung der Hazard-Ratios basierend auf Kaplan-Meier Schätzern, Berechung der p-Werte basierend auf Chi-quadrat Tests
- Mittlere und mediane Veränderung des HUI2/3 Gesamtscores stratifiziert nach Responder ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2): stratifizierte Analyse
- Gesamtmortalität, SUE, UE, alle UE von besonderem Interesse, C-SSRS, UKU-SERS-Clin, BPRS-C: Relative Risikos, 95%-Konfidenzintervalle

(B) nur SPD489-325

- Responder Rate CGI-S (Reduktion ≥1 Kategorie): gesamte Analyse

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

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

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandler			
SPD489-325	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig
SPD489-317	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie SPD489-325

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungs-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten.

Das Testpräparat, das Kontrollpräparat und die Placebo-Tabletten waren von identischem Aussehen. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Zusammenfassend ist das Verzerrungspotential auf Studienebene somit als niedrig einzustufen.

Studie SPD489-317

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungs-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase

(Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten.

Das Testpräparat und die Placebo-Tabletten waren verkapselt und waren von identischem Aussehen.

Um die Verblindung sicherzustellen, wurden allen Probanden, die >64,5kg wogen, ab Woche 1 zwei Tabletten verabreicht: entweder 1 LDX-Tablette + 1 Placebo-Tablette oder 2 ATX-Tabletten (bei Dosierung ≥80mg).

Alle Analysen zur Wirksamkeit (primäre und sekundäre Endpunkte) wurden basierend auf dem FAS (n=262) durchgeführt. Dieses enthielt alle Personen, die einer der beiden Behandlungsgruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen.

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Zusammenfassend ist das Verzerrungspotential auf Studienebene somit 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

Studie	**Responder Rate ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2)**	**Rate anhaltender Responder ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2)**	**Zeit bis Response ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2)**	**Responder Rate ADHD-RS-IV (≥30%)**	**Rate anhaltender Responder ADHD-RS-IV (≥30%)**	**Zeit bis Response ADHD-RS-IV (≥30%)**
SPD489-325	ja	ja	ja	ja	ja	ja
SPD489-317	ja	ja	ja	ja	ja	ja
	Mittlere und mediane Veränderung des ADHD-RS-IV Gesamtscores	**Responder Rate CGI-I (1 oder 2)**	**Rate anhaltender Responder CGI-I (1 oder 2)**	**Zeit bis Response CGI-I (1 oder 2)**	**Responder Rate CGI-S (Reduktion ≥1 Kategorie)**	**Mittlere und mediane Veränderung des WFIRS-P Gesamtscores**
SPD489-325	ja	ja	ja	ja	ja	ja
SPD489-317	ja	ja	ja	ja	ja	ja
	Mittlere und mediane Veränderung des HUI2/3 Gesamtscores stratifiziert nach Responder ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2)	**Gesamtmortalität**	**Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt**	**Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt**	**Studienabbruch aufgrund von UE**	**UKU-SERS-Clin**
SPD489-325	ja	ja	ja	ja	ja	nein
SPD489-317	ja	ja	ja	ja	ja	ja
	Mediane Veränderung des BPRS-C	**C-SSRS**	**UE von besonderem Interesse: Somnolenz**	**UE von besonderem Interesse: Kopfschmerzen**	**UE von besonderem Interesse: Übelkeit**	**UE von besonderem Interesse: Erbrechen**
SPD489-325	ja	ja	ja	ja	ja	ja
SPD489-317	ja	ja	ja	ja	ja	ja
	UE von besonderem Interesse: Abdominaler Schmerz	**UE von besonderem Interesse: Verminderter Appetit**	**UE von besonderem Interesse: Gewichts-veränderung**	**UE von besonderem Interesse: Krampfanfälle**		
SPD489-317	ja	ja	ja	ja		
SPD489-325	ja	ja	ja	ja		

ADHD-RS-IV: ADHD Rating Scale IV; BPRS-C: engl. Brief Psychiatric Rating Scale - for Children; CGI-I: engl. Clinical Global Impressions - Global Improvement Scale; CGI-S: engl. Clinical Global Impression – Severity of Illness Scale; C-SSRS: engl. Columbia Suicide Severity Rating Scale; HUI2/3: Health Utilities Index

Mark 2 and 3; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; UE: Unerwünschtes Ereignis; UKU-SERS-Clin: UKU Side Effect Rating Scale; WFIRS-P: Weiss Functional Impairment Rating Scale - Parent;
Quellen: CSR Studie 325 (Shire 2011); CSR Studie 317 (Shire 2013b)

4.3.1.3.1 Endpunkte – 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
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und 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). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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: Nachfolgend 28 Tabellen mit Operationalisierung von allen Endpunkten

Tabelle 4-11: Nachfolgend 28 Tabellen mit Bewertung des Verzerrungspotenzials für alle Endpunkte in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-12: Nachfolgend 56 Tabellen mit Ergebnissen für Responder Rate ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.3.1.1 Responder Rate ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2) – RCT

Tabelle 4-10-1: Operationalisierung von „Responder Rate ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2)“

Studie	Operationalisierung
SPD489-325	Anteil der Patienten mit einer Reduktion des ADHD-RS-IV Gesamtscores um ≥30% von Baseline und einem CGI-I Score der Kategorien 1 oder 2 bei ihrer letzten Untersuchung. Der ADHD-RS-VI Score wurde bei der Baseline-Untersuchung, jeder Untersuchung in der Doppelblind-Phase (1-7) und bei der Nachbehandlungs-Untersuchung erhoben. Der CGI-I Score wurde bei jeder Untersuchung in der Doppelblind-Phase (1-7) und bei der Nachbehandlungs-Untersuchung erhoben.
SPD489-317	Anteil der Patienten mit einer Reduktion des ADHD-RS-IV Gesamtscores um ≥30% von Baseline und einem CGI-I Score der Kategorien 1 oder 2 bei ihrer letzten Untersuchung. Der ADHD-RS-VI Score wurde bei der Baseline-Untersuchung und jeder Untersuchung in der Doppelblind-Phase (1-9) erhoben. Der CGI-I Score wurde bei jeder Untersuchung in der Doppelblind-Phase (1-9) und bei der Nachbehandlungs-Untersuchung erhoben.

ADHD-RS-IV: ADHD Rating Scale IV; CGI-I: Clinical Global Impressions – Global Improvement Scale

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-11-1: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Responder Rate ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SPD489-325	niedrig	ja	nein	nein	nein	hoch
SPD489-317	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

ADHD-RS-IV: ADHD Rating Scale IV; CGI-I: Clinical Global Impressions – Global Improvement Scale; ITT: Intention to treat; RCT: engl. Randomized Controlled Trial;
Quellen: CSR Studie 325 (Shire 2011); CSR Studie 317 (Shire 2013b)

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie SPD489-325

Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten.

Das Testpräparat, das Referenzprodukt und die Placebo-Tabletten waren von identischem Aussehen. Alle Analysen zur Wirksamkeit (primäre und sekundäre Endpunkte) wurden basierend auf dem FAS (n=317) durchgeführt. Dieses enthielt alle Personen, die einer der beiden Behandlungsgruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Die Analyse wurde nicht nach dem ITT-Prinzip durchgeführt, sondern erfolgte *per protocol*. Das ITT-Prinzip wurde somit nicht eingehalten. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

Zusammenfassend ist das Verzerrungspotential auf Studienebene wie oben erläutert als niedrig zu bewerten, für diesen Endpunkt jedoch als hoch einzustufen.

Studie SPD489-317

Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten.

Das Testpräparat und die Placebo-Tabletten waren verkapselt und waren von identischem Aussehen.

Um die Verblindung sicherzustellen, wurden allen Probanden, die >64,5kg wogen, ab Woche 1 zwei Tabletten verabreicht: entweder 1 LDX-Tablette + 1 Placebo-Tablette oder 2 ATX-Tabletten (bei Dosierung ≥80mg).

Alle Analysen zur Wirksamkeit (primäre und sekundäre Endpunkte) wurden basierend auf dem FAS (n=262) durchgeführt. Dieses enthielt alle Personen, die einer der beiden Behandlungsgruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Alle Analysen wurden nach dem ITT-Prinzip durchgeführt, so dass sich n=127 Personen in der LDX-Gruppe und n=135 Personen in der ATX-Gruppe befanden. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

Zusammenfassend ist das Verzerrungspotential sowohl auf Studienebene als auch für diesen Endpunkt somit als niedrig einzustufen.

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

Darstellung des Nutzens: SPD489-325

Die Darstellung des Nutzens von LDX vs. Placebo erfolgt anhand der gesamten Studienpopulation der Studie SPD489-325.

Tabelle 4-12-1: Ergebnisse für Responder Rate ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Baseline		**Endpunkt**[e]			**Behandlungsunterschied**[d]		
Studie 325	**Definition des Zielkriteriums**	**N**	**N**[a]	**N mit Ereignis**[b]	**% mit Ereignis**[c]	**Studienpopulation, Analyseansatz**	**RR**	**95%-Konfidenz-intervall**	**p-Wert**
LDX	% Anteil der Patienten mit einer Reduktion des ADHD-RS-IV Gesamtscores um ≥30% und einem CGI-I Score von 1 oder 2	104	97	72	74,23	FAS, per protocol	6,95	3,93; 12,30	<0,001
Placebo		106	103	11	10,68				
OROS MPH[#]		107	102	57	55,88		5,23	2,92; 9,39	<0,001

[a] Zahl der Patienten in der Auswertung
[b] Zahl der Patienten mit Ereignis
[c] Anteil der Patienten mit Ereignis in %
[d] Behandlungsunterschied gegenüber Placebo. Die p-Werte basieren auf Cochran Mantel Haenszel Tests.
[e] Definiert als letzte Untersuchung (1-7) nach Baseline mit einem zulässigen Wert dieser Skala
[#] Referenzarm
ADHD-RS-IV: ADHD Rating Scale IV; CGI-I: Clinical Global Impressions – Global Improvement Scale; FAS: engl. Full Analysis Set; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; OROS MPH: Methylphenidat extended release;RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko;
Quellen: CSR Studie 325 (Shire 2011); Daten aus Source Table 980.1 und 980.2 (Shire Biostatistics Department 2013)

In der LDX-Behandlungsgruppe zeigten zum Endpunkt (definiert als letzte Untersuchung des Patienten nach Baseline mit einem zulässigen Wert diesen Skalen) signifikant mehr Personen eine Response (definiert als Reduktion des ADHD-RS-IV Gesamtscores um ≥30% und einem CGI-I Score von 1 oder 2) als Patienten, die Placebo erhielten (RR=6,95; 95%-Konfidenzintervall: 3,93; 12,30).

Die Analysen wurden anhand des FAS durchgeführt und erfolgten *per protocol*. Die p-Werte basieren auf Cochrane Mantel Haenszel Tests.

Nachweis des Zusatznutzens: SPD489-317

Der Nachweis des Zusatznutzens von LDX vs. ATX erfolgt anhand der gesamten Studienpopulation der Studie SPD489-317.

Tabelle 4-12-2: Ergebnisse für „Responder Rate ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Baseline	**Endpunkt[e]**				**Behandlungsunterschied[d]**		
Studie 317	**Definition des Zielkriteriums**	**N**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Studienpopulation, Analyseansatz**	**RR**	**95%-Konfidenz-intervall**	**p-Wert**
LDX	% Anteil der Patienten mit einer Reduktion des ADHD-RS-IV Gesamtscores um ≥30% und einem CGI-I Score von 1 oder 2	127	126	102	80,95	FAS, ITT	1,29	1,10; 1,50	0,001
ATX		135	132	83	62,88				

[a] Zahl der Patienten in der Auswertung
[b] Zahl der Patienten mit Ereignis
[c] Anteil der Patienten mit Ereignis in %
[d] Behandlungsunterschied LDX gegenüber ATX. Der p-Wert basiert auf einem Cochran Mantel Haenszel Test, stratifiziert nach Herkunftsland.
[e] Definiert als letzte Untersuchung (1-9) nach Baseline mit einem zulässigen Wert dieser Skala
ADHD-RS-IV: ADHD Rating Scale IV; ATX: Atomoxetin; CGI-I: engl. Clinical Global Impressions – Global Improvement Scale; FAS: engl. Full Analysis Set; ITT, Intention to treat; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko;
Quellen: Daten aus Source Table 981 (Shire Biostatistics Department 2013)

In der LDX-Behandlungsgruppe zeigten zum Endpunkt (definiert als letzte Untersuchung des Patienten nach Baseline mit einem zulässigen Wert diesen Skalen) signifikant mehr Personen eine Response (definiert als Reduktion des ADHD-RS-IV Gesamtscores um ≥30% und einem CGI-I Score von 1 oder 2) als Patienten, die ATX erhielten (RR=1,29; 95%-Konfidenzintervall: 1,10; 1,50).

Die Analysen wurden anhand des FAS durchgeführt und erfolgten gemäß des ITT Prinzips. Fehlende Werte wurden mittels LOCF ergänzt. Die p-Werte basieren auf Cochrane Mantel Haenszel Tests, stratifiziert nach Herkunftsland.

Zusammenfassung

Es zeigten signifikant mehr Patienten, die mit LDX behandelt wurden, eine Response (definiert als Reduktion des ADHD-RS-IV Gesamtscores um ≥30% und einem CGI-I Score von 1 oder 2) verglichen sowohl mit Patienten, die Placebo erhielten, als auch mit Patienten, die ATX erhielten.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt, da sich die Darstellung des Nutzens und der Nachweis des Zusatznutzens jeweils auf eine Studie stützen (SPD489-325 bzw. SPD489-317).

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

4.3.1.3.1.2 Rate anhaltender Responder ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2) – RCT

Tabelle 4-10-2: Operationalisierung von „Rate anhaltender Responder ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2)“

Studie	Operationalisierung
SPD489-325	Anteil der Patienten mit einer von Untersuchung 4 bis Untersuchung 7 anhaltenden Reduktion des ADHD-RS-IV Gesamtscores um ≥30% von Baseline und einem CGI-I Score der Kategorien 1 oder 2. Der ADHD-RS-VI Score wurde bei der Baseline-Untersuchung, jeder Untersuchung in der Doppelblind-Phase (1-7) und bei der Nachbehandlungs-Untersuchung erhoben. Der CGI-I Score wurde bei jeder Untersuchung in der Doppelblind-Phase (1-7) und bei der Nachbehandlungs-Untersuchung durchgeführt.
SPD489-317	Anteil der Patienten mit einer von Untersuchung 4 bis Untersuchung 9 anhaltenden Reduktion des ADHD-RS-IV Gesamtscores um ≥30% von Baseline und einem CGI-I Score der Kategorien 1 oder 2. Der ADHD-RS-VI Score wurde bei der Baseline-Untersuchung und jeder Untersuchung in der Doppelblind-Phase (1-9) erhoben. Der CGI-I Score wurde bei jeder Untersuchung in der Doppelblind-Phase (1-9) durchgeführt.

ADHD-RS-IV: ADHD Rating Scale IV; CGI-I: Clinical Global Impressions – Global Improvement Scale

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-11-2: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Rate anhaltender Responder ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SPD489-325	niedrig	ja	nein	nein	nein	hoch
SPD489-317	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

ADHD-RS-IV: ADHD Rating Scale IV; CGI-I: Clinical Global Impressions – Global Improvement Scale; ITT: Intention to treat; RCT: engl. Randomized Controlled Trial;
Quellen: CSR Studie 325 (Shire 2011); CSR Studie 317 (Shire 2013b)

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie SPD489-325

Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten.

Das Testpräparat, das Kontrollpräparat und die Placebo-Tabletten waren von identischem Aussehen.

Alle Analysen zur Wirksamkeit (primäre und sekundäre Endpunkte) wurden basierend auf dem FAS (n=317) durchgeführt. Dieses enthielt alle Personen, die einer der beiden Behandlungsgruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Die Analyse wurde nicht nach dem ITT-Prinzip durchgeführt, sondern erfolgte *per protocol*. Das ITT-Prinzip wurde somit nicht eingehalten. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

Zusammenfassend ist das Verzerrungspotential auf Studienebene wie oben erläutert als niedrig zu bewerten, für diesen Endpunkt jedoch als hoch einzustufen.

Studie SPD489-317

Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten.

Das Testpräparat und die Placebo-Tabletten waren verkapselt und waren von identischem Aussehen. Um die Verblindung sicherzustellen, wurden allen Probanden, die >64,5kg wogen, ab Woche 1 zwei Tabletten verabreicht: entweder 1 LDX-Tablette + 1 Placebo-Tablette oder 2 ATX-Tabletten (bei Dosierung ≥80mg).

Alle Analysen zur Wirksamkeit (primäre und sekundäre Endpunkte) wurden basierend auf dem FAS (n=262) durchgeführt. Dieses enthielt alle Personen, die einer der beiden Behandlungsgruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Alle Analysen wurden nach dem ITT-Prinzip durchgeführt, so dass sich n=127 Personen in der LDX-Gruppe und n=135 Personen in der ATX-Gruppe befanden. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

Zusammenfassend ist das Verzerrungspotential sowohl auf Studienebene als auch für diesen Endpunkt somit als niedrig einzustufen.

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

Darstellung des Nutzens: SPD489-325

Die Darstellung des Nutzens von LDX vs. Placebo erfolgt anhand der gesamten Studienpopulation der Studie SPD489-325.

Tabelle 4-12-3: Ergebnisse für „Rate anhaltender Responder ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Baseline					**Behandlungsunterschied[d]**		
Studie 325	**Definition des Zielkriteriums**	**N**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Studienpopulation, Analyseansatz**	**RR**	**95%-Konfidenz-intervall**	**p-Wert**
LDX	% Anteil der Patienten mit einer anhaltenden (Untersuchung 4-7) Reduktion des ADHD-RS-IV Gesamtscores um ≥30% und einem CGI-I Score von 1 oder 2	104	97	53	54,64	FAS, per protocol	9,38	4,23; 20,82	<0,001
Placebo		106	103	6	5,83				
OROS MPH[#]		107	102	44	43,14		7,41	3,30; 16,61	<0,001

[a] Zahl der Patienten in der Auswertung
[b] Zahl der Patienten mit Ereignis
[c] Anteil der Patienten mit Ereignis in %
[d] Behandlungsunterschied gegenüber Placebo. p-Werte basieren auf Cochran Mantel Haenszel Tests.
[#] Referenzarm
ADHD-RS-IV: ADHD Rating Scale IV; CGI-I: engl. Clinical Global Impressions – Global Improvement Scale; FAS: engl. Full Analysis Set; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; OROS MPH: Methylphenidat extended release; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko;
Quellen: Daten aus Source Table 980.1 und 980.2 (Shire Biostatistics Department 2013)

In der LDX-Behandlungsgruppe zeigten signifikant mehr Personen eine anhaltende Response (definiert als anhaltende (Untersuchung 4-7) Reduktion des ADHD-RS-IV Gesamtscores um ≥30% und einem CGI-I Score von 1 oder 2) als Patienten, die Placebo erhielten (RR=9,38; 95%-Konfidenzintervall: 4,23; 20,82).

Die Analysen wurden anhand des FAS durchgeführt und erfolgten *per protocol*. Die p-Werte basieren auf Cochrane Mantel Haenszel Tests.

Nachweis des Zusatznutzens: SPD489-317

Der Nachweis des Zusatznutzens von LDX vs. ATX erfolgt anhand der gesamten Studienpopulation der Studie SPD489-317.

Tabelle 4-12-4: Ergebnisse für „Rate anhaltender Responder ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Baseline					**Behandlungsunterschied[d]**		
Studie 317	**Definition des Zielkriteriums**	**N**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Studienpopulation, Analyseansatz**	**RR**	**95%-Konfidenz-intervall**	**p-Wert**
LDX	% Anteil der Patienten mit einer anhaltenden (Untersuchung 4-9) Reduktion des ADHD-RS-IV Gesamtscores um ≥30% und einem CGI-I Score von 1 oder 2	127	127	62	48,82	FAS, ITT	1,29	0,98; 1,71	0,055
ATX		135	135	51	37,78				

[a] Zahl der Patienten in der Auswertung
[b] Zahl der Patienten mit Ereignis
[c] Anteil der Patienten mit Ereignis in %
[d] Behandlungsunterschied LDX gegenüber ATX. Der p-Wert basiert auf einem Cochran Mantel Haenszel Test, stratifiziert nach Herkunftsland.
ADHD-RS-IV: ADHD Rating Scale IV; ATX: Atomoxetin; CGI-I: engl. Clinical Global Impressions – Global Improvement Scale; FAS: engl. Full Analysis Set;ITT: Intention to treat; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko;
Quellen: Daten aus Source Table 981 (Shire Biostatistics Department 2013)

Die Anzahl der Patienten in beiden Behandlungsgruppen, die eine anhaltende Response (definiert als anhaltende (Untersuchung 4-9) Reduktion des ADHD-RS-IV Gesamtscores um ≥30% und einem CGI-I Score von 1 oder 2) zeigten, unterschied sich nicht signifikant zwischen den Behandlungsgruppen (RR=1,29; 95%-Konfidenzintervall: 0,98; 1,71).

Die Analysen wurden anhand des FAS durchgeführt und erfolgten gemäß des ITT Prinzips. Fehlende Werte wurden mittels NRI ergänzt. Die p-Werte basieren auf Cochrane Mantel Haenszel Tests, stratifiziert nach Herkunftsland.

Zusammenfassung

Es zeigten mehr Patienten die mit LDX behandelt wurden eine anhaltende Response (definiert als anhaltende (über die gesamte Doppelblindphase hinweg) Reduktion des ADHD-RS-IV Gesamtscores um ≥30% und einem CGI-I Score von 1 oder 2) verglichen sowohl mit Patienten, die Placebo erhielten als auch mit Patienten, die ATX erhielten. Der Unterschied erreichte nur bei der Darstellung des Nutzens anhand von Studie SPD489-325 das statistische Signifikanzniveau von 0,05.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt, da sich die Darstellung des Nutzens und der Nachweis des Zusatznutzens jeweils auf eine Studie stützen (SPD489-325 bzw. SPD489-317).

4.3.1.3.1.3 Zeit bis Response Rate ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2) – RCT

Tabelle 4-10-3: Operationalisierung von „Zeit bis Response Rate ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2)“

Studie	Operationalisierung
SPD489-325	Zeit bis Response Rate ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2) in Tagen ist definiert als Datum des ersten Ansprechens minus Datum der ersten Dosisgabe +1. Als Ansprechen wurde der erste post-Baseline CGI-I Wert von 1 oder 2 und eine ADHD-RS-IV Reduktion um ≥30% von Baseline gewertet. Der ADHD-RS-VI Score wurde bei der Baseline-Untersuchung, jeder Untersuchung in der Doppelblind-Phase (1-7) und bei der Nachbehandlungs-Untersuchung erhoben. Der CGI-I Score wurde bei jeder Untersuchung in der Doppelblind-Phase (1-7) und bei der Nachbehandlungs-Untersuchung erhoben.
SPD489-317	Zeit bis Response Rate ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2) in Tagen ist definiert als Datum des ersten Ansprechens minus Datum der ersten Dosisgabe +1. Als Ansprechen wurde der erste post-Baseline CGI-I Wert von 1 oder 2 und eine ADHD-RS-IV Reduktion um ≥30% von Baseline gewertet. Der ADHD-RS-VI Score wurde bei der Baseline-Untersuchung und jeder Untersuchung in der Doppelblind-Phase (1-9) erhoben. Der CGI-I Score wurde bei jeder Untersuchung in der Doppelblind-Phase (1-9) erhoben.

ADHD-RS-IV: ADHD Rating Scale IV; CGI-I: Clinical Global Impressions – Global Improvement Scale

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-11-3: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Zeit bis Response Rate ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SPD489-325	niedrig	ja	nein	nein	nein	hoch
SPD489-317	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

ADHD-RS-IV: ADHD Rating Scale IV; CGI-I: Clinical Global Impressions – Global Improvement Scale; ITT: Intention to treat; RCT: engl. Randomized Controlled Trial;
Quellen: CSR Studie 325 (Shire 2011); CSR Studie 317 (Shire 2013b)

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie SPD489-325

Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten.

Das Testpräparat, das Kontrollpräparat und die Placebo-Tabletten waren von identischem Aussehen.

Alle Analysen zur Wirksamkeit (primäre und sekundäre Endpunkte) wurden basierend auf dem FAS (n=317) durchgeführt. Dieses enthielt alle Personen, die einer der beiden Behandlungsgruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Die Analyse wurde nicht nach dem ITT-Prinzip durchgeführt, sondern erfolgte *per protocol*. Das ITT-Prinzip wurde somit nicht eingehalten. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

Zusammenfassend ist das Verzerrungspotential auf Studienebene wie oben erläutert als niedrig zu bewerten, für diesen Endpunkt jedoch als hoch einzustufen.

Studie SPD489-317

Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten.
Das Testpräparat und die Placebo-Tabletten waren verkapselt und waren von identischem Aussehen. Um die Verblindung sicherzustellen, wurden allen Probanden, die >64,5kg wogen, ab Woche 1 zwei Tabletten verabreicht: entweder 1 LDX-Tablette + 1 Placebo-Tablette oder 2 ATX-Tabletten (bei Dosierung ≥80mg).

Alle Analysen zur Wirksamkeit (primäre und sekundäre Endpunkte) wurden basierend auf dem FAS (n=262) durchgeführt. Dieses enthielt alle Personen, die einer der beiden Behandlungsgruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Alle Analysen wurden nach dem ITT-Prinzip durchgeführt, so dass sich n=127 Personen in der LDX-Gruppe und n=135 Personen in der ATX-Gruppe befanden. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

Zusammenfassend ist das Verzerrungspotential sowohl auf Studienebene als auch für diesen Endpunkt somit als niedrig einzustufen.

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

Darstellung des Nutzens: SPD489-325

Die Darstellung des Nutzens von LDX vs. Placebo erfolgt anhand der gesamten Studienpopulation der Studie SPD489-325.

Tabelle 4-12-5: Ergebnisse für „Zeit bis Response Rate ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

									Behandlungsunterschied[d]		
Studie 325	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**Anzahl Responder gesamt[b]**	**Anzahl Zensierte gesamt**	**MW (SD)**	**Median**	**95%-Konfidenz-intervall für den Median**	**Studienpopulation, Analyseansatz**	**HR[e]**	**95%-Konfidenz-intervall**	**p-Wert[f]**
LDX	Zeit bis Response ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2)[c]	97	87	10	19,0 (13,27)	15,0	14,0; 19,0	FAS, per protocol	5,39	3,52; 8,25	<0,001
Placebo		103	30	73	39,6 (16,28)	50,0	NC; NC				
OROS MPH[#]		102	74	28	26,5 (16,22)	21,0	17,0; 27,0		3,33	2,17; 5,10	<0,001

[a] Zahl der Patienten in der Auswertung
[b] Als Ansprechen wurde der erste post-Baseline CGI-I Wert von 1 oder 2 und eine ADHD-RS-IV Reduktion um ≥30% von Baseline gewertet
[c] Die Zeit bis zum ersten Ansprechen in Tagen war für Responder definiert als Datum des ersten Ansprechens minus Datum der ersten Dosisgabe +1. Die Daten von Patienten, die bis zum Abschluss der Studie kein Ansprechen zeigten, wurden am Tag der Visite 7 zensiert. Daten von Patienten, die die Studie ohne Ansprechen vorzeitig abbrachen, wurden an Tag 50 zensiert.
[d] Behandlungsunterschied gegenüber Placebo
[e] Berechnung der HRs erfolgte anhand von Kaplan-Meier Schätzern
[f] p-Werte basieren auf Chi-Quadrat Tests
[#] Referenzarm
ADHD-RS-IV: ADHD Rating Scale IV; CGI-I: engl. Clinical Global Impressions – Global Improvement Scale; FAS: engl. Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; MW: Mittelwert; NC: nicht berechenbar; OROS MPH: Methylphenidat extended release; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; SD: Standardabweichung;
Quellen: CSR Studie 325 (Shire 2011); Daten aus Source Table 983.1 (Shire Biostatistics Department 2013)

Patienten, die mit LDX behandelt wurden, zeigten eine signifikant schnellere Response (definiert als Reduktion des ADHD-RS-IV Gesamtscores um ≥30% und einem CGI-I Score von 1 oder 2) als Personen, die Placebo erhielten (HR=5,39; 95%-Konfidenzintervall: 3,52; 8,25). Die Zeit bis zum ersten Ansprechen in Tagen war für Responder definiert als Datum des ersten Ansprechens minus Datum der ersten Dosisgabe +1. Die Daten von Patienten, die bis zum Abschluss der Studie kein Ansprechen zeigten, wurden am Tag der Visite 7 zensiert. Daten von Patienten, die die Studie ohne Ansprechen vorzeitig abbrachen, wurden an Tag 50 zensiert.

Die Analysen wurden anhand des FAS durchgeführt und erfolgten *per protocol*. Die Berechnung der HRs erfolgte anhand von Kaplan-Meier Schätzern, p-Werte basieren auf Chi-Quadrat Tests.

Nachweis des Zusatznutzens: SPD489-317

Der Nachweis des Zusatznutzens von LDX vs. ATX erfolgt anhand der gesamten Studienpopulation der Studie SPD489-317.

Tabelle 4-12-6: Ergebnisse für „Zeit bis Response Rate ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

									Behandlungsunterschied[d]		
Studie 317	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**N zensiert**	**MW (SD)**	**Median**	**95%-Konfidenz-intervall für den Median**	**Studienpopulation, Analyseansatz**	**HR[e]**	**95%-Konfidenz-intervall**	**p-Wert[f]**
LDX	Zeit bis Response ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2)[c]	127	113	14	20,4 (18,16)	14,0	8,0; 20,0	FAS, ITT	1,63	1,24; 2,14	<0,001
ATX		135	100	35	30,2 (22,27)	21,0	20,0; 28,0				

[a] Zahl der Patienten in der Auswertung

[b] Als Ansprechen wurde der erste post-Baseline CGI-I Wert von 1 oder 2 und eine ADHD-RS-IV Reduktion um ≥30% von Baseline gewertet

[c] Die Zeit bis zum ersten Ansprechen in Tagen war für Responder definiert als Datum des ersten Ansprechens minus Datum der ersten Dosisgabe +1. Die Daten von Patienten, die bis zum Abschluss der Studie kein Ansprechen zeigten, wurden am Tag der Visite 9 zensiert. Daten von Patienten, die die Studie ohne Ansprechen vorzeitig abbrachen, wurden an Tag 64 zensiert.

[d] Behandlungsunterschied LDX gegenüber ATX

[e] Berechnung der HRs erfolgte anhand von Kaplan-Meier Schätzern

[f] Der p-Wert basiert auf einem Chi-Quadrat Test

ADHD-RS-IV: ADHD Rating Scale IV; ATX: Atomoxetin; CGI-I: engl. Clinical Global Impressions – Global Improvement Scale; FAS: engl. Full Analysis Set; ITT= Intention to treat; HR: Hazard Ratio; MW: Mittelwert; OROS MPH: Methylphenidat extended release; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; SD: Standardabweichung;

Quellen: CSR Studie 317 (Shire 2013b); Daten aus Source Table 984.1 (Shire Biostatistics Department 2013)

Patienten, die mit LDX behandelt wurden, zeigten eine signifikant schnellere Response (definiert als Reduktion des ADHD-RS-IV Gesamtscores um ≥30% und einem CGI-I Score von 1 oder 2) als Personen, die ATX erhielten (HR=1,63; 95%-Konfidenzintervall: 1,24; 2,14). Die Zeit bis zum ersten Ansprechen in Tagen war für Responder definiert als Datum des ersten Ansprechens minus Datum der ersten Dosisgabe +1. Die Daten von Patienten, die bis zum Abschluss der Studie kein Ansprechen zeigten, wurden am Tag der Visite 9 zensiert. Daten von Patienten, die die Studie ohne Ansprechen vorzeitig abbrachen, wurden an Tag 64 zensiert.

Die Analysen wurden anhand des FAS durchgeführt und erfolgten gemäß des ITT Prinzips. Fehlende Werte wurden mittels NRI ergänzt. Die Berechnung der HRs erfolgte anhand von Kaplan-Meier Schätzern, der p-Wert basiert auf einem Chi-Quadrat Test.

Zusammenfassung

Personen, die mit LDX behandelt wurden, zeigten eine signifikant schnellere Response (definiert als Reduktion des ADHD-RS-IV Gesamtscores um ≥30% und einem CGI-I Score von 1 oder 2) verglichen sowohl mit Patienten, die Placebo erhielten, als auch mit Patienten, die ATX erhielten.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt, da sich die Darstellung des Nutzens und der Nachweis des Zusatznutzens jeweils auf eine Studie stützen (SPD489-325 bzw. SPD489-317).

4.3.1.3.1.4 Responder Rate ADHD-RS-IV (≥30%) – RCT

Tabelle 4-10-4: Operationalisierung von „Responder Rate ADHD-RS-IV (≥30%)“

Studie	Operationalisierung
SPD489-325	Anteil der Patienten mit einer Reduktion des ADHD-RS-IV Gesamtscores um ≥30% von Baseline bei ihrer letzten Untersuchung. Der ADHD-RS-VI Score wurde bei der Baseline-Untersuchung, jeder Untersuchung in der Doppelblind-Phase (1-7) und bei der Nachbehandlungs-Untersuchung erhoben.
SPD489-317	Anteil der Patienten mit einer Reduktion des ADHD-RS-IV Gesamtscores um ≥30% von Baseline bei ihrer letzten Untersuchung. Der ADHD-RS-VI Score wurde bei der Baseline-Untersuchung und jeder Untersuchung in der Doppelblind-Phase (1-9) erhoben.

ADHD-RS-IV: ADHD Rating Scale IV

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-11-4: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Responder Rate ADHD-RS-IV (≥30%)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SPD489-325	niedrig	ja	nein	nein	nein	hoch
SPD489-317	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

ADHD-RS-IV: ADHD Rating Scale IV; ITT: Intention to treat; RCT: engl. Randomized Controlled Trial;
Quellen: CSR Studie 325 (Shire 2011); CSR Studie 317 (Shire 2013b)

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie SPD489-325

Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten.

Das Testpräparat, das Kontrollpräparat und die Placebo-Tabletten waren von identischem Aussehen.

Alle Analysen zur Wirksamkeit (primäre und sekundäre Endpunkte) wurden basierend auf dem FAS (n=317) durchgeführt. Dieses enthielt alle Personen, die einer der beiden Behandlungsgruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Die Analyse wurde nicht nach dem ITT-Prinzip durchgeführt, sondern erfolgte *per protocol*. Das ITT-Prinzip wurde somit nicht eingehalten. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

Zusammenfassend ist das Verzerrungspotential auf Studienebene wie oben erläutert als niedrig zu bewerten, für diesen Endpunkt jedoch als hoch einzustufen.

Studie SPD489-317

Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten.

Das Testpräparat und die Placebo-Tabletten waren verkapselt und waren von identischem Aussehen. Um die Verblindung sicherzustellen, wurden allen Probanden, die >64,5kg wogen, ab Woche 1 zwei Tabletten verabreicht: entweder 1 LDX-Tablette + 1 Placebo-Tablette oder 2 ATX-Tabletten (bei Dosierung ≥80mg).

Alle Analysen zur Wirksamkeit (primäre und sekundäre Endpunkte) wurden basierend auf dem FAS (n=262) durchgeführt. Dieses enthielt alle Personen, die einer der beiden Behandlungsgruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Alle Analysen wurden nach dem ITT-Prinzip durchgeführt, so dass sich n=127 Personen in der LDX-Gruppe und n=135 Personen in der ATX-Gruppe befanden. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

Zusammenfassend ist das Verzerrungspotential sowohl auf Studienebene als auch für diesen Endpunkt somit als niedrig einzustufen.

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

Darstellung des Nutzens: SPD489-325

Die Darstellung des Nutzens von LDX vs. Placebo erfolgt anhand der gesamten Studienpopulation der Studie SPD489-325 und beinhaltet sowohl die Darstellung des

Gesamtscores als auch der Subskalen-Scores Hyperaktivität-Impulsivität und Unaufmerksamkeit.

Tabelle 4-12-7: Ergebnisse für „Responder Rate ADHD-RS-IV (≥30%)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Baseline	**Endpunkt[d]**				**Behandlungsunterschied[e]**		
Studie 325	**Definition des Zielkriteriums**	**N**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Studienpopulation, Analyseansatz**	**RR**	**95%-Konfidenz-intervall**	**p-Wert**
ADHD-RS-IV, Gesamtscore									
LDX	% Anteil der Patienten mit einer Reduktion des ADHD-RS-IV Gesamtscores um ≥30%	104	98	87	88,78	FAS, per protocol	3,85	2,69; 5,50	<0,001
Placebo		106	104	24	23,08				
OROS MPH[#]		107	103	73	70,87		3,07	2,12; 4,46	<0,001
ADHD-RS-IV, Hyperaktivität-Impulsivität (HI) Subskala									
LDX	% Anteil der Patienten mit einer Reduktion der ADHD-RS-IV HI-Subskala um ≥30%	104	98	87	88,78	FAS, per protocol	2,89	2,14; 3,88	<0,001
Placebo		106	104	32	30,77				
OROS MPH[#]		107	103	68	66,02		2,15	1,56; 2,95	<0,001
ADHD-RS-IV, Unaufmerksamkeit (IA) Subskala									
LDX	% Anteil der Patienten mit einer Reduktion der ADHD-RS-IV IA-Subskala um ≥30%	104	98	84	85,71	FAS, per protocol	3,57	2,51; 5,07	<0,001
Placebo		106	104	25	24,04				
OROS MPH[#]		107	103	69	66,99		2,79	1,93; 4,02	<0,001

[a] Zahl der Patienten in der Auswertung
[b] Zahl der Patienten mit Ereignis
[c] Anteil der Patienten mit Ereignis in %
[d] Definiert als letzte Untersuchung (1-7) nach Baseline mit einem zulässigen Wert dieser Skala
[e] Behandlungsunterschied aktive Substanz gegenüber Placebo. Die p-Werte basieren auf Cochran Mantel Haenszel Tests.
[#] Referenzarm
ADHD-RS-IV: ADHD Rating Scale IV; FAS: engl. Full Analysis Set; HI: ADHD-RS-IV Hyperaktivität-Impulsivitäts Subskala; IA: ADHD-RS-IV Unaufmerksamkeits Subskala; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; OROS MPH: Methylphenidat extended release; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko;
Quellen: Daten aus Source Table 980.1 und 980.2 (Shire Biostatistics Department 2013)

In der LDX-Behandlungsgruppe zeigten zum Endpunkt (definiert als letzte Untersuchung des Patienten nach Baseline mit einem zulässigen Wert diesen Skalen) signifikant mehr Personen eine Response (definiert als Reduktion des ADHD-RS-IV Gesamtscores um ≥30%) als Patienten, die Placebo erhielten (RR=3,85; 95%-Konfidenzintervall: 2,69; 5,50). Dieser Effekt ist auch in den beiden ADHD-RS-IV Subskalen Hyperaktivität-Impulsivität und Unaufmerksamkeit konsistent (RR=2,89; 95%-Konfidenzintervall: 2,14; 3,88 bzw. RR=3,57; 95%-Konfidenzintervall: 2,51; 5,07).

Die Analysen wurden anhand des FAS durchgeführt und erfolgten *per protocol*. Die p-Werte basieren auf Cochrane Mantel Haenszel Tests.

Nachweis des Zusatznutzens: SPD489-317

Der Nachweis des Zusatznutzens von LDX vs. ATX erfolgt anhand der gesamten Studienpopulation der Studie SPD489-317 und beinhaltet sowohl die Darstellung des Gesamtscores als auch der Subskalen-Scores Hyperaktivität-Impulsivität und Unaufmerksamkeit.

Tabelle 4-12-8: Ergebnisse für „Responder Rate ADHD-RS-IV (≥30%)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Baseline	Endpunkt[d]				Behandlungsunterschied[e]		
Studie 317	**Definition des Zielkriteriums**	**N**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Studienpopulation, Analyseansatz**	**RR**	**95%-Konfidenz-intervall**	**p-Wert**
ADHD-RS-IV, Gesamtscore									
LDX	% Anteil der Patienten mit einer Reduktion des ADHD-RS-IV Gesamtscores um ≥30%	127	126	111	88,10	FAS, ITT	1,20	1,06; 1,35	0,003
ATX		135	133	98	73,68				
ADHD-RS-IV, Hyperaktivität-Impulsivität (HI) Subskala									
LDX	% Anteil der Patienten mit einer Reduktion der ADHD-RS-IV HI-Subskala um ≥30%	127	126	112	88,89	FAS, ITT	1,23	1,09; 1,39	<0,001
ATX		135	133	96	72,18				
ADHD-RS-IV, Unaufmerksamkeit (IA) Subskala									
LDX	% Anteil der Patienten mit einer Reduktion der ADHD-RS-IV IA-Subskala um ≥30%	127	126	107	84,92	FAS, ITT	1,19	1,04; 1,35	0,008
ATX		135	133	95	71,43				

[a] Zahl der Patienten in der Auswertung
[b] Zahl der Patienten mit Ereignis
[c] Anteil der Patienten mit Ereignis in %
[d] Definiert als letzte Untersuchung (1-9) nach Baseline mit einem zulässigen Wert dieser Skala
[e] Behandlungsunterschied LDX gegenüber ATX. Die p-Werte basieren auf Cochran Mantel Haenszel Tests, stratifiziert nach Herkunftsland.
ADHD-RS-IV: ADHD Rating Scale IV; ATX: Atomoxetin; FAS: engl. Full Analysis Set; HI: ADHD-RS-IV Hyperaktivität-Impulsivitäts Subskala; IA: ADHD-RS-IV Unaufmerksamkeits Subskala; ITT: Intention to treat; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko;
Quellen: Daten aus Source Table 981 (Shire Biostatistics Department 2013)

In der LDX-Behandlungsgruppe zeigten zum Endpunkt (definiert als letzte Untersuchung des Patienten nach Baseline mit einem zulässigen Wert in dieser Skala) signifikant mehr Personen eine Response (definiert als Reduktion des ADHD-RS-IV Gesamtscores um ≥30%) als Patienten, die ATX erhielten (RR=1,20; 95%-Konfidenzintervall: 1,06; 1,35). Dieser Effekt ist auch in den beiden ADHD-RS-IV Subskalen Hyperaktivität-Impulsivität und Unaufmerksamkeit konsistent (RR=1,23; 95%-Konfidenzintervall: 1,09; 1,39 bzw. RR=1,19; 95%-Konfidenzintervall: 1,04; 1,35).

Die Analysen wurden anhand des FAS durchgeführt und erfolgten gemäß des ITT Prinzips. Fehlende Werte wurden mittels LOCF ergänzt. Die p-Werte basieren auf Cochrane Mantel Haenszel Tests, stratifiziert nach Herkunftsland.

Zusammenfassung

Es zeigten signifikant mehr Patienten, die mit LDX behandelt wurden, eine Response (definiert als Reduktion des ADHD-RS-IV Gesamtscores um ≥30%), verglichen sowohl mit Patienten, die Placebo erhielten, als auch mit Patienten, die ATX erhielten. Der positive Effekt von LDX ist auch in beiden ADHD-RS-IV Subskalen Hyperaktivität-Impulsivität und Unaufmerksamkeit konsistent, verglichen sowohl mit Patienten, die Placebo erhielten als auch mit Patienten, die ATX erhielten.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt, da sich die Darstellung des Nutzens und der Nachweis des Zusatznutzens jeweils auf eine Studie stützen (SPD489-325 bzw. SPD489-317).

4.3.1.3.1.5 Rate anhaltender Responder ADHD-RS-IV (≥30%) – RCT

Tabelle 4-10-5: Operationalisierung von „Rate anhaltender Responder ADHD-RS-IV (≥30%)“

Studie	Operationalisierung
SPD489-325	Anteil der Patienten mit einer von Untersuchung 4 bis Untersuchung 7 anhaltenden Reduktion des ADHD-RS-IV Gesamtscores um ≥30% von Baseline. Der ADHD-RS-VI Score wurde bei der Baseline-Untersuchung, jeder Untersuchung in der Doppelblind-Phase (1-7) und bei der Nachbehandlungs-Untersuchung erhoben.
SPD489-317	Anteil der Patienten mit einer von Untersuchung 4 bis Untersuchung 9 anhaltenden Reduktion des ADHD-RS-IV Gesamtscores um ≥30% von Baseline. Der ADHD-RS-VI Score wurde bei der Baseline-Untersuchung und jeder Untersuchung in der Doppelblind-Phase (1-9) erhoben.

ADHD-RS-IV: ADHD Rating Scale IV

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-11-5: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Rate anhaltender Responder ADHD-RS-IV (≥30%)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SPD489-325	niedrig	ja	nein	nein	nein	hoch
SPD489-317	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

ADHD-RS-IV: ADHD Rating Scale IV; CGI-I: Clinical Global Impressions – Global Improvement Scale; ITT: Intention to treat; RCT: engl. Randomized Controlled Trial;
Quellen: CSR Studie 325 (Shire 2011); CSR Studie 317 (Shire 2013b)

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie SPD489-325

Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten.

Das Testpräparat, das Kontrollpräparat und die Placebo-Tabletten waren von identischem Aussehen.

Alle Analysen zur Wirksamkeit (primäre und sekundäre Endpunkte) wurden basierend auf dem FAS (n=317) durchgeführt. Dieses enthielt alle Personen, die einer der beiden Behandlungsgruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Die Analyse wurde nicht nach dem ITT-Prinzip durchgeführt, sondern erfolgte *per protocol*. Das ITT-Prinzip wurde somit nicht eingehalten. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

Zusammenfassend ist das Verzerrungspotential auf Studienebene wie oben erläutert als niedrig zu bewerten, für diesen Endpunkt jedoch als hoch einzustufen.

Studie SPD489-317

Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten.

Das Testpräparat und die Placebo-Tabletten waren verkapselt und waren von identischem Aussehen. Um die Verblindung sicherzustellen, wurden allen Probanden, die >64,5kg wogen, ab Woche 1 zwei Tabletten verabreicht: entweder 1 LDX-Tablette + 1 Placebo-Tablette oder 2 ATX-Tabletten (bei Dosierung ≥80mg).

Alle Analysen zur Wirksamkeit (primäre und sekundäre Endpunkte) wurden basierend auf dem FAS (n=262) durchgeführt. Dieses enthielt alle Personen, die einer der beiden Behandlungsgruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Alle Analysen wurden nach dem ITT-Prinzip durchgeführt, so dass sich n=127 Personen in der LDX-Gruppe und n=135 Personen in der ATX-Gruppe befanden. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

Zusammenfassend ist das Verzerrungspotential sowohl auf Studienebene als auch für diesen Endpunkt somit als niedrig einzustufen.

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

Darstellung des Nutzens: SPD489-325

Die Darstellung des Nutzens von LDX vs. Placebo erfolgt anhand der gesamten Studienpopulation der Studie SPD489-325 und beinhaltet sowohl die Darstellung des

Gesamtscores als auch der Subskalen-Scores Hyperaktivität-Impulsivität und Unaufmerksamkeit.

Tabelle 4-12-9: Ergebnisse für „Rate anhaltender Responder ADHD-RS-IV (≥30%)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Baseline					Behandlungsunterschied[d]		
Studie 325	**Definition des Zielkriteriums**	**N**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Studienpopulation, Analyseansatz**	**RR**	**95%-Konfidenz-intervall**	**p-Wert**
ADHD-RS-IV									
LDX	% Anteil der Patienten mit einer anhaltenden (Untersuchung 4-7) Reduktion des ADHD-RS-IV Gesamtscores um ≥30%	104	98	64	65,31	FAS, per protocol	4,00	2,53; 6,32	<0,001
Placebo		106	104	17	16,35				
OROS MPH[#]		107	103	53	51,46		3,15	1,96; 5,05	<0,001
ADHD-RS-IV, Hyperaktivität-Impulsivität (HI) Subskala									
LDX	% Anteil der Patienten mit einer anhaltenden (Untersuchung 4-7) Reduktion der ADHD-RS-IV HI-Subskala um ≥30%	104	98	62	63,27	FAS, per protocol	3,87	2,44; 6,13	<0,001
Placebo		106	104	17	16,35				
OROS MPH[#]		107	103	52	50,49		3,09	1,92; 4,97	<0,001
ADHD-RS-IV, Unaufmerksamkeit (IA) Subskala									
LDX	% Anteil der Patienten mit einer anhaltenden (Untersuchung 4-7) Reduktion der ADHD-RS-IV IA-Subskala um ≥30%	104	98	61	62,24	FAS, per protocol	4,32	2,64; 7,06	<0,001
Placebo		106	104	15	14,42				
OROS MPH[#]		107	103	47	45,63		3,16	1,89; 5,29	<0,001

[a] Zahl der Patienten in der Auswertung
[b] Zahl der Patienten mit Ereignis
[c] Anteil der Patienten mit Ereignis in %
[d] Behandlungsunterschied aktive Substanz gegenüber Placebo. Die p-Werte basieren auf Cochran Mantel Haenszel Tests.
[#] Referenzarm
ADHD-RS-IV: ADHD Rating Scale IV; FAS: engl. Full Analysis Set; HI: ADHD-RS-IV Hyperaktivität-Impulsivitäts Subskala; IA: ADHD-RS-IV Unaufmerksamkeits Subskala; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; OROS MPH: Methylphenidat extended release; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko;
Quellen: Daten aus Source Table 980.1 und 980.2 (Shire Biostatistics Department 2013)

In der LDX-Behandlungsgruppe zeigten signifikant mehr Personen eine anhaltende Response (definiert als anhaltende (Untersuchung 4-7) Reduktion des ADHD-RS-IV Gesamtscores um ≥30%) als Patienten, die Placebo erhielten (RR=4,00; 95%-Konfidenzintervall: 2,53; 6,32). Dieser Effekt ist auch in den beiden ADHD-RS-IV Subskalen Hyperaktivität-Impulsivität und Unaufmerksamkeit konsistent (RR=3,87; 95%-Konfidenzintervall: 2,44; 6,13 bzw. RR=4,32; 95%-Konfidenzintervall: 2,64; 7,06).

Die Analysen wurden anhand des FAS durchgeführt und erfolgten *per protocol*. Die p-Werte basieren auf Cochrane Mantel Haenszel Tests.

Nachweis des Zusatznutzens: SPD489-317

Der Nachweis des Zusatznutzens von LDX vs. ATX erfolgt anhand der gesamten Studienpopulation der Studie SPD489-317 und beinhaltet sowohl die Darstellung des Gesamtscores als auch der Subskalen-Scores Hyperaktivität-Impulsivität und Unaufmerksamkeit.

Tabelle 4-12-10: Ergebnisse „Rate anhaltender Responder ADHD-RS-IV (≥30%)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Baseline					Behandlungsunterschied[e]		
Studie 317	**Definition des Zielkriteriums**	**N**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Studienpopulation, Analyseansatz**	**RR**	**95%-Konfidenz-intervall**	**p-Wert**
ADHD-RS-IV									
LDX	% Anteil der Patienten mit einer anhaltenden (Untersuchung 4-9) Reduktion des ADHD-RS-IV Gesamtscores um ≥30%)	127	127	78	61,42	FAS, ITT	1,30	1,03; 1,62	0,019
ATX		135	135	64	47,41				
ADHD-RS-IV, Hyperaktivität-Impulsivität (HI) Subskala									
LDX	% Anteil der Patienten mit einer anhaltenden (Untersuchung 4-9) Reduktion der ADHD-RS-IV HI-Subskala um ≥30%	127	126	90	71,43	FAS, ITT	1,27	1,05; 1,53	0,012
ATX		135	133	75	56,39				
ADHD-RS-IV, Unaufmerksamkeit (IA) Subskala									
LDX	% Anteil der Patienten mit einer anhaltenden (Untersuchung 4-9) Reduktion der ADHD-RS-IV IA-Subskala um ≥30%	127	126	99	78,57	FAS, ITT	1,49	1,24; 1,80	<0,001
ATX		135	133	70	52,63				

[a] Zahl der Patienten in der Auswertung
[b] Zahl der Patienten mit Ereignis
[c] Anteil der Patienten mit Ereignis in %
[e] Behandlungsunterschied LDX gegenüber ATX. Die p-Werte basieren auf Cochran Mantel Haenszel Tests, stratifiziert nach Herkunftsland.
ADHD-RS-IV: ADHD Rating Scale IV; ATX: Atomoxetin; FAS: engl. Full Analysis Set; HI: ADHD-RS-IV Hyperaktivität-Impulsivitäts Subskala; IA: ADHD-RS-IV Unaufmerksamkeits Subskala; ITT: Intention to treat; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko;
Quellen: CSR Studie 317 (Shire 2013b); Daten aus Source Table 981 (Shire Biostatistics Department 2013)

In der LDX-Behandlungsgruppe zeigten signifikant mehr Personen eine anhaltende Response (definiert als anhaltende (Untersuchung 4-9) Reduktion des ADHD-RS-IV Gesamtscores um ≥30%) als Patienten, die ATX erhielten (RR=1,30; 95%-Konfidenzintervall: 1,03; 1,62). Dieser Effekt ist auch in den beiden ADHD-RS-IV Subskalen Hyperaktivität-Impulsivität und Unaufmerksamkeit konsistent (RR=1,27; 95%-Konfidenzintervall: 1,05; 1,53 bzw. RR=1,49; 95%-Konfidenzintervall: 1,24; 1,80).

Die Analysen wurden anhand des FAS durchgeführt und erfolgten gemäß des ITT Prinzips. Fehlende Werte wurden mittels NRI ergänzt. Die p-Werte basieren auf Cochrane Mantel Haenszel Tests, stratifiziert nach Herkunftsland.

Zusammenfassung

Es zeigten signifikant mehr Patienten, die mit LDX behandelt wurden, eine anhaltende Response (definiert als anhaltende (über die gesamte Doppelblindphase hinweg) Reduktion des ADHD-RS-IV Gesamtscores um ≥30%), verglichen sowohl mit Patienten, die Placebo erhielten, als auch mit Patienten, die ATX erhielten. Dieser Effekt ist für LDX auch in den beiden Subskalen Hyperaktivität-Impulsivität und Unaufmerksamkeit konsistent, verglichen sowohl mit Patienten, die Placebo erhielten, als auch mit Patienten, die ATX erhielten.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt, da sich die Darstellung des Nutzens und der Nachweis des Zusatznutzens jeweils auf eine Studie stützen (SPD489-325 bzw. SPD489-317).

4.3.1.3.1.6 Zeit bis Response ADHD-RS-IV (≥30%) – RCT

Tabelle 4-10-6: Operationalisierung von „Zeit bis Response ADHD-RS-IV (≥30%)“

Studie	Operationalisierung
SPD489-325	Zeit bis Response Rate ADHD-RS-IV (≥30%) in Tagen ist definiert als Datum des ersten Ansprechens minus Datum der ersten Dosisgabe +1. Als Ansprechen wurde der erste post-Baseline ADHD-RS-IV Wert mit einer Reduktion um ≥30% von Baseline gewertet. Der ADHD-RS-VI Score wurde bei der Baseline-Untersuchung, jeder Untersuchung in der Doppelblind-Phase (1-7) und bei der Nachbehandlungs-Untersuchung erhoben.
SPD489-317	Zeit bis Response Rate ADHD-RS-IV (≥30%) in Tagen ist definiert als Datum des ersten Ansprechens minus Datum der ersten Dosisgabe +1. Als Ansprechen wurde der erste post-Baseline ADHD-RS-IV Wert mit Reduktion um ≥30% von Baseline gewertet. Der ADHD-RS-VI Score wurde bei der Baseline-Untersuchung und jeder Untersuchung in der Doppelblind-Phase (1-9) erhoben.

ADHD-RS-IV: ADHD Rating Scale IV

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-11-6: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Zeit bis Response ADHD-RS-IV (≥30%)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SPD489-325	niedrig	ja	nein	nein	nein	hoch
SPD489-317	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

ADHD-RS-IV: ADHD Rating Scale IV; ITT: Intention to treat; RCT: engl. Randomized Controlled Trial;
Quellen: CSR Studie 325 (Shire 2011); CSR Studie 317 (Shire 2013b)

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie SPD489-325

Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten.

Das Testpräparat, das Kontrollpräparat und die Placebo-Tabletten waren von identischem Aussehen.

Alle Analysen zur Wirksamkeit (primäre und sekundäre Endpunkte) wurden basierend auf dem FAS (n=317) durchgeführt. Dieses enthielt alle Personen, die einer der beiden Behandlungsgruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Die Analyse wurde nicht nach dem ITT-Prinzip durchgeführt, sondern erfolgte *per protocol*. Das ITT-Prinzip wurde somit nicht eingehalten. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

Zusammenfassend ist das Verzerrungspotential auf Studienebene wie oben erläutert als niedrig zu bewerten, für diesen Endpunkt jedoch als hoch einzustufen.

Studie SPD489-317

Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten.

Das Testpräparat und die Placebo-Tabletten waren verkapselt und waren von identischem Aussehen. Um die Verblindung sicherzustellen, wurden allen Probanden, die >64,5kg wogen, ab Woche 1 zwei Tabletten verabreicht: entweder 1 LDX-Tablette + 1 Placebo-Tablette oder 2 ATX-Tabletten (bei Dosierung ≥80mg).

Alle Analysen zur Wirksamkeit (primäre und sekundäre Endpunkte) wurden basierend auf dem FAS (n=262) durchgeführt. Dieses enthielt alle Personen, die einer der beiden Behandlungsgruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Alle Analysen wurden nach dem ITT-Prinzip durchgeführt, so dass sich n=127 Personen in der LDX-Gruppe und n=135 Personen in der ATX-Gruppe befanden. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

Zusammenfassend ist das Verzerrungspotential sowohl auf Studienebene als auch für diesen Endpunkt somit als niedrig einzustufen.

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

Darstellung des Nutzens: SPD489-325

Die Darstellung des Nutzens von LDX vs. Placebo erfolgt anhand der gesamten Studienpopulation der Studie SPD489-325.

Tabelle 4-12-11: Ergebnisse für „Zeit bis Response ADHD-RS-IV (≥30%)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

									Behandlungsunterschied[d]		
Studie 325	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**Anzahl Responder gesamt[b]**	**Anzahl Zensierte gesamt**	**MW (SD)**	**Median**	**95%-Konfidenz-intervall für den Median**	**Studienpopulation, Analyseansatz**	**HR[e]**	**95%-Konfidenz-intervall**	**p-Wert[f]**
LDX	Zeit bis Response ADHD-RS-IV (≥30%)	98	95	3	14,5 (9,74)	13,5	8,0; 14,0	FAS, per protocol	4,82	3,27; 7,10	<0,001
Placebo		104	40	64	35,9 (18,14)	49,0	NC; NC				
OROS MPH[#]		103	84	19	21,9 (15,61)	15,0	14,0; 21,0		2,92	2,00; 4,27	<0,001

[a] Zahl der Patienten in der Auswertung
[b] Als Ansprechen wurde der erste post-Baseline ADHD-RS-IV Score mit Reduktion um ≥30% von Baseline gewertet
[c] Die Zeit bis zum ersten Ansprechen in Tagen war für Responder definiert als Datum des ersten Ansprechens minus Datum der ersten Dosisgabe +1. Die Daten von Patienten, die bis zum Abschluss der Studie kein Ansprechen zeigten, wurden am Tag der Visite 7 zensiert. Daten von Patienten, die die Studie ohne Ansprechen vorzeitig abbrachen, wurden an Tag 50 zensiert.
[d] Behandlungsunterschied gegenüber Placebo
[e] Berechnung der HRs erfolgte anhand von Kaplan-Meier Schätzern
[f] p-Werte basieren auf Chi-Quadrat Tests
[#] Referenzarm
ADHD-RS-IV: ADHD Rating Scale IV; FAS: engl. Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; MW: Mittelwert; NC: nicht berechenbar; OROS MPH: Methylphenidat extended release; SD: Standardabweichung; RCT: engl. Randomized Controlled Trial;
Quellen: Daten aus Source Table 983.2 (Shire Biostatistics Department 2013)

Patienten, die mit LDX behandelt wurden, zeigten eine signifikant schnellere Response (definiert als Reduktion des ADHD-RS-IV Gesamtscores um ≥30%) als Personen, die Placebo erhielten (HR=4,82; 95%-Konfidenzintervall: 3,27; 7,10). Die Zeit bis zum ersten Ansprechen in Tagen war für Responder definiert als Datum des ersten Ansprechens minus Datum der ersten Dosisgabe +1. Die Daten von Patienten, die bis zum Abschluss der Studie kein Ansprechen zeigten, wurden am Tag der Visite 7 zensiert. Daten von Patienten, die die Studie ohne Ansprechen vorzeitig abbrachen, wurden an Tag 50 zensiert.

Die Analysen wurden anhand des FAS durchgeführt und erfolgten *per protocol*. Die Berechnung der HRs erfolgte anhand von Kaplan-Meier Schätzern, p-Werte basieren auf Chi-Quadrat Tests.

Nachweis des Zusatznutzens: SPD489-317

Der Nachweis des Zusatznutzens von LDX vs. ATX erfolgt anhand der gesamten Studienpopulation der Studie SPD489-317.

Tabelle 4-12-12: Ergebnisse für „Zeit bis Response ADHD-RS-IV (≥30%)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

									Behandlungsunterschied[d]		
Studie 317	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**Anzahl Responder gesamt[b]**	**Anzahl Zensierte gesamt**	**MW (SD)**	**Median**	**95%-Konfidenz-intervall für den Median**	**Studienpopulation, Analyseansatz**	**HR**	**95%-Konfidenz-intervall**	**p-Wert**
LDX	Zeit bis Response ADHD-RS-IV (≥30%)	127	117	10	18,9 (17,49)	11,0	8,0; 14,0	FAS, ITT	1,43	1,10; 1,85	0,008
ATX		135	111	24	25,3 (20,98)	16,0	14,0; 21,0				

[a] Zahl der Patienten in der Auswertung
[b] Als Ansprechen wurde der erste post-Baseline ADHD-RS-IV Wert mit Reduktion um ≥30% von Baseline gewertet
[c] Die Zeit bis zum ersten Ansprechen in Tagen war für Responder definiert als Datum des ersten Ansprechens minus Datum der ersten Dosisgabe +1. Die Daten von Patienten, die bis zum Abschluss der Studie kein Ansprechen zeigten, wurden am Tag der Visite 9 zensiert. Daten von Patienten, die die Studie ohne Ansprechen vorzeitig abbrachen, wurden an Tag 64 zensiert.
[d] Behandlungsunterschied LDX gegenüber ATX
[e] Berechnung der HRs erfolgte anhand von Kaplan-Meier Schätzern
[f] p-Wert basiert auf einem Chi-Quadrat Test
ADHD-RS-IV: ADHD Rating Scale IV; ATX: Atomoxetin; FAS: engl. Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; MW: Mittelwert; ITT: Intention to treat; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; SD: Standardabweichung;
Quellen: CSR Studie 317 (Shire 2013b); Daten aus Source Table 984.2 (Shire Biostatistics Department 2013)

Patienten, die mit LDX behandelt wurden zeigten eine signifikant schnellere Response (definiert als Reduktion des ADHD-RS-IV Gesamtscores um ≥30%) als Personen, die ATX erhielten (HR=1,43; 95%-Konfidenzintervall: 1,10; 1,85). Die Zeit bis zum ersten Ansprechen in Tagen war für Responder definiert als Datum des ersten Ansprechens minus Datum der ersten Dosisgabe +1. Die Daten von Patienten, die bis zum Abschluss der Studie kein Ansprechen zeigten, wurden am Tag der Visite 9 zensiert. Daten von Patienten, die die Studie ohne Ansprechen vorzeitig abbrachen, wurden an Tag 64 zensiert.

Die Analysen wurden anhand des FAS durchgeführt und erfolgten gemäß des ITT Prinzips. Fehlende Werte wurden mittels NRI ergänzt. Die Berechnung der HRs erfolgte anhand von Kaplan-Meier Schätzern, der p-Wert basiert auf einem Chi-Quadrat Test.

Zusammenfassung

Personen, die mit LDX behandelt wurden zeigten eine signifikant schnellere Response (definiert als Reduktion des ADHD-RS-IV Gesamtscores um ≥30%) verglichen sowohl mit Patienten, die Placebo erhielten als auch mit Patienten, die ATX erhielten.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt, da sich die Darstellung des Nutzens und der Nachweis des Zusatznutzens jeweils auf eine Studie stützen (SPD489-325 bzw. SPD489-317).

4.3.1.3.1.7 Mittlere und mediane Veränderung des ADHD-RS-IV Gesamtscores – RCT

Tabelle 4-10-7: Operationalisierung von „Mittlere und mediane Veränderung des ADHD-RS-IV Gesamtscores“

Studie	Operationalisierung
SPD489-325	Änderung des ADHD-RS-VI Scores gegenüber Baseline. Es wurden jeweils die Daten der letzten post-Baseline Untersuchung der Patienten mit einem zulässigen Wert dieser Skala gewertet. Der ADHD-RS-VI Score wurde bei der Baseline-Untersuchung, jeder Untersuchung in der Doppelblind-Phase (1-7) und bei der Nachbehandlungs-Untersuchung erhoben.
SPD489-317	Änderung des ADHD-RS-VI Scores gegenüber Baseline. Es wurden jeweils die Daten der letzten post-Baseline Untersuchung der Patienten mit einem zulässigen Wert dieser Skala gewertet. Der ADHD-RS-VI Score wurde bei der Baseline-Untersuchung und jeder Untersuchung in der Doppelblind-Phase (1-9) erhoben.

ADHD-RS-IV: ADHD Rating Scale IV

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-11-7: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Mittlere und mediane Veränderung des ADHD-RS-IV Gesamtscores“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SPD489-325	niedrig	ja	nein	nein	nein	hoch
SPD489-317	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

ADHD-RS-IV: ADHD Rating Scale IV; ITT: Intention to treat; RCT: engl. Randomized Controlled Trial;
Quellen: CSR Studie 325 (Shire 2011); CSR Studie 317 (Shire 2013b)

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie SPD489-325

Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten.

Das Testpräparat, das Kontrollpräparat und die Placebo-Tabletten waren von identischem Aussehen.

Alle Analysen zur Wirksamkeit (primäre und sekundäre Endpunkte) wurden basierend auf dem FAS (n=317) durchgeführt. Dieses enthielt alle Personen, die einer der beiden Behandlungsgruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Die Analyse wurde nicht nach dem ITT-Prinzip durchgeführt, sondern erfolgte *per protocol*. Das ITT-Prinzip wurde somit nicht eingehalten. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

Zusammenfassend ist das Verzerrungspotential auf Studienebene wie oben erläutert als niedrig zu bewerten, für diesen Endpunkt jedoch als hoch einzustufen.

Studie SPD489-317

Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten.

Das Testpräparat und die Placebo-Tabletten waren verkapselt und waren von identischem Aussehen. Um die Verblindung sicherzustellen, wurden allen Probanden, die >64,5kg wogen, ab Woche 1 zwei Tabletten verabreicht: entweder 1 LDX-Tablette + 1 Placebo-Tablette oder 2 ATX-Tabletten (bei Dosierung ≥80mg).

Alle Analysen zur Wirksamkeit (primäre und sekundäre Endpunkte) wurden basierend auf dem FAS (n=262) durchgeführt. Dieses enthielt alle Personen, die einer der beiden Behandlungsgruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Alle Analysen wurden nach dem ITT-Prinzip durchgeführt, so dass sich n=127 Personen in der LDX-Gruppe und n=135 Personen in der ATX-Gruppe befanden. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

Zusammenfassend ist das Verzerrungspotential sowohl auf Studienebene als auch für diesen Endpunkt somit als niedrig einzustufen.

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

Darstellung des Nutzens: SPD489-325

Die Darstellung des Nutzens von LDX vs. Placebo erfolgt anhand der gesamten Studienpopulation der Studie SPD489-325 und beinhaltet sowohl die Darstellung des

Gesamtscores als auch der Subskalen-Scores Hyperaktivität-Impulsivität und Unaufmerksamkeit.

Tabelle 4-12-13: Ergebnisse für „Mittlere und mediane Veränderung des ADHD-RS-IV Gesamtscores“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Baseline			Endpunkt[b]					Behandlungsunterschied		
Studie 325	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**MW (SD)**	**Median**	**N[a]**	**MW (SD)**	**Median**	**Differenz LS MW ggü. Baseline[c]**	**Studien-population, Analyse-ansatz**	**Differenz LS MW ggü. Baseline[c,d]**	**95%-Konfidenz-intervall[e]**	**p-Wert[c]**
ADHD-RS-IV												
LDX	Mittlere und mediane Veränderung des ADHD-RS-IV Gesamtscores	102	40,7 (7,31)	41,0	100	16,0 (10,44)	14,0	-24,3	FAS, per protocol	-18,6	-21,5; -15,7	<0,001
Placebo		105	41,0 (7,14)	42,0	104	34,8 (11,89)	37,0	-5,7				
OROS MPH[#]		106	40,5 (6,72)	40,0	104	21,7 (13,30)	18,0	-18,7		-13,0	-15,9; -10,2	<0,001
ADHD-RS-IV, Hyperaktivität-Impulsivität (HI) Subskala												
LDX	Mittlere und mediane Veränderung der ADHD-RS-IV HI-Subskala	102	18,3 (6,27)	19,5	100	7,0 (5,82)	6,0	-11,1	FAS, per protocol	-8,7	-10,3; -7,2	<0,001
Placebo		105	19,2 (5,10)	20,0	104	16,3 (7,37)	17,5	-2,4				
OROS MPH[#]		106	18,7 (5,48)	19,0	104	10,1 (7,26)	9,0	-8,4		-6,0	-7,5; -4,5	<0,001
ADHD-RS-IV, Unaufmerksamkeit (IA) Subskala												
LDX	Mittlere und mediane Veränderung der ADHD-RS-IV IA-Subskala	102	22,4 (3,41)	23,0	100	9,0 (5,81)	8,5	-13,2	FAS, per protocol	-9,9	-11,5; -8,3	<0,001
Placebo		105	21,8 (3,72)	22,0	104	18,4 (5,88)	19,5	-3,3				
OROS MPH[#]		106	21,8 (3,50)	22,0	104	11,6 (6,97)	10,0	-10,3		-7,0	-8,6; -5,4	<0,001

[a] Zahl der Patienten in der Auswertung
[b] Definiert als letzte Untersuchung (1-7) nach Baseline mit einem zulässigen Wert dieser Skala
[c] LS MW und p-Werte basieren auf ANCOVAs mit den Kovariaten Behandlung, Land und Altersgruppen zu Baseline
[d] Aktive Substanz minus Placebo; vs. Placebo. Eine negative Differenz bei LS MW (aktive Substanz vs. Placebo) bedeutet einen positiven Effekt gegenüber Placebo.
[e] Für die Differenz der LS MW gegenüber Baseline; vs. Placebo
[#] Referenzarm
ADHD-RS-IV: ADHD Rating Scale IV; FAS: engl. Full Analysis Set; ggü.: gegenüber; HI: engl. Hyperactivity-Impulsiveness Subscale; IA: engl. Inattention Subscale; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; LS MW: Least squares Mittelwert; MW: Mittelwert; OROS MPH: Methylphenidat extended release; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung;

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

Quellen: CSR Studie 325 (Shire 2011);

Patienten in der LDX-Behandlungsgruppe zeigten eine signifikant größere Verbesserung des ADHD-RS-IV Gesamtscores zum Endpunkt (definiert als letzte Untersuchung des Patienten nach Baseline mit einem zulässigen Wert in dieser Skala) verglichen mit Baseline als Patienten, die Placebo erhielten. Dies zeigt sich durch eine negative (LS MW=-18,6) und signifikant von 0 verschiedene ($p<0,001$) Differenz der mittleren Veränderungen von Endpunkt zu Baseline der beiden Gruppen. Da eine Verringerung des ADHD-RS-IV Gesamtscores eine Verbesserung darstellt, bedeuten negative Differenzen der LS MW zum Endpunkt verglichen mit dem Gesamtscore bei der Baseline-Untersuchung einen positiven Effekt. Dieser Effekt ist auch in den beiden Subskalen Hyperaktivität-Impulsivität und Unaufmerksamkeit konsistent.

Die Analysen wurden anhand des FAS durchgeführt und erfolgten *per protocol*. LS MW und p-Werte basieren auf ANCOVAs mit den Kovariaten Behandlung, Land und Altersgruppen zu Baseline.

Nachweis des Zusatznutzens: SPD489-317

Der Nachweis des Zusatznutzens von LDX vs. ATX erfolgt anhand der gesamten Studienpopulation der Studie SPD489-317 und beinhaltet sowohl die Darstellung des Gesamtscores als auch der Subskalen-Scores Hyperaktivität-Impulsivität und Unaufmerksamkeit.

Tabelle 4-12-14: Ergebnisse für „Mittlere und mediane Veränderung des ADHD-RS-IV Gesamtscores“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Baseline			Endpunkt[b]					Behandlungsunterschied		
Studie 317	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**MW (SD)**	**Median**	**N[a]**	**MW (SD)**	**Median**	**Differenz LS MW ggü. Baseline[c]**	**Studienpopulation, Analyseansatz**	**Differenz LS MW ggü. Baseline[d]**	**95%-Konfidenz-intervall[e]**	**p-Wert[c]**
ADHD-RS-IV												
LDX	Mittlere und mediane Veränderung des ADHD-RS-IV Gesamtscores	127	42,6 (6,17)	42,0	126	16,3 (11,16)	14,0	-26,1	FAS, ITT	-6,5	-9,3; -3,6	<0,001
ATX		135	41,9 (6,68)	42,0	133	22,5 (13,21)	22,0	-19,7				
ADHD-RS-IV, Hyperaktivität-Impulsivität (HI) Subskala												
LDX	Mittlere und mediane Veränderung der ADHD-RS-IV HI-Subskala	127	20,0 (4,70)	20,0	126	7,4 (5,80)	6,0	-12,4	FAS, ITT	-3,2	-4,5; -1,6	<0,001
ATX		135	19,3 (5,69)	20,0	133	10,2 (7,46)	9,0	-9,2				
ADHD-RS-IV, Unaufmerksamkeit (IA) Subskala												
LDX	Mittlere und mediane Veränderung der ADHD-RS-IV IA-Subskala	127	22,6 (3,24)	23,0	126	8,9 (6,28)	8,0	-13,8	FAS, ITT	-3,4	-4,9; -1,8	<0,001
ATX		135	22,5 (3,11)	23,0	133	12,3 (6,86)	12,0	-10,5				

[a] Zahl der Patienten in der Auswertung
[b] Definiert als letzte Untersuchung (1-9) nach Baseline mit einem zulässigen Wert dieser Skala
[c] LS MW und p-Wert basieren auf ANCOVAs mit den *fixed effects* Alters-, Länder- und Behandlungsgruppe und dem Baseline-Score als Kovariate
[d] LDX - ATX; Eine negative Differenz bei LS MW (LDX vs. ATX) bedeutet einen positiven Effekt gegenüber ATX.
[e] Für die Differenz der LS MW gegenüber Baseline LDX vs. ATX
ADHD-RS-IV: ADHD Rating Scale IV; ATX: Atomoxetin; FAS: engl. Full Analysis Set; ggü.: gegenüber; HI: engl. Hyperactivity-Impulsiveness Subscale; IA: engl. Inattention Subscale; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; LS MW: Least squares Mittelwert; ITT: Intention to treat; MW: Mittelwert; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung;
Quellen: CSR Studie 317 (Shire 2013b)

Patienten in der LDX-Behandlungsgruppe zeigten eine signifikant größere Verbesserung des ADHD-RS-IV Gesamtscores zum Endpunkt (definiert als letzte Untersuchung des Patienten nach Baseline mit einem zulässigen Wert in dieser Skala) verglichen mit Baseline als Patienten, die ATX erhielten. Dies zeigt sich durch eine negative (LS MW=-6,5) und signifikant von 0 verschiedene ($p<0,001$) Differenz der mittleren Veränderungen von Endpunkt zu Baseline der beiden Gruppen. Da eine Verringerung des ADHD-RS-IV Gesamtscores eine Verbesserung darstellt, bedeuten negative Differenzen der LS MW zum Endpunkt, verglichen mit dem Gesamtscore bei der Baseline-Untersuchung, einen positiven Effekt. Dieser Effekt ist auch in den beiden Subskalen Hyperaktivität-Impulsivität und Unaufmerksamkeit konsistent.

Die Analysen wurden anhand des FAS durchgeführt und erfolgten gemäß des ITT Prinzips. Fehlende Werte wurden mittels LOCF ergänzt. LS MW und p-Werte basieren auf ANCOVAs mit den Kovariaten Behandlung, Land und Altersgruppen zu Baseline.

Zusammenfassung

Patienten, die mit LDX behandelt wurden, zeigten eine signifikant größere Verbesserung des ADHD-RS-IV Gesamtscores als Personen, die Placebo oder ATX erhielten. Dieser Effekt ist für LDX auch in den beiden Subskalen Hyperaktivität-Impulsivität und Unaufmerksamkeit konsistent verglichen sowohl mit Patienten, die Placebo erhielten, als auch mit Patienten, die ATX erhielten.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt, da sich die Darstellung des Nutzens und der Nachweis des Zusatznutzens jeweils auf eine Studie stützen (SPD489-325 bzw. SPD489-317).

4.3.1.3.1.8 Responder Rate CGI-I (1 oder 2) – RCT

Tabelle 4-10-8: Operationalisierung von „Responder Rate CGI-I (1 oder 2)“

Studie	Operationalisierung
SPD489-325	Anteil der Patienten mit einem CGI-I Score der Kategorien 1 oder 2 bei ihrer letzten Untersuchung. Der CGI-I Score wurde bei jeder Untersuchung in der Doppelblind-Phase (1-7) und bei der Nachbehandlungs-Untersuchung erhoben.
SPD489-317	Anteil der Patienten mit einem CGI-I Score der Kategorien 1 oder 2 bei ihrer letzten Untersuchung. Der CGI-I Score wurde bei jeder Untersuchung in der Doppelblind-Phase (1-9) erhoben.

CGI-I: Clinical Global Impressions – Global Improvement Scale

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-11-8: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Responder Rate CGI-I (1 oder 2)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SPD489-325	niedrig	ja	nein	nein	nein	hoch
SPD489-317	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

CGI-I: Clinical Global Impressions – Global Improvement Scale; ITT: Intention to treat; RCT: engl. Randomized Controlled Trial;
Quellen: CSR Studie 325 (Shire 2011); CSR Studie 317 (Shire 2013b)

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

<u>Studie SPD489-325</u>

Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten.

Das Testpräparat, das Kontrollpräparat und die Placebo-Tabletten waren von identischem Aussehen.

Alle Analysen zur Wirksamkeit (primäre und sekundäre Endpunkte) wurden basierend auf dem FAS (n=317) durchgeführt. Dieses enthielt alle Personen, die einer der beiden Behandlungsgruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Die Analyse wurde nicht nach dem ITT-Prinzip durchgeführt, sondern erfolgte *per protocol*. Das ITT-Prinzip wurde somit nicht eingehalten. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

Zusammenfassend ist das Verzerrungspotential auf Studienebene wie oben erläutert als niedrig zu bewerten, für diesen Endpunkt jedoch als hoch einzustufen.

Studie SPD489-317

Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten.

Das Testpräparat und die Placebo-Tabletten waren verkapselt und waren von identischem Aussehen. Um die Verblindung sicherzustellen, wurden allen Probanden, die >64,5kg wogen, ab Woche 1 zwei Tabletten verabreicht: entweder 1 LDX-Tablette + 1 Placebo-Tablette oder 2 ATX-Tabletten (bei Dosierung ≥80mg).

Alle Analysen zur Wirksamkeit (primäre und sekundäre Endpunkte) wurden basierend auf dem FAS (n=262) durchgeführt. Dieses enthielt alle Personen, die einer der beiden Behandlungsgruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Alle Analysen wurden nach dem ITT-Prinzip durchgeführt, so dass sich n=127 Personen in der LDX-Gruppe und n=135 Personen in der ATX-Gruppe befanden. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

Zusammenfassend ist das Verzerrungspotential sowohl auf Studienebene als auch für diesen Endpunkt somit als niedrig einzustufen.

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

Darstellung des Nutzens: SPD489-325

Die Darstellung des Nutzens von LDX vs. Placebo erfolgt anhand der gesamten Studienpopulation der Studie SPD489-325.

Tabelle 4-12-15: Ergebnisse für „Responder Rate CGI-I (1 oder 2)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Baseline	**Endpunkt[d]**				**Behandlungsunterschied[e]**		
Studie 325	**Definition des Zielkriteriums**	**N**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Studienpopulation, Analyseansatz**	**RR**	**95%-Konfidenzintervall**	**p-Wert**
LDX	% Anteil der Patienten mit einem CGI-I Score von 1 oder 2	104	100	78	78,00	FAS, per protocol	5,41	3,35; 8,74	<0,001
Placebo		106	104	15	14,42				
OROS MPH[#]		107	104	63	60,58		4,20	2,56; 6,88	<0,001

[a] Zahl der Patienten in der Auswertung
[b] Zahl der Patienten mit Ereignis
[c] Anteil der Patienten mit Ereignis in %
[d] Definiert als letzte Untersuchung (1-7) nach Baseline mit einem zulässigen Wert dieser Skala.
[e] Behandlungsunterschied gegenüber Placebo. Die p-Werte basieren auf für Herkunftsland und Altersgruppe kontrollierten Cochran Mantel Haenszel Tests.
[#] Referenzarm
CGI-I: engl. Clinical Global Impressions – Global Improvement Scale; FAS: engl. Full Analysis Set; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; OROS MPH: Methylphenidat extended release; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko;
Quellen: CSR Studie 325 (Shire 2011); Daten aus Source Table 980.1 und 980.2 (Shire Biostatistics Department 2013)

In der LDX-Behandlungsgruppe zeigten zum Endpunkt (definiert als letzte Untersuchung des Patienten nach Baseline mit einem zulässigen Wert in dieser Skala) signifikant mehr Personen eine Response (definiert als CGI-I Score von 1 oder 2) als Patienten, die Placebo erhielten (RR = 5,41, 95%-Konfidenzintervall: 3,35; 8,74).

Die Analysen wurden anhand des FAS durchgeführt und erfolgten *per protocol*. Die p-Werte basieren auf für Herkunftsland und Altersgruppe kontrollierten Cochrane Mantel Haenszel Tests.

Nachweis des Zusatznutzens: SPD489-317

Der Nachweis des Zusatznutzens von LDX vs. ATX erfolgt anhand der gesamten Studienpopulation der Studie SPD489-317.

Tabelle 4-12-16: Ergebnisse für „Responder Rate CGI-I (1 oder 2)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Baseline	Endpunkt[d]				Behandlungsunterschied[e]		
Studie 317	**Definition des Zielkriteriums**	**N**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Studienpopulation, Analyseansatz**	**RR**	**95%-Konfidenzintervall**	**p-Wert**
LDX	% Anteil der Patienten mit einem CGI-I Score von 1 oder 2	127	126	103	81,75	FAS, ITT	1,28	1,10; 1,50	0,001
ATX		135	132	84	63,64				

[a] Zahl der Patienten in der Auswertung
[b] Zahl der Patienten mit Ereignis
[c] Anteil der Patienten mit Ereignis in %
[d] Definiert als letzte Untersuchung (1-9) nach Baseline mit einem zulässigen Wert dieser Skala.
[e] Behandlungsunterschied LDX gegenüber ATX. Der p-Wert basiert auf einem Cochran Mantel Haenszel Test, stratifiziert nach Herkunftsland.
ATX: Atomoxetin; CGI-I: engl. Clinical Global Impressions – Global Improvement Scale; FAS: engl. Full Analysis Set; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko;
Quellen: CSR Studie 317 (Shire 2013b); Daten aus Source Table 981 (Shire Biostatistics Department 2013)

In der LDX-Behandlungsgruppe zeigten zum Endpunkt (definiert als letzte Untersuchung des Patienten nach Baseline mit einem zulässigen Wert diesen Skalen) signifikant mehr Personen eine Response (definiert als CGI-I Score von 1 oder 2) als Patienten, die ATX erhielten (RR=1,28; 95%-Konfidenzintervall: 1,10; 1,50).

Die Analysen wurden anhand des FAS durchgeführt und erfolgten gemäß des ITT Prinzips. Fehlende Werte wurden mittels LOCF ergänzt. Die p-Werte basieren auf Cochrane Mantel Haenszel Tests, stratifiziert nach Herkunftsland.

Zusammenfassung

Es zeigten signifikant mehr Patienten, die mit LDX behandelt wurden, eine Response (definiert als CGI-I Score von 1 oder 2) verglichen sowohl mit Patienten, die Placebo erhielten, als auch mit Patienten, die ATX erhielten.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt, da sich die Darstellung des Nutzens und der Nachweis des Zusatznutzens jeweils auf eine Studie stützen (SPD489-325 bzw. SPD489-317).

4.3.1.3.1.9 Rate anhaltender Responder CGI-I (1 oder 2) – RCT

Tabelle 4-10-9: Operationalisierung von „Rate anhaltender Responder CGI-I (1 oder 2)“

Studie	Operationalisierung
SPD489-325	Anteil der Patienten mit einem von Untersuchung 4 bis Untersuchung 7 anhaltenden CGI-I Score der Kategorien 1 oder 2 bei ihrer letzten Untersuchung. Der CGI-I Score wurde bei jeder Untersuchung in der Doppelblind-Phase (1-7) und bei der Nachbehandlungs-Untersuchung erhoben.
SPD489-317	Anteil der Patienten mit einem von Untersuchung 4 bis Untersuchung 9 anhaltenden CGI-I Score der Kategorien 1 oder 2 bei ihrer letzten Untersuchung. Der CGI-I Score wurde bei jeder Untersuchung in der Doppelblind-Phase (1-9) erhoben.

CGI-I: Clinical Global Impressions – Global Improvement Scale

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-11-9: Bewertung des Verzerrungspotenzials „für Rate anhaltender Responder CGI-I (1 oder 2)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SPD489-325	niedrig	ja	nein	nein	nein	hoch
SPD489-317	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

CGI-I: Clinical Global Impressions – Global Improvement Scale; ITT: Intention to treat; RCT: engl. Randomized Controlled Trial;
Quellen: CSR Studie 325 (Shire 2011); CSR Studie 317 (Shire 2013b)

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie SPD489-325

Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten.

Das Testpräparat, das Kontrollpräparat und die Placebo-Tabletten waren von identischem Aussehen.

Alle Analysen zur Wirksamkeit (primäre und sekundäre Endpunkte) wurden basierend auf dem FAS (n=317) durchgeführt. Dieses enthielt alle Personen, die einer der beiden Behandlungsgruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Die Analyse wurde nicht nach dem ITT-Prinzip durchgeführt, sondern erfolgte *per protocol*. Das ITT-Prinzip wurde somit nicht eingehalten. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

Zusammenfassend ist das Verzerrungspotential auf Studienebene wie oben erläutert als niedrig zu bewerten, für diesen Endpunkt jedoch als hoch einzustufen.

Studie SPD489-317

Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten.

Das Testpräparat und die Placebo-Tabletten waren verkapselt und waren von identischem Aussehen. Um die Verblindung sicherzustellen, wurden allen Probanden, die >64,5kg wogen, ab Woche 1 zwei Tabletten verabreicht: entweder 1 LDX-Tablette + 1 Placebo-Tablette oder 2 ATX-Tabletten (bei Dosierung ≥80mg).

Alle Analysen zur Wirksamkeit (primäre und sekundäre Endpunkte) wurden basierend auf dem FAS (n=262) durchgeführt. Dieses enthielt alle Personen, die einer der beiden Behandlungsgruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Alle Analysen wurden nach dem ITT-Prinzip durchgeführt, so dass sich n=127 Personen in der LDX-Gruppe und n=135 Personen in der ATX-Gruppe befanden. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

Zusammenfassend ist das Verzerrungspotential sowohl auf Studienebene als auch für diesen Endpunkt somit als niedrig einzustufen.

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

Darstellung des Nutzens: SPD489-325

Die Darstellung des Nutzens von LDX vs. Placebo erfolgt anhand der gesamten Studienpopulation der Studie SPD489-325.

Tabelle 4-12-17: Ergebnisse für „Rate anhaltender Responder CGI-I (1 oder 2)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Baseline					**Behandlungsunterschied[d]**		
Studie 325	**Definition des Zielkriteriums**	**N**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Studienpopulation, Analyseansatz**	**RR**	**95%-Konfidenzintervall**	**p-Wert**
LDX	% Anteil der Patienten mit einem anhaltenden (Untersuchung 4-7) CGI-I Score von 1 oder 2	104	100	59	59,00	FAS, per protocol	6,82	3,58; 13,00	<0,001
Placebo		106	104	9	8,65				
OROS MPH[#]		107	104	48	46,15		5,33	2,76; 10,30	<0,001

[a] Zahl der Patienten in der Auswertung
[b] Zahl der Patienten mit Ereignis
[c] Anteil der Patienten mit Ereignis in %
[d] Behandlungsunterschied aktive Substanz gegenüber Placebo. Die p-Werte basieren auf Cochran Mantel Haenszel Tests.
[#] Referenzarm
CGI-I: engl. Clinical Global Impressions – Global Improvement Scale; FAS: engl. Full Analysis Set; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; OROS MPH: Methylphenidat extended release; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko;
Quellen: Daten aus Source Table 980.1 und 980.2 (Shire Biostatistics Department 2013)

In der LDX-Behandlungsgruppe zeigten signifikant mehr Personen eine anhaltende Response (definiert als anhaltender (Untersuchung 4-7) CGI-I Score von 1 oder 2) als Patienten, die Placebo erhielten (RR=6,82; 95%-Konfidenzintervall: 3,58; 13,00).

Die Analysen wurden anhand des FAS durchgeführt und erfolgten *per protocol*. Die p-Werte basieren auf Cochrane Mantel Haenszel Tests.

Nachweis des Zusatznutzens: SPD489-317

Der Nachweis des Zusatznutzens von LDX vs. ATX erfolgt anhand der gesamten Studienpopulation der Studie SPD489-317.

Tabelle 4-12-18: Ergebnisse für „Rate anhaltender Responder CGI-I (1 oder 2)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Baseline					**Behandlungsunterschied[d]**		
Studie 317	**Definition des Zielkriteriums**	**N**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Studienpopulation, Analyseansatz**	**RR**	**95%-Konfidenz-intervall**	**p-Wert**
LDX	% Anteil der Patienten mit einem anhaltenden (Untersuchung 4-9) CGI-I Score von 1 oder 2	127	127	66	51,97	FAS, ITT	1,32	1,01; 1,73	0,027
ATX		135	135	53	39,26				

[a] Zahl der Patienten in der Auswertung
[b] Zahl der Patienten mit Ereignis
[c] Anteil der Patienten mit Ereignis in %
[d] Behandlungsunterschied LDX gegenüber ATX. Der p-Wert basiert auf einem Cochran Mantel Haenszel Test, stratifiziert nach Herkunftsland.
ATX: Atomoxetin; CGI-I: engl. Clinical Global Impressions – Global Improvement Scale; FAS: engl. Full Analysis Set; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko;
Quellen: CSR Studie 317 (Shire 2013b); Daten aus Source Table 981 (Shire Biostatistics Department 2013)

In der LDX-Behandlungsgruppe zeigten signifikant (auf dem 5%-Niveau) mehr Personen eine anhaltende Response (definiert als anhaltender (Untersuchung 4-9) CGI-I Score von 1 oder 2) als Patienten, die ATX erhielten (RR=1,32; 95%-Konfidenzintervall: 1,01; 1,73).

Die Analysen wurden anhand des FAS durchgeführt. Fehlende Werte wurden mittels NRI ergänzt. Die p-Werte basieren auf Cochrane Mantel Haenszel Tests, stratifiziert nach Herkunftsland.

Zusammenfassung

Es zeigten signifikant mehr Patienten, die mit LDX behandelt wurden, eine anhaltende Response (definiert als anhaltender (über die gesamte Doppelblindphase hinweg) CGI-I Score von 1 oder 2) verglichen sowohl mit Patienten, die Placebo erhielten, als auch mit Patienten, die ATX erhielten.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt, da sich die Darstellung des Nutzens und der Nachweis des Zusatznutzens jeweils auf eine Studie stützen (SPD489-325 bzw. SPD489-317).

4.3.1.3.1.10 Zeit bis Response CGI-I (1 oder 2) – RCT

Tabelle 4-10-10: Operationalisierung von „Zeit bis Response CGI-I (1 oder 2)“

Studie	Operationalisierung
SPD489-325	Zeit bis Response Rate CGI-I (1 oder 2) in Tagen ist definiert als Datum des ersten Ansprechens minus Datum der ersten Dosisgabe +1. Als Ansprechen wurde der erste post-Baseline CGI-I Wert von 1 oder 2 gewertet. Der CGI-I Score wurde bei jeder Untersuchung in der Doppelblind-Phase (1-7) und bei der Nachbehandlungs-Untersuchung erhoben.
SPD489-317	Zeit bis Response CGI-I (1 oder 2) in Tagen ist definiert als Datum des ersten Ansprechens minus Datum der ersten Dosisgabe +1. Als Ansprechen wurde der erste post-Baseline CGI-I Wert von 1 oder 2 gewertet. Der CGI-I Score wurde bei jeder Untersuchung in der Doppelblind-Phase (1-9) erhoben.

CGI-I: Clinical Global Impressions – Global Improvement Scale

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-11-10: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Zeit bis Response CGI-I (1 oder 2) in RCT“ mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SPD489-325	niedrig	ja	nein	nein	nein	hoch
SPD489-317	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

CGI-I: Clinical Global Impressions – Global Improvement Scale; ITT: Intention to treat; RCT: engl. Randomized Controlled Trial;
Quellen: CSR Studie 325 (Shire 2011); CSR Studie 317 (Shire 2013b)

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie SPD489-325

Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten.

Das Testpräparat, das Kontrollpräparat und die Placebo-Tabletten waren von identischem Aussehen.

Alle Analysen zur Wirksamkeit (primäre und sekundäre Endpunkte) wurden basierend auf dem FAS (n=317) durchgeführt. Dieses enthielt alle Personen, die einer der beiden Behandlungsgruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Die Analyse wurde nicht nach dem ITT-Prinzip durchgeführt, sondern erfolgte *per protocol*. Das ITT-Prinzip wurde somit nicht eingehalten. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

Zusammenfassend ist das Verzerrungspotential auf Studienebene wie oben erläutert als niedrig zu bewerten, für diesen Endpunkt jedoch als hoch einzustufen.

Studie SPD489-317

Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten.

Das Testpräparat und die Placebo-Tabletten waren verkapselt und waren von identischem Aussehen. Um die Verblindung sicherzustellen, wurden allen Probanden, die >64,5kg wogen, ab Woche 1 zwei Tabletten verabreicht: entweder 1 LDX-Tablette + 1 Placebo-Tablette oder 2 ATX-Tabletten (bei Dosierung ≥80mg).

Alle Analysen zur Wirksamkeit (primäre und sekundäre Endpunkte) wurden basierend auf dem FAS (n=262) durchgeführt. Dieses enthielt alle Personen, die einer der beiden Behandlungsgruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Alle Analysen wurden nach dem ITT-Prinzip durchgeführt, so dass sich n=127 Personen in der LDX-Gruppe und n=135 Personen in der ATX-Gruppe befanden. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

Zusammenfassend ist das Verzerrungspotential sowohl auf Studienebene als auch für diesen Endpunkt somit als niedrig einzustufen.

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

Darstellung des Nutzens: SPD489-325

Die Darstellung des Nutzens von LDX vs. Placebo erfolgt anhand der gesamten Studienpopulation der Studie SPD489-325.

Tabelle 4-12-19: Ergebnisse für „Zeit bis Response CGI-I (1 oder 2) in RCT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

									Behandlungsunterschied[d]		
Studie 325	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**Anzahl Responder gesamt[b]**	**Anzahl Zensierte gesamt**	**MW (SD)**	**Median**	**95%-Konfidenz-intervall für den Median**	**Studienpopulation, Analyseansatz**	**HR[e]**	**95%-Konfidenz-intervall**	**p-Wert[f]**
LDX	Zeit bis Response CGI-I (1 oder 2)[c]	100	89	11	18,2 (13,68)	14,0	9,0; 15,0	FAS, per protocol	4,89	3,25; 7,35	<0,001
Placebo		104	33	71	38,7 (16,74)	50,0	NC; NC				
OROS MPH[#]		104	79	25	24,7 (15,89)	20,0	15,0; 23,0		3,28	2,18; 4,95	<0,001

[a] Zahl der Patienten in der Auswertung
[b] Als Ansprechen wurde der erste post-Baseline CGI-I Wert von 1 oder 2 gewertet
[c] Die Zeit bis zum ersten Ansprechen in Tagen war für Responder definiert als Datum des ersten Ansprechens minus Datum der ersten Dosisgabe +1. Die Daten von Patienten, die bis zum Abschluss der Studie kein Ansprechen zeigten, wurden am Tag der Visite 7 zensiert. Daten von Patienten, die die Studie ohne Ansprechen vorzeitig abbrachen, wurden an Tag 50 zensiert.
[d] Behandlungsunterschied gegenüber Placebo
[e] Berechnung der HRs erfolgte anhand von Kaplan-Meier Schätzern
[f] p-Werte basieren auf Chi-Quadrat Tests
[#] Referenzarm
CGI-I: engl. Clinical Global Impressions – Global Improvement Scale; FAS: engl. Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; OROS MPH: Methylphenidat extended release; MW: Mittelwert; NC: nicht berechenbar; SD: Standardabweichung; RCT: engl. Randomized Controlled Trial;
Quellen: Daten aus Source Table 983.3 (Shire Biostatistics Department 2013)

Patienten, die mit LDX behandelt wurden, zeigten eine signifikant schnellere Response (definiert als CGI-I Score von 1 oder 2) als Personen, die Placebo erhielten (HR=4,89; 95%-Konfidenzintervall: 3,25; 7,35). Die Zeit bis zum ersten Ansprechen in Tagen war für Responder definiert als Datum des ersten Ansprechens minus Datum der ersten Dosisgabe +1. Die Daten von Patienten, die bis zum Abschluss der Studie kein Ansprechen zeigten, wurden am Tag der Visite 7 zensiert. Daten von Patienten, die die Studie ohne Ansprechen vorzeitig abbrachen, wurden an Tag 50 zensiert.

Die Analysen wurden anhand des FAS durchgeführt und erfolgten *per protocol*. Die Berechnung der HRs erfolgte anhand von Kaplan-Meier Schätzern, p-Werte basieren auf Chi-Quadrat Tests.

Nachweis des Zusatznutzens: SPD489-317

Der Nachweis des Zusatznutzens von LDX vs. ATX erfolgt anhand der gesamten Studienpopulation der Studie SPD489-317.

Tabelle 4-12-20: Ergebnisse für „Zeit bis Response CGI-I (1 oder 2)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

									Behandlungsunterschied[d]		
Studie 317	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**Anzahl Responder gesamt[b]**	**Anzahl Zensierte gesamt**	**MW (SD)**	**Median**	**95%-Konfidenz-intervall für den Median**	**Studienpopulation, Analyseansatz**	**HR[e]**	**95%-Konfidenz-intervall**	**p-Wert[f]**
LDX	Zeit bis Response CGI-I (1 oder 2)[c]	127	113	14	19,9 (18,13)	12,0	8,0; 16,0	FAS, ITT	1,56	1,19; 2,04	0,001
ATX		135	102	33	28,9 (22,17)	21,0	14,0; 23,0				

[a] Zahl der Patienten in der Auswertung

[b] Als Ansprechen wurde der erste post-Baseline CGI-I Wert von 1 oder 2 gewertet

[c] Die Zeit bis zum ersten Ansprechen in Tagen war für Responder definiert als Datum des ersten Ansprechens minus Datum der ersten Dosisgabe +1. Die Daten von Patienten, die bis zum Abschluss der Studie kein Ansprechen zeigten, wurden am Tag der Visite 9 zensiert. Daten von Patienten, die die Studie ohne Ansprechen vorzeitig abbrachen, wurden an Tag 64 zensiert.

[d] Behandlungsunterschied LDX gegenüber ATX. Der p-Wert basiert auf dem Peto-Peto-Prentice Wilcoxon Test, stratifiziert nach Ländergruppen.

[e] Berechnung der HRs erfolgte anhand von Kaplan-Meier Schätzern

[f] p-Werte basieren auf Chi-Quadrat Tests.

ATX: Atomoxetin; CGI-I: engl. Clinical Global Impressions – Global Improvement Scale; FAS: engl. Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; RCT: engl. Randomized Controlled Trial;
Quellen: CSR Studie 317 (Shire 2013b); Daten aus Source Table 984.3 (Shire Biostatistics Department 2013)

Patienten, die mit LDX behandelt wurden zeigten eine signifikant schnellere Response (definiert als CGI-I Score von 1 oder 2) als Personen, die ATX erhielten (HR=1,56; 95%-Konfidenzintervall: 1,19; 2,04). Die Zeit bis zum ersten Ansprechen in Tagen war für Responder definiert als Datum des ersten Ansprechens minus Datum der ersten Dosisgabe +1. Die Daten von Patienten, die bis zum Abschluss der Studie kein Ansprechen zeigten, wurden am Tag der Visite 9 zensiert. Daten von Patienten, die die Studie ohne Ansprechen vorzeitig abbrachen, wurden an Tag 64 zensiert.

Die Analysen wurden anhand des FAS durchgeführt. Fehlende Werte wurden mittels NRI ergänzt. Die Berechnung der HRs erfolgte anhand von Kaplan-Meier Schätzern, der p-Wert basiert auf einem Chi-Quadrat Test.

Zusammenfassung

Personen, die mit LDX behandelt wurden, zeigten eine signifikant schnellere Response (definiert als CGI-I Score von 1 oder 2) verglichen sowohl mit Patienten, die Placebo erhielten als auch mit Patienten, die ATX erhielten.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt, da sich die Darstellung des Nutzens und der Nachweis des Zusatznutzens jeweils auf eine Studie stützen (SPD489-325 bzw. SPD489-317).

4.3.1.3.1.11 Responder Rate CGI-S (Reduktion ≥1 Kategorie) – RCT

Tabelle 4-10-11: Operationalisierung von „Responder Rate CGI-S (Reduktion ≥1 Kategorie)“

Studie	Operationalisierung
SPD489-325	Anteil der Patienten mit einer Reduktion des CGI-S Scores um ≥1 Kategorie bei ihrer letzten Untersuchung. Der CGI-S Score wurde bei der Baseline-Untersuchung, Untersuchung 7 und bei der Nachbehandlungs-Untersuchung erhoben.
SPD489-317	Anteil der Patienten mit einer Reduktion des CGI-S Scores um ≥1 Kategorie bei ihrer letzten Untersuchung. Der CGI-S Score wurde bei der Baseline-Untersuchung, Untersuchung 4, 9 und bei der Nachbehandlungs-Untersuchung erhoben.

CGI-S: engl. Clinical Global Impression - Severity of Illness Scale

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-11-11: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Responder Rate CGI-S (Reduktion ≥1 Kategorie)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SPD489-325	niedrig	ja	nein	nein	nein	hoch
SPD489-317	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

ADHD-RS-IV: ADHD Rating Scale IV; CGI-I: Clinical Global Impressions – Global Improvement Scale; CGI-S: engl. Clinical Global Impression - Severity of Illness Scale; ITT: Intention to treat; RCT: engl. Randomized Controlled Trial;
Quellen: CSR Studie 325 (Shire 2011); CSR Studie 317 (Shire 2013b)

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie SPD489-325

Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten.

Das Testpräparat, das Kontrollpräparat und die Placebo-Tabletten waren von identischem Aussehen.

Alle Analysen zur Wirksamkeit (primäre und sekundäre Endpunkte) wurden basierend auf dem FAS (n=317) durchgeführt. Dieses enthielt alle Personen, die einer der beiden Behandlungsgruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Die Analyse wurde nicht nach dem ITT-Prinzip durchgeführt, sondern erfolgte *per protocol*. Das ITT-Prinzip wurde somit nicht eingehalten. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

Zusammenfassend ist das Verzerrungspotential auf Studienebene wie oben erläutert als niedrig zu bewerten, für diesen Endpunkt jedoch als hoch einzustufen.

Studie SPD489-317

Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten.

Das Testpräparat und die Placebo-Tabletten waren verkapselt und waren von identischem Aussehen. Um die Verblindung sicherzustellen, wurden allen Probanden, die >64,5kg wogen, ab Woche 1 zwei Tabletten verabreicht: entweder 1 LDX-Tablette + 1 Placebo-Tablette oder 2 ATX-Tabletten (bei Dosierung ≥80mg).

Alle Analysen zur Wirksamkeit (primäre und sekundäre Endpunkte) wurden basierend auf dem FAS (n=262) durchgeführt. Dieses enthielt alle Personen, die einer der beiden Behandlungsgruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Alle Analysen wurden nach dem ITT-Prinzip durchgeführt, so dass sich n=127 Personen in der LDX-Gruppe und n=135 Personen in der ATX-Gruppe befanden. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

Zusammenfassend ist das Verzerrungspotential sowohl auf Studienebene als auch für diesen Endpunkt somit als niedrig einzustufen.

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

Darstellung des Nutzens: SPD489-325

Die Darstellung des Nutzens von LDX vs. Placebo erfolgt anhand der gesamten Studienpopulation der Studie SPD489-325.

Tabelle 4-12-21: Ergebnisse für „Responder Rate CGI-S (Reduktion ≥1 Kategorie)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Baseline	**Endpunkt[d]**				**Behandlungsunterschied[e]**		
Studie 325	**Definition des Zielkriteriums**	**N**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Studienpopulation, Analyseansatz**	**RR**	**95%-Konfidenz-intervall**	**p-Wert**
LDX	% Anteil der Patienten mit einer Reduktion des CGI-S Scores um ≥1 Kategorie	104	90	81	90,00	FAS, per protocol	2,70	2,00; 3,65	<0,001
Placebo		106	90	30	33,33				
OROS MPH[#]		107	86	70	81,40		2,44	1,79; 3,33	<0,001

[a] Zahl der Patienten in der Auswertung
[b] Zahl der Patienten mit Ereignis
[c] Anteil der Patienten mit Ereignis in %
[d] Definiert als letzte Untersuchung (1-7) nach Baseline mit einem zulässigen Wert dieser Skala.
[e] Behandlungsunterschied gegenüber Placebo. Die p-Werte basieren auf Cochran Mantel Haenszel Tests.
[#] Referenzarm
CGI-S: engl. Clinical Global Impression - Severity of Illness Scale; FAS: engl. Full Analysis Set; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; OROS MPH: Methylphenidat extended release; RR: Relatives Risiko;
Quellen: Daten aus Source Table 980.1 und 980.2 (Shire Biostatistics Department 2013)

In der LDX-Behandlungsgruppe zeigten zum Endpunkt (definiert als letzte Untersuchung des Patienten nach Baseline mit einem zulässigen Wert dieser Skala) signifikant mehr Personen eine Response (definiert als Reduktion des CGI-S Scores um ≥1 Kategorie) als Patienten, die Placebo erhielten (RR=2,70; 95%-Konfidenzintervall: 2,00; 3,65).

Die Analysen wurden anhand des FAS durchgeführt und erfolgten *per protocol*. Die p-Werte basieren auf Cochrane Mantel Haenszel Tests.

Nachweis des Zusatznutzens: SPD489-317

Der Nachweis des Zusatznutzens von LDX vs. ATX erfolgt anhand der gesamten Studienpopulation der Studie SPD489-317.

Tabelle 4-12-22: Ergebnisse für „Responder Rate CGI-S (Reduktion ≥1 Kategorie)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Baseline	Endpunkt[d]				Behandlungsunterschied[e]		
Studie 317	**Definition des Zielkriteriums**	**N**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Studienpopulation, Analyseansatz**	**RR**	**95%-Konfidenzintervall**	**p-Wert**
LDX	% Anteil der Patienten mit einer Reduktion des CGI-S Scores um ≥1 Kategorie	127	117	108	92,31	FAS, ITT	1,16	1,04; 1,28	0,005
ATX		135	123	98	79,67				

[a] Zahl der Patienten in der Auswertung
[b] Zahl der Patienten mit Ereignis
[c] Anteil der Patienten mit Ereignis in %
[d] Definiert als letzte Untersuchung (1-9) nach Baseline mit einem zulässigen Wert dieser Skala.
[e] Behandlungsunterschied LDX gegenüber ATX. Der p-Wert basiert auf einem Cochran Mantel Haenszel Test, stratifiziert nach Herkunftsland.
ATX: Atomoxetin; CGI-S: engl. Clinical Global Impression - Severity of Illness Scale; FAS: engl. Full Analysis Set; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko;
Quellen: CSR Studie 317 (Shire 2013b); Daten aus Source Table 981 (Shire Biostatistics Department 2013)

In der LDX-Behandlungsgruppe zeigten zum Endpunkt (definiert als letzte Untersuchung des Patienten nach Baseline mit einem zulässigen Wert in dieser Skala) signifikant mehr Personen eine Response (definiert als Reduktion des des CGI-S Scores um ≥1 Kategorie) als Patienten, die ATX erhielten (RR=1,16; 95%-Konfidenzintervall: 1,04; 1,28).

Die Analysen wurden anhand des FAS durchgeführt und erfolgten gemäß des ITT Prinzips. Fehlende Werte wurden mittels LOCF ergänzt. Die p-Werte basieren auf Cochrane Mantel Haenszel Tests, stratifiziert nach Herkunftsland.

Zusammenfassung

Es zeigten signifikant mehr Patienten, die mit LDX behandelt wurden, eine Response (definiert als Reduktion des des CGI-S Scores um ≥1 Kategorie) verglichen sowohl mit Patienten, die Placebo erhielten als auch mit Patienten, die ATX erhielten.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt, da sich die Darstellung des Nutzens und der Nachweis des Zusatznutzens jeweils auf eine Studie stützen (SPD489-325 bzw. SPD489-317).

4.3.1.3.1.12 Mittlere und mediane Veränderung des WFIRS-P Gesamtscores – RCT

Tabelle 4-10-12: Operationalisierung von „Mittlere und mediane Veränderung des WFIRS-P Gesamtscores“

Studie	Operationalisierung
SPD489-325	Änderung des WFIRS-P Scores gegenüber Baseline. Es wurden jeweils die Daten der letzten post-Baseline Untersuchung der Patienten mit einem zulässigen Wert dieser Skala gewertet. Der WFIRS-P Score wurde bei der Baseline-Untersuchung und den Untersuchungen 4 und 7 erhoben.
SPD489-317	Änderung des WFIRS-P Scores gegenüber Baseline. Es wurden jeweils die Daten der letzten post-Baseline Untersuchung der Patienten mit einem zulässigen Wert dieser Skala gewertet. Der WFIRS-P Score wurde bei der Baseline-Untersuchung und Untersuchung 9 erhoben.

WFIRS-P: Weiss Functional Impairment Rating Scale – Parent

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-11-12: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Mittlere und mediane Veränderung des WFIRS-P Gesamtscores“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SPD489-325	niedrig	ja	nein	nein	nein	hoch
SPD489-317	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

WFIRS-P: Weiss Functional Impairment Rating Scale – Parent; ITT: Intention to treat; RCT: engl. Randomized Controlled Trial;
Quellen: CSR Studie 325 (Shire 2011); CSR Studie 317 (Shire 2013b)

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie SPD489-325

Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten.

Das Testpräparat, das Kontrollpräparat und die Placebo-Tabletten waren von identischem Aussehen.

Alle Analysen zur Wirksamkeit (primäre und sekundäre Endpunkte) wurden basierend auf dem FAS (n=317) durchgeführt. Dieses enthielt alle Personen, die einer der beiden Behandlungsgruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Die Analyse wurde nicht nach dem ITT-Prinzip durchgeführt, sondern erfolgte *per protocol*. Das ITT-Prinzip wurde somit nicht eingehalten. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

Zusammenfassend ist das Verzerrungspotential auf Studienebene wie oben erläutert als niedrig zu bewerten, für diesen Endpunkt jedoch als hoch einzustufen.

Studie SPD489-317

Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten.

Das Testpräparat und die Placebo-Tabletten waren verkapselt und waren von identischem Aussehen. Um die Verblindung sicherzustellen, wurden allen Probanden, die >64,5kg wogen, ab Woche 1 zwei Tabletten verabreicht: entweder 1 LDX-Tablette + 1 Placebo-Tablette oder 2 ATX-Tabletten (bei Dosierung ≥80mg).

Alle Analysen zur Wirksamkeit (primäre und sekundäre Endpunkte) wurden basierend auf dem FAS (n=262) durchgeführt. Dieses enthielt alle Personen, die einer der beiden Behandlungsgruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Alle Analysen wurden nach dem ITT-Prinzip durchgeführt, so dass sich n=127 Personen in der LDX-Gruppe und n=135 Personen in der ATX-Gruppe befanden. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

Zusammenfassend ist das Verzerrungspotential sowohl auf Studienebene als auch für diesen Endpunkt somit als niedrig einzustufen.

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

Darstellung des Nutzens: SPD489-325

Die Darstellung des Nutzens von LDX vs. Placebo erfolgt anhand der gesamten Studienpopulation der Studie SPD489-325 und beinhaltet sowohl die Darstellung des Gesamtscores als auch der Subskalen-Scores A bis F.

Tabelle 4-12-23: Ergebnisse für „Mittlere und mediane Veränderung des WFIRS-P Gesamtscores“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Baseline			Endpunkt[b]				Behandlungsunterschied			
Studie 325	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**MW (SD)**	**Median**	**N[a]**	**MW (SD)**	**Median**	**Differenz LS MW ggü. Baseline[c]**	**Studien-population, Analyse-ansatz**	**Differenz LS MW ggü. Baseline[d]**	**95%-Konfidenz-intervall[e]**	**p-Wert[c]**
WFIRS-P Gesamtscore												
LDX	Mittlere und mediane Veränderung des WFIRS-P Gesamtscores	98	1,01 (0,45)	0,92	84	0,71 (0,45)	0,63	-0,3	FAS, per protocol	-0,3	-0,4; -0,2	<0,001
Placebo		103	1,10 (0,46)	1,00	88	1,04 (0,47)	0,96	0,0				
OROS MPH[#]		104	1,07 (0,44)	1,03	85	0,79 (0,44)	0,70	-0,3		-0,2	-0,3; -0,1	<0,001
WFIRS-P, Subskala A. Familie												
LDX	Mittlere und mediane Veränderung der WFIRS-P Subskala A	100	1,27 (0,73)	1,20	88	0,95 (0,76)	0,80	-0,3	FAS, per protocol	-0,4	-0,5; -0,2	<0,001
Placebo		102	1,40 (0,77)	1,32	89	1,40 (0,79)	1,30	0,0				
OROS MPH[#]		104	1,40 (0,76)	1,45	85	1,07 (0,77)	1,00	-0,3		-0,3	-0,5; -0,2	<0,001
WFIRS-P, Subskala B. Lernen und Schule												
LDX	Mittlere und mediane Veränderung der WFIRS-P Subskala B	94	1,24 (0,65)	1,10	86	0,66 (0,51)	0,50	-0,5	FAS, per protocol	-0,5	-0,7; -0,4	<0,001
Placebo		102	1,31 (0,61)	1,20	87	1,26 (0,60)	1,14	0,0				
OROS MPH*		101	1,23 (0,60)	1,10	83	0,82 (0,56)	0,80	-0,4		-0,4	-0,5; -0,3	<0,001
WFIRS-P, Subskala C. Lebensfähigkeiten												
LDX	Mittlere und mediane Veränderung der WFIRS-P Subskala C	100	1,05 (0,48)	1,05	88	0,89 (0,54)	0,90	-0,2	FAS, per protocol	-0,1	-0,2; 0,0	0,118
Placebo		103	1,15 (0,53)	1,10	89	1,04 (0,48)	1,00	-0,1				
OROS MPH[#]		104	1,09 (0,49)	1,10	85	0,88 (0,46)	0,80	-0,2		-0,1	-0,2; 0,0	0,025

WFIRS-P, Subskala D. Selbsteinschätzung des Kindes												
LDX	Mittlere und mediane Veränderung der WFIRS-P Subskala D	99	1,05 (0,88)	1,00	86	0,83 (0,84)	0,67	-0,3	FAS, per protocol	-0,2	-0,4; 0,0	0,092
Placebo		101	1,09 (0,78)	1,00	88	1,00 (0,83)	1,00	-0,1				
OROS MPH[#]		104	1,00 (0,75)	1,00	85	0,73 (0,76)	0,33	-0,3		-0,2	-0,4; 0,0	0,020
WFIRS-P, Subskala E. Gesellschaftliche Aktivitäten												
LDX	Mittlere und mediane Veränderung der WFIRS-P Subskala E	99	1,02 (0,68)	0,86	86	0,76 (0,61)	0,57	-0,3	FAS, per protocol	-0,3	-0,4; -0,1	<0,001
Placebo		103	1,06 (0,61)	1,00	89	1,04 (0,66)	1,00	0,0				
OROS MPH[#]		104	1,01 (0,65)	0,86	85	0,77 (0,58)	0,57	-0,2		-0,2	-0,4; -0,1	<0,001
WFIRS-P, Subskala F. Riskante Aktivitäten												
LDX	Mittlere und mediane Veränderung der WFIRS-P Subskala F	93	0,49 (0,38)	0,40	82	0,28 (0,32)	0,20	-0,2	FAS, per protocol	-0,2	-0,3; -0,1	<0,001
Placebo		97	0,54 (0,38)	0,50	87	0,49 (0,39)	0,40	0,0				
OROS MPH[#]		99	0,59 (0,41)	0,50	84	0,41 (0,38)	0,30	-0,1		-0,1	-0,2; 0,0	0,010

[a] Zahl der Patienten in der Auswertung
[b] Definiert als letzte Untersuchung (1-7) nach Baseline mit einem zulässigen Wert dieser Skala
[c] LS MW und p-Wert basieren auf ANCOVAs mit den *fixed effects* Alters-, Länder- und Behandlungsgruppe und dem Baseline-Score als Kovariate
[d] Aktive Substanz - Placebo; vs. Placebo. Eine negative Differenz bei LS MW (Aktive Substanz vs. Placebo) bedeutet einen positiven Effekt gegenüber Placebo.
[e] Für die Differenz der LS MW gegenüber Baseline aktive Substanz vs. Placebo
[#] Referenzarm
FAS: engl. Full Analysis Set; ggü.: gegenüber; MW: Mittelwert; NA: nicht anwendbar; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; WFIRS-P: Weiss Functional Impairment Rating Scale – Parent.
Quelle: CSR Studie 325

Patienten in der LDX-Behandlungsgruppe zeigten eine signifikant größere Verbesserung des WFIRS-P Gesamtscores zum Endpunkt (definiert als letzte Untersuchung des Patienten nach Baseline mit einem zulässigen Wert dieser Skala) verglichen mit Baseline, als Patienten, die Placebo erhielten. Dies zeigt sich durch eine negative (LS MW=-0,3) und signifikant von 0 verschiedene ($p<0,001$) Differenz der mittleren Veränderungen von Endpunkt zu Baseline der beiden Gruppen. Da eine Verringerung des WFIRS-P Gesamtscores eine Verbesserung darstellt, bedeuten negative Differenzen der LS MW zum Endpunkt, verglichen mit dem Gesamtscore bei der Baseline-Untersuchung, einen positiven Effekt. Mit Ausnahme der Subskalen C (Lebensfähigkeit) und D (Selbsteinschätzung des Kindes), in denen eine negative, jedoch nicht signifikant von 0 verschiedene Differenz der mittleren Veränderungen von Endpunkt zu Baseline zu sehen ist, ist dieser Effekt auch in allen Subskalen zu konsistent.

Die Analysen wurden anhand des FAS durchgeführt und erfolgten *per protocol*. LS MW und p-Werte basieren auf ANCOVAs mit den *fixed effects* Alters-, Länder- und Behandlungsgruppe und dem Baseline-Score als Kovariate.

Nachweis des Zusatznutzens: SPD489-317

Der Nachweis des Zusatznutzens von LDX vs. ATX erfolgt anhand der gesamten Studienpopulation der Studie SPD489-317 und beinhaltet sowohl die Darstellung des Gesamtscores als auch der Subskalen-Scores A bis F.

Tabelle 4-12-24: Ergebnisse für „Mittlere und mediane Veränderung des WFIRS-P Gesamtscores“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Baseline			Endpunkt[b]				Behandlungsunterschied			
Studie 317	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**MW (SD)**	**Median**	**N[a]**	**MW (SD)**	**Median**	**Differenz LS MW ggü. Baseline[c]**	**Studien-population, Analyse-ansatz**	**Differenz LS MW ggü. Baseline[d]**	**95%-Konfidenz-intervall[e]**	**p-Wert[c]**
WFIRS-P Gesamtscore												
LDX	Mittlere und mediane Veränderung des WFIRS-P Gesamtscores	127	0,95 (0,47)	0,90	107	0,54 (0,33)	0,54	-0,35	FAS, ITT	-0,09	-0,17; -0,00	0,046
ATX		135	0,91 (0,51)	0,82	113	0,62 (0,41)	0,54	-0,27				
WFIRS-P, Subskala A. Familie												
LDX	Mittlere und mediane Veränderung der WFIRS-P Subskala A	126	1,18 (0,73)	1,16	107	0,71 (0,61)	0,60	-0,41	FAS, ITT	-0,1	-0,23; 0,03	0,128
ATX		134	1,11 (0,82)	0,95	114	0,80 (0,68)	0,60	-0,31				
WFIRS-P, Subskala B. Lernen und Schule												
LDX	Mittlere und mediane Veränderung der WFIRS-P Subskala B	127	1,20 (0,66)	1,20	102	0,56 (0,45)	0,50	-0,62	FAS, ITT	-0,19	-0,30; -0,07	0,002
ATX		134	1,19 (0,67)	1,10	109	0,72 (0,55)	0,60	-0,43				
WFIRS-P, Subskala C. Lebensfähigkeiten												
LDX	Mittlere und mediane Veränderung der WFIRS-P Subskala C	127	1,07 (0,50)	1,10	107	0,73 (0,47)	0,70	-0,28	FAS, ITT	0,01	-0,1; 0,13	0,806
ATX		135	1,02 (0,57)	0,90	113	0,69 (0,48)	0,60	-0,29				

WFIRS-P, Subskala D. Selbsteinschätzung des Kindes												
LDX	Mittlere und mediane Veränderung der WFIRS-P Subskala D	124	0,83 (0,81)	0,67	107	0,45 (0,58)	0,33	-0,29	FAS, ITT	-0,03	-0,16; 0,10	0,632
ATX		135	0,72 (0,83)	0,33	112	0,44 (0,65)	0,33	-0,26				
WFIRS-P, Subskala E. Gesellschaftliche Aktivitäten												
LDX	Mittlere und mediane Veränderung der WFIRS-P Subskala E	127	0,82 (0,66)	0,71	107	0,46 (0,47)	0,29	-0,30	FAS, ITT	-0,14	-0,25; -0,03	0,014
ATX		135	0,83 (0,70)	0,71	113	0,61 (0,54)	0,43	-0,16				
WFIRS-P, Subskala F. Riskante Aktivitäten												
LDX	Mittlere und mediane Veränderung der WFIRS-P Subskala F	124	0,44 (0,43)	0,30	103	0,23 (0,24)	0,20	-0,16	FAS, ITT	-0,05	-0,11; 0,01	0,133
ATX		128	0,39 (0,38)	0,30	110	0,27 (0,26)	0,20	-0,11				

[a] Zahl der Patienten in der Auswertung
[b] Definiert als letzte Untersuchung (1-9) nach Baseline mit einem zulässigen Wert dieser Skala
[c] LS MW und p-Wert basieren auf ANCOVAs mit den *fixed effects* Altersgruppe und Ländergruppe und dem Baseline-Score als Kovariate
[d] LDX – ATX; Eine negative Differenz der LS MW (LDX vs. ATX) bedeutet einen positiven Effekt von LDX vs. ATX.
[e] Für die Differenz der LS MW gegenüber Baseline LDX vs. ATX
FAS: engl. Full Analysis Set; LOCF: engl. Last Observation Carried Forward; ggü.: gegenüber; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; LS MW: engl. Least Square Mean; MW: Mittelwert; NA: nicht anwendbar; OROS MPH: Methylphenidat extended release; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; WFIRS-P: Weiss Functional Impairment Rating Scale – Parent.
Quelle: CSR Studie 317

Patienten in der LDX-Behandlungsgruppe zeigten eine signifikant größere Verbesserung des WFIRS-P Gesamtscores zum Endpunkt (definiert als letzte Untersuchung des Patienten nach Baseline mit einem zulässigen Wert dieser Skala), verglichen mit Baseline, als Patienten, die ATX erhielten. Dies zeigt sich durch eine negative (LS MW=-0,09) und signifikant von 0 verschiedene (p=0,046) Differenz der mittleren Veränderungen von Endpunkt zu Baseline der beiden Gruppen. Da eine Verringerung des WFIRS-P Gesamtscores eine Verbesserung darstellt, bedeuten negative Differenzen der LS MW zum Endpunkt, verglichen mit dem Gesamtscore bei der Baseline-Untersuchung, einen positiven Effekt. Dieser Effekt zeigt sich auch in den Subskalen B (Lernen und Schule) und E (Gesellschaftliche Aktivität) durch negative (LS MW=-0,19 bzw. -0,14) und signifikant von 0 verschiedene (p=0,002 bzw. p=0,014) Differenzen der mittleren Veränderungen von Endpunkt zu Baseline.

Die Analysen wurden anhand des FAS durchgeführt und erfolgten gemäß des ITT Prinzips. Fehlende Werte wurden mittels LOCF ergänzt. LS MW und p-Werte basieren auf ANCOVAs mit den *fixed effects* Altersgruppe und Ländergruppe und dem Baseline-Score als Kovariate.

Zusammenfassung

Patienten, die mit LDX behandelt wurden, zeigten eine signifikant größere Verbesserung des WFIRS-P Gesamtscores als Personen, die Placebo oder ATX erhielten. Dieser Effekt lässt sich auch bei der Betrachtung der Subskalen B (Lernen und Schule) und E (Gesellschaftliche Aktivität), verglichen sowohl mit Patienten, die Placebo erhielten als auch mit Patienten, die ATX erhielten, nachweisen. Bei der Nutzenbewertung gegenüber Placebo lässt sich ein signifikanter positiver Effekt auch für die Subskalen A (Familie) und F (Riskante Aktivitäten) feststellen. In den Subskalen C (Lebensfähigkeiten) und D (Selbsteinschätzung des Kindes) kann weder gegenüber Patienten, die Placebo erhielten, noch gegenüber Patienten, die ATX erhielten ein signifikanter Unterschied zu LDX festgestellt werden.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt, da sich die Darstellung des Nutzens und der Nachweis des Zusatznutzens jeweils auf eine Studie stützen (SPD489-325 bzw. SPD489-317).

4.3.1.3.1.13 Mittlere und mediane Veränderung des HUI2/3 Gesamtscores stratifiziert nach Responder ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2) – RCT

Tabelle 4-10-13: Operationalisierung von „Mittlere und mediane Veränderung des HUI2/3 Gesamtscores stratifiziert nach Responder ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2)“

Studie	Operationalisierung
SPD489-325	Änderung des HUI2/3 Scores gegenüber Baseline. Es wurden jeweils die Daten der letzten post-Baseline Untersuchung der Patienten mit einem zulässigen Wert dieser Skala gewertet. Der HUI2/3 Score wurde bei der Baseline-Untersuchung und den Untersuchungen 4 und 7 erhoben.
SPD489-317	Änderung des HUI2/3 Scores gegenüber Baseline. Es wurden jeweils die Daten der letzten post-Baseline Untersuchung der Patienten mit einem zulässigen Wert dieser Skala gewertet. Der HUI2/3 Score wurde bei der Baseline-Untersuchung und Untersuchung 9 durchgeführt.

HUI2/3: Health Utilities Index Mark 2 and 3

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-11-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Mittlere und mediane Veränderung des HUI2/3 Gesamtscores stratifiziert nach Responder ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SPD489-325	niedrig	ja	nein	nein	nein	hoch
SPD489-317	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

HUI2/3: Health Utilities Index Mark 2 and 3; ITT: Intention to treat; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; Quellen: CSR Studie 325 (Shire 2011); CSR Studie 317 (Shire 2013b)

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie SPD489-325

Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten.

Das Testpräparat, das Kontrollpräparat und die Placebo-Tabletten waren von identischem Aussehen.

Alle Analysen zur Wirksamkeit (primäre und sekundäre Endpunkte) wurden basierend auf dem FAS (n=317) durchgeführt. Dieses enthielt alle Personen, die einer der beiden Behandlungsgruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Die Analyse wurde nicht nach dem ITT-Prinzip durchgeführt, sondern erfolgte *per protocol*. Das ITT-Prinzip wurde somit nicht eingehalten. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

Zusammenfassend ist das Verzerrungspotential auf Studienebene wie oben erläutert als niedrig zu bewerten, für diesen Endpunkt jedoch als hoch einzustufen.

Studie SPD489-317

Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten.

Das Testpräparat und die Placebo-Tabletten waren verkapselt und waren von identischem Aussehen. Um die Verblindung sicherzustellen, wurden allen Probanden, die >64,5kg wogen, ab Woche 1 zwei Tabletten verabreicht: entweder 1 LDX-Tablette + 1 Placebo-Tablette oder 2 ATX-Tabletten (bei Dosierung ≥80mg).

Alle Analysen zur Wirksamkeit (primäre und sekundäre Endpunkte) wurden basierend auf dem FAS (n=262) durchgeführt. Dieses enthielt alle Personen, die einer der beiden Behandlungsgruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Alle Analysen wurden nach dem ITT-Prinzip durchgeführt, so dass sich n=127 Personen in der LDX-Gruppe und n=135 Personen in der ATX-Gruppe befanden. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

Zusammenfassend ist das Verzerrungspotential sowohl auf Studienebene als auch für diesen Endpunkt somit als niedrig einzustufen.

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

Darstellung des Nutzens: SPD489-325

Die Darstellung des Nutzens von LDX vs. Placebo erfolgt anhand der gesamten Studienpopulation der Studie SPD489-325.

Tabelle 4-12-25: Ergebnisse für „Mittlere und mediane Veränderung des HUI2/3 Gesamtscores stratifiziert nach Responder ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Baseline			Endpunkt[b]			Änderung ggü. Baseline		Behandlungsunterschied[e]		
Studie 325	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a] (%)**	**MW (SD)**	**Median**	**N[a] (%)**	**MW (SD)**	**Median**	**MW (SD)**	**Studien-population, Analyse-ansatz**	**Mittel-wert Differenz[c]**	**95%-Kon-fidenz-intervall[d]**	**p-Wert**
HUI2/3 Responder[f] – Gesamtscore												
LDX	Mittlere und mediane Veränderung des HUI2/3 Gesamtscores stratifiziert nach Responder ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2)	69 (74,2%)	0,8 (0,14)	0,8	69 (75,8%)	0,9 (0,11)	0,95	0,07 (0,12)	FAS, per protocol	-0,03	-0,10; 0,05	0,454
Placebo		11 (11,3%)	0,8 (0,11)	0,8	11 (11,7%)	0,9 (0,08)	0,92	0,10 (0,11)				
OROS MPH[#]		56 (56,6%)	0,9 (0,12)	0,9	55 (60,4%)	0,9 (0,09)	0,95	0,06 (0,10)		-0,04	-0,11; 0,03	0,223
HUI2/3 Non-Responder – Gesamtscore												
LDX	Mittlere und mediane Veränderung des HUI2/3 Gesamtscores stratifiziert nach Responder ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2)	24 (25,8%)	0,8 (0,14)	0,8	22 (24,2%)	0,8 (0,15)	0,83	0,06 (0,19)	FAS, per protocol	0,04	-0,03; 0,11	0,265
Placebo		86 (88,7%)	0,8 (0,15)	0,9	83 88,3%)	0,8 (0,15)	0,88	0,03 (0,11)				
OROS MPH[#]		43 (43,4%)	0,8 (0,15)	0,8	36 39,6%)	0,8 (0,13)	0,88	0,05 (0,14)		0,03	-0,02; 0,08	0,300
HUI2/3 Responder[f] - Item 01(*sight*)												
LDX	Mittlere und mediane Veränderung des HUI2/3 Scores für Item 01 stratifiziert	69 (74,2%)	1,2 (0,49)	1,0	69 (75,8%)	1,1 (0,32)	1,00	-0,11 (0,40)	FAS, per protocol	-0,11	-0,35; 0,13	0,381
Placebo		11 (11,0%)	1,1 (0,30)	1,0	11 (11,7%)	1,1 (0,30)	1,00	0,0 (0,00)				
OROS		57	1,1	1,0	55	1,1	1,00	-0,02 (0,30)		-0,02	-0,20; 0,17	0,84

MPH[#]	nach Responder ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2)	(56,4%)	(0,33)		(60,4%)	(0,32)						4
HUI2/3 Non-Responder - Item 01 (*sight*)												
LDX	Mittlere und mediane Veränderung des HUI2/3 Scores für Item 01 stratifiziert nach Responder ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2)	24 (25,8%)	1,2 (0,51)	1,0	22 (24,2%)	1,3 (0,46)	1,00	0,00 (0,32)	FAS, per protocol	-0,01	-0,16; 0,13	0,866
Placebo		89 (89,0%)	1,2 (0,38)	1,0	83 88,3%)	1,2 (0,46)	1,00	0,01 (0,30)				
OROS MPH[#]		44 (43,6%)	1,2 (0,37)	1,0	36 39,6%)	1,1 (0,35)	1,00	-0,03 (0,17)		-0,04	-0,15; 0,07	0,449
HUI2/3 Responder[f] - Item 02 (*sight*)												
LDX	Mittlere und mediane Veränderung des HUI2/3 Scores für Item 02 stratifiziert nach Responder ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2)	69 (73,4%)	1,2 (0,42)	1,0	69 (75,8%)	1,1 (0,38)	1,00	-0,03 (0,17)	FAS, per protocol	-0,03	-0,14; 0,07	0,565
Placebo		11 (10,7%)	1,0 (0,00)	1,0	11 (11,7%)	1,0 (0,00)	1,00	0,00 (0,00)				
OROS MPH[#]		57 (56,4%)	1,1 (0,29)	1,0	55 (60,4%)	1,1 (0,32)	1,00	0,02 (0,24)		0,02	-0,12; 0,16	0,800
HUI2/3 Non-Responder - Item 02 (*sight*)												
LDX	Mittlere und mediane Veränderung des HUI2/3 Scores für Item 02 stratifiziert nach Responder ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2)	25 (26,6%)	1,0 (0,20)	1,0	22 (24,2%)	1,1 (0,35)	1,00	0,09 (0,29)	FAS, per protocol	0,12	0,02; 0,21	0,014
Placebo		92 (89,3%)	1,2 (0,38)	1,0	83 88,3%)	1,1 (0,33)	1,00	-0,02 (0,15)				
OROS MPH[#]		44 (43,6%)	1,1 (0,29)	1,0	36 39,6%)	1,1 (0,32)	1,00	0,03 (0,17)		0,05	-0,01; 0,11	0,103
HUI2/3 Responder[f] - Item 03 (*hear*)												
LDX	Mittlere und	69	1,1	1,0	69	1,0	1,00	-0,11 (0,53)	FAS, per	-0,11	-0,43; 0,21	0,51

	mediane Veränderung des HUI2/3 Scores für Item 03 stratifiziert nach Responder ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2)	(73,4%)	(0,52)		(75,8%)	(0,00)			protocol			1
Placebo		11 (10,7%)	1,0 (0,00)	1,0	11 (11,7%)	1,0 (0,00)	1,00	0,00 (0,00)				
OROS MPH[#]		57 (56,4%)	1,0 (0,00)	1,0	55 (60,4%)	1,0 (0,14)	1,00	0,02 (0,14)		0,02	-0,06; 0,10	0,658
HUI2/3 Non-Responder - Item 03 (*hear*)												
LDX	Mittlere und mediane Veränderung des HUI2/3 Scores für Item 03 stratifiziert nach Responder ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2)	25 (26,6%)	1,2 (0,88)	1,0	22 (24,2%)	1,1 (0,64)	1,00	-0,14 (0,17)	FAS, per protocol	-0,15	-0,40; 0,11	0,251
Placebo		92 (89,3%)	1,0 (0,10)	1,0	83 88,3%)	1,0 (0,11)	1,00	0,01 (0,11)				
OROS MPH[#]		44 (43,6%)	1,1 (0,45)	1,0	36 39,6%)	1,0 (0,00)	1,00	-0,08 (0,50)		-0,10	-0,21; 0,02	0,100
HUI2/3 Responder[f] - Item 04 (*hear*)												
LDX	Mittlere und mediane Veränderung des HUI2/3 Scores für Item 04 stratifiziert nach Responder ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2)	69 (73,4%)	1,0 (0,00)	1,0	69 (75,8%)	1,0 (0,00)	1,00	0,00 (0,00)	FAS, per protocol	0,00	0,00; 0,00	NC
Placebo		11 (10,7%)	1,0 (0,00)	1,0	11 (11,7%)	1,0 (0,00)	1,00	0,00 (0,00)				
OROS MPH[#]		57 (56,4%)	1,0 (0,00)	1,0	55 (60,4%)	1,0 (0,14)	1,00	0,02 (0,14)		0,02	-0,06; 0,10	0,658
HUI2/3 Non-Responder - Item 04 (*hear*)												
LDX	Mittlere und mediane Veränderung des HUI2/3 Scores für Item 04 stratifiziert nach Responder ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I	25 (26,6%)	1,2 (0,8)	1,0	22 (24,2%)	1,1 (0,64)	1,00	-0,05 (1,09)	FAS, per protocol	-0,05	-0,28; 0,19	0,701
Placebo		92 (89,3%)	1,0 (0,00)	1,0	83 88,3%)	1,0 (0,00)	1,00	0,00 (0,00)				
OROS MPH[#]		44 (43,6%)	1,0 (0,00)	1,0	36 39,6%)	1,0 (0,00)	1,00	0,00 (0,00)		0,00	0,00; 0,00	NC

	(1 oder 2)											
HUI2/3 Responder[f] - Item 05 (*speak*)												
LDX	Mittlere und mediane Veränderung des HUI2/3 Scores für Item 05 stratifiziert nach Responder ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2)	69 (73,4%)	1,1 (0,37)	1,0	69 (75,8%)	1,1 (0,37)	1,00	0,00 (0,30)	FAS, per protocol	0,00	-0,18; 0,18	1,000
Placebo		11 (10,7%)	1,0 (0,00)	1,0	11 (11,7%)	1,0 (0,00)	1,00	0,00 (0,00)				
OROS MPH[#]		57 (56,4%)	1,1 (0,31)	1,0	55 (60,4%)	1,1 (0,23)	1,00	-0,05 (0,36)		-0,05	-027; 0,16	0,615
HUI2/3 Non-Responder - Item 05 (*speak*)												
LDX	Mittlere und mediane Veränderung des HUI2/3 Scores für Item 05 stratifiziert nach Responder ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2)	25 (26,6%)	1,1 (0,33)	1,0	22 (24,2%)	1,1 (0,29)	1,00	-0,05 (0,38)	FAS, per protocol	-0,03	-0,20; 0,13	0,683
Placebo		92 (89,3%)	1,2 (0,39)	1,0	83 88,3%)	1,2 (0,37)	1,00	-0,01 (0,33)				
OROS MPH[#]		44 (43,6%)	1,3 (0,46)	1,0	36 39,6%)	1,2 (0,47)	1,00	-0,06 (0,48)		-0,04	-0,19; 0,11	0,567
HUI2/3 Responder[f] - Item 06 (*speak*)												
LDX	Mittlere und mediane Veränderung des HUI2/3 Scores für Item 06 stratifiziert nach Responder ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2)	69 (73,4%)	1,1 (0,28)	1,0	69 (75,8%)	1,1 (0,28)	1,00	0,00 (0,30)	FAS, per protocol	0,00	-0,18; 0,18	1,000
Placebo		11 (10,7%)	1,0 (0,00)	1,0	11 (11,7%)	1,0 (0,00)	1,00	0,00 (0,00)				
OROS MPH[#]		57 (56,4%)	1,1 (0,29)	1,0	55 (60,4%)	1,1 (0,26)	1,00	-0,02 (0,24)		-0,02	-0,16; 0,12	0,800
HUI2/3 Non-Responder - Item 06 (*speak*)												
LDX	Mittlere und mediane	25 (26,6%)	1,1 (0,28)	1,0	22 (24,2%)	1,1 (0,21)	1,00	-0,05 (0,38)	FAS, per protocol	-0,01	-0,20; 0,18	0,921

Placebo	Veränderung des HUI2/3 Scores für Item 06 stratifiziert nach Responder ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2)	92 (89,3%)	1,2 (0,39)	1,0	83 88,3%)	1,1 (0,30)	1,00	-0,04 (0,40)				
OROS MPH[#]		44 (43,6%)	1,3 (0,44)	1,0	36 39,6%)	1,2 (0,38)	1,00	-0,08 (0,44)		-0,05	-0,21; 0,12	0,565
HUI2/3 Responder[f] - Item 07 (*feel*)												
LDX	Mittlere und mediane Veränderung des HUI2/3 Scores für Item 07 stratifiziert nach Responder ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2)	69 (73,4%)	1,7 (0,78)	2,0	69 (75,8%)	1,5 (0,63)	1,00	-0,18 (0,68)	FAS, per protocol	0,09	-0,35; 0,53	0,680
Placebo		11 (10,7%)	1,8 (0,60)	2,0	11 (11,7%)	1,6 (0,69)	1,00	-0,27 (0,65)				
OROS MPH[#]		57 (56,4%)	1,6 (0,64)	2,0	55 (60,4%)	1,4 (0,56)	1,00	-0,25 (0,62)		0,02	-0,39;0,43	0,930
HUI2/3 Non-Responder - Item 07 (*feel*)												
LDX	Mittlere und mediane Veränderung des HUI2/3 Scores für Item 07 stratifiziert nach Responder ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2)	25 (26,6%)	1,8 (0,78)	2,0	22 (24,2%)	1,9 (0,97)	2,00	0,14 (0,83)	FAS, per protocol	0,16	-0,19; 0,51	0,369
Placebo		92 (89,3%)	1,7 (0,75)	1,5	83 88,3%)	1,6 (0,73)	2,00	-0,02 (0,72)				
OROS MPH[#]		44 (43,6%)	1,9 (0,77)	2,0	36 39,6%)	1,8 (0,67)	2,00	0,00 (0,79)		0,02	-0,27; 0,32	0,871
HUI2/3 Responder[f] - Item 08 (*pain*)												
LDX	Mittlere und mediane Veränderung des HUI2/3 Scores für Item 08 stratifiziert nach Responder ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2)	69 (73,4%)	1,5 (0,82)	1,0	69 (75,8%)	1,3 (0,49)	1,00	-0,18 (0,82)	FAS, per protocol	-0,09	-0,61; 0,43	0,730
Placebo		11 (10,7%)	1,4 (0,50)	1,0	11 (11,7%)	1,3 (0,47)	1,00	-0,09 (0,70)				
OROS MPH[#]		57 (56,4%)	1,5 (0,63)	1,0	55 (60,4%)	1,4 (0,69)	1,00	-0,05 (0,78)		0,04	-0,47: 0,54	0,886

HUI2/3 Non-Responder - Item 08 (*pain*)												
LDX	Mittlere und mediane Veränderung des HUI2/3 Scores für Item 08 stratifiziert nach Responder ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2)	25 (26,6%)	1,6 (0,65)	2,0	22 (24,2%)	1,6 (0,73)	1,50	-0,05 (0,84)	FAS, per protocol	0,16	-0,24; 0,56	0,430
Placebo		92 (89,3%)	1,7 (0,89)	1,0	83 88,3%)	1,4 (0,59)	1,00	-0,20 (0,84)				
OROS MPH[#]		44 (43,6%)	1,6 (0,62)	2,0	36 39,6%)	1,4 (0,65)	1,00	-0,14 (0,64)		0,07	-0,24; 0,38	0,674
HUI2/3 Responder[f] - Item 09 (*walk*)												
LDX	Mittlere und mediane Veränderung des HUI2/3 Scores für Item 09 stratifiziert nach Responder ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2)	69 (74,2%)	1,1 (0,38)	1,0	69 (75,8%)	1,0 (0,00)	1,00	-0,05 (0,37)	FAS, per protocol	-0,05	-0,27; 0,18	0,686
Placebo		11 (10,7%)	1,0 (0,00)	1,0	11 (11,7%)	1,0 (0,00)	1,00	0,00 (0,00)				
OROS MPH[#]		57 (56,4%)	1,0 (0,00)	1,0	55 (60,4%)	1,0 (1,14)	1,00	0,02 (0,14)		0,02	-0,06; 0,10	0,658
HUI2/3 Non-Responder - Item 09 (*walk*)												
LDX	Mittlere und mediane Veränderung des HUI2/3 Scores für Item 09 stratifiziert nach Responder ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2)	24 (25,8%)	1,0 (0,00)	1,0	22 (24,2%)	1,1 (0,21)	1,00	0,05 (0,22)	FAS, per protocol	0,05	0,00; 0,09	0,046
Placebo		92 (89,3%)	1,0 (0,00)	1,0	83 88,3%)	1,0 (0,00)	1,00	0,00 (0,00)				
OROS MPH[#]		44 (43,6%)	1,0 (0,00)	1,0	36 39,6%)	1,0 (0,17)	1,00	0,03 (0,17)		0,03	-0,01; 0,06	0,129
HUI2/3 Responder[f] - Item 10 (*hands*)												
LDX	Mittlere und mediane Veränderung des HUI2/3 Scores für	69 (73,4%)	1,0 (0,36)	1,0	69 (75,8%)	1,0 (0,12)	1,00	-0,03 (0,25)	FAS, per protocol	0,15	-0,03; 0,33	0,092
Placebo		11 (10,8%)	1,2 (0,40)	1,0	11 (11,7%)	1,0 (0,00)	1,00	-0,18 (0,41)				

OROS MPH[#]	Item 10 stratifiziert nach Responder ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2)	57 (56,4%)	1,1 (0,54)	1,0	55 (60,4%)	1,0 (0,14)	1,00	-0,07 (0,57)		0,11	-0,25; 0,47	0,550
HUI2/3 Non-Responder - Item 10 (*hands*)												
LDX	Mittlere und mediane Veränderung des HUI2/3 Scores für Item 10 stratifiziert nach Responder ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2)	25 (26,6%)	1,0 (0,00)	1,0	22 (24,2%)	1,1 (0,21)	1,00	0,05 (0,21)	FAS, per protocol	0,05	-0,24; 0,33	0,754
Placebo		91 (89,2%)	1,1 (0,45)	1,0	83 88,3%)	1,1 (0,47)	1,00	0,00 (0,67)				
OROS MPH[#]		44 (43,6%)	1,1 (0,45)	1,0	36 39,6%)	1,1 (0,50)	1,00	0,00 (0,00)		0,00	-0,22; 0,22	1,000
HUI2/3 Responder[f] - Item 11 (*memory*)												
LDX	Mittlere und mediane Veränderung des HUI2/3 Scores für Item 11 stratifiziert nach Responder ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2)	69 (73,4%)	1,7 (0,75)	2,0	69 (75,8%)	1,2 (0,48)	1,00	-0,47 (0,71)	FAS, per protocol	-0,38	-0,86; 0,10	0,121
Placebo		11 (10,8%)	1,6 (0,81)	1,0	11 (11,7%)	1,6 (0,69)	1,00	-0,09 (0,94)				
OROS MPH[#]		57 (57,0%)	1,6 (0,73)	1,0	55 (60,4%)	1,2 (0,53)	1,00	-0,36 (0,75)		-0,27	-0,79; 0,25	0,298
HUI2/3 Non-Responder - Item 11 (*memory*)												
LDX	Mittlere und mediane Veränderung des HUI2/3 Scores für Item 11 stratifiziert nach Responder ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2)	25 (26,6%)	1,8 (0,85)	2,0	22 (24,2%)	1,8 (0,66)	2,00	0,09 (0,81)	FAS, per protocol	0,16	-0,17; 0,50	0,328
Placebo		91 (89,2%)	1,6 (0,76)	1,0	83 88,3%)	1,5 (0,72)	1,00	-0,07 (0,66)				
OROS MPH[#]		43 (43,0%)	1,6 (0,67)	1,0	36 39,6%)	1,4 (0,70)	1,00	-0,06 (0,53)		0,02	-0,23; 0,27	0,888
HUI2/3 Responder[f] - Item 12 (*problem*)												

LDX	Mittlere und mediane Veränderung des HUI2/3 Scores für Item 12 stratifiziert nach Responder ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2)	69 (73,4%)	1,8 (0,90)	1,0	69 (75,8%)	1,2 (0,46)	1,00	-0,50 (0,85)	FAS, per protocol	0,41	-0,14; 0,96	0,141
Placebo		11 (10,8%)	2,1 (0,82)	2,0	11 (11,7%)	1,2 (0,41)	1,00	-0,91 (0,83)				
OROS MPH[#]		56 (56,0%)	1,8 (0,90)	2,0	55 (60,4%)	1,3 (0,54)	1,00	-0,54 (0,82)		0,37	-0,17; 0,91	0,175
HUI2/3 Non-Responder - Item 12 (*problem*)												
LDX	Mittlere und mediane Veränderung des HUI2/3 Scores für Item 12 stratifiziert nach Responder ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2)	25 (26,6%)	2,0 (1,17)	2,0	22 (24,2%)	1,8 (0,81)	2,00	-0,18 (1,33)	FAS, per protocol	-0,06	-0,55; 0,43	0,807
Placebo		91 (89,2%)	1,9 (1,01)	2,0	83 88,3%)	1,8 (0,94)	2,00	-0,12 (0,92)				
OROS MPH[#]		44 (44,0%)	2,0 (1,12)	2,0	36 39,6%)	1,5 (0,70)	1,00	-0,44 (1,18)		-0,32	-0,72; 0,08	0,112
HUI2/3 Responder[f] - Item 13 (*basic*)												
LDX	Mittlere und mediane Veränderung des HUI2/3 Scores für Item 13 stratifiziert nach Responder ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2)	69 (73,4%)	1,1 (0,26)	1,0	69 (75,8%)	1,0 (0,00)	1,00	-0,08 (0,27)	FAS, per protocol	0,11	-0,11; 0,32	0,330
Placebo		11 (10,8%)	1,2 (0,60)	1,0	11 (11,7%)	1,0 (0,00)	1,00	-0,18 (0,60)				
OROS MPH[#]		57 (56,4%)	1,1 (0,26)	1,0	55 (60,4%)	1,0 (0,14)	1,00	-0,05 (0,30)		0,13	-0,11; 0,37	0,294
HUI2/3 Non-Responder - Item 13 (*basic*)												
LDX	Mittlere und mediane Veränderung des HUI2/3 Scores für Item 13 stratifiziert nach Responder ADHD-RS-IV	25 (26,6%)	1,4 (0,70)	1,0	22 (24,2%)	1,3 (0,72)	1,00	-0,05 (0,38)	FAS, per protocol	-0,06	-0,25; 0,13	0,544
Placebo		91 (89,2%)	1,1 (0,42)	1,0	83 88,3%)	1,1 (0,51)	1,00	0,01 (0,40)				
OROS MPH[#]		44 (43,6%)	1,2 (0,66)	1,0	36 39,6%)	1,1 (0,40)	1,00	0,06 (0,41)		0,04	-0,12; 0,20	0,588

	(≥30%) und CGI-I (1 oder 2)											
HUI2/3 Responder[f] - Item 14 (*feeling*)												
LDX	Mittlere und mediane Veränderung des HUI2/3 Scores für Item 14 stratifiziert nach Responder ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2)	69 (73,4%)	2,0 (0,92)	2,0	69 (75,8%)	1,5 (0,76)	1,00	-0,44 (0,86)	FAS, per protocol	0,29	-0,30; 0,85	0,311
Placebo		11 (10,7%)	2,2 (0,87)	2,0	11 (11,7%)	1,5 (0,52)	1,00	-0,73 (0,91)				
OROS MPH[#]		57 (56,4%)	1,8 (0,80)	2,0	55 (60,4%)	1,4 (0,63)	1,00	-0,42 (0,74)		0,31	-0,20; 0,82	0,226
HUI2/3 Non-Responder - Item 14 (*feeling*)												
LDX	Mittlere und mediane Veränderung des HUI2/3 Scores für Item 14 stratifiziert nach Responder ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2)	25 (26,6%)	2,4 (0,99)	2,0	22 (24,2%)	2,2 (0,96)	2,00	-0,32 (0,95)	FAS, per protocol	-0,17	-0,55; 0,20	0,357
Placebo		92 (89,3%)	2,1 (0,98)	2,0	83 88,3%)	2,0 (0,84)	2,00	-0,14 (0,74)				
OROS MPH[#]		44 (43,6%)	2,3 (0,86)	2,0	36 39,6%)	2,0 (0,76)	2,00	-0,19 (0,92)		-0,05	-036; 0,26	0,754
HUI2/3 Responder[f] - Item 15 (*discomfort*)												
LDX	Mittlere und mediane Veränderung des HUI2/3 Scores für Item 15 stratifiziert nach Responder ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2)	69 (73,4%)	1,3 (0,50)	1,0	69 (75,8%)	1,3 (0,48)	1,00	-0,03 (0,58)	FAS, per protocol	0,15	-0,24; 0,55	0,445
Placebo		11 (10,8%)	1,5 (0,52)	1,0	11 (11,7%)	1,3 (0,47)	1,00	-0,18 (0,75)				
OROS MPH[#]		57 (56,4%)	1,3 (0,46)	1,0	55 (60,4%)	1,3 (0,50)	1,00	-0,02 (0,49)		0,16	-0,19; 0,52	0,362
HUI2/3 Non-Responder - Item 15 (*discomfort*)												
LDX	Mittlere und mediane Veränderung des	25 (26,6%)	1,4 (0,51)	1,0	22 (24,2%)	1,3 (0,46)	1,00	-0,23 (0,61)	FAS, per protocol	-0,04	-0,34; 0,25	0,763
Placebo		91	1,5	1,0	83	1,4	1,00	-0,18 (0,61)				

	HUI2/3 Scores für Item 15 stratifiziert nach Responder ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2)	(89,2%)	(0,60)		88,3%)	(0,55)						
OROS MPH[#]		44 (43,6%)	1,5 (0,55)	1,0	36 39,6%)	1,3 (0,59)	1,00	-0,17 (0,56)		0,02	-0,22; 0,25	0,892
HUI2/3 Responder[f] - Item 16 (*overall*)												
LDX	Mittlere und mediane Veränderung des HUI2/3 Scores für Item 16 stratifiziert nach Responder ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2)	69 (73,4%)	1,8 (0,87)	2,0	69 (75,8%)	1,7 (0,89)	1,00	-0,03 (0,90)	FAS, per protocol	0,06	-0,48; 0,61	0,825
Placebo		11 (10,7%)	1,9 (0,70)	2,0	11 (11,8%)	1,8 (0,41)	2,00	-0,09 (0,70)				
OROS MPH[#]		57 (56,4%)	1,9 (0,83)	2,0	55 (60,4%)	1,6 (0,71)	1,00	-0,31 (0,84)		-0,22	-0,76; 0,32	0,421
HUI2/3 Non-Responder - Item 16 (*overall*)												
LDX	Mittlere und mediane Veränderung des HUI2/3 Scores für Item 16 stratifiziert nach Responder ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2)	25 (26,6%)	2,2 (0,78)	2,0	22 (24,2%)	2,2 (1,19)	2,00	0,05 (1,17)	FAS, per protocol	0,30	-0,20; 0,80	0,235
Placebo		92 (89,3%)	2,2 (1,04)	2,0	82 88,2%)	1,9 (0,94)	2,00	-0,26 (1,02)				
OROS MPH[#]		44 (43,6%)	2,3 (0,97)	2,0	36 39,6%)	2,1 (0,84)	2,00	-0,06 (0,89)		0,20	-0,19; 0,59	0,308

[a] Zahl der Patienten in der Auswertung

[b] Definiert als letzte Untersuchung (1-7) nach Baseline mit einem zulässigen Wert dieser Skala

[c]Aktive Substanz - Placebo; versus Placebo. Eine negative Differenz der Mittelwerte (Aktive Substanz versus Placebo) bedeutet einen positiven Effekt der Aktivbehandlung gegenüber Placebo.

[d] Für die Differenz der Mittelwerte gegenüber Baseline aktive Substanz versus Placebo

[e] Behandlungsunterschied, 95% Konfidenzintervall and p-Wert wurde mittels t-Test berechnet.

[f] Definiert als prozentuale Reduktion des ADHD-RS-IV Total Score von Baseline um ≥30% und einem CGI-I Score von 1 und 2

Referenzarm

ADHD-RS-IV: ADHD Rating Scale IV; CGI-I: engl. Clinical Global Impressions – Global Improvement Scale; FAS: engl. Full Analysis Set; ggü.: gegenüber; HUI2/3: Health Utilities Index Mark 2 and 3; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; MW: Mittelwert; NC: Nicht kalkulierbar; OROS MPH: Methylphenidat extended release; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; SD: Standardabweichung;

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

Quellen: Daten aus Source Table 989 und 990 (Shire Biostatistics Department 2013)

Patienten in der LDX-Behandlungsgruppe zeigten keine signifikant unterschiedliche Verbesserung des HUI2/3 Gesamtscores zum Endpunkt (definiert als letzte Untersuchung des Patienten nach Baseline mit einem zulässigen Wert dieser Skala), verglichen mit Baseline, als Patienten, die Placebo erhielten. Dies gilt sowohl für Responder (definiert als Personen mit einer Reduktion des ADHD-RS-IV Gesamtscores um ≥30% und einem CGI-I Score von 1 oder 2) als auch für Non-Responder. Die Analysen wurden anhand des FAS durchgeführt und erfolgten *per protocol*. Eine Auswertung der auf Ebene der Einzel-Items ergab ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen LDX und Placebo.

Allerdings ist hier zu beachten, dass der Anteil der Responder im LDX-Stratum größer bzw. erheblich größer war als in den Strata für die aktive Kontrolle bzw. Placebo.

Nachweis des Zusatznutzens: SPD489-317

Der Nachweis des Zusatznutzens von LDX vs. ATX erfolgt anhand der gesamten Studienpopulation der Studie SPD489-317.

Tabelle 4-12-26: Ergebnisse für „Mittlere und mediane Veränderung des HUI2/3 Gesamtscores stratifiziert nach Responder ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Baseline			Endpunkt[b]			Änderung ggü. Baseline		Behandlungsunterschied[e]		
Studie 317	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a] (%)**	**MW (SD)**	**Median**	**N[a] (%)**	**MW (SD)**	**Median**	**MW (SD)**	**Studien-population, Analyse-ansatz**	**Mittelwert Differenz[c]**	**95%-Konfidenz-intervall[d]**	**p-Wert**
HUI2/3 Responder[f] – Gesamtscore												
LDX	Mittlere und mediane Veränderung des HUI2/3 Gesamtscores stratifiziert nach Responder ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2)	101 (80,8%)	0,8 (0,13)	0,9	99 (85,3%)	0,9 (0,09)	0,95	0,09 (0,124)	FAS, ITT	0,02	-0,01; 0,06	0,217
ATX		82 (62,6%)	0,9 (0,12)	0,9	81 65,9%)	0,9 (0,08)	0,95	0,07 (0,111)				
HUI2/3 Non-Responder – Gesamtscore												
LDX	Mittlere und mediane Veränderung des HUI2/3 Gesamtscores stratifiziert nach Responder ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2)	24 (19,2%)	0,8 (0,2)	0,9	17 (14,7%)	0,9 (0,12)	0,93	0,06 (0,193)	FAS, ITT	0,02	-0,07; 0,10	0,697
ATX		49 (37,4%)	0,9 (0,14)	0,9	42 (34,1%)	0,9 (0,11)	0,95	0,04 (0,123)				
HUI2/3 Responder[f] - Item 01 (*sight*)												
LDX	Mittlere und mediane Veränderung des HUI2/3 Scores für Item 01 stratifiziert nach Responder ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2)	102 (81,0%)	1,2 (0,41)	1,0	102 (83,6%)	1,2 (0,41)	1,00	-0,01 (0,298)	FAS, ITT	-0,01	-0,10; 0,09	0,838
ATX		82 (62,6%)	1,2 (0,41)	1,0	83 (62,9%)	1,2 (0,44)	1,00	0,00 (0,351)				
HUI2/3 Non-Responder - Item 01 (*sight*)												

LDX	Mittlere und mediane Veränderung des HUI2/3 Scores für Item 01 stratifiziert nach Responder ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2)	24 (19,0%)	1,3 (0,55)	1,0	20 (16,4%)	1,3 (0,44)	1,00	-0,05 (0,224)	FAS, ITT	-0,03	-0,16; 0,10	0,647
ATX		49 (37,4%)	1,2 (0,43)	1,0	49 (37,1%)	1,2 (0,42)	1,00	-0,02 (0,249)				
HUI2/3 Responder[f] - Item 02 (*sight*)												
LDX	Mittlere und mediane Veränderung des HUI2/3 Scores für Item 02 stratifiziert nach Responder ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2)	102 (81,0%)	1,1 (0,36)	1,0	102 (83,6%)	1,1 (0,32)	1,00	-0,03 (0,297)	FAS, ITT	-0,04	-0,12; 0,04	0,310
ATX		83 (62,9%)	1,1 (0,35)	1,0	83 (62,9%)	1,2 (0,37)	1,00	0,01 (0,247)				
HUI2/3 Non-Responder - Item 02												
LDX	Mittlere und mediane Veränderung des HUI2/3 Scores für Item 02 stratifiziert nach Responder ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2)	24 19,0%)	1,2 (0,41)	1,0	20 (16,4%)	1,2 (0,41)	1,00	-0,05 (0,224)	FAS, ITT	-0,01	-0,15; 0,13	0,898
ATX		49 (37,1%)	1,2 (0,41)	1,0	49 (37,1%)	1,2 (0,37)	1,00	-0,04 (0,286)				
HUI2/3 Responder[f] - Item 03 (*hear*)												
LDX	Mittlere und mediane Veränderung des HUI2/3 Scores für Item 03 stratifiziert nach Responder ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2)	102 (81,0%)	1,0 (0,10)	1,0	102 (82,9%)	1,0 (0,31)	1,00	0,03 (0,297)	FAS, ITT	0,07	-0,03; 0,16	0,157
ATX		83 (62,9%)	1,0 (0,33)	1,0	83 (62,9%)	1,0 (0,00)	1,00	-0,04 (0,329)				
HUI2/3 Non-Responder - Item 03 (*hear*)												
LDX	Mittlere und mediane Veränderung des HUI2/3 Scores für Item 03 stratifiziert nach Responder ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2)	24 19,0%)	1,0 (0,00)	1,0	21 (17,1%)	1,0 (0,00)	1,00	0,00 (0,000)	FAS, ITT	0,06	-0,13; 0,25	0,517
ATX		49 (37,1%)	1,1 (0,43)	1,0	49 (37,1%)	1,0 (0,00)	1,00	-0,06 (0,429)				
HUI2/3 Responder[f] - Item 04 (*hear*)												
LDX	Mittlere und mediane Veränderung des HUI2/3 Scores	102 (81,0%)	1,1 (0,58)	1,0	102 (82,9%)	1,1 (3,26)	1,00	-0,06 (0,657)	FAS, ITT	-0,06	-0,20; 0,08	0,416

ATX	für Item 04 stratifiziert nach Responder ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2)	83 (62,9%)	1,0 (0,00)	1,0	83 (62,9%)	1,0 (0,00)	1,00	0,00 (0,000)				
HUI2/3 Non-Responder - Item 04 (*hear*)												
LDX	Mittlere und mediane Veränderung des HUI2/3 Scores für Item 04 stratifiziert nach Responder ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2)	24 19,0%)	1,0 (0,00)	1,0	21 (17,1%)	1,0 (0,00)	1,00	0,00 (0,000)	FAS, ITT	0,00	0,00; 0,00	NC
ATX		49 (37,1%)	1,0 (0,00)	1,0	49 (37,1%)	1,0 (0,00)	1,00	0,00 (0,000)				
HUI2/3 Responder[f] - Item 05 (*speak*)												
LDX	Mittlere und mediane Veränderung des HUI2/3 Scores für Item 05 stratifiziert nach Responder ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2)	102 (81,0%)	1,1 (0,37)	1,0	102 (82,9%)	1,1 (0,25)	1,00	-0,07 (0,379)	FAS, ITT	-0,01	-0,11; 0,09	0,868
ATX		83 (62,9%)	1,1 (0,31)	1,0	83 (62,9%)	1,1 (0,22)	1,00	-0,06 (0,286)				
HUI2/3 Non-Responder - Item 05 (*speak*)												
LDX	Mittlere und mediane Veränderung des HUI2/3 Scores für Item 05 stratifiziert nach Responder ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2)	24 19,0%)	1,2 (0,38)	1,0	21 (17,1%)	1,1 (0,22)	1,00	-0,10 (0,301)	FAS, ITT	0,03	-0,14; 0,20	0,747
ATX		49 (37,1%)	1,2 (0,43)	1,0	49 (37,1%)	1,0 (0,20)	1,00	-0,12 (0,331)				
HUI2/3 Responder[f] - Item 06 (*speak*)												
LDX	Mittlere und mediane Veränderung des HUI2/3 Scores für Item 06 stratifiziert nach Responder ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2)	102 (81,0%)	1,1 (0,32)	1,0	102 (82,9%)	1,1 (0,3)	1,00	-0,02 (0,372)	FAS, ITT	0,02	-0,08; 0,11	0,728
ATX		83 (62,9%)	1,1 (0,24)	1,0	83 (62,9%)	1,0 (0,15)	1,00	-0,04 (0,244)				
HUI2/3 Non-Responder - Item 06 (*speak*)												
LDX	Mittlere und mediane Veränderung des HUI2/3 Scores für Item 06 stratifiziert nach Responder ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2)	24 19,0%)	1,2 (0,38)	1,0	21 (17,1%)	1,1 (0,30)	1,00	-0,05 (0,384)	FAS, ITT	-0,03	-0,18; 0,13	0,725
ATX		49 (37,1%)	1,1 (0,28)	1,0	49 (37,1%)	1,1 (0,24)	1,00	-0,02 (0,249)				

HUI2/3 Responder[f] - Item 07 (*feel*)												
LDX	Mittlere und mediane Veränderung des HUI2/3 Scores für Item 07 stratifiziert nach Responder ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2)	102 (81,0%)	1,6 (0,82)	1,0	102 (82,9%)	1,4 (0,61)	1,00	-0,25 (0,776)	FAS, ITT	0,02	-0,20; 0,24	0,860
ATX		83 (62,9%)	1,5 (0,8)	1,0	83 (62,9%)	1,3 (0,50)	1,00	-0,27 (0,750)				
HUI2/3 Non-Responder - Item 07 (*feel*)												
LDX	Mittlere und mediane Veränderung des HUI2/3 Scores für Item 07 stratifiziert nach Responder ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2)	24 19,0%)	1,8 (1,06)	1,5	21 (17,1%)	1,9 (1,28)	1,00	0,14 (1,153)	FAS, ITT	0,12	-0,35; 0,59	0,605
ATX		49 (37,1%)	1,5 (0,74)	1,0	49 (37,1%)	1,5 (0,82)	1,00	0,02 (0,777)				
HUI2/3 Responder[f] - Item 08 (*pain*)												
LDX	Mittlere und mediane Veränderung des HUI2/3 Scores für Item 08 stratifiziert nach Responder ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2)	102 (81,0%)	1,3 (0,65)	1,0	102 (82,9%)	1,2 (0,46)	1,00	-0,09 (0,759)	FAS, ITT	-0,05	-0,24; 0,14	0,593
ATX		83 (62,9%)	1,2 (0,50)	1,0	83 (62,9%)	1,2 (0,48)	1,00	-0,04 (0,505)				
HUI2/3 Non-Responder - Item 08 (*pain*)												
LDX	Mittlere und mediane Veränderung des HUI2/3 Scores für Item 08 stratifiziert nach Responder ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2)	24 19,0%)	1,6 (1,01)	1,0	21 (17,1%)	1,5 (1,08)	1,00	-0,10 (0,700)	FAS, ITT	-0,05	-0,45; 0,34	0,786
ATX		49 (37,1%)	1,3 (0,58)	1,0	49 (37,1%)	1,3 (0,53)	1,00	-0,04 (0,789)				
HUI2/3 Responder[f] - Item 09 (*walk*)												
LDX	Mittlere und mediane Veränderung des HUI2/3 Scores für Item 09 stratifiziert nach Responder ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2)	102 (81,0%)	1,0 (0,00)	1,0	102 (82,9%)	1,0 (0,00)	1,00	0,00 (0,000)	FAS, ITT	-0,02	-0,07; 0,02	0,269
ATX		83 (62,9%)	1,0 (0,00)	1,0	83 (62,9%)	1,0 (0,22)	1,00	0,02 (0,220)				

HUI2/3 Non-Responder - Item 09 (*walk*)												
LDX	Mittlere und mediane Veränderung des HUI2/3 Scores für Item 09 stratifiziert nach Responder ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2)	24 19,0%)	1,0 (0,00)	1,0	21 (17,1%)	1,0 (0,00)	1,00	0,00 (0,000)	FAS, ITT	-0,02	-0,08; 0,04	0,517
ATX		49 (37,1%)	1,0 (0,00)	1,0	49 (37,1%)	1,0 (0,14)	1,00	0,02 (0,143)				
HUI2/3 Responder[f] - Item 10 (*hands*)												
LDX	Mittlere und mediane Veränderung des HUI2/3 Scores für Item 10 stratifiziert nach Responder ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2)	102 (81,0%)	1,1 (0,45)	1,0	102 (82,9%)	1,0 (0,00)	1,00	-0,07 (0,451)	FAS, ITT	-0,04	-0,15;0,06	0,391
ATX		83 (62,9%)	1,0 (0,15)	1,0	83 (62,9%)	1,0 (0,00)	1,00	-0,02 (0,154)				
HUI2/3 Non-Responder - Item 10 (*hands*)												
LDX	Mittlere und mediane Veränderung des HUI2/3 Scores für Item 10 stratifiziert nach Responder ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2)	24 19,0%)	1,0 (0,00)	1,0	21 (17,1%)	1,1 (0,22)	1,00	0,05 (0,218)	FAS, ITT	0,05	-0,01; 0,11	0,128
ATX		49 (37,1%)	1,0 (0,00)	1,0	49 (37,1%)	1,0 (0,00)	1,00	0,00 (0,000)				
HUI2/3 Responder[f] - Item 11 (*memory*)												
LDX	Mittlere und mediane Veränderung des HUI2/3 Scores für Item 11 stratifiziert nach Responder ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2)	102 (81,0%)	1,7 (0,70)	2,0	102 (82,9%)	1,2 (0,42)	1,00	-0,48 (0,767)	FAS, ITT	-0,08	-0,30; 0,14	0,457
ATX		83 (62,9%)	1,7 (0,73)	2,0	83 (62,9%)	1,4 (0,48)	1,00	-0,40 (0,732)				
HUI2/3 Non-Responder - Item 11 (*memory*)												
LDX	Mittlere und mediane Veränderung des HUI2/3 Scores für Item 11 stratifiziert nach Responder ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2)	24 19,0%)	1,7 (0,69)	2,0	21 (17,1%)	1,4 (0,60)	1,00	-0,29 (0,644)	FAS, ITT	-0,22	-0,58; 0,13	0,207
ATX		49 (37,1%)	1,6 (0,64)	2,0	49 (37,1%)	1,6 (0,68)	1,00	-0,06 (0,689)				

HUI2/3 Responder[f] - Item 12 (*problem*)												
LDX	Mittlere und mediane Veränderung des HUI2/3 Scores für Item 12 stratifiziert nach Responder ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2)	102 (81,0%)	1,9 (0,95)	2,0	102 (82,9%)	1,3 (0,50)	1,00	-0,67 (0,871)	FAS, ITT	-0,10	-0,36; 0,16	0,440
ATX		83 (62,9%)	1,9 (0,98)	2,0	83 (62,9%)	1,3 (0,51)	1,00	-0,57 (0,886)				
HUI2/3 Non-Responder - Item 12 (*problem*)												
LDX	Mittlere und mediane Veränderung des HUI2/3 Scores für Item 12 stratifiziert nach Responder ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2)	24 19,0%)	2,1 (1,25)	2,0	21 (17,1%)	1,6 (0,97)	1,00	-0,48 (1,209)	FAS, ITT	-0,17	-0,70; 0,36	0,527
ATX		49 (37,1%)	1,8 (0,97)	1,0	49 (37,1%)	1,5 (0,71)	1,00	-0,31 (0,940)				
HUI2/3 Responder[f] - Item 13 (*basic*)												
LDX	Mittlere und mediane Veränderung des HUI2/3 Scores für Item 13 stratifiziert nach Responder ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2)	101 (80,8%)	1,2 (0,52)	1,0	102 (82,9%)	1,1 (0,34)	1,00	-0,13 (0,523)	FAS, ITT	-0,06	-0,18; 0,07	0,372
ATX		83 (62,9%)	1,1 (0,28)	1,0	83 (62,9%)	1,0 (0,11)	1,00	-0,07 (0,261)				
HUI2/3 Non-Responder - Item 13 (*basic*)												
LDX	Mittlere und mediane Veränderung des HUI2/3 Scores für Item 13 stratifiziert nach Responder ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2)	24 (19,2%)	1,1 (0,28)	1,0	21 (17,1%)	1,0 (0,00)	1,00	-0,05 (0,218)	FAS, ITT	0,07	-0,15; 0,30	0,501
ATX		49 (37,1%)	1,1 (0,48)	1,0	49 (37,1%)	1,0 (0,00)	1,00	-0,12 (0,484)				
HUI2/3 Responder[f] - Item 14 (*feeling*)												
LDX	Mittlere und mediane Veränderung des HUI2/3 Scores für Item 14stratifiziert nach Responder ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2)	102 (81,0%)	1,9 (0,82)	2,0	102 (82,9%)	1,4 (0,58)	1,00	-0,48 (0,754)	FAS, ITT	-0,16	-0,37; 0,06	0,157
ATX		83 (62,9%)	1,6 (0,85)	1,0	83 (62,9%)	1,3 (0,56)	1,00	-0,33 (0,718)				

HUI2/3 Non-Responder - Item 14 (*feeling*)												
LDX	Mittlere und mediane Veränderung des HUI2/3 Scores für Item 14 stratifiziert nach Responder ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2)	24 19,0%)	2,1 (1,28)	2,0	21 (17,1%)	1,9 (1,14)	1,00	-0,10 (1,338)	FAS, ITT	0,05	-0,44; 0,54	0,846
ATX		49 (37,1%)	1,6 (0,89)	1,0	49 (37,1%)	1,4 (0,76)	1,00	-0,14 (0,707)				
HUI2/3 Responder[f] - Item 15 (*discomfort*)												
LDX	Mittlere und mediane Veränderung des HUI2/3 Scores für Item 15 stratifiziert nach Responder ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2)	102 (81,0%)	1,3 (0,54)	1,0	102 (82,9%)	1,2 (0,39)	1,00	-0,08 (0,608)	FAS, ITT	-0,09	-0,26; 0,07	0,280
ATX		83 (62,9%)	1,2 (0,46)	1,0	83 (62,9%)	1,2 (0,44)	1,00	0,01 (0,506)				
HUI2/3 Non-Responder - Item 15 (*discomfort*)												
LDX	Mittlere und mediane Veränderung des HUI2/3 Scores für Item 15 stratifiziert nach Responder ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2)	24 19,0%)	1,5 (0,72)	1,0	21 (17,1%)	1,4 (0,92)	1,00	-0,05 (0,590)	FAS, ITT	-0,05	-0,36; 0,27	0,764
ATX		49 (37,1%)	1,2 (0,43)	1,0	49 (37,1%)	1,2 (0,48)	1,00	0,00 (0,612)				
HUI2/3 Responder[f] - Item 16 (*overall*)												
LDX	Mittlere und mediane Veränderung des HUI2/3 Scores für Item 16 stratifiziert nach Responder ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2)	102 (81,0%)	1,7 (0,85)	1,0	102 (82,9%)	1,6 (0,67)	1,00	-0,15 (1,038)	FAS, ITT	-0,17	-0,45; 0,10	0,221
ATX		83 (62,9%)	1,6 (0,84)	1,0	83 (62,9%)	1,7 (0,82)	1,00	0,02 (0,811)				
HUI2/3 Non-Responder - Item 16 (*overall*)												
LDX	Mittlere und mediane Veränderung des HUI2/3 Scores für Item 16 stratifiziert nach Responder ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2)	24 19,0%)	2,0 (1,10)	2,0	21 (17,1%)	1,9 (1,01)	2,00	-0,10 (0,944)	FAS, ITT	0,01	-0,49; 0,51	0,978
ATX		49 (37,1%)	1,8 (0,93)	2,0	49 (37,1%)	1,7 (0,89)	1,00	-0,10 (0963)				

[a] Zahl der Patienten in der Auswertung

[b] Definiert als letzte Untersuchung (1-7) nach Baseline mit einem zulässigen Wert dieser Skala

[c] Aktive Substanz - Placebo; versus Placebo. Eine negative Differenz der Mittelwerte (Aktive Substanz versus Placebo) bedeutet einen positiven Effekt der Aktivbehandlung gegenüber Placebo.

[d] Für die Differenz der Mittelwerte gegenüber Baseline aktive Substanz versus Placebo
[e] Behandlungsunterschied, 95% Konfidenzintervall and p-Wert wurde mittels t-Test berechnet.
[f] Definiert als prozentuale Reduktion des ADHD-RS-IV Total Score von Baseline um ≥30% und einem CGI-I Score von 1 und 2
ADHD-RS-IV: ADHD Rating Scale IV; ATX: Atomoxetin; CGI-I: engl. Clinical Global Impressions – Global Improvement Scale; FAS: engl. Full Analysis Set; ggü.: gegenüber; HUI2/3: Health Utilities Index Mark 2 and 3; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; MW: Mittelwert; NC: Nicht kalkulierbar; ITT: Intention to treat; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; SD: Standardabweichung;
Quellen: Daten aus Source Table 991 und 992 (Shire Biostatistics Department 2013)

Patienten in der LDX-Behandlungsgruppe zeigten keine signifikant unterschiedliche Verbesserung des HUI2/3 Gesamtscores zum Endpunkt (definiert als letzte Untersuchung des Patienten nach Baseline mit einem zulässigen Wert dieser Skala) verglichen mit Baseline als Patienten, die ATX erhielten. Dies gilt sowohl für Responder (definiert als Personen mit einer Reduktion des ADHD-RS-IV Gesamtscores um ≥30% und einem CGI-I Score von 1 oder 2) als auch für Non-Responder. Die Analysen wurden anhand des FAS durchgeführt und erfolgten gemäß des ITT-Prinzips. Fehlende Werte wurden mittels LOCF ergänzt. Eine Auswertung der auf Ebene der Einzel-Items ergab ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen LDX und ATX.

Zusammenfassung

Patienten, die mit LDX behandelt wurden, zeigen keine signifikant unterschiedliche Verbesserung des HUI2/3 Gesamtscores als Personen, die Placebo oder ATX erhielten. Eine Auswertung der auf Ebene der Einzel-Items ergab weder einen signifikanten Unterschied zwischen LDX und Placebo noch zwischen LDX und ATX.

Allerdings ist hier zu beachten, dass der Anteil der Responder im LDX-Stratum deutlich größer war als im ATX-Stratum.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt, da sich die Darstellung des Nutzens und der Nachweis des Zusatznutzens jeweils auf eine Studie stützen (SPD489-325 bzw. SPD489-317).

4.3.1.3.1.14 Gesamtmortalität – RCT

Tabelle 4-10-14: Operationalisierung von „Gesamtmortalität“

Studie	Operationalisierung
SPD489-325	Anzahl der Todesfälle. Die Erfassung erfolgte im Rahmen des Monitoring der UE über den gesamten Studienzeitraum.
SPD489-317	Anzahl der Todesfälle. Die Erfassung erfolgte im Rahmen des Monitoring der UE über den gesamten Studienzeitraum.

UE: Unerwünschte Ereignisse

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-11-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesamtmortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SPD489-325	niedrig	ja	nein	nein	nein	niedrig
SPD489-317	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

ITT: Intention to treat; RCT: engl. Randomized Controlled Trial;
Quellen: CSR Studie 325 (Shire 2011); CSR Studie 317 (Shire 2013b)

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie SPD489-325

Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten.

Das Testpräparat, das Kontrollpräparat und die Placebo-Tabletten waren von identischem Aussehen.

Alle Analysen zur Sicherheit wurden basierend auf der SP (n=332) durchgeführt. Dieses enthielt alle Personen, die einer der beiden Gruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Die Analyse erfolgt *per protocol*. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

Zusammenfassend ist das Verzerrungspotential sowohl auf Studienebene als auch für diesen Endpunkt somit als niedrig einzustufen.

Studie SPD489-317

Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten.

Das Testpräparat und die Placebo-Tabletten waren verkapselt und waren von identischem Aussehen. Um die Verblindung sicherzustellen, wurden allen Probanden, die >64,5kg wogen, ab Woche 1 zwei Tabletten verabreicht: entweder 1 LDX-Tablette + 1 Placebo-Tablette oder 2 ATX-Tabletten (bei Dosierung ≥80mg).

Alle Analysen zur Sicherheit wurden basierend auf der SP (n=262) durchgeführt. Diese enthielt alle Personen, die einer der beiden Gruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Die Analyse erfolgt *per protocol*; da eine Person ATX zugeteilt war, jedoch LDX erhielt, befanden sich n=128 Personen in der LDX-Gruppe und n=134 Personen in der ATX-Gruppe. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

Zusammenfassend ist das Verzerrungspotential sowohl auf Studienebene als auch für diesen Endpunkt somit als niedrig einzustufen.

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

Darstellung des Nutzens: SPD489-325

Die Darstellung des Nutzens von LDX vs. Placebo erfolgt anhand der gesamten Studienpopulation der Studie SPD489-325.

Tabelle 4-12-27: Ergebnisse für „Gesamtmortalität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

						Behandlungsunterschied[d]	
Studie 325	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Studien-population, Analyse-ansatz**	**RR**	**95%-Konfidenz-intervall**
LDX	Anzahl der Todesfälle	111	0	0	SP, per protocol	NA	NA
Placebo		110	0	0			
OROS MPH[#]		111	0	0		NA	NA

[a] Zahl der Patienten in der Auswertung
[b] Zahl der Patienten mit Ereignis
[c] Anteil der Patienten mit Ereignis in %
[d] Behandlungsunterschied vs. Placebo
[#] Referenzarm
NA: Nicht anwendbar; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; OROS MPH: Methylphenidat extended release; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko; SP: Safety Population
Quellen: CSR Studie 325 (Shire 2011); Relatives Risiko, 95%-Konfidenzintervall (Testbasiert nach Miettinen (1976) mit Kontinuitätskorrektur nach Yates für n<60): eigene Berechnung

Über den gesamten Studienzeitraum traten in der gesamten Studienpopulation weder behandlungsbezogene noch anderweitig begründbare Todesfälle auf.

Nachweis des Zusatznutzens: SPD489-317

Der Nachweis des Zusatznutzens von LDX vs. ATX erfolgt anhand der gesamten Studienpopulation der Studie SPD489-317.

Tabelle 4-12-28: Ergebnisse für „Gesamtmortalität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

						Behandlungsunterschied[d]	
Studie 317	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Studien-population, Analyse-ansatz**	**RR**	**95%-Konfidenz-intervall**
LDX	Anzahl der Todesfälle	128	0	0	SP, per protocol	NA	NA
ATX		134	0	0			

[a] Zahl der Patienten in der Auswertung
[b] Zahl der Patienten mit Ereignis
[c] Anteil der Patienten mit Ereignis in %
[d] Behandlungsunterschied vs. ATX
ATX: Atomoxetin; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; NA: Nicht anwendbar; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko
Quellen: CSR Studie 317 (Shire 2013b); Relatives Risiko, 95%-Konfidenzintervall (Testbasiert nach Miettinen 1976 mit Kontinuitätskorrektur nach Yates 1934 für n<60): eigene Berechnung

Über den gesamten Studienzeitraum traten in der gesamten Studienpopulation weder behandlungsbezogene noch anderweitig begründbare Todesfälle auf.

Zusammenfassung

In keiner der für die Darstellung des Nutzens und den Nachweis des Zusatznutzens herangezogenen Studien traten Todesfälle auf.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt, da sich die Darstellung des Nutzens und der Nachweis des Zusatznutzens jeweils auf eine Studie stützen (SPD489-325 bzw. SPD489-317).

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

4.3.1.3.1.15 Unerwünschte Ereignisse gesamt – RCT

Tabelle 4-10-15: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse gesamt“

Studie	Operationalisierung
SPD489-325	Gesamtzahl der Patienten mit UE. Die Erfassung erfolgte im Rahmen des Monitoring der UE über den gesamten Studienzeitraum.
SPD489-317	Gesamtzahl der Patienten mit UE. Die Erfassung erfolgte im Rahmen des Monitoring der UE über den gesamten Studienzeitraum.

UE: Unerwünschte Ereignisse

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-11-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse gesamt“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SPD489-325	niedrig	ja	nein	nein	nein	niedrig
SPD489-317	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

ITT: Intention to treat; RCT: engl. Randomized Controlled Trial;
Quellen: CSR Studie 325 (Shire 2011); CSR Studie 317 (Shire 2013b)

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie SPD489-325

Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten.

Das Testpräparat, das Kontrollpräparat und die Placebo-Tabletten waren von identischem Aussehen.

Alle Analysen zur Sicherheit wurden basierend auf der SP (n=332) durchgeführt. Diese enthielt alle Personen, die einer der beiden Gruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Die Analyse erfolgt *per protocol*. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

Zusammenfassend ist das Verzerrungspotential sowohl auf Studienebene als auch für diesen Endpunkt somit als niedrig einzustufen.

Studie SPD489-317

Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten.

Das Testpräparat und die Placebo-Tabletten waren verkapselt und waren von identischem Aussehen. Um die Verblindung sicherzustellen, wurden allen Probanden, die >64,5kg wogen, ab Woche 1 zwei Tabletten verabreicht: entweder 1 LDX-Tablette + 1 Placebo-Tablette oder 2 ATX-Tabletten (bei Dosierung ≥80mg).

Alle Analysen zur Sicherheit wurden basierend auf der SP (n=262) durchgeführt. Diese enthielt alle Personen, die einer der beiden Gruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Die Analyse erfolgt *per protocol*; da eine Person ATX zugeteilt war, jedoch LDX erhielt, befanden sich n=128 Personen in der LDX-Gruppe und n=134 Personen in der ATX-Gruppe. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

Zusammenfassend ist das Verzerrungspotential sowohl auf Studienebene als auch für diesen Endpunkt somit als niedrig einzustufen.

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

Darstellung des Nutzens: SPD489-325

Die Darstellung des Nutzens von LDX vs. Placebo erfolgt anhand der gesamten Studienpopulation der Studie SPD489-325.

Tabelle 4-12-29: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse gesamt“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

						Behandlungsunterschied[d]	
Studie 325	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Studien-population, Analyse-ansatz**	**RR**	**95%-Konfidenz-intervall**
LDX	Gesamtanzahl der Patienten mit einem oder mehreren UE	111	80	72,1	SP, per protocol	1,26	1,03; 1,53
Placebo		110	63	57,3			
OROS MPH[#]		111	72	64,9		1,13	0,92; 1,4

[a] Zahl der Patienten in der Auswertung
[b] Zahl der Patienten mit Ereignis
[c] Anteil der Patienten mit Ereignis in %
[d] Behandlungsunterschied vs. Placebo
[#] Referenzarm
LDX: Lisdexamfetamindimesilat; OROS MPH: Methylphenidat extended release; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse; SP: Safety Population
Quellen: CSR Studie 325 (Shire 2011); Relatives Risiko, 95%-Konfidenzintervall (Testbasiert nach Miettinen 1976 mit Kontinuitätskorrektur nach Yates 1934 für n<60): eigene Berechnung

Es berichteten mehr Patienten, die LDX erhielten, UE als Patienten, die mit Placebo behandelt wurden (RR=1,26; 95%-Konfidenzintervall: 1,03; 1,53). Die Analysen wurden anhand der Safety Population durchgeführt und erfolgten *per protocol*.

Nachweis des Zusatznutzens: SPD489-317

Der Nachweis des Zusatznutzens von LDX vs. ATX erfolgt anhand der gesamten Studienpopulation der Studie SPD489-317.

Tabelle 4-12-30: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse gesamt“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

						Behandlungsunterschied[d]	
Studie 317	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Studien-population, Analyse-ansatz**	**RR**	**95%-Konfidenz-intervall**
LDX	Gesamtanzahl der Patienten mit einem oder mehreren UE	128	92	71,9	SP, per protocol	1,01	0,87; 1,18
ATX		134	95	70,9			

[a] Zahl der Patienten in der Auswertung
[b] Zahl der Patienten mit Ereignis
[c] Anteil der Patienten mit Ereignis in %
[d] Behandlungsunterschied vs. ATX
ATX: Atomoxetin; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse; SP: Safety Population

Quellen: CSR Studie 317 (Shire 2013b); Relatives Risiko, 95%-Konfidenzintervall (Testbasiert nach Miettinen 1976 mit Kontinuitätskorrektur nach Yates 1934 für n<60): eigene Berechnung

Schätzer und 95% Konfidenzintervall legen nahe, dass die Anzahl der Patienten, die UE berichteten zwischen den Behandlungsgruppen LDX und ATX (RR=1,01, 95%-Konfidenzintervall: 0,87; 1,18) statistisch nicht untetrschiedlich sind. Die Analysen wurden anhand der SP durchgeführt und erfolgten *per protocol*.

Zusammenfassung

Es berichteten signifikant mehr Patienten, die LDX erhielten, UE als Patienten, die mit Placebo behandelt wurden. Abweichend davon kann für den Nachweis des Zusatznutzens aus der Lage des Schätzers und dem 95%-Konfidenzintervall geschlossen werden, dass die Anzahl der Patienten, die UE berichteten, sich statistisch nicht zwischen den Behandlungsgruppen LDX und ATX unterschied.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt, da sich die Darstellung des Nutzens und der Nachweis des Zusatznutzens jeweils auf eine Studie stützen (SPD489-325 bzw. SPD489-317).

4.3.1.3.1.16 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt – RCT

Tabelle 4-10-16: Operationalisierung von „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
SPD489-325	Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden UE. Die Erfassung erfolgte im Rahmen des Monitoring der UE über den gesamten Studienzeitraum.
SPD489-317	Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden UE. Die Erfassung erfolgte im Rahmen des Monitoring der UE über den gesamten Studienzeitraum.

UE: Unerwünschte Ereignisse

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-11-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SPD489-325	niedrig	ja	nein	nein	nein	niedrig
SPD489-317	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

ITT: Intention to treat; RCT: engl. Randomized Controlled Trial;
Quellen: CSR Studie 325 (Shire 2011); CSR Studie 317 (Shire 2013b)

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie SPD489-325

Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten.

Das Testpräparat, das Kontrollpräparat und die Placebo-Tabletten waren von identischem Aussehen.

Alle Analysen zur Sicherheit wurden basierend auf der SP (n=332) durchgeführt. Diese enthielt alle Personen, die einer der beiden Gruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Die Analyse erfolgt *per protocol*. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

Zusammenfassend ist das Verzerrungspotential sowohl auf Studienebene als auch für diesen Endpunkt somit als niedrig einzustufen.

Studie SPD489-317

Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten.

Das Testpräparat und die Placebo-Tabletten waren verkapselt und waren von identischem Aussehen. Um die Verblindung sicherzustellen, wurden allen Probanden, die >64,5kg wogen, ab Woche 1 zwei Tabletten verabreicht: entweder 1 LDX-Tablette + 1 Placebo-Tablette oder 2 ATX-Tabletten (bei Dosierung ≥80mg).

Alle Analysen zur Sicherheit wurden basierend auf der SP (n=262) durchgeführt. Diese enthielt alle Personen, die einer der beiden Gruppen zugeteilt wurden und mindestens eine

Dosis des Testpräparats einnahmen. Die Analyse erfolgt *per protocol*; da eine Person ATX zugeteilt war, jedoch LDX erhielt, befanden sich n=128 Personen in der LDX-Gruppe und n=134 Personen in der ATX-Gruppe. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

Zusammenfassend ist das Verzerrungspotential sowohl auf Studienebene als auch für diesen Endpunkt somit als niedrig einzustufen.

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

Darstellung des Nutzens: SPD489-325

Die Darstellung des Nutzens von LDX vs. Placebo erfolgt anhand der gesamten Studienpopulation der Studie SPD489-325.

Tabelle 4-12-31: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

						Behandlungsunterschied[d]	
Studie 325	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Studien-population, Analyse-ansatz**	**RR**	**95%-Konfidenz-intervall**
LDX	Gesamtanzahl der Patienten mit einem oder mehreren SUE	111	3	2,7	SP, per protocol	0,99	0,20; 4,80
Placebo		110	3	2,7			
OROS MPH[#]		111	2	1,8		0,66	0,11; 3,83

[a] Zahl der Patienten in der Auswertung
[b] Zahl der Patienten mit Ereignis
[c] Anteil der Patienten mit Ereignis in %
[d] Behandlungsunterschied vs. Placebo
[#] Referenzarm
LDX: Lisdexamfetamindimesilat; OROS MPH: Methylphenidat extended release; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; SP: Safety Population
Quellen: CSR Studie 325 (Shire 2011); Relatives Risiko, 95%-Konfidenzintervall (Testbasiert nach Miettinen 1976 mit Kontinuitätskorrektur nach Yates 1934 für n<60): eigene Berechnung

Insgesamt traten 8 SUE in der gesamten Studienpopulation auf. Die Anzahl der Personen mit einem oder mehreren SUE unterschied sich dabei nicht zwischen den Gruppen (LDX vs. Placebo: RR=0,99; 95%-Konfidenzintervall: 0,20; 4,80). Die Analysen wurden anhand der SP durchgeführt und erfolgten *per protocol*.

Nachweis des Zusatznutzens: SPD489-317

Der Nachweis des Zusatznutzens von LDX vs. ATX erfolgt anhand der gesamten Studienpopulation der Studie SPD489-317.

Tabelle 4-12-32: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

						Behandlungsunterschied[d]	
Studie 317	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Studien-population, Analyse-ansatz**	**RR**	**95%-Konfidenz-intervall**
LDX	Gesamtanzahl der Patienten mit einem oder mehreren SUE	128	0	0	SP, per protocol	NA	NA
ATX		134	0	0			

[a] Zahl der Patienten in der Auswertung
[b] Zahl der Patienten mit Ereignis
[c] Anteil der Patienten mit Ereignis in %
[d] Behandlungsunterschied vs. ATX
ATX: Atomoxetin; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; NA: Nicht anwendbar; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; SP: Safety Population
Quellen: CSR Studie 317 (Shire 2013b); Relatives Risiko, 95%-Konfidenzintervall (Testbasiert nach Miettinen 1976 mit Kontinuitätskorrektur nach Yates 1934 für n<60): eigene Berechnung

Über den gesamten Studienzeitraum traten in der gesamten Studienpopulation weder behandlungsbezogene noch anderweitig begründbare SUE auf. Die Analysen wurden anhand der SP durchgeführt und erfolgten *per protocol*.

Zusammenfassung

Bei der Betrachtung der Lage des Schätzers und dem 95%-Konfidenzintervall kann für die Betrachtung des Nutzens geschlossen werden, dass sich die Zahl der Patienten mit SUE sich statistisch nicht zwischen der LDX- und Placebo-Behandlungsgruppe unterschied. In der für den Nachweis des Zusatznutzens herangezogenen Studie traten keine SUE auf.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt, da sich die Darstellung des Nutzens und der Nachweis des Zusatznutzens jeweils auf eine Studie stützen (SPD489-325 bzw. SPD489-317).

4.3.1.3.1.17 Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse– RCT

Tabelle 4-10-17: Operationalisierung von „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
SPD489-325	Anzahl der Patienten mit Studienabbruch aufgrund von UE. Die Erfassung erfolgte im Rahmen des Monitoring der UE über den gesamten Studienzeitraum.
SPD489-317	Anzahl der Patienten mit Studienabbruch aufgrund von UE. Die Erfassung erfolgte im Rahmen des Monitoring der UE über den gesamten Studienzeitraum.

UE: Unerwünschte Ereignisse

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-11-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SPD489-325	niedrig	ja	nein	nein	nein	niedrig
SPD489-317	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

ITT: Intention to treat; RCT: engl. Randomized Controlled Trial;
Quellen: CSR Studie 325 (Shire 2011); CSR Studie 317 (Shire 2013b)

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie SPD489-325

Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten.

Das Testpräparat, das Kontrollpräparat und die Placebo-Tabletten waren von identischem Aussehen.

Alle Analysen zur Sicherheit wurden basierend auf der SP (n=332) durchgeführt. Diese enthielt alle Personen, die einer der beiden Gruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Die Analyse erfolgt *per protocol*. Es finden sich keine

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

Zusammenfassend ist das Verzerrungspotential sowohl auf Studienebene als auch für diesen Endpunkt somit als niedrig einzustufen.

Studie SPD489-317

Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten.

Das Testpräparat und die Placebo-Tabletten waren verkapselt und waren von identischem Aussehen. Um die Verblindung sicherzustellen, wurden allen Probanden, die >64,5kg wogen, ab Woche 1 zwei Tabletten verabreicht: entweder 1 LDX-Tablette + 1 Placebo-Tablette oder 2 ATX-Tabletten (bei Dosierung ≥80mg).

Alle Analysen zur Sicherheit wurden basierend auf der SP (n=262) durchgeführt. Diese enthielt alle Personen, die einer der beiden Gruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Die Analyse erfolgt *per protocol*; da eine Person ATX zugeteilt war, jedoch LDX erhielt, befanden sich n=128 Personen in der LDX-Gruppe und n=134 Personen in der ATX-Gruppe. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

Zusammenfassend ist das Verzerrungspotential sowohl auf Studienebene als auch für diesen Endpunkt somit als niedrig einzustufen.

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

Darstellung des Nutzens: SPD489-325

Die Darstellung des Nutzens von LDX vs. Placebo erfolgt anhand der gesamten Studienpopulation der Studie SPD489-325.

Tabelle 4-12-33: Ergebnisse für „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

						Behandlungsunterschied[d]	
Studie 325	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Studien-population, Analyseansatz**	**RR**	**95%-Konfidenz-intervall**
LDX	Anzahl der Patienten, die wegen UE die Studie abbrechen	111	5	4,5	SP, per protocol	1,24	0,34; 4,48
Placebo		110	4	3,6			
OROS MPH[#]		111	2	1,8		0,50	0,1; 2,56

[a] Zahl der Patienten in der Auswertung
[b] Zahl der Patienten mit Ereignis
[c] Anteil der Patienten mit Ereignis in %
[d] Behandlungsunterschied vs. Placebo
[#] Referenzarm
LDX: Lisdexamfetamindimesilat; OROS MPH: Methylphenidat extended release; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko; SP: Safety Population; UE: Unerwünschtes Ereignis
Quellen: CSR Studie 325 (Shire 2011); Relatives Risiko, 95%-Konfidenzintervall (Testbasiert nach Miettinen 1976 mit Kontinuitätskorrektur nach Yates 1934 für n<60): eigene Berechnung

Insgesamt beendeten 11 Patienten die Studie vorzeitig wegen UE. Die Anzahl der Personen unterschied sich dabei nicht signifikant zwischen den Gruppen (LDX vs. Placebo: RR=1,24, 95%-Konfidenzintervall: 0,34; 4,48). Die Analysen wurden anhand der SP durchgeführt und erfolgten *per protocol*.

Nachweis des Zusatznutzens: SPD489-317

Der Nachweis des Zusatznutzens von LDX vs. ATX erfolgt anhand der gesamten Studienpopulation der Studie SPD489-317.

Tabelle 4-12-34: Ergebnisse für „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

						Behandlungsunterschied[d]	
Studie 317	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Studienpopulation, Analyseansatz**	**RR**	**95%-Konfidenz-intervall**
LDX	Anzahl der Patienten, die wegen UE die Studie abbrechen	128	8	6,3	SP, per protocol	0,84	0,34; 2,05
ATX		134	10	7,5			

[a] Zahl der Patienten in der Auswertung
[b] Zahl der Patienten mit Ereignis
[c] Anteil der Patienten mit Ereignis in %
[d] Behandlungsunterschied vs. ATX
ATX: Atomoxetin; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko; SP: Safety Population; UE: Unerwünschtes Ereignis
Quellen: CSR Studie 317 (Shire 2013b); Relatives Risiko, 95%-Konfidenzintervall (Testbasiert nach Miettinen (1976) mit Kontinuitätskorrektur nach Yates für n<60): eigene Berechnung

Insgesamt beendeten 18 Patienten die Studie vorzeitig wegen UE. Lage des Schätzers und das 95%-Konfidenzintervall legen nahe, dass die Anzahl der Personen sich statistisch nicht zwischen den Gruppen (RR=0,84; 95%-Konfidenzintervall: 0,34; 2,05) unterschied. Die Analysen wurden anhand der SP durchgeführt und erfolgten *per protocol*.

Zusammenfassung

Lage des Schätzers und das 95%-Konfidenzintervall legen nahe, dass die Anzahl der Patienten, die wegen UE die Studien vorzeitig beendeten sich weder zwischen der LDX- und Placebo-Gruppe (Studie SPD489-325) noch zwischen der LDX- und ATX-Gruppe (Studie SPD489-317) unterschied.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt, da sich die Darstellung des Nutzens und der Nachweis des Zusatznutzens jeweils auf eine Studie stützen (SPD489-325 bzw. SPD489-317).

4.3.1.3.1.18 UKU-SERS-Clin – RCT

Tabelle 4-10-18: Operationalisierung von „UKU-SERS-Clin“

Studie	Operationalisierung
SPD489-325	Daten unter Verwendung der UKU-SERS-Clin Skala wurden nicht erhoben.
SPD489-317	Daten unter Verwendung der UKU-SERS-Clin Skala wurden bei der Baseline-Untersuchung und jeder Untersuchung der Doppelblind-Phase erhoben.

UKU-SERS-CLIN: Udvalg for Kliniske Undersøgelser Side Effect Rating Scale - Clinician

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-11-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „UKU-SERS-Clin“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SPD489-325	niedrig	--	--	--	--	--
SPD489-317	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

ITT: Intention to treat; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; UKU-SERS-Clin: UKU Side Effect Rating Scale
Quellen: CSR Studie 317 (Shire 2013b)

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie SPD489-325

Diese Skala wurde nicht erhoben.

Studie SPD489-317

Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten.

Das Testpräparat und die Placebo-Tabletten waren verkapselt und waren von identischem Aussehen. Um die Verblindung sicherzustellen, wurden allen Probanden, die >64,5kg wogen, ab Woche 1 zwei Tabletten verabreicht: entweder 1 LDX-Tablette + 1 Placebo-Tablette oder 2 ATX-Tabletten (bei Dosierung ≥80mg).

Alle Analysen zur Sicherheit wurden basierend auf der SP (n=262) durchgeführt. Diese enthielt alle Personen, die einer der beiden Gruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Die Analyse erfolgt *per protocol*; da eine Person ATX zugeteilt war, jedoch LDX erhielt, befanden sich n=128 Personen in der LDX-Gruppe und n=134 Personen in der ATX-Gruppe. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

Zusammenfassend ist das Verzerrungspotential sowohl auf Studienebene als auch für diesen Endpunkt somit als niedrig einzustufen.

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

Darstellung des Nutzens: SPD489-325

Diese Skala wurde nicht erhoben.

Nachweis des Zusatznutzens: SPD489-317

Der Nachweis des Zusatznutzens von LDX vs. ATX erfolgt anhand der gesamten Studienpopulation der Studie SPD489-317 und erfolgt sowohl für den Gesamtscore als auch die einzelnen Subskalen.

Tabelle 4-12-35: Ergebnisse für „UKU-SERS-Clin“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

			LDX (N=128)			ATX (N=134)			Behandlungsunterschied[f]		
Studie 317	**Definition des Zielkriteriums**	**Reponse[d]**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Studien-population, Analyse-ansatz**	**RR**	**95%-Konfidenz-intervall**
Globale Einschätzung der Beeinträchtigung der täglichen Leistungsfähigkeit durch bestehende UE	Ergebnisse des UKU-SERS-Clin	0	127	59	46,5	132	59	44,7	SP, per protocol	1,04	0,8; 1,36
		≥1		68	53,5		73	55,3		0,97	0,77; 1,21
		3		3	2,4		4	3,0		0,78	0,18; 3,4
Konsequenz[e]		0	127	118	92,9	132	116	87,9		1,06	0,98; 1,14
		≥1		9	7,1		16	12,1		0,58	0,27; 1,26
		3		3	2,4		5	3,8		0,62	0,15; 2,52

[a] Zahl der Patienten in der Auswertung
[b] Zahl der Patienten mit Ereignis; gesamter Studienzeitraum
[c] Anteil der Patienten mit Ereignis in %; gesamter Studienzeitraum
[d] Globale Einschätzung: 0= keine Nebenwirkungen, 1= leichte Nebenwirkungen ohne Leistungseinbußen, 2= Nebenwirkungen mit mäßigen Leistungseinbußen, 3= Nebenwirkungen mit starken / merklichen Leistungseinbußen
Konsequenz: 0= keine Konsequenzen, 1= Häufigere Untersuchung des Pat., aber keine Dosisreduktion und/oder gelegentliche Behandlung der Nebenwirkungen, 2= Dosisreduktion und/oder ständige Behandlung der Nebenwirkungen, 3= Absetzen der Medikation / Wechsel des Präparats
[e] Konsequenzen aus UE
[f] Behandlungsunterschied vs. ATX
ATX: Atomoxetin; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko; SP: Safety Population; UKU-SERS-CLIN: Udvalg for Kliniske Undersøgelser Side Effect Rating Scale - Clinician;
Quellen: CSR Studie 317 (Shire 2013b); Relatives Risiko, 95%-Konfidenzintervall (Testbasiert nach Miettinen 1976 mit Kontinuitätskorrektur nach Yates 1934 für n<60): eigene Berechnung

Jeweils 59 Patienten in beiden Behandlungsgruppen zeigten keine UE über den gesamten Studienzeitraum (RR=1,04, 95%-Konfidenzintervall: 0,8; 1,36). Lage des Schätzers und das 95%-Konfidenzintervall legen nahe, dass weder die Anzahl der Patienten, die UE berichteten (Respose ≥1) noch die Anzahl der Patienten, die UE mit starken/merklichen Leistungseinbußen zeigten, sich statistisch zwischen den Gruppen (RR=0,97, 95%-Konfienzintervall: 0,77; 1,21 bzw. RR=0,78, 95%-Konfienzintervall: 0,18; 3,4) unterschied.

Die Analysen wurden anhand der SP durchgeführt und erfolgten *per protocol*.

Tabelle 4-12-36: Ergebnisse für „UKU-SERS-Clin“ Subskalen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

			LDX (N=128)			ATX (N=134)			Behandlungsunterschied[e]		
Studie 317	**Definition des Zielkriteriums**	**Response[d]**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Studien-population, Analyse-ansatz**	**RR**	**95%-Konfidenz-intervall**
Psychische Nebenwirkungen											
1.1 Konzentrations-störungen	Ergebnisse des UKU-SERS-Clin	0	127	52	40,9	132	40	30,3	SP, per protocol	1,35	0,97; 1,88
		≥1		75	59,1		92	69,7		0,85	0,71; 1,02
		3		16	12,6		36	27,3		0,46	0,28; 0,77
1.2 Asthenie/ Mattigkeit/ gesteigerte Ermüdbarkeit		0	127	102	80,3	132	103	78,0		1,03	0,91; 1,17
		≥1		25	19,7		29	22,0		0,90	0,56; 1,44
		3		0	0,0		0	0,0		NA	NA
1.3 Schläfrigkeit/ Sedation		0	127	111	87,4	132	97	73,5		1,19	1,05; 1,34
		≥1		16	12,6		35	26,5		0,48	0,28; 0,8
		3		1	0,8		1	0,8		1,04	0,07; 16,44
1.4 Gedächtnis-schwierigkeiten		0	127	117	92,1	132	111	84,1		1,10	1; 1,2
		≥1		10	7,9		21	15,9		0,49	0,25; 0,99
		3		1	0,8		1	0,8		1,04	0,07; 16,44
1.5 Depression		0	127	121	95,3	132	122	92,4		1,03	0,97; 1,1
		≥1		6	4,7		10	7,6		0,62	0,24; 1,65
		3		0	0,0		0	0,0		NA	NA
1.6 Anspannung/ innere Unruhe		0	127	107	84,3	132	110	83,3		1,01	0,91; 1,13
		≥1		20	15,7		22	16,7		0,94	0,54; 1,64
		3		1	0,8		4	3,0		0,26	0,03; 1,95
1.7 verlängerte Schlafdauer		0	127	115	90,6	132	120	90,9		1,00	0,92; 1,08
		≥1		12	9,4		12	9,1		1,04	0,49; 2,23
		3		0	0,0		0	0,0		NA	NA
1.8 verkürzte Schlafdauer		0	127	98	77,2	132	116	87,9		0,88	0,79; 0,98

		≥1		29	22,8		16	12,1		1,88	1,09; 3,25
		3		3	2,4		0	0,0		NA	NA
1.9 verstärkte Traumaktivität		0		124	97,6		124	93,9		1,04	0,99; 1,09
		≥1	127	3	2,4	132	8	6,1		0,39	0,11; 1,36
		3		0	0,0		0	0,0		NA	NA
1.10 emotionale Gleichgültigkeit		0		115	90,6		122	92,4		0,98	0,91; 1,06
		≥1	127	12	9,4	132	10	7,6		1,25	0,56; 2,78
		3		0	0,0		0	0,0		NA	NA
Neurologische Nebenwirkungen											
2.1 Dystonie	Ergebnisse des UKU-SERS-Clin	0		127	100,0		131	99,2	SP, per protocol	1,01	0,99; 1,02
		≥1	127	0	0,0	132	1	0,8		0,00	NA
		3		0	0,0		0	0,0		NA	NA
2.2 Rigidität		0		127	100,0		131	99,2		1,01	0,99; 1,02
		≥1	127	0	0,0	132	1	0,8		0,00	NA
		3		0	0,0		0	0,0		NA	NA
2.3 Hypokinesie/ Akinesie		0		126	99,2		132	100,0		0,99	0,98; 1,01
		≥1	127	1	0,8	132	0	0,0		NA	NA
		3		0	0,0		0	0,0		NA	NA
2.4 Hyperkinesie		0		125	98,4		129	97,7		1,01	0,97; 1,04
		≥1	127	2	1,6	132	3	2,3		0,69	0,12; 4,04
		3		0	0,0		1	0,8		0,00	NA
2.5 Tremor		0		124	97,6		131	99,2		0,98	0,95; 1,01
		≥1	127	3	2,4	132	1	0,8		3,12	0,37; 26,21
		3		0	0,0		0	0,0		NA	NA
2.6 Akathisie		0		127	100,0		130	98,5		1,02	0,99; 1,04
		≥1	127	0	0,0	132	2	1,5		NA	NA
		3		0	0,0		0	0,0		NA	NA
2.7 epileptische Anfälle		0	127	127	100,0	132	132	100,0		1,00	NA
		≥1		0	0,0		0	0,0		NA	NA

		3		0	0,0		0	0,0		NA	NA
2.8 Parästhesien		0	127	126	99,2	132	132	100,0		0,99	0,98; 1,01
		≥1		1	0,8		0	0,0		NA	NA
		3		0	0,0		0	0,0		NA	NA
Autonome Nebenwirkungen											
3.1 Akkomodations-schwierigkeiten	Ergebnisse des UKU-SERS-Clin	0	127	127	100,0	132	130	98,5	SP, per protocol	1,02	0,99; 1,04
		≥1		0	0,0		2	1,5		NA	NA
		3		0	0,0		0	0,0		NA	NA
3.2 verstärkter Speichelfluß		0	127	126	99,2	132	130	98,5		1,01	0,98; 1,03
		≥1		1	0,8		2	1,5		0,52	0,05; 5,42
		3		0	0,0		0	0,0		NA	NA
3.3 verminderter Speichelfluß		0	127	111	87,4	132	126	95,5		0,92	0,85; 0,99
		≥1		16	12,6		6	4,5		2,77	1,17; 6,55
		3		0	0,0		0	0,0		NA	NA
3.4 Übelkeit/ Erbrechen		0	127	108	85,0	132	106	80,3		1,06	0,95; 1,18
		≥1		19	15,0		26	19,7		0,76	0,44; 1,3
		3		4	3,1		4	3,0		1,04	0,27; 4,07
3.5 Diarrhöe		0	127	121	95,3	132	123	93,2		1,02	0,96; 1,09
		≥1		6	4,7		9	6,8		0,69	0,26; 1,88
		3		0	0,0		0	0,0		NA	NA
3.6 Obstipation		0	127	118	92,9	132	127	96,2		0,97	0,91; 1,02
		≥1		9	7,1		5	3,8		1,87	0,66; 5,33
		3		0	0,0		0	0,0		NA	NA
3.7 Miktions-störungen		0	127	127	100,0	132	131	99,2		1,01	0,99; 1,02
		≥1		0	0,0		1	0,8		0,00	NA
		3		0	0,0		1	0,8		0,00	NA
3.8 Polyurie/ Polydipsie		0	127	124	97,6	132	130	98,5		0,99	0,96; 1,03
		≥1		3	2,4		2	1,5		1,56	0,27; 9,04
		3		0	0,0		0	0,0		NA	NA

3.9 orthostatischer Schwindel		0	127	117	92,1	132	123	93,2		0,99	0,92; 1,06
		≥1		10	7,9		9	6,8		1,15	0,49; 2,75
		3		0	0,0		0	0,0		NA	NA
3.10 Palpitationen/ Tachykardie		0	127	126	99,2	132	127	96,2		1,03	0,99; 1,07
		≥1		1	0,8		5	3,8		0,21	0,03; 1,42
		3		1	0,8		0	0,0		NA	NA
3.11 verstärkte Transpirations-neigung		0	127	124	97,6	132	127	96,2		1,01	0,97; 1,06
		≥1		3	2,4		5	3,8		0,62	0,15; 2,52
		3		0	0,0		0	0,0		NA	NA
Andere Nebenwirkungen											
4.1a Exanthem - Morbilliform	Ergebnisse des UKU-SERS-Clin	0	127	127	100,0	131	130	99,2	SP, per protocol	1,01	0,99; 1,02
		≥1		0	0,0		1	0,8		NA	NA
		3		0	0,0		0	0,0		NA	NA
4.1b Exanthem - Petechial		0	126	125	99,2	127	127	100,0		0,99	0,98; 1,01
		≥1		1	0,8		0	0,0		NA	NA
		3		0	0,0		0	0,0		NA	NA
4.1c Exanthem - Urtikariell		0	126	125	99,2	127	126	99,2		1,00	0,98; 1,02
		≥1		1	0,8		1	0,8		1,01	0,06; 15,94
		3		0	0,0		0	0,0		NA	NA
4.1d Exanthem - Psoriatisch		0	126	126	100,0	127	127	100,0		NA	NA
		≥1		0	0,0		0	0,0		NA	NA
		3		0	0,0		0	0,0		NA	NA
4.1e Exanthem - nicht zu klassifizieren		0	126	125	99,2	128	126	98,4		1,01	0,98; 1,04
		≥1		1	0,8		2	1,6		0,51	0,05; 5,28
		3		0	0,0		0	0,0		NA	NA
4.2 Pruritus		0	127	123	96,9	132	125	94,7		1,02	0,97; 1,08
		≥1		4	3,1		7	5,3		0,59	0,18; 1,95
		3		0	0,0		0	0,0		NA	NA
4.3 Photosensibilität		0	127	127	100,0	132	132	100,0		NA	NA

		≥1		0	0,0		0	0,0		NA	NA
		3		0	0,0		0	0,0		NA	NA
4.4 vermehrte Pigmentierung		0		127	100,0		132	100,0		NA	NA
		≥1	127	0	0,0	132	0	0,0		NA	NA
		3		0	0,0		0	0,0		NA	NA
4.5 Gewichtszunahme		0		120	94,5		124	93,9		1,01	0,95; 1,07
		≥1	127	7	5,5	132	8	6,1		0,91	0,34; 2,43
		3		1	0,8		0	0,0		NA	NA
4.6 Gewichtsverlust		0		81	63,8		113	85,6		0,75	0,65; 0,86
		≥1	127	46	36,2	132	19	14,4		2,52	1,61; 3,93
		3		2	1,6		0	0,0		NA	NA
4.11 gesteigerte Libido		0		14	100,0		17	100,0		NA	NA
		≥1	14	0	0,0	17	0	0,0		NA	NA
		3		0	0,0		0	0,0		NA	NA
4.12 verminderte Libido		0		14	100,0		17	100,0		NA	NA
		≥1	14	0	0,0	17	0	0,0		NA	NA
		3		0	0,0		0	0,0		NA	NA
4.17a Kopfschmerzen – Spannungs-kopfschmerz		0		112	88,2		115	87,1		1,01	0,92; 1,11
		≥1	127	15	11,8	132	17	12,9		0,92	0,48; 1,76
		3		2	1,6		0	0,0		NA	NA
4.17b Kopfschmerzen - Migräne		0		124	98,4		127	98,4		1,00	0,97; 1,03
		≥1	126	2	1,6	129	2	1,6		1,02	0,15; 7,16
		3		0	0,0		0	0,0		NA	NA
4.17c Kopfschmerzen - andere Form		0		115	91,3		120	92,3		0,99	0,92; 1,06
		≥1	126	11	8,7	130	10	7,7		1,13	0,5; 2,58
		3		1	0,8		0	0,0		NA	NA
4.18 Physische Abhängigkeit		0		127	100,0		132	100,0		NA	NA
		≥1	127	0	0,0	132	0	0,0		NA	NA
		3		0	0,0		0	0,0		NA	NA

4.19 Psychische Abhängigkeit		0	127	127	100,0	132	132	100,0		NA	NA
		≥1		0	0,0		0	0,0		NA	NA
		3		0	0,0		0	0,0		NA	NA

[a] Zahl der Patienten in der Auswertung
[b] Zahl der Patienten mit Ereignis; gesamter Studienzeitraum
[c] Anteil der Patienten mit Ereignis in %; gesamter Studienzeitraum
[d] 0= nicht vorhanden, 1= vorhanden, leicht, 2= vorhanden, moderat, 3= vorhanden, schwer; bezieht sich auf die letzten 3 Tage vor Befragung
[e] Behandlungsunterschied vs. ATX
ATX: Atomoxetin; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; NA: nicht anwendbar; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko; SP: Safety Population; UKU-SERS-CLIN: Udvalg for Kliniske Undersøgelser Side Effect Rating Scale - Clinician
Quellen: CSR Studie 317 (Shire 2013b); Relatives Risiko, 95%-Konfidenzintervall (Testbasiert nach Miettinen 1976 mit Kontinuitätskorrektur nach Yates 1934 für n<60): eigene Berechnung

Es wiesen weniger Patienten, die mit LDX behandelt wurden, schwere Konzentrationsstörungen auf (12,6%) als Patienten, die ATX erhielten (27,3%) (RR=0,46, 95%-Konfidenzintervall: 0,28; 0,77). In der LDX-Gruppe berichteten weniger Personen Schlafstörungen/Sedation (12,6%), als Patienten in der ATX-Gruppe (26,5%) (RR=0,48, 95%-Konfidenzintervall: 0,28; 0,80). Auch wiesen signifikant weniger Patienten, die mit LDX behandelt wurden, Gedächtnisschwierigkeiten auf (7,9%) als Patienten, die ATX erhielten (15,9%) (RR=0,49, 95%-Konfidenzintervall: 0,25; 0,99).

In der LDX-Gruppe berichteten mehr Patienten eine verkürzte Schlafdauer (keine verkürze Schlafdauer 77,2%) als in der ATX-Gruppe (keine verkürzten Schlafdauer 87,9%) (keine verkürze Schlafdauer RR=0,88, 95%-Konfidnezintervall: 0,79; 0,98). Es verloren mehr Patienten, die LDX erhielten, an Gewicht (kein Gewichtsverlust 63,8%), als Patienten, die mit ATX behandelt wurden (kein Gewichtsverlust 85,6%) (kein Gewichtsverlust RR=0,75, 95%-Konfidenzintervall: 0,65; 0,86). Auch berichteten knapp mehr Patienten in der LDX-Gruppe verminderten Speichelfluss (kein vermindeter Speichelfluss 87,4%) als in der ATX-Gruppe (kein verminderter Speichelfluss 95,5%) (kein vermindeter Speichelfluss RR=0,92, 95%-Konfidenzintervall: 0,85; 0,99). Die Analysen wurden anhand der SP durchgeführt und erfolgten *per protocol*.

Zusammenfassung

Diese Skala wurde in Studie SPD489-325 nicht erhoben. Weniger Patienen, die mit LDX behandelt wurden, berichteten das Auftreten von schweren Konzentrationsstörungen, Schlafstörungen/Sedation und Gedächtnisschwierigkeiten im Vergleich zu Patienten, die ATX erhielten. Die Lage des Schätzers und das 95%-Konfidenzintervall legen nahe, dass dieser Unterschied relevant ist. Mehr Patienten, die mit LDX behandelt wurden, berichteten das Auftreten von verkürzter Schlafdauer, Gewichtsverlust und vermindertem Speichelfluss im Vergleich zu Patienten, die ATX erhielten. Auch hier legen die Lage des Schätzers und das 95%-Konfidenzintervall nahe, dass dieser Unterschied relevant ist.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt, da sich die Darstellung des Nutzens und der Nachweis des Zusatznutzens jeweils auf eine Studie stützen (SPD489-325 bzw. SPD489-317).

4.3.1.3.1.19 Mediane Veränderung des BPRS-C – RCT

Tabelle 4-10-19: Operationalisierung von „Mediane Veränderung des BPRS-C“

Studie	Operationalisierung
SPD489-325	Daten unter der Verwendung der BPRS-C Skala wurden bei der Baseline-Untersuchung und bei den Untersuchungen 4 und 7 erhoben.
SPD489-317	Daten unter der Verwendung der BPRS-C Skala wurden bei der Baseline-Untersuchung und bei den Untersuchungen 4 und 7 erhoben.

BPRS-C: engl. Brief Psychiatric Rating Scale - for Children

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-11-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Mediane Veränderung des BPRS-C“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SPD489-325	niedrig	Ja	ja	nein	nein	niedrig
SPD489-317	niedrig	Ja	ja	nein	nein	niedrig

BPRS-C: engl. Brief Psychiatric Rating Scale - for Children; ITT: Intention to treat; RCT: engl. Randomized Controlled Trial;
Quellen: CSR Studie 325 (Shire 2011); CSR Studie 317 (Shire 2013b)

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie SPD489-325

Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten.

Das Testpräparat, das Kontrollpräparat und die Placebo-Tabletten waren von identischem Aussehen.

Alle Analysen zur Sicherheit wurden basierend auf der SP (n=332) durchgeführt. Diese enthielt alle Personen, die einer der beiden Gruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Die Analyse erfolgt *per protocol*. Es finden sich keine

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

Zusammenfassend ist das Verzerrungspotential sowohl auf Studienebene als auch für diesen Endpunkt somit als niedrig einzustufen.

Studie SPD489-317

Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten.

Das Testpräparat und die Placebo-Tabletten waren verkapselt und waren von identischem Aussehen. Um die Verblindung sicherzustellen, wurden allen Probanden, die >64,5kg wogen, ab Woche 1 zwei Tabletten verabreicht: entweder 1 LDX-Tablette + 1 Placebo-Tablette oder 2 ATX-Tabletten (bei Dosierung ≥80mg).

Alle Analysen zur Sicherheit wurden basierend auf der SP (n=262) durchgeführt. Diese enthielt alle Personen, die einer der beiden Gruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Die Analyse erfolgt *per protocol*; da eine Person ATX zugeteilt war, jedoch LDX erhielt, befanden sich n=128 Personen in der LDX-Gruppe und n=134 Personen in der ATX-Gruppe. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

Zusammenfassend ist das Verzerrungspotential sowohl auf Studienebene als auch für diesen Endpunkt somit als niedrig einzustufen.

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

Darstellung des Nutzens: SPD489-325

Die Darstellung des Nutzens von LDX vs. Placebo erfolgt anhand der gesamten Studienpopulation der Studie SPD489-325.

Tabelle 4-12-37: Ergebnisse für „Mediane Veränderung des BPRS-C“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

			Baseline			Endpunkt[b]					Behandlungsunterschied	
Studie 325	**Definition des Zielkriteriums**	**N**	**N[a]**	**MW (SD)**	**Median**	**N[a]**	**MW (SD)**	**Median**	**Differenz LS MW ggü. Baseline[c]**	**Studien-population, Analyse-ansatz**	**Differenz LS MW ggü. Baseline[d]**	**95%-Konfidenz-intervall**
LDX	Mediane und mittlere Änderung des BPRS-C Gesamtscores ggü. Studienbeginn	104	24	20,54 (10,33)	19,00	21	11,52 (13,00)	8,00	-9,4	SP, per protocol	-6,6	-12,02; -1,10
Placebo		106	25	21,08 (14,69)	18,00	23	16,30 (13,95)	15,00	-2,9			
OROS MPH[#]		107	25	23,76 (15,20)	21,00	22	13,55 (14,22)	8,50	-9,4		-6,4	-10,31; 2,49

[a] Zahl der Patienten in der Auswertung; Aufnahme des BPRS-C nach Protokolländerung vom 22. Dezember 2009, daher sind Daten dieser Skala nur für Patienten verfügbar, die nach dieser Protokolländerung rekrutiert wurden

[b] Definiert als letzte Untersuchung (1-7) nach Baseline mit einem zulässigen Wert dieser Skala

[c] LS MW und p-Wert basieren auf ANCOVAs mit den Kovariaten Behandlung zu Baseline

[d] Aktive Substanz - Placebo; versus Placebo. Eine negative Differenz bei LS MW (Aktive Substanz versus Placebo) bedeutet einen positiven Effekt der Aktivbehandlung gegenüber Placebo.

[#] Referenzarm

BPRS-C: engl. Brief Psychiatric Rating Scale - for Children; ggü.: gegenüber; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; LS: engl. least square; MW: Mittelwert; OROS MPH: Methylphenidat extended release; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SP: Safety Population;

Quellen: CSR Studie 325 (Shire 2011); Daten aus Source Table 988.1 und 988.2 (Shire Biostatistics Department 2013)

Patienten in der LDX-Behandlungsgruppe zeigten eine signifikant größere Verbesserung des BPRS-C Gesamtscores zum Endpunkt (definiert als letzte Untersuchung des Patienten nach Baseline mit einem zulässigen Wert dieser Skala) verglichen mit Baseline als Patienten, die Placebo erhielten. Dies zeigt sich durch eine signifikante negative (LS MW=-6,6, 95%-Konfidenzintervall: -12,02; -1,10) Differenz der mittleren Veränderungen von Endpunkt zu Baseline der beiden Gruppen. Da eine Verringerung des BPRS-C Gesamtscores eine Verbesserung darstellt, bedeuten negative Differenzen der LS MW zum Endpunkt verglichen mit dem Gesamtscore bei der Baseline-Untersuchung einen positiven Effekt.

Die Analysen wurden anhand der SP durchgeführt und erfolgten *per protocol*. LS MW basieren auf ANCOVAs mit den *fixed effects* Behandlungsgruppe und dem Baseline-Score als Kovariate.

Nachweis des Zusatznutzens: SPD489-317

Der Nachweis des Zusatznutzens von LDX vs. ATX erfolgt anhand der gesamten Studienpopulation der Studie SPD489-317.

Tabelle 4-12-38: Ergebnisse für „Mediane Veränderung des BPRS-C“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Baseline			Endpunkt[b]				Behandlungsunterschied		
Studie 317	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**MW (SD)**	**Median**	**N[a]**	**MW (SD)**	**Median**	**Differenz LS MW ggü. Baseline[c]**	**Studien-population, Analyse-ansatz**	**Differenz LS MW ggü. Baseline[d]**	**95%-Konfidenz-intervall**
LDX	Mediane und mittlere Änderung des BPRS-Gesamtscores ggü. Studienbeginn	128	17,60 (11,14)	16,00	117	7,50 (8,17)	6,00	-10,4	SP, per protocol	-2,3	-4,09; -0,48
ATX		134	17,40 (10,43)	16,50	123	9,30 (9,13)	7,00	-8,1			

[a] Zahl der Patienten in der Auswertung;
[b] Definiert als letzte Untersuchung (1-9) nach Baseline mit einem zulässigen Wert dieser Skala
[c] LS MW und p-Wert basieren auf ANCOVAs mit den Kovariaten Behandlung zu Baseline
[d] LDX - ATX; vs.Placebo. Eine negative Differenz bei LS MW (LDX vs. ATX) bedeutet einen positiven Effekt von LDX vs. ATX.
[e] Für die Differenz der LS MW gegenüber Baseline LDX vs. ATX
ATX: Atomoxetin; BPRS-C: engl. Brief Psychiatric Rating Scale - for Children; ggü.: gegenüber; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; LS: engl. least square; MW: Mittelwert; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SP: Safety Population;
Quellen: CSR Studie 317 (Shire 2013b); Daten aus Source Table 918 (Shire Biostatistics Department 2013)

Patienten in der LDX-Behandlungsgruppe zeigten eine signifikant größere Verbesserung des BPRS-C Gesamtscores zum Endpunkt (definiert als letzte Untersuchung des Patienten nach Baseline mit einem zulässigen Wert dieser Skala) verglichen mit Baseline als Patienten, die ATX erhielten. Dies zeigt sich durch eine signifikant negative (LS MW=-2,3, 95%-Konfidenzintervall: -4,09; -0,48) Differenz der mittleren Veränderungen von Endpunkt zu Baseline der beiden Gruppen. Da eine Verringerung des BPRS-C Gesamtscores eine Verbesserung darstellt, bedeuten negative Differenzen der LS MW zum Endpunkt verglichen mit dem Gesamtscore bei der Baseline-Untersuchung einen positiven Effekt.

Die Analysen wurden anhand der SP durchgeführt und erfolgten *per protocol*. LS MW und p-Werte basieren auf ANCOVAs mit den *fixed effects* Behandlungsgruppe und dem Baseline-Score als Kovariate.

Zusammenfassung

Bei der Bewertung der mittleren und medianen Veränderung des BPRS-C Gesamtscores ist die Behandlung mit LDX der Behandlung mit ATX oder Placebo signifikant überlegen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt, da sich die Darstellung des Nutzens und der Nachweis des Zusatznutzens jeweils auf eine Studie stützen (SPD489-325 bzw. SPD489-317).

4.3.1.3.1.20 C-SSRS – RCT

Tabelle 4-10-20: Operationalisierung von „C-SSRS“

Studie	Operationalisierung
SPD489-325	Daten unter der Verwendung der C-SSRS Skala wurden bei der Baseline-Untersuchung und allen Untersuchungen der Doppelblind-Phase erhoben.
SPD489-317	Daten unter der Verwendung der C-SSRS Skala wurden bei der Baseline-Untersuchung und allen Untersuchungen der Doppelblind-Phase erhoben.

C-SSRS: engl. Columbia Suicide Severity Rating Scale

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-11-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „C-SSRS“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SPD489-325	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
SPD489-317	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

C-SSRS: engl. Columbia Suicide Severity Rating Scale; ITT: Intention to treat; RCT: engl. Randomized Controlled Trial;
Quellen: CSR Studie 325 (Shire 2011); CSR Studie 317 (Shire 2013b)

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie SPD489-325

Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten.

Das Testpräparat, das Kontrollpräparat und die Placebo-Tabletten waren von identischem Aussehen.

Alle Analysen zur Sicherheit wurden basierend auf der SP (n=332) durchgeführt. Diese enthielt alle Personen, die einer der beiden Gruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Die Analyse erfolgt *per protocol*. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

Zusammenfassend ist das Verzerrungspotential sowohl auf Studienebene als auch für diesen Endpunkt somit als niedrig einzustufen.

Studie SPD489-317

Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten.

Das Testpräparat und die Placebo-Tabletten waren verkapselt und waren von identischem Aussehen. Um die Verblindung sicherzustellen, wurden allen Probanden, die >64,5kg wogen,

ab Woche 1 zwei Tabletten verabreicht: entweder 1 LDX-Tablette + 1 Placebo-Tablette oder 2 ATX-Tabletten (bei Dosierung ≥80mg).

Alle Analysen zur Sicherheit wurden basierend auf der SP (n=262) durchgeführt. Diese enthielt alle Personen, die einer der beiden Gruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Die Analyse erfolgt *per protocol*; da eine Person ATX zugeteilt war, jedoch LDX erhielt, befanden sich n=128 Personen in der LDX-Gruppe und n=134 Personen in der ATX-Gruppe. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

Zusammenfassend ist das Verzerrungspotential sowohl auf Studienebene als auch für diesen Endpunkt somit als niedrig einzustufen.

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

Darstellung des Nutzens: SPD489-325

Die Darstellung des Nutzens von LDX vs. Placebo erfolgt anhand der gesamten Studienpopulation der Studie SPD489-325.

Tabelle 4-12-39: Ergebnisse „C-SSRS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		LDX (N=111)			Placebo (N=110)			OROS MPH[#] (N=111)			Behandlungsunterschied[d]		
Studie 325	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Studien-population, Analyse-ansatz**	**RR**	**95%-Konfidenz-intervall**
One or more Positive Response on Scale	Ergebnisse des C-SSRS	25	1	4,0	27	0	0,0	29	0	0,0	SP, per protocol	NA	NA
Suicidal Ideation													
1. Wish to be Dead	Ergebnisse des C-SSRS	25	1	4,0	27	0	0,0	29	0	0,0	SP, per protocol	NA	NA
2. Non-specific Active Suicidal Thoughts		25	1	4,0	27	0	0,0	29	0	0,0		NA	NA
3. Active Suicidal Ideation with Any Methods (Not Plan) without Intent to Act		9	1	11,1	12	0	0,0	13	0	0,0		NA	NA
4. Active Suicidal Ideation with Some Intent to Act, without Specific Plan		9	0	0,0	12	0	0,0	13	0	0,0		NA	NA
5. Active Suicidal Ideation with Specific Plan and Intent		9	0	0,0	12	0	0,0	13	0	0,0		NA	NA
Suicidal Behaviour													
Actual Attempt	Ergebnisse des C-SSRS	25	0	0,0	27	0	0,0	29	0	0,0	SP, per protocol	NA	NA
Non-Suicidal Self-Injurious Behavior		25	0	0,0	27	0	0,0	29	0	0,0		NA	NA
Interrupted Attempt		24	0	0,0	26	0	0,0	28	0	0,0		NA	NA
Aborted Attempt		24	0	0,0	26	0	0,0	28	0	0,0		NA	NA
Preparatory Acts or Behaviour		24	0	0,0	26	0	0,0	28	0	0,0		NA	NA

Suicidal Behaviour		24	0	0,0	26	0	0,0	28	0	0,0		NA	NA
Completed Suicide		24	0	0,0	26	0	0,0	28	0	0,0		NA	NA

[a] Zahl der Patienten in der Auswertung; Aufnahme des C-SSRS nach Protokolländerung vom 22. Dezember 2009, daher sind Daten dieser Skala nur für Patienten verfügbar, die nach dieser Protokolländerung rekrutiert wurden
[b] Zahl der Patienten mit Ereignis; gesamter Studienzeitraum
[c] Anteil der Patienten mit Ereignis in %
[d] Behandlungsunterschied vs. Placebo
[#] Referenzarm
C-SSRS: engl. Columbia Suicide Severity Rating Scale; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; NA: nicht anwendbar; OROS MPH: Methylphenidat extended release; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko; SP: Safety Population;
Quellen: CSR Studie 325 (Shire 2011)

Über den gesamten Studienzeitraum beantwortete 1 Person, die mit LDX behandelt wurde, mindestens eine der Fragen zu suizidalen Gedanken mit „ja“. Keine der Patienten, die Placebo oder OROS MPH erhielten beantwortete eines der Items mit „ja“. Kein Patient aus der gesamten Studienpopulation zeigte suizidales Verhalten. Die Analysen wurden anhand der SP durchgeführt und erfolgten *per protocol*.

Die geringe Patientenzahl in dieser Auswertung ergibt sich aus einer Protokolländerung (22. Dezember 2009) des Studienplans, in der die Aufnahme der C-SSRS festgehalten wurde. Daten sind somit nur für Patienten verfügbar, die nach der Protokolländerung rekrutiert wurden.

Nachweis des Zusatznutzens: SPD489-317

Der Nachweis des Zusatznutzens von LDX vs. ATX erfolgt anhand der gesamten Studienpopulation der Studie SPD489-317.

Tabelle 4-12-40: Ergebnisse für „C-SSRS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		LDX (N=128)			ATX (N=110)			Behandlungsunterschied[d]		
Studie 317	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Studien-population, Analyse-ansatz**	**RR**	**95%-Konfidenz-intervall**
One or more Positive Response on Scale	Ergebnisse des C-SSRS	127	0	0,0	132	0	0,0	SP, per protocol	NA	NA
Suicidal Ideation										
1. Wish to be Dead	Ergebnisse des C-SSRS	127	0	0,0	132	0	0,0	SP, per protocol	NA	NA
2. Non-specific Active Suicidal Thoughts		127	0	0,0	132	0	0,0		NA	NA
3. Active Suicidal Ideation with Any Methods (Not Plan) without Intent to Act		35	0	0,0	36	0	0,0		NA	NA
4. Active Suicidal Ideation with Some Intent to Act, without Specific Plan		35	0	0,0	36	0	0,0		NA	NA
5. Active Suicidal Ideation with Specific Plan and Intent		35	0	0,0	36	0	0,0		NA	NA
Suicidal Behaviour										
Actual Attempt	Ergebnisse des C-SSRS	127	0	0,0	132	0	0,0	SP, per protocol	NA	NA
Non-Suicidal Self-Injurious Behavior		127	0	0,0	132	0	0,0		NA	NA
Interrupted Attempt		127	0	0,0	132	0	0,0		NA	NA
Aborted Attempt		127	0	0,0	132	0	0,0		NA	NA
Preparatory Acts or Behaviour		127	0	0,0	132	0	0,0		NA	NA

Suicidal Behaviour		127	0	0,0	132	0	0,0		NA	NA
Completed Suicide		127	0	0,0	132	0	0,0		NA	NA

[a] Zahl der Patienten in der Auswertung
[b] Zahl der Patienten mit Ereignis; gesamter Studienzeitraum
[c] Anteil der Patienten mit Ereignis in %
[d] Behandlungsunterschied vs. ATX
ATX: Atomoxetin; C-SSRS: engl. Columbia Suicide Severity Rating Scale; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; NA: nicht anwendbar; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko; SP: Safety Population;
Quellen: CSR Studie 317 (Shire 2013b)

Über den gesamten Studienzeitraum traten in der gesamten Studienpopulation weder suizidale Gedanken noch suizidales Verhalten auf.

Zusammenfassung

In der zur Darstellung des Nutzens herangezogenen Studie (SPD489-325) gab 1 Person an (LDX-Behandlungsgruppe), suizidale Gedanken zu haben. In der für den Nachweis des Zusatznutzens betrachteten Studie (SPD489-317) zeigte keine Person suizidale Gedanken bzw. Verhalten.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt, da sich die Darstellung des Nutzens und der Nachweis des Zusatznutzens jeweils auf eine Studie stützen (SPD489-325 bzw. SPD489-317).

4.3.1.3.1.21 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Somnolenz – RCT

Tabelle 4-10-21: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Somnolenz“

Studie	Operationalisierung
SPD489-325	Anzahl der Patienten mit Somnolenz als UE. Die Erfassung erfolgte im Rahmen des Monitoring der UE über den gesamten Studienzeitraum.
SPD489-317	Anzahl der Patienten mit Somnolenz als UE. Die Erfassung erfolgte im Rahmen des Monitoring der UE über den gesamten Studienzeitraum.

UE: Unerwünschte Ereignisse

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-11-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Somnolenz“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SPD489-325	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
SPD489-317	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

ITT: Intention to treat; RCT: engl. Randomized Controlled Trial;
Quellen: CSR Studie 325 (Shire 2011); CSR Studie 317 (Shire 2013b)

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie SPD489-325

Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten.

Das Testpräparat, das Kontrollpräparat und die Placebo-Tabletten waren von identischem Aussehen.

Alle Analysen zur Sicherheit wurden basierend auf der SP (n=332) durchgeführt. Diese enthielt alle Personen, die einer der beiden Gruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Die Analyse erfolgt *per protocol*. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

Zusammenfassend ist das Verzerrungspotential sowohl auf Studienebene als auch für diesen Endpunkt somit als niedrig einzustufen.

Studie SPD489-317

Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten.

Das Testpräparat und die Placebo-Tabletten waren verkapselt und waren von identischem Aussehen. Um die Verblindung sicherzustellen, wurden allen Probanden, die >64,5kg wogen, ab Woche 1 zwei Tabletten verabreicht: entweder 1 LDX-Tablette + 1 Placebo-Tablette oder 2 ATX-Tabletten (bei Dosierung ≥80mg).

Alle Analysen zur Sicherheit wurden basierend auf der SP (n=262) durchgeführt. Diese enthielt alle Personen, die einer der beiden Gruppen zugeteilt wurden und mindestens eine

Dosis des Testpräparats einnahmen. Die Analyse erfolgt *per protocol*; da eine Person ATX zugeteilt war, jedoch LDX erhielt, befanden sich n=128 Personen in der LDX-Gruppe und n=134 Personen in der ATX-Gruppe. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

Zusammenfassend ist das Verzerrungspotential sowohl auf Studienebene als auch für diesen Endpunkt somit als niedrig einzustufen.

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

Darstellung des Nutzens: SPD489-325

Die Darstellung des Nutzens von LDX vs. Placebo erfolgt anhand der gesamten Studienpopulation der Studie SPD489-325.

Tabelle 4-12-41: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Somnolenz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

						Behandlungs-unterschied[d]	
Studie 325	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Studien-population, Analyseansatz**	**RR**	**95%-Konfidenz-intervall**
LDX	Anzahl der Patienten mit UE: Somnolenz	111	0	0	SP, per protocol	NA	NA
Placebo		110	0	0			
OROS MPH[#]		111	1	0,9		NA	NA

[a] Zahl der Patienten in der Auswertung
[b] Zahl der Patienten mit Ereignis; gesamter Studienzeitraum
[c] Anteil der Patienten mit Ereignis in %
[d] Behandlungsunterschied vs. Placebo
[#] Referenzarm
LDX: Lisdexamfetamindimesilat; NA: Nicht anwendbar; OROS MPH: Methylphenidat extended release; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; SP: Safety Population; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis
Quellen: CSR Studie 325 (Shire 2011); Relatives Risiko, 95%-Konfidenzintervall (Testbasiert nach Miettinen 1976 mit Kontinuitätskorrektur nach Yates 1934 für n<60): eigene Berechnung

Es berichtete 1 Person das UE Somnolenz; diese Person wurde mit OROS MPH behandelt. Weder Patienten, die LDX noch Placebo erhielten berichteten dieses UE. Die Analysen wurden anhand der SP durchgeführt und erfolgten *per protocol*.

Nachweis des Zusatznutzens: SPD489-317

Der Nachweis des Zusatznutzens von LDX vs. ATX erfolgt anhand der gesamten Studienpopulation der Studie SPD489-317.

Tabelle 4-12-42: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Somnolenz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

						Behandlungsunterschied[d]	
Studie 317	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Studienpopulation, Analyseansatz**	**RR**	**95%-Konfidenz-intervall**
LDX	Anzahl der Patienten mit UE: Somnolenz	128	4	3,1	SP, per protocol	0,26	0,10; 0,70
ATX		134	16	11,9			

[a] Zahl der Patienten in der Auswertung
[b] Zahl der Patienten mit Ereignis; gesamter Studienzeitraum
[c] Anteil der Patienten mit Ereignis in %
[d] Behandlungsunterschied vs. ATX
ATX: Atomoxetin; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; NA: Nicht anwendbar; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; SP: Safety Population; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis
Quellen: CSR Studie 317 (Shire 2013b); Relatives Risiko, 95%-Konfidenzintervall (Testbasiert nach Miettinen 1976 mit Kontinuitätskorrektur nach Yates 1934 für n<60): eigene Berechnung

Es berichteten weniger Patienten, die mit LDX behandelt wurden, das UE Somnolenz, als Personen, die ATX erhielten (RR=0,26, 95%-Konfidenzintervall: 0,10; 0,70). Die Analysen wurden anhand der SP durchgeführt und erfolgten *per protocol*.

Zusammenfassung

Bei der Betrachtung des Nutzens berichteten weder Patienten, die LDX erhielten das UE Somnolenz, noch Patienten, die mit Placebo behandelt wurden. Davon abweichend wurde in der Studie, die zum Nachweis des Zusatznutzens herangezogen wurde, das UE Somnolenz sowohl von Patienten, die LDX erhielten als auch von Patienten die ATX erhielten, berichtet. Aus der Lage des Schätzers und dem 95%-Konfidenzintervall kann geschlossen werden, dass statistisch weniger Patienten, die mit LDX behandelt wurden, das UE Somnolenz berichteten als Patienten, die ATX erhielten.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt, da sich die Darstellung des Nutzens und der Nachweis des Zusatznutzens jeweils auf eine Studie stützen (SPD489-325 bzw. SPD489-317).

4.3.1.3.1.22 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Kopfschmerzen – RCT

Tabelle 4-10-22: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Kopfschmerzen“

Studie	Operationalisierung
SPD489-325	Anzahl der Patienten mit Kopfschmerzen als UE. Die Erfassung erfolgte im Rahmen des Monitoring der UE über den gesamten Studienzeitraum.
SPD489-317	Anzahl der Patienten mit Kopfschmerzen als UE. Die Erfassung erfolgte im Rahmen des Monitoring der UE über den gesamten Studienzeitraum.

UE: Unerwünschte Ereignisse

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-11-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Kopfschmerzen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SPD489-325	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
SPD489-317	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

ITT: Intention to treat; RCT: engl. Randomized Controlled Trial;
Quellen: CSR Studie 325 (Shire 2011); CSR Studie 317 (Shire 2013b)

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie SPD489-325

Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten.

Das Testpräparat, das Kontrollpräparat und die Placebo-Tabletten waren von identischem Aussehen.

Alle Analysen zur Sicherheit wurden basierend auf der SP (n=332) durchgeführt. Diese enthielt alle Personen, die einer der beiden Gruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Die Analyse erfolgt *per protocol*. Es finden sich keine

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

Zusammenfassend ist das Verzerrungspotential sowohl auf Studienebene als auch für diesen Endpunkt somit als niedrig einzustufen.

Studie SPD489-317

Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten.

Das Testpräparat und die Placebo-Tabletten waren verkapselt und waren von identischem Aussehen. Um die Verblindung sicherzustellen, wurden allen Probanden, die >64,5kg wogen, ab Woche 1 zwei Tabletten verabreicht: entweder 1 LDX-Tablette + 1 Placebo-Tablette oder 2 ATX-Tabletten (bei Dosierung ≥80mg).

Alle Analysen zur Sicherheit wurden basierend auf der SP (n=262) durchgeführt. Diese enthielt alle Personen, die einer der beiden Gruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Die Analyse erfolgt *per protocol*; da eine Person ATX zugeteilt war, jedoch LDX erhielt, befanden sich n=128 Personen in der LDX-Gruppe und n=134 Personen in der ATX-Gruppe. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

Zusammenfassend ist das Verzerrungspotential sowohl auf Studienebene als auch für diesen Endpunkt somit als niedrig einzustufen.

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

Darstellung des Nutzens: SPD489-325

Die Darstellung des Nutzens von LDX vs. Placebo erfolgt anhand der gesamten Studienpopulation der Studie SPD489-325.

Tabelle 4-12-43: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Kopfschmerzen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

						Behandlungsunterschied[d]	
Studie 325	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Studien-population, Analyseansatz**	**RR**	**95%-Konfidenz-intervall**
LDX	Anzahl der Patienten mit UE:	111	16	14,4	SP, per protocol	0,72	0,40; 1,29
Placebo		110	22	20,0			

OROS MPH[#]	Kopfschmerzen	111	22	19,8		0,99	0,58; 1,68

[a] Zahl der Patienten in der Auswertung
[b] Zahl der Patienten mit Ereignis; gesamter Studienzeitraum
[c] Anteil der Patienten mit Ereignis in %
[d] Behandlungsunterschied vs. Placebo
[#] Referenzarm
NA: Nicht anwendbar; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; OROS MPH: Methylphenidat extended release; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; SP: Safety Population; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis
Quellen: CSR Studie 325 (Shire 2011); Relatives Risiko, 95%-Konfidenzintervall (Testbasiert nach Miettinen 1976 mit Kontinuitätskorrektur nach Yates 1934 für n<60): eigene Berechnung

Lage des Schätzers und das 95%-Konfidenzintervall legen nahe, dass die Anzahl der Patienten, die das UE Kopfschmerz berichtete sich statistisch nicht signifikant zwischen den Behandlungsgruppen (RR=0,72, 95%-Konfidenzintervall: 0,40; 1,29) unterschied. Die Analysen wurden anhand der SP durchgeführt und erfolgten *per protocol*.

Nachweis des Zusatznutzens: SPD489-317

Der Nachweis des Zusatznutzens von LDX vs. ATX erfolgt anhand der gesamten Studienpopulation der Studie SPD489-317.

Tabelle 4-12-44: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Kopfschmerzen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

						Behandlungsunterschied[d]	
Studie 317	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Studienpopulation, Analyseansatz**	**RR**	**95%-Konfidenz-intervall**
Kopfschmerzen							
LDX	Anzahl der Patienten mit UE: Kopfschmerzen	128	17	13,3	SP, per protocol	0,81	0,45; 1,45
ATX		134	22	16,4			
Spannungs-Kopfschmerzen							
LDX	Anzahl der Patienten mit UE: Spannungs-Kopfschmerzen	128	4	3,1	SP, per protocol	2,09	0,41; 10,80
ATX		134	2	1,5			

[a] Zahl der Patienten in der Auswertung
[b] Zahl der Patienten mit Ereignis; gesamter Studienzeitraum
[c] Anteil der Patienten mit Ereignis in %
[d] Behandlungsunterschied vs. ATX
ATX: Atomoxetin; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; NA: Nicht anwendbar; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; SP: Safety Population; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis
Quellen: CSR Studie 317 (Shire 2013b); Relatives Risiko, 95%-Konfidenzintervall (Testbasiert nach Miettinen 1976 mit Kontinuitätskorrektur nach Yates 1934 für n<60): eigene Berechnung

Lage des Schätzers und das 95%-Konfidenzintervall legen nahe, dass die Anzahl der Patienten, die das UE Kopfschmerz berichtete sich statistisch nicht signifikant zwischen den Behandlungsgruppen (RR=0,81, 95%-Konfidenzintervall: 0,45; 1,45) unterschied. Dies trifft auch auf die Anzahl der Patienten, die das UE Spannungskopfschmerz berichtete zu (RR=2,09, 95%-Konfidenzintervall: 0,41; 10,80). Die Analysen wurden anhand der SP durchgeführt und erfolgten *per protocol*.

Zusammenfassung

Lage des Schätzers und das 95%-Konfidenzintervall legen nahe, dass die Anzahl der Patienten die das UE Kopfschmerz berichtete sich statistisch weder zwischen den Behandlungsgruppen LDX vs. Placebo noch zwischen den Behandlungsgruppen LDX vs. ATX unterschied.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt, da sich die Darstellung des Nutzens und der Nachweis des Zusatznutzens jeweils auf eine Studie stützen (SPD489-325 bzw. SPD489-317).

4.3.1.3.1.23 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Übelkeit – RCT

Tabelle 4-10-23: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Übelkeit“

Studie	Operationalisierung
SPD489-325	Anzahl der Patienten mit Übelkeit als UE. Die Erfassung erfolgte im Rahmen des Monitoring der UE über den gesamten Studienzeitraum.
SPD489-317	Anzahl der Patienten mit Übelkeit als UE. Die Erfassung erfolgte im Rahmen des Monitoring der UE über den gesamten Studienzeitraum.

UE: Unerwünschte Ereignisse

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-11-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Übelkeit“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SPD489-325	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
SPD489-317	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

ITT: Intention to treat; RCT: engl. Randomized Controlled Trial;
Quellen: CSR Studie 325 (Shire 2011); CSR Studie 317 (Shire 2013b)

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie SPD489-325

Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten.

Das Testpräparat, das Kontrollpräparat und die Placebo-Tabletten waren von identischem Aussehen.

Alle Analysen zur Sicherheit wurden basierend auf der SP (n=332) durchgeführt. Diese enthielt alle Personen, die einer der beiden Gruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Die Analyse erfolgt *per protocol*. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

Zusammenfassend ist das Verzerrungspotential sowohl auf Studienebene als auch für diesen Endpunkt somit als niedrig einzustufen.

Studie SPD489-317

Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten.

Das Testpräparat und die Placebo-Tabletten waren verkapselt und waren von identischem Aussehen. Um die Verblindung sicherzustellen, wurden allen Probanden, die >64,5kg wogen, ab Woche 1 zwei Tabletten verabreicht: entweder 1 LDX-Tablette + 1 Placebo-Tablette oder 2 ATX-Tabletten (bei Dosierung ≥80mg).

Alle Analysen zur Sicherheit wurden basierend auf der SP (n=262) durchgeführt. Diese enthielt alle Personen, die einer der beiden Gruppen zugeteilt wurden und mindestens eine

Dosis des Testpräparats einnahmen. Die Analyse erfolgt *per protocol*; da eine Person ATX zugeteilt war, jedoch LDX erhielt, befanden sich n=128 Personen in der LDX-Gruppe und n=134 Personen in der ATX-Gruppe. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

Zusammenfassend ist das Verzerrungspotential sowohl auf Studienebene als auch für diesen Endpunkt somit als niedrig einzustufen.

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

Darstellung des Nutzens: SPD489-325

Die Darstellung des Nutzens von LDX vs. Placebo erfolgt anhand der gesamten Studienpopulation der Studie SPD489-325.

Tabelle 4-12-45: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Übelkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

						Behandlungsunterschied[d]	
Studie 325	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Studien-population, Analyseansatz**	**RR**	**95%-Konfidenz-intervall**
LDX	Anzahl der Patienten mit UE: Übelkeit	111	12	10,8	SP, per protocol	3,96	1,28; 12,27
Placebo		110	3	2,7			
OROS MPH[#]		111	8	7,2		2,64	0,76; 9,17

[a] Zahl der Patienten in der Auswertung
[b] Zahl der Patienten mit Ereignis; gesamter Studienzeitraum
[c] Anteil der Patienten mit Ereignis in %
[d] Behandlungsunterschied vs. Placebo
[#] Referenzarm
LDX: Lisdexamfetamindimesilat; NA: Nicht anwendbar; OROS MPH: Methylphenidat extended release; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; SP: Safety Population; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis
Quellen: CSR Studie 325 (Shire 2011); Relatives Risiko, 95%-Konfidenzintervall (Testbasiert nach Miettinen 1976 mit Kontinuitätskorrektur nach Yates 1934 für n<60): eigene Berechnung

Es berichteten mehr Patienten, die LDX erhielten, das UE Übelkeit, als Patienten, die mit Placebo behandelt wurden (RR=3,96, 95%-Konfidenzintervall: 1,28; 12,27). Die Analysen wurden anhand der SP durchgeführt und erfolgten *per protocol*.

Nachweis des Zusatznutzens: SPD489-317

Der Nachweis des Zusatznutzens von LDX vs. ATX erfolgt anhand der gesamten Studienpopulation der Studie SPD489-317.

Tabelle 4-12-46: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Übelkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

						Behandlungsunterschied[d]	
Studie 317	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Studienpopulation, Analyseansatz**	**RR**	**95%-Konfidenz-intervall**
LDX	Anzahl der Patienten mit UE: Übelkeit	128	16	12,5	SP, per protocol	0,80	0,44; 1,46
ATX		134	21	15,7			

[a] Zahl der Patienten in der Auswertung
[b] Zahl der Patienten mit Ereignis; gesamter Studienzeitraum
[c] Anteil der Patienten mit Ereignis in %
[d] Behandlungsunterschied vs. ATX
ATX: Atomoxetin; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; SP: Safety Population; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis
Quellen: CSR Studie 317 (Shire 2013b); Relatives Risiko, 95%-Konfidenzintervall (Testbasiert nach Miettinen 1976 mit Kontinuitätskorrektur nach Yates 1934 für n<60): eigene Berechnung

Lage des Schätzers und das 95%-Konfidenzintervall legen nahe, dass die Anzahl der Patienten, die das UE Übelkeit berichtete, sich statistisch nicht zwischen den Behandlungsgruppen LDX und ATX (RR=0,80, 95%-Konfidenzintervall: 0,44; 1,46) unterschied. Die Analysen wurden anhand der SP durchgeführt und erfolgten *per protocol*.

Zusammenfassung

Es berichteten mehr Patienten, die mit LDX oder OROS MPH behandelt wurden, das UE Übelkeit, als Patienten, die Placebo erhielten. Lage des Schätzers und das 95%-Konfidenzintervall legen jedoch nahe, dass zwischen den Behandlungsgruppen LDX und ATX kein statistischer Unterschied in der Anzahl der Personen, die das UE Übelkeit berichteten, besteht.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt, da sich die Darstellung des Nutzens und der Nachweis des Zusatznutzens jeweils auf eine Studie stützen (SPD489-325 bzw. SPD489-317).

4.3.1.3.1.24 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erbrechen – RCT

Tabelle 4-10-24: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erbrechen“

Studie	Operationalisierung
SPD489-325	Anzahl der Patienten mit Erbrechen als UE. Die Erfassung erfolgte im Rahmen des Monitoring der UE über den gesamten Studienzeitraum.
SPD489-317	Anzahl der Patienten mit Erbrechen als UE. Die Erfassung erfolgte im Rahmen des Monitoring der UE über den gesamten Studienzeitraum.

UE: Unerwünschte Ereignisse

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-11-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für “Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erbrechen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SPD489-325	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
SPD489-317	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

ITT: Intention to treat; RCT: engl. Randomized Controlled Trial;
Quellen: CSR Studie 325 (Shire 2011); CSR Studie 317 (Shire 2013b)

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie SPD489-325

Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten.

Das Testpräparat, das Kontrollpräparat und die Placebo-Tabletten waren von identischem Aussehen.

Alle Analysen zur Sicherheit wurden basierend auf der SP (n=332) durchgeführt. Diese enthielt alle Personen, die einer der beiden Gruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Die Analyse erfolgt *per protocol*. Es finden sich keine

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

Zusammenfassend ist das Verzerrungspotential sowohl auf Studienebene als auch für diesen Endpunkt somit als niedrig einzustufen.

Studie SPD489-317

Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten.

Das Testpräparat und die Placebo-Tabletten waren verkapselt und waren von identischem Aussehen. Um die Verblindung sicherzustellen, wurden allen Probanden, die >64,5kg wogen, ab Woche 1 zwei Tabletten verabreicht: entweder 1 LDX-Tablette + 1 Placebo-Tablette oder 2 ATX-Tabletten (bei Dosierung ≥80mg).

Alle Analysen zur Sicherheit wurden basierend auf der SP (n=262) durchgeführt. Diese enthielt alle Personen, die einer der beiden Gruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Die Analyse erfolgt *per protocol*; da eine Person ATX zugeteilt war, jedoch LDX erhielt, befanden sich n=128 Personen in der LDX-Gruppe und n=134 Personen in der ATX-Gruppe. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

Zusammenfassend ist das Verzerrungspotential sowohl auf Studienebene als auch für diesen Endpunkt somit als niedrig einzustufen.

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

Darstellung des Nutzens: SPD489-325

Die Darstellung des Nutzens von LDX vs. Placebo erfolgt anhand der gesamten Studienpopulation der Studie SPD489-325.

Tabelle 4-12-47: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erbrechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

						Behandlungsunterschied[d]	
Studie 325	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Studien-population, Analyseansatz**	**RR**	**95%-Konfidenz-intervall**
LDX	Anzahl der	111	4	3,6	SP, per protocol	3,96	0,53; 29,41

Placebo	Patienten mit UE: Erbrechen	110	1	0,9			
OROS MPH[#]		111	4	3,6		3,96	0,53; 29,41

[a] Zahl der Patienten in der Auswertung
[b] Zahl der Patienten mit Ereignis; gesamter Studienzeitraum
[c] Anteil der Patienten mit Ereignis in %
[d] Behandlungsunterschied vs. Placebo
[#] Referenzarm
LDX: Lisdexamfetamindimesilat; OROS MPH: Methylphenidat extended release; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; SP: Safety Population; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis
Quellen: CSR Studie 325 (Shire 2011); Relatives Risiko, 95%-Konfidenzintervall (Testbasiert nach Miettinen 1976 mit Kontinuitätskorrektur nach Yates 1934 für n<60): eigene Berechnung

Lage des Schätzers und das 95%-Konfidenzintervall legen nahe, dass die Anzahl der Patienten, die das UE Erbrechen berichtete, sich statistisch nicht zwischen den Behandlungsgruppen LDX und Placebo (RR=3,96, 95%-Konfidenzintervall: 0,53; 29,41) unterschied. Die Analysen wurden anhand der SP durchgeführt und erfolgten *per protocol*.

Nachweis des Zusatznutzens: SPD489-317

Der Nachweis des Zusatznutzens von LDX vs. ATX erfolgt anhand der gesamten Studienpopulation der Studie SPD489-317.

Tabelle 4-12-48: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erbrechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

						Behandlungsunterschied[d]	
Studie 317	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Studienpopulation, Analyseansatz**	**RR**	**95%-Konfidenz-intervall**
LDX	Anzahl der Patienten mit UE: Erbrechen	128	6	4,7	SP, per protocol	0,48	0,19; 1,20
ATX		134	13	9,7			

[a] Zahl der Patienten in der Auswertung
[b] Zahl der Patienten mit Ereignis; gesamter Studienzeitraum
[c] Anteil der Patienten mit Ereignis in %
[d] Behandlungsunterschied vs. ATX
ATX: Atomoxetin; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; SP: Safety Population; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis
Quellen: CSR Studie 317 (Shire 2013b); Relatives Risiko, 95%-Konfidenzintervall (Testbasiert nach Miettinen 1976 mit Kontinuitätskorrektur nach Yates 1934 für n<60): eigene Berechnung

Lage des Schätzers und das 95%-Konfidenzintervall legen nahe, dass die Anzahl der Patienten, die das UE Erbrechen berichtete, sich statistisch nicht zwischen den Behandlungsgruppen LDX und ATX (RR=0,48, 95%-Konfidenzintervall: 0,19; 1,20) unterschied. Die Analysen wurden anhand der SP durchgeführt und erfolgten *per protocol*.

Zusammenfassung

Lage des Schätzers und das 95%-Konfidenzintervall legen nahe, dass die Anzahl der Patienten, die das UE Erbrechen berichtete, sich statistisch weder zwischen den Behandlungsgruppen LDX und Placebo noch zwischen den Behandlungsgruppen LDX und ATX unterschied.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt, da sich die Darstellung des Nutzens und der Nachweis des Zusatznutzens jeweils auf eine Studie stützen (SPD489-325 bzw. SPD489-317).

4.3.1.3.1.25 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Abdominaler Schmerz – RCT

Tabelle 4-10-25: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Abdominaler Schmerz“

Studie	Operationalisierung
SPD489-325	Anzahl der Patienten mit abdominalem Schmerz als UE. Die Erfassung erfolgte im Rahmen des Monitoring der UE über den gesamten Studienzeitraum.
SPD489-317	Anzahl der Patienten mit abdominalem Schmerz als UE. Die Erfassung erfolgte im Rahmen des Monitoring der UE über den gesamten Studienzeitraum.

UE: Unerwünschte Ereignisse

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-11-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials von „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Abdominaler Schmerz“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SPD489-325	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
SPD489-317	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

ITT: Intention to treat; RCT: engl. Randomized Controlled Trial;
Quellen: CSR Studie 325 (Shire 2011); CSR Studie 317 (Shire 2013b)

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie SPD489-325

Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten.

Das Testpräparat, das Kontrollpräparat und die Placebo-Tabletten waren von identischem Aussehen.

Alle Analysen zur Sicherheit wurden basierend auf der SP (n=332) durchgeführt. Diese enthielt alle Personen, die einer der beiden Gruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Die Analyse erfolgt *per protocol*. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

Zusammenfassend ist das Verzerrungspotential sowohl auf Studienebene als auch für diesen Endpunkt somit als niedrig einzustufen.

Studie SPD489-317

Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten.

Das Testpräparat und die Placebo-Tabletten waren verkapselt und waren von identischem Aussehen. Um die Verblindung sicherzustellen, wurden allen Probanden, die >64,5kg wogen, ab Woche 1 zwei Tabletten verabreicht: entweder 1 LDX-Tablette + 1 Placebo-Tablette oder 2 ATX-Tabletten (bei Dosierung ≥80mg).

Alle Analysen zur Sicherheit wurden basierend auf der SP (n=262) durchgeführt. Diese enthielt alle Personen, die einer der beiden Gruppen zugeteilt wurden und mindestens eine

Dosis des Testpräparats einnahmen. Die Analyse erfolgt *per protocol*; da eine Person ATX zugeteilt war, jedoch LDX erhielt, befanden sich n=128 Personen in der LDX-Gruppe und n=134 Personen in der ATX-Gruppe. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

Zusammenfassend ist das Verzerrungspotential sowohl auf Studienebene als auch für diesen Endpunkt somit als niedrig einzustufen.

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

Darstellung des Nutzens: SPD489-325

Die Darstellung des Nutzens von LDX vs. Placebo erfolgt anhand der gesamten Studienpopulation der Studie SPD489-325.

Tabelle 4-12-49: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Abdominaler Schmerz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

						Behandlungsunterschied[d]	
Studie 325	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Studien-population, Analyseansatz**	**RR**	**95%-Konfidenz-intervall**
Abdominaler Schmerz							
LDX	Anzahl der Patienten mit UE: Abdominaler Schmerz	111	6	5,4	SP, per protocol	0,99	0,33; 2,98
Placebo		110	6	5,5			
OROS MPH[#]		111	4	3,6		0,66	0,19; 2,25
Abdominaler Schmerz im Oberbauch							
LDX	Anzahl der Patienten mit UE: Abdominaler Schmerz im Oberbauch	111	8	7,2	SP, per protocol	1,32	0,48; 3,67
Placebo		110	6	5,5			
OROS MPH[#]		111	9	8,1		1,49	0,55; 4,00

[a] Zahl der Patienten in der Auswertung
[b] Zahl der Patienten mit Ereignis; gesamter Studienzeitraum
[c] Anteil der Patienten mit Ereignis in %
[d] Behandlungsunterschied vs. Placebo
[#] Referenzarm
LDX: Lisdexamfetamindimesilat; OROS MPH: Methylphenidat extended release; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; SP: Safety Population; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis
Quellen: CSR Studie 325 (Shire 2011); Relatives Risiko, 95%-Konfidenzintervall (Testbasiert nach Miettinen 1976 mit Kontinuitätskorrektur nach Yates 1934 für n<60): eigene Berechnung

Lage des Schätzers und das 95%-Konfidenzintervall legen nahe, dass die Anzahl der Patienten, die das UE Abdominaler Schmerz berichtete sich statistisch nicht zwischen den Behandlungsgruppen (RR=0,99, 95%-Konfidenzintervall: 0,33; 2,98) unterschied. Lage des Schätzers und das 95%-Konfidenzintervall legen nahe, dass auch die Anzahl der Patienten, die das UE Abdominaler Schmerz im Oberbauch berichtete sich statistisch nicht zwischen den Behandlungsgruppen (RR=1,32, 95%-Konfidenzintervall: 0,48; 3,67) unterschied. Die Analysen wurden anhand der SP durchgeführt und erfolgten *per protocol*.

Nachweis des Zusatznutzens: SPD489-317

Der Nachweis des Zusatznutzens von LDX vs. ATX erfolgt anhand der gesamten Studienpopulation der Studie SPD489-317.

Tabelle 4-12-50: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Abdominaler Schmerz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

						Behandlungsunterschied[d]	
Studie 317	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Studienpopulation, Analyseansatz**	**RR**	**95%-Konfidenz-intervall**
Abdominaler Schmerz							
LDX	Anzahl der Patienten mit UE: Abdominaler Schmerz	128	3	2,3	SP, per protocol	0,39	0,11; 1,37
ATX		134	8	6,0			
Abdominaler Schmerz im Oberbauch							
LDX	Anzahl der Patienten mit UE: Abdominaler Schmerz im Oberbauch	128	3	2,3	SP, per protocol	0,31	0,10; 1,03
ATX		134	10	7,5			

[a] Zahl der Patienten in der Auswertung
[b] Zahl der Patienten mit Ereignis; gesamter Studienzeitraum
[c] Anteil der Patienten mit Ereignis in %
[d] Behandlungsunterschied vs. ATX
ATX: Atomoxetin; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; SP: Safety Population; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis
Quellen: CSR Studie 317 (Shire 2013b); Relatives Risiko, 95%-Konfidenzintervall (Testbasiert nach Miettinen 1976 mit Kontinuitätskorrektur nach Yates 1934 für n<60): eigene Berechnung

Lage des Schätzers und das 95%-Konfidenzintervall legen nahe, dass die Anzahl der Patienten, die das UE Abdominaler Schmerz berichtete sich statistisch nicht zwischen den Behandlungsgruppen LDX und ATX (RR=0,39, 95%-Konfidenzintervall: 0,11; 1,37) unterschied. Lage des Schätzers und das 95%-Konfidenzintervall legen nahe, dass auch die Anzahl der Patienten, die das UE Abdominaler Schmerz im Oberbauch berichtete sich statistisch nicht zwischen den Behandlungsgruppen (RR=0,31, 95%-Konfidenzintervall: 0,10; 1,03) unterschied. Die Analysen wurden anhand der SP durchgeführt und erfolgten *per protocol*.

Zusammenfassung

Lage des Schätzers und das 95%-Konfidenzintervall legen nahe, dass die Anzahl der Patienten, die das UE Abdominaler Schmerz (im Oberbauch) berichtete, sich statistisch weder zwischen den Behandlungsgruppen LDX und Placebo noch zwischen den Behandlungsgruppen LDX und ATX unterschied.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt, da sich die Darstellung des Nutzens und der Nachweis des Zusatznutzens jeweils auf eine Studie stützen (SPD489-325 bzw. SPD489-317).

4.3.1.3.1.26 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Verminderter Appetit – RCT

Tabelle 4-10-26: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Verminderter Appetit“

Studie	Operationalisierung
SPD489-325	Anzahl der Patienten mit vermindertem Appetit als UE. Die Erfassung erfolgte im Rahmen des Monitoring der UE über den gesamten Studienzeitraum.
SPD489-317	Anzahl der Patienten mit vermindertem Appetit als UE. Die Erfassung erfolgte im Rahmen des Monitoring der UE über den gesamten Studienzeitraum.

UE: Unerwünschte Ereignisse

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-11-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Verminderter Appetit“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SPD489-325	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
SPD489-317	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

ITT: Intention to treat; RCT: engl. Randomized Controlled Trial;
Quellen: CSR Studie 325 (Shire 2011); CSR Studie 317 (Shire 2013b)

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie SPD489-325

Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten.

Das Testpräparat, das Kontrollpräparat und die Placebo-Tabletten waren von identischem Aussehen.

Alle Analysen zur Sicherheit wurden basierend auf der SP (n=332) durchgeführt. Diese enthielt alle Personen, die einer der beiden Gruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Die Analyse erfolgt per protocol. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

Zusammenfassend ist das Verzerrungspotential sowohl auf Studienebene als auch für diesen Endpunkt somit als niedrig einzustufen.

Studie SPD489-317

Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten.

Das Testpräparat und die Placebo-Tabletten waren verkapselt und waren von identischem Aussehen. Um die Verblindung sicherzustellen, wurden allen Probanden, die >64,5kg wogen, ab Woche 1 zwei Tabletten verabreicht: entweder 1 LDX-Tablette + 1 Placebo-Tablette oder 2 ATX-Tabletten (bei Dosierung ≥80mg).

Alle Analysen zur Sicherheit wurden basierend auf der SP (n=262) durchgeführt. Diese enthielt alle Personen, die einer der beiden Gruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Die Analyse erfolgt *per protocol*; da eine Person ATX zugeteilt war, jedoch LDX erhielt, befanden sich n=128 Personen in der LDX-Gruppe und n=134 Personen in der ATX-Gruppe. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

Zusammenfassend ist das Verzerrungspotential sowohl auf Studienebene als auch für diesen Endpunkt somit als niedrig einzustufen.

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

Darstellung des Nutzens: SPD489-325

Die Darstellung des Nutzens von LDX vs. Placebo erfolgt anhand der gesamten Studienpopulation der Studie SPD489-325.

Tabelle 4-12-51: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Verminderter Appetit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

						Behandlungsunterschied[d]	
Studie 325	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Studien-population, Analyseansatz**	**RR**	**95%-Konfidenz-intervall**
LDX	Anzahl der Patienten mit UE: Verminderter Appetit	111	28	25,2	SP, per protocol	9,25	3,74; 22,87
Placebo		110	3	2,7			
OROS MPH[#]		111	17	15,3		5,62	1,99; 15,84

[a] Zahl der Patienten in der Auswertung
[b] Zahl der Patienten mit Ereignis; gesamter Studienzeitraum
[c] Anteil der Patienten mit Ereignis in %
[d] Behandlungsunterschied vs. Placebo
[#] Referenzarm
LDX: Lisdexamfetamindimesilat; OROS MPH: Methylphenidat extended release;
RCT: engl. Randomized Controlled Trial; SP: Safety Population; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis
Quellen: CSR Studie 325 (Shire 2011); Relatives Risiko, 95%-Konfidenzintervall (Testbasiert nach Miettinen 1976 mit Kontinuitätskorrektur nach Yates 1934 für n<60): eigene Berechnung

Es berichteten mehr Patienten, die LDX erhielten das UE Verminderter Appetit, als Patienten, die mit Placebo behandelt wurden (RR=9,25, 95%-Konfidenzintervall: 3,74; 22,87). Die Analysen wurden anhand der SP durchgeführt und erfolgten *per protocol*.

Nachweis des Zusatznutzens: SPD489-317

Der Nachweis des Zusatznutzens von LDX vs. ATX erfolgt anhand der gesamten Studienpopulation der Studie SPD489-317.

Tabelle 4-12-52: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Verminderter Appetit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

						Behandlungsunterschied[d]	
Studie 317	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Studienpopulation, Analyseansatz**	**RR**	**95%-Konfidenz-intervall**
LDX	Anzahl der Patienten mit UE: Verminderter Appetit	128	33	25,8	SP, per protocol	2,47	1,43; 4,27
ATX		134	14	10,4			

[a] Zahl der Patienten in der Auswertung
[b] Zahl der Patienten mit Ereignis; gesamter Studienzeitraum
[c] Anteil der Patienten mit Ereignis in %
[d] Behandlungsunterschied vs. ATX
ATX: Atomoxetin; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; SP: Safety Population; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis
Quellen: CSR Studie 317 (Shire 2013b); Relatives Risiko, 95%-Konfidenzintervall (Testbasiert nach Miettinen 1976 mit Kontinuitätskorrektur nach Yates 1934 für n<60): eigene Berechnung

Es berichteten mehr Patienten, die mit LDX behandelt wurden das UE Verminderter Appetit, als Personen, die ATX erhielten (RR=2,47, 95%-Konfidenzintervall: 1,43; 4,27). Die Analysen wurden anhand der SP durchgeführt und erfolgten *per protocol*.

Zusammenfassung

Es berichteten mehr Patienten, die LDX erhielten das UE Verminderter Appetit als Patienten, die mit Placebo oder ATX behandelt wurden.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt, da sich die Darstellung des Nutzens und der Nachweis des Zusatznutzens jeweils auf eine Studie stützen (SPD489-325 bzw. SPD489-317).

4.3.1.3.1.27 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gewichtsveränderung – RCT

Tabelle 4-10-27: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gewichtsveränderung“

Studie	Operationalisierung
SPD489-325	Anzahl der Patienten mit Gewichtsveränderung als UE. Die Erfassung erfolgte im Rahmen des Monitoring der UE über den gesamten Studienzeitraum.
SPD489-317	Anzahl der Patienten mit Gewichtsveränderung als UE. Die Erfassung erfolgte im Rahmen des Monitoring der UE über den gesamten Studienzeitraum.

UE: Unerwünschte Ereignisse

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-11-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gewichtsveränderung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SPD489-325	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
SPD489-317	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

ITT: Intention to treat; RCT: engl. Randomized Controlled Trial;
Quellen: CSR Studie 325 (Shire 2011); CSR Studie 317 (Shire 2013b)

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie SPD489-325

Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten.

Das Testpräparat, das Kontrollpräparat und die Placebo-Tabletten waren von identischem Aussehen.

Alle Analysen zur Sicherheit wurden basierend auf der SP (n=332) durchgeführt. Diese enthielt alle Personen, die einer der beiden Gruppen zugeteilt wurden und mindestens eine

Dosis des Testpräparats einnahmen. Die Analyse erfolgt per protocol. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

Zusammenfassend ist das Verzerrungspotential sowohl auf Studienebene als auch für diesen Endpunkt somit als niedrig einzustufen.

Studie SPD489-317

Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten.

Das Testpräparat und die Placebo-Tabletten waren verkapselt und waren von identischem Aussehen. Um die Verblindung sicherzustellen, wurden allen Probanden, die >64,5kg wogen, ab Woche 1 zwei Tabletten verabreicht: entweder 1 LDX-Tablette + 1 Placebo-Tablette oder 2 ATX-Tabletten (bei Dosierung ≥80mg).

Alle Analysen zur Sicherheit wurden basierend auf der SP (n=262) durchgeführt. Diese enthielt alle Personen, die einer der beiden Gruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Die Analyse erfolgt *per protocol*; da eine Person ATX zugeteilt war, jedoch LDX erhielt, befanden sich n=128 Personen in der LDX-Gruppe und n=134 Personen in der ATX-Gruppe. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

Zusammenfassend ist das Verzerrungspotential sowohl auf Studienebene als auch für diesen Endpunkt somit als niedrig einzustufen.

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

Darstellung des Nutzens: SPD489-325

Die Darstellung des Nutzens von LDX vs. Placebo erfolgt anhand der gesamten Studienpopulation der Studie SPD489-325.

Tabelle 4-12-53: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gewichtsveränderung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

						Behandlungsunterschied[d]	
Studie 325	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Studien-population, Analyseansatz**	**RR**	**95%-Konfidenz-intervall**
Gewichtsverlust							
LDX	Anzahl der Patienten mit UE: Gewichtsverlust	111	15	13,5	SP, per protocol	NA	NA
Placebo		110	0	0			
OROS MPH[#]		111	5	4,5		NA	NA
Gewichtszunahme							
LDX	Anzahl der Patienten mit UE: Gewichtszunahme	111	1	0,9	SP, per protocol	0,99	0,06; 15,65
Placebo		110	1	0,9			
OROS MPH[#]		111	0	0		NA	NA

[a] Zahl der Patienten in der Auswertung
[b] Zahl der Patienten mit Ereignis; gesamter Studienzeitraum
[c] Anteil der Patienten mit Ereignis in %
[d] Behandlungsunterschied vs. Placebo
[#] Referenzarm
LDX: Lisdexamfetamindimesilat; OROS MPH: Methylphenidat extended release;
RCT: engl. Randomized Controlled Trial; SP: Safety Population; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis
Quellen: CSR Studie 325 (Shire 2011); Relatives Risiko, 95%-Konfidenzintervall (Testbasiert nach Miettinen 1976 mit Kontinuitätskorrektur nach Yates 1934 für n<60): eigene Berechnung

Es berichteten mehr Patienten, die LDX erhielten, das UE Gewichtsverlust, als Patienten, die mit Placebo behandelt wurden (13,5% vs. 0%). Lage des Schätzers und das 95%-Konfidenzintervall legen nahe, dass die Anzahl der Patienten, die das UE Gewichtszunahme berichten, sich statistisch nicht zwischen den Behandlungsgruppen LDX und Placebo (RR=0,99, 95%-Konfidenzintervall: 0,06; 15,65) unterschied. Die Analysen wurden anhand der SP durchgeführt und erfolgten *per protocol*.

Nachweis des Zusatznutzens: SPD489-317

Der Nachweis des Zusatznutzens von LDX vs. ATX erfolgt anhand der gesamten Studienpopulation der Studie SPD489-317.

Tabelle 4-12-54: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gewichtsveränderung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

						Behandlungsunterschied[d]	
Studie 317	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Studienpopulation, Analyseansatz**	**RR**	**95%-Konfidenz-intervall**
Gewichtsverlust							
LDX	Anzahl der Patienten mit UE: Gewichtsverlust	128	28	21,9	SP, per protocol	3,26	1,69; 6,28
ATX		134	9	6,7			
Gewichtszunahme							
LDX	Anzahl der Patienten mit UE: Gewichtszunahme	128	2	1,6	SP, per protocol	0,52	0,10; 2,72
ATX		134	4	3			

[a] Zahl der Patienten in der Auswertung
[b] Zahl der Patienten mit Ereignis; gesamter Studienzeitraum
[c] Anteil der Patienten mit Ereignis in %
[d] Behandlungsunterschied vs. ATX
ATX: Atomoxetin; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; SP: Safety Population; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis
Quellen: CSR Studie 317 (Shire 2013b); Relatives Risiko, 95%-Konfidenzintervall (Testbasiert nach Miettinen 1976 mit Kontinuitätskorrektur nach Yates 1934 für n<60): eigene Berechnung

Es berichteten mehr Patienten, die mit LDX behandelt wurden das UE Gewichtsverlust, als Personen, die ATX erhielten (RR=3,26, 95%-Konfidenzintervall: 1,69; 6,28). Die Lage des Schätzers und das 95%-Konfidenzintervall legen nahe, dass die Anzahl der Patienten, die das UE Gewichtszunahme berichteten, sich statistisch nicht zwischen den Behandlungsgruppen (RR=0,52, 95%-Konfidenzintervall: 0,10; 2,72) unterschied. Die Analysen wurden anhand der SP durchgeführt und erfolgten *per protocol*.

Zusammenfassung

Es berichteten mehr Patienten, die mit LDX behandelt wurden das UE Gewichtsverlust, als Personen, die Placebo oder ATX erhielten. Lage des Schätzers und das 95%-Konfidenzintervall legen nahe, dass die Anzahl der Patienten, die das UE Gewichtszunahme berichteten sich statistisch nicht zwischen den Behandlungsgruppen LDX und Placebo bzw. ATX unterschied.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt, da sich die Darstellung des Nutzens und der Nachweis des Zusatznutzens jeweils auf eine Studie stützen (SPD489-325 bzw. SPD489-317).

4.3.1.3.1.28 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Krampfanfälle – RCT

Tabelle 4-10-28: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Krampfanfälle“

Studie	Operationalisierung
SPD489-325	Anzahl der Patienten mit Krampfanfällen als UE. Die Erfassung erfolgte im Rahmen des Monitoring der UE über den gesamten Studienzeitraum.
SPD489-317	Anzahl der Patienten mit Krampfanfällen als UE. Die Erfassung erfolgte im Rahmen des Monitoring der UE über den gesamten Studienzeitraum.

UE: Unerwünschte Ereignisse

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-11-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Krampfanfälle“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SPD489-325	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
SPD489-317	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

ITT: Intention to treat; RCT: engl. Randomized Controlled Trial;
Quellen: CSR Studie 325 (Shire 2011); CSR Studie 317 (Shire 2013b)

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie SPD489-325

Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten.

Das Testpräparat, das Kontrollpräparat und die Placebo-Tabletten waren von identischem Aussehen.

Alle Analysen zur Sicherheit wurden basierend auf der SP (n=332) durchgeführt. Diese enthielt alle Personen, die einer der beiden Gruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Die Analyse erfolgt *per protocol*. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

Zusammenfassend ist das Verzerrungspotential sowohl auf Studienebene als auch für diesen Endpunkt somit als niedrig einzustufen.

Studie SPD489-317

Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten.

Das Testpräparat und die Placebo-Tabletten waren verkapselt und waren von identischem Aussehen. Um die Verblindung sicherzustellen, wurden allen Probanden, die >64,5kg wogen, ab Woche 1 zwei Tabletten verabreicht: entweder 1 LDX-Tablette + 1 Placebo-Tablette oder 2 ATX-Tabletten (bei Dosierung ≥80mg).

Alle Analysen zur Sicherheit wurden basierend auf der SP (n=262) durchgeführt. Diese enthielt alle Personen, die einer der beiden Gruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Die Analyse erfolgt *per protocol*; da eine Person ATX zugeteilt war, jedoch LDX erhielt, befanden sich n=128 Personen in der LDX-Gruppe und n=134 Personen in der ATX-Gruppe. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

Zusammenfassend ist das Verzerrungspotential sowohl auf Studienebene als auch für diesen Endpunkt somit als niedrig einzustufen.

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

Darstellung des Nutzens: SPD489-325

Die Darstellung des Nutzens von LDX vs. Placebo erfolgt anhand der gesamten Studienpopulation der Studie SPD489-325.

Tabelle 4-12-55: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Krampfanfälle“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

						Behandlungsunterschied[d]	
Studie 325	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Studien-population, Analyseansatz**	**RR**	**95%-Konfidenz-intervall**
LDX	Anzahl der Patienten mit UE: Krampfanfälle	111	0	0	SP, per protocol	NA	NA
Placebo		110	0	0			
OROS MPH[#]		111	0	0		NA	NA

[a] Zahl der Patienten in der Auswertung
[b] Zahl der Patienten mit Ereignis; gesamter Studienzeitraum
[c] Anteil der Patienten mit Ereignis in %
[d] Behandlungsunterschied vs. Placebo
[e] Es wurden nur UE im CSR dargestellt, die von >2% der Patienten berichtet wurden.
[#] Referenzarm
LDX: Lisdexamfetamindimesilat; NA: nicht anwendbar; OROS MPH: Methylphenidat extended release; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; SP: Safety Population; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis
Quellen: CSR Studie 325 (Shire 2011); Relatives Risiko, 95%-Konfidenzintervall (Testbasiert nach Miettinen 1976 mit Kontinuitätskorrektur nach Yates 1934 für n<60): eigene Berechnung

Über den gesamten Studienzeitraum traten in der gesamten Studienpopulation keine Krampfanfälle auf.

Nachweis des Zusatznutzens: SPD489-317

Der Nachweis des Zusatznutzens von LDX vs. ATX erfolgt anhand der gesamten Studienpopulation der Studie SPD489-317.

Tabelle 4-12-56: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Krampfanfälle“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

						Behandlungsunterschied[d]	
Studie 317	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Studienpopulation, Analyseansatz**	**RR**	**95%-Konfidenz-intervall**
LDX	Anzahl der Patienten mit UE: Krampfanfälle	128	0	0	SP, per protocol	NA	NA
ATX		134	0	0			

[a] Zahl der Patienten in der Auswertung
[b] Zahl der Patienten mit Ereignis; gesamter Studienzeitraum
[c] Anteil der Patienten mit Ereignis in %
[d] Behandlungsunterschied vs. ATX
ATX: Atomoxetin; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; SP: Safety Population; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis

Quellen: CSR Studie 317 (Shire 2013b); Relatives Risiko, 95%-Konfidenzintervall (Testbasiert nach Miettinen 1976 mit Kontinuitätskorrektur nach Yates 1934 für n<60): eigene Berechnung

Über den gesamten Studienzeitraum traten in der gesamten Studienpopulation keine Krampfanfälle auf.

Zusammenfassung

In keiner der für die Darstellung des Nutzens und den Nachweis des Zusatznutzens herangezogenen Studien traten Krampfanfälle auf.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt, da sich die Darstellung des Nutzens und der Nachweis des Zusatznutzens jeweils auf eine Studie stützen (SPD489-325 bzw. SPD489-317).

4.3.1.3.1.29 Weitere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Folgende Endpunkte wurden im Rahmen dieses Dossiers bisher nicht berücksichtigt, obwohl sie unter den besonderen Warnhinweisen in den Fachinformationen zu LDX und ATX aufgeführt werden. Diese Warnhinweise können wegen ihrer Seltenheit und/oder ihrer Langfristigkeit durch RCTs kaum erfasst werden:

- Kardiovaskuläre Ereignisse;
- Sucht und Missbrauchspotential;
- Hepatotoxizität von ATX.

Aufgrund der Seltenheit kardiovaskulärer Ereignisse oder Hepatotoxizität sind RCTs sowohl hinsichtlich Patientenanzahl als auch hinsichtlich der Beobachtungsdauer ungeeignet, diese Nebenwirkungen mit hinreichener Sicherheit und Genauigkeit zu erfassen. Die im Rahmen der Studien gemessenen diagnostischen Parameter, wie Elektrokardiogramm-Messungen und Leberenzymblutspiegel, können in diesem Zusammenhang lediglich als nicht validierte Surrogatparameter betrachtet werden. Auch die Beobachtung von Sucht und Missbrauchsverhalten ist im Rahmen von unter strenger Überwachung durchgeführten RCTs kaum aussagekräftig im Vergleich zu Alltagsbedingungen.

Da für diese Endpunkte keine Ergebnisse dargestellt werden können, die auf den herangezogenen Studien SPD489-325 und SPD489-317 basieren, werden sie bei der Beurteilung der Höhe des Zusatznutzens von LDX gegenüber ATX nicht berücksichtigt.

Ein erhöhtes Risiko für **unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse** ist für LDX nicht belegt. Die Food and Drug Administration (FDA) veröffentlichte nach dem Bericht unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse (insbesondere plötzlicher Herztod) bei der medikamentösen Behandlung von ADHS mit Amphetaminen (17 Patienten) und Methylphenidat (8 Patienten) einen Warnhinweis (Nissen 2006). Auch deutsche Kinder- und Jugendpsychiatrische Fachgesellschaften (DGKJP, BAG, BKJPP) veröffentlichten eine „Stellungnahme zu fraglichen kardialen Risiken der Stimulanziengabe“ (Fegert 2006).

Daraufhin wurde das Ausmaß des Risikos von unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen bei medikamentöser ADHS-Therapie in der Literatur verstärkt diskutiert (Cooper et al. 2011; Hammerness et al. 2011). Obwohl ein möglicher Zusammenhang zwischen Stimulanzien und kardiovaskulären Ereignissen aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften diskutiert wurde, konnten mehrere epidemiologische Studien den vermuteten Zusammenhang zwischen Stimulanzien und kardiovaskulären Ereignissen übereinstimmend nicht belegen (Wilens et al. 2006). So wurde in einer Studie basierend auf einer Kohorte von 1.200.438 Kindern und jungen Erwachsenen mit durchschnittlich 2,1 Jahren Follow-up kein erhöhtes Risiko unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse (plötzlicher Herztod, Myokardinfarkt oder Schlaganfall) festgestellt (Cooper et al. 2011). Ähnliche Ergebnisse wurden für Erwachsene über 806.182 Personen-Jahre des Follow-up gefunden (Habel et al. 2011). Auch von Schelleman (2011) wurden keine erhöhten Raten von kardiovaskulären Ereignissen in 241.417 Kindern unter einer ADHS Pharmakotherapie, verglichen mit Kindern in der Kontrollgruppe, berichtet (Schelleman et al. 2011). Vitiello (2008) untersuchte 579 Kinder, welche 14 Monate medikamentös behandelt wurden. Nach 10 Jahren wurde keine langfristige Gefahr für eine Entwicklung einer arteriellen Hypertonie nach einer Behandlung mit Stimulanzien festgestellt (Vitiello et al. 2008).

Aktuell weist die FDA darauf hin, dass kein Zusammenhang zwischen der Einnahme bestimmter ADHS Medikamente und einem plötzlichen Herztod besteht (U. S. Food and Drug Administration 2012). Auch die Stellungnahme der deutschen Kinder- und Jugendpsychiatrischen Fachgesellschaften betont die hocheffektive und risikoarme Behandlung der ADHS mit Psychostimulanzien (Banaschewski 2008). Die Rate der plötzlichen und unerklärlichen Todesfälle überschritt bei 78 Millionen Verschreibungen nicht die Prävalenz von 1 zu 1.000.000. Diese Rate ist nach Angaben der FDA niedriger als in der Allgemeinbevölkerung. Im Vergleich zur Normalpopulation scheint demnach die Rate der Todesfälle unter den mit Psychostimulanzien behandelten Patienten auch in den USA nicht erhöht zu sein (Fegert 2006).

Für LDX gibt es keine Anzeichen, dass das kardiovaskuläre Risikoprofil sich von anderen Stimulanzien unterscheidet: Wigal (2010) untersuchte Elektrokardiogramm (EKG) und Herz-Kreislauf-Variablen bei Kindern und stellte keine relevanten Effekte fest. Allerdings zeigten Stimulanz-naive Kinder stärkere kardiovaskuläre Effekte als Kinder, die bereits mit Stimulanzien behandelt wurden (Wigal et al. 2010). Adler et al. (2009) untersuchten vor und während der Behandlung mit 30, 50, oder 70mg LDX oder Placebo Elektrokardiogramme, den systolischen und diastolischen Blutdruck und Puls in einer randomisierten Studie mit erwachsenen ADHS Patienten (18 bis 55 Jahre). Hierbei wurden gegenüber Placebo bei

keiner Dosierung klinisch bedeutsame Auswirkungen festgestellt (Adler et al. 2009). Hammerness (2011) konnte keine klinisch relevanten Veränderungen in kardio-respiratorischen oder metabolischen Variablen bei Erwachsenen mit ADHS unter LDX Behandlung erkennen (Hammerness et al. 2011).

Ein **Sucht- und Missbrauchspotential** ist für LDX nicht anzunehmen. Bei der Diskussion des Sucht- und Missbrauchpotentials muss beachtet werden, dass die Indikation als Zweitlinientherapie nach klinisch unzureichendem Ansprechen auf MPH vorgesehen ist. Bereits MPH ist nur bei Personen ohne Suchtpotential indiziert. Bei Patienten mit bekanntem Abhängigkeitspotential wird generell zu einer nicht-stimulanten Behandlung mit ATX geraten (Kollins 2008). Insgesamt wird in der Leitlinie des NICE nur ein geringes Abhängigkeitspotential von ADHS-Medikamenten beschrieben (National Collaborating Centre for Mental Health (NICE) 2009).

Bei der Betrachtung des Suchtpotentials eines Stoffes sind neben der pharmakodynamischen Wirkung auf Neurotransmitterebene, die Pharmakokinetik, hier insbesondere die Anflutungsgeschwindigkeit im Zentralnervensystem (ZNS) und die Verfügbarkeit der Substanz von entscheidender Bedeutung.

Zwischen LDX und anderen Amphetaminen (wie d-Amphetamin, l-Amphetamin, Methylamphetamin) muss klar unterschieden werden, da LDX durch seine spezielle Chemie (Prodrug) andere pharmakokinetische Eigenschaften aufweist (Heal et al. 2013). Aufgrund der Addition einer L-Lysin-Gruppe über eine Amidbindung hat das Prodrug keine pharmakologische Wirkung. Die verzögerte Freisetzung des aktiven Wirkstoffs beruht auf der hydrolytischen Abspaltung der L-Lysin-Gruppe im Blut. Die maximale Konzentration von Amphetaminen wird im Mittel erst nach 3,5 Stunden erreicht. Durch einfache chemische oder physikalische Methoden kann d-Amphetamin aus LDX außerhalb des menschlichen Körpers nicht freigesetzt werden (Shire 2013a).

Der Wirkeintritt kann bei LDX im Gegensatz zu d-Amphetaminen und einigen anderen Amphetaminderivaten auch nicht durch andere Einnahmeformen beschleunigt werden. Bei der nasalen Einnahmeform, wie es bei Amphetaminen gebräuchlich ist (Heal et al. 2013), wurde weder ein Unterschied der Verfügbarkeit des d-Amphetamins im Blut, noch in der Wirkung festgestellt (Ermer et al. 2011).

Jasinski (2009) zeigte desweiteren mit Hilfe von „*liking scores*“ anhand der DRQS (*Drug Rating Questionnaire – Subject*) und DRQO (*Drug Rating Questionnaire – Observer*) Skalen, dass 40mg d-Amphetamin, gegenüber 100mg LDX, signifikant bevorzugt wurde (Jasinski und Krishnan 2009). In einer Studie von Blick et al. (2007) wurde Erwachsenen ohne ADHS, jedoch mit Substanzmissbrauch in der Vorgeschichte, LDX in unterschiedlichen Dosen (50, 100, 150mg), IR d-Amphetamin (40mg) und Placebo verabreicht. Das Maximum der Gefühlsstärke wurde bei LDX signifikant später erreicht als bei d-Amphetamin oder Placebo (Blick und Keating 2007).

Basierend auf den Eigenschaften von LDX ist nicht davon auszugehen, dass das Missbrauchspotential größer ist als das von nicht-retardiertem MPH (Stimulanz mit dem

geringsten Missbrauchspotential der bei der Zulassung von LDX verfügbaren Substanzen). Dies wird auch durch eine Post-Marktzulassungsstudie belegt: Cassidy et al. (2012) zeigten in einer Studie mit 10.000 Erwachsenen, dass LDX (Markenname USA: Vyvanse®) sehr selten außerhalb des medizinischen Anwendungsgebiets verwendet wird (Cassidy et al. 2012).

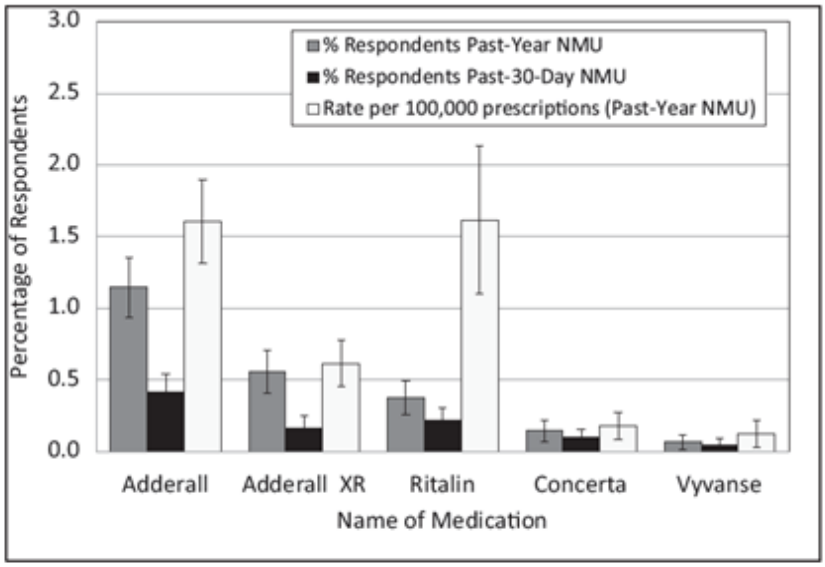


Figure 2. Prevalence of nonmedical use of prescription stimulant compounds: Past year, past 30 days, and past-year rate per 100,000 prescriptions
Note: Vertical bars represent 95% confidence intervals.
NMU = nonmedical use.

Quelle: (Cassidy et al. 2012)
Abbildung 12: Prävalenz der Verwendung verschiedener ADHS-Medikamente außerhalb des medizinischen Anwendungsgebiets

Für ATX ist - basierend auf Spontanberichten - das Risiko schwerer Leberschädigungen, bis hin zu einzelnen Fällen akuten Leberversagens, bekannt (World Health Organization (WHO) 2009). Diese potenzielle **Hepatotoxizität von ATX** hat zu einem entsprechenden Eintrag in die besonderen Warnhinweise von ATX in der Fachinformation geführt. Dementsprechend muss ATX bei Patienten, bei denen aufgrund von Laborwerten eine Leberschädigung nachgewiesen werden konnte, abgesetzt werden und darf nicht wieder aufgenommen werden (Lilly Deutschland GmbH 2011). Ein entsprechendes Risiko für eine langfristig auftretende Hepatotoxizität ist für LDX nicht bekannt.

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.

Darstellung des Nutzens

LDX vs. Placebo: Studie SPD489-325

Im Folgenden werden die **a-priori** festgelegten Subgruppen (Alter, Geschlecht, Ethnie) für den primären Endpunkt (Mittlere und mediane Veränderung des ADHD-RS-IV Gesamtscores) dargestellt (Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden ArzneimittelTabelle 4-1). Zudem erfolgt die Überprüfung potentieller Effektmodifikation mithilfe von Interaktionstests (Verweis auf Tabelle einbauen).

Tabelle 4-I: Mittlere und mediane Veränderung des ADHD-RS-IV Gesamtscores – A-priori Subgruppen

Studie 325			**Baseline**			**Endpunkt[b]**					**Behandlungsunterschied**		
Sub-gruppe	**Behand-lungsarm**	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**MW (SD)**	**Median**	**N[a]**	**MW (SD)**	**Median**	**Differenz LS MW ggü. Baseline[c]**	**Studien-population, Analyse-ansatz**	**Differenz LS MW ggü. Baseline[c,d]**	**95%-Konfidenz-intervall[e]**	**p-Wert[c]**
Alter													
6-12 Jahre	LDX	Mittlere und mediane Veränderung des ADHD-RS-IV Gesamtscores	72	40,9 (7,70)	41,5	71	17,3 (10,96)	16,0	-22,5	FAS, per protocol	-17,8	-21,3;-14,3	<0,001
	Placebo		75	41,5 (7,33)	42,0	74	35,6 (11,76)	37,0	-4,7				
	OROS MPH[#]		78	41,2 (6,62)	41,5	76	20,8 (13,93)	17,5	-19,6		-14,9	-18,4;-11,5	0,015
13-17 Jahre	LDX		30	40,4 (6,40)	40,0	29	13,0 (8,46)	10,0	-27,1	FAS, per protocol	-20,8	-25,7;-16,0	<0,001
	Placebo		30	39,7 (6,58)	41,5	30	32,7 (12,16)	36,0	-6,2				
	OROS MPH[#]		28	38,5 (6,72)	39,0	28	24,2 (11,27)	21,5	-14,4		-8,1	-13,0; -3,3	0,001
Geschlecht													
männlich	LDX	Mittlere und mediane Veränderung des ADHD-RS-IV Gesamtscores	79	41,3 (7,31)	42,0	78	16,6 (10,81)	14,5	-24,4	FAS, per protocol	-18,4	-21,6; -15,3	<0,001
	Placebo		87	41,1 (7,48)	43,0	87	34,6 (12,36)	37,0	-6,0				
	OROS MPH[#]		85	40,7 (6,97)	41,0	84	21,4 (12,95)	18,0	-19,5		-13,5	-16,6; -10,4	<0,001
weiblich	LDX		23	38,7 (7,09)	38,0	22	13,8 (8,85)	12,0	-25,1	FAS, per protocol	-20,2	-27,7; -12,7	<0,001
	Placebo		18	40,6 (5,37)	40,5	17	35,6 (9,37)	37,0	-4,9				
	OROS MPH[#]		21	39,6 (5,70)	39,0	20	22,7 (15,01)	19,0	-16,2		-11,4	-19,0; -3,8	0,004
Herkunft													
weiß	LDX	Mittlere und mediane Veränderung des ADHD-RS-IV Gesamtscores	99	40,8 (7,34)	41,0	97	15,9 (10,40)	14,0	-24,4	FAS, per protocol	-18,7	-21,6; -15,8	<0,001
	Placebo		104	40,9 (7,15)	42,0	103	34,7 (11,93)	37,0	-5,8				
	OROS MPH[#]		102	40,6 (6,77)	40,0	100	21,7 (13,28)	18,5	-18,7		-13,0	-15,8; -10,1	<0,001
nicht-weiß	LDX		3	39,3 (7,77)	37,0	3	18,7 (13,65)	21,0	-23,6	FAS, per protocol	-11,4	-75,3; -52,6	0,6108
	Placebo		1	47,0	47,0	1	40,0	40,0	-12,3				
	OROS MPH[#]		4	38,5 (5,92)	40,5	4	20,8 (15,84)	15,0	-26,6		-14,3	-79,5; 50,9	0,5356

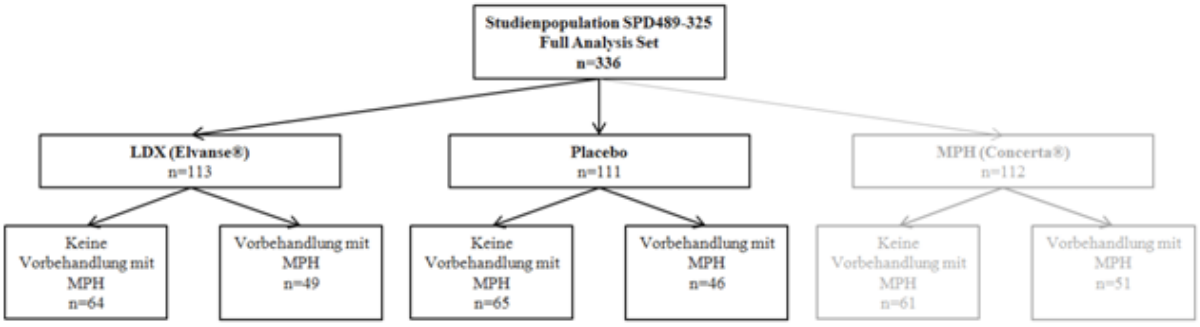
[a] Zahl der Patienten in der Auswertung
[b] Definiert als letzte Untersuchung (1-7) nach Baseline mit einem zulässigen Wert dieser Skala
[c] LS MW und p-Wert basieren auf ANCOVAs mit den Kovariaten Behandlung, Land und Altersgruppen zu Baseline

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

[d] Aktive Substanz - Placebo; vs. Placebo. Eine negative Differenz bei LS MW (aktive Substanz vs. Placebo) bedeutet einen positiven Effekt gegenüber Placebo.
[e] Für die Differenz der LS MW gegenüber Baseline aktive Substanz vs. Placebo
[#] Referenzarm
ADHD-RS-IV: ADHD Rating Scale IV; FAS: engl. Full Analysis Set; ggü.: gegenüber; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; LS: Least squares; MW: Mittelwert; OROS MPH: Methylphenidat extended release;
RCT: engl. Randomized Controlled Trial; SD: Standardabweichung;
Quellen: CSR Studie 325 (Shire 2011); Daten aus Source Table 986 (Shire Biostatistics Department 2013)

Zusätzlich wird für den primären Endpunkt die **post-hoc** definierte Subgruppe der Patienten, die vor Studienbeginn bereits mit MPH behandelt wurden, in Abbildung 13 dargestellt. Die Überprüfung einer potentiellen Effektmodifikation wurde mithilfe eines Interaktionstests vorgenommen (Tabelle 4-K).

Da LDX in Deutschland gemäß der Zulassung nach einem als klinisch unzureichend erachteten Ansprechen auf MPH verwendet wird, wurde für die europäische Zulassungsstudie (SPD489-325), die sowohl vorbehandelte als auch Therapie-naive Patienten enthält, eine Subgruppe gebildet, die ausschließlich mit MPH vorbehandelte Patienten enthält.



Quelle: (Shire 2011)

Abbildung 13: Flow-chart post-hoc definierte Subgruppe "Vorbehandlung mit MPH" der Studie SPD489-325

Tabelle 4-J: Mittlere und mediane Veränderung des ADHD-RS-IV Gesamtscores – Post-hoc Subgruppe

Studie 325			**Baseline**			**Endpunkt[b]**				**Behandlungsunterschied**			
Sub-gruppe	**Behandlungs-arm**	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**MW (SD)**	**Median**	**N[a]**	**MW (SD)**	**Median**	**Differenz LS MW ggü. Baseline[c]**	**Studien-population, Analyse-ansatz**	**Differenz LS MW ggü. Baseline[c,d]**	**95%-Konfidenz-intervall[e]**	**p-Wert[c]**
Vorbe-handlung mit MPH	LDX	Mittlere und mediane Veränderung des ADHD-RS-IV Gesamtscores	48	40,8 (7,29)	42,0	46	15,1 (10,30)	12,0	-23,2	FAS, per protocol	-21,8	-26,0; -17,5	<0,001
	Placebo		45	42,1 (6,11)	42,0	44	37,6 (10,52)	37,5	-1,4				
	MPH[#]		51	40,5 (6,69)	41,0	50	22,9 (11,76)	21,5	-16,6		-15,1	-19,4;-10,9	<0,001

[a] Zahl der Patienten in der Auswertung
[b] Definiert als letzte Untersuchung (1-7) nach Baseline mit einem zulässigen Wert dieser Skala
[c] LS MW und p-Wert basieren auf ANCOVAs mit den Kovariaten Behandlung, Land und Altersgruppen zu Baseline
[d] Aktive Substanz - Placebo; vs. Placebo. Eine negative Differenz bei LS MW (aktive Substanz vs. Placebo) bedeutet einen positiven Effekt gegenüber Placebo.
[e] Für die Differenz der LS MW gegenüber Baseline aktive Substanz vs. Placebo
[#] Referenzarm
ADHD-RS-IV: ADHD Rating Scale IV; FAS: engl. Full Analysis Set; ggü.: gegenüber; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; LS: Least squares; MW: Mittelwert; OROS MPH: Methylphenidat extended release; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; SD: Standardabweichung;
Quellen: Daten aus Source Table r769.1 und r769.2 (Shire Biostatistics Department 2013);

Tabelle 4-K: Subgruppen-Interaktionstests für „Mittlere und mediane Veränderung des ADHD-RS-IV Gesamtscores“

Subgruppe	**p-Wert Interaktionstest**[a]
Alter (a-priori)	0,385
Geschlecht (a-priori)	0,674
Herkunft (a-priori)	Wegen zu geringer Patientenzahl nicht durchführbar.
Vorbehandlung mit MPH (post-hoc)	0,089

[a] Interaktionstests basieren auf der Untersuchung der Interaktion zwischen Behandlungsarm (LDX oder Placebo) und Subgruppe. Eine dritte Interaktion (Behandlungsarm * Subgruppe 1 * Subgruppe 2) war aufgrund zu geringer Patientenzahlen nicht möglich.
Quelle: Daten aus Source Table 1066 (Shire Biostatistics Department 2013)

Zusammenfassung der Subgruppenanalyse zur Nutzenbewertung

Über keine der a-priori definierten Subgruppen läßt sich eine Effektmodifikation feststellen. Die Interaktionstests mit allen a-priori definierten Subgruppen waren nicht signifikant (p>0,385).. Die Schätzer und die Konfidenzintervalle sind konsistent zu den zugrundeliegenden Analysen der nicht stratifizierten Studienpopulation.

Einzig im Stratum „nicht-weiß“ kann das Signifikanzniveau von 0,05 nicht erreicht werden. Dies ist allerdings durch die sehr geringe Patientenzahl in diesem Stratum erklärbar (Vergleich von drei Patienten unter LDX vs. ein Patient unter Placebo).

Auch anhand der einzigen post-hoc Suppgruppe, den MPH vorbehandelten Patienten, lässt sich keine Effektmodifikation dieser Subgruppe feststellen (p-Wert Interaktionstest =0,089). Sowohl das Ausmaß des Schätzers als auch die Lage des dazugehörigen Konfidenzintervalls sind vergleichbar.

Nachweis des Zusatznutzens

LDX vs. ATX: Studie SPD489-317

Im Folgenden werden die **a-priori** festgelegten Subgruppen (Alter, Geschlecht, Kontinent, Herkunft) für den primären Endpunkt (Zeit bis Response CGI-I (1 oder 2)) und die beiden sekundären Endpunkte Responder Rate CGI-I (1 oder 2) und Responder Rate ADHD-RS-IV ≥30% dargestellt. Zudem erfolgt die Überprüfung potentieller Effektmodifikation mithilfe von Interaktionstests (Tabelle 4-M).

Für die Subgruppen Alter und Geschlecht wurde eine Sensitivitätsanalyse unter Verwendung des Completer Analysis Set vorgenommen (Tabelle 4-R, Tabelle 4-S).

Tabelle 4-L: Zeit bis Response CGI-I (1 oder 2) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – A-priori Subgruppen

Studie 317										**Behandlungsunterschied[d]**		
Subgruppe	**Behandlungs-arm**	**Definition des Zielkriteriums**	**N[a]**	**Anzahl Responder gesamt[b]**	**Anzahl Zensierte gesamt**	**MW (SD)**	**Median**	**95%-Konfidenz-intervall für den Median**	**Studien-population, Analyseansatz**	**HR[e]**	**95%-Konfidenz-intervall**	**p-Wert[f]**
Alter												
6-12 Jahre	LDX	Zeit bis Response CGI-I (1 oder 2)[c]	93	87	6	17,7 (15,52)	9,0	8,0; 15,0	FAS, ITT	1,86	1,36; 2,54	<0,001
	ATX		101	75	26	29,7 (22,29)	21,0	16,0; 28,0				
13-17 Jahre	LDX		34	26	8	26,0 (23,06)	15,0	8,0; 29,0		1,01	0,59; 1,74	0,965
	ATX		34	27	7	26,4 (21,96)	17,5	12,0; 28,0				
Geschlecht												
männlich	LDX	Zeit bis Response CGI-I (1 oder 2)[c]	93	88	5	16,7 (14,58)	9,0	8,0; 15,0	FAS, ITT	1,94	1,42; 2,65	<0,001
	ATX		104	76	28	29,4 (22,94)	21,0	14,0; 27,0				
weiblich	LDX		34	25	9	28,8 (23,50)	21,0	8,0; 31,0		0,86	0,49; 1,49	0,584
	ATX		31	26	5	27,2 (19,64)	21,0	14,0; 29,0				
Herkunft												
weiß	LDX	Zeit bis Response CGI-I (1 oder 2)[c]	115	102	13	20,0 (18,38)	10,0	8,0; 15,0	FAS, ITT	1,66	1,24; 2,21	<0,001
	ATX		118	87	31	30,2 (22,34)	21,0	20,0; 28,0				
nicht-weiß	LDX		12	11	1	19,1 (16,19)	19,5	7,0; 21,0		0,97	0,44; 2,13	0,940
	ATX		17	15	2	19,6 (19,09)	12,0	7,0; 27,0				
Kontinent												
Europa	LDX	Zeit bis Response CGI-I (1 oder 2)[c]	45	41	4	16,8 (17,06)	8,0	7,0; 14,0	FAS, ITT	1,69	1,08; 2,64	0,022
	ATX		48	38	10	27,5 (21,99)	18,0	14,0; 28,0				
Nordamerika	LDX		82	72	10	21,7 (18,57)	15,0	9,0; 21,0		1,50	1,07; 2,11	0,018
	ATX		87	64	23	29,6 (22,36)	21,0	17,0; 28,0				

Herkunftsland												
Belgien, Italien, Spanien und Schweden	LDX	Zeit bis Response CGI-I (1 oder 2)[c]	15	14	1	16,9 (17,05)	8,0	7,0; 15,0	FAS, ITT	1,94	0,87; 4,32	0,105
	ATX		15	11	4	30,1 (22,83)	20,0	14,0; 43,0				
Canada	LDX		15	12	3	29,5 (19,75)	27,0	15,0; 33,0		0,75	0,35; 1,62	0,467
	ATX		18	15	3	24,7 (19,57)	21,0	14,0; 27,0				
Deutschland	LDX		20	17	3	20,8 (19,92)	13,0	7,0; 21,0		1,61	0,81; 3,16	0,171
	ATX		22	17	5	31,8 (22,23)	25,5	14,0; 49,0				
Ungarn und Polen	LDX		10	10	0	8,7 (4,85)	8,0	7,0; 8,0		1,37	0,55; 3,40	0,496
	ATX		11	10	1	15,3 (17,05)	7,0	6,0; 16,0				
USA	LDX		67	60	7	19,9 (17,98)	10,0	7,0; 20,0		1,76	1,20; 2,58	0,004
	ATX		69	49	20	30,9 (22,99)	21,0	15,0; 33,0				

[a] Zahl der Patienten in der Auswertung

[b] Als Ansprechen wurde der erste post-Baseline CGI-I Wert von 1 oder 2 gewertet

[c] Die Zeit bis zum ersten Ansprechen in Tagen war für Responder definiert als Datum des ersten Ansprechens minus Datum der ersten Dosisgabe +1. Die Daten von Patienten, die bis zum Abschluss der Studie kein Ansprechen zeigten, wurden am Tag der Visite 9 zensiert. Daten von Patienten, die die Studie ohne Ansprechen vorzeitig abbrachen, wurden an Tag 64 zensiert.

[d] Behandlungsunterschied LDX gegenüber ATX. Der p-Wert basiert auf dem Peto-Peto-Prentice Wilcoxon Test, stratifiziert nach Ländergruppen.

[e] Berechnung der HRs erfolgte anhand von Kaplan-Meier Schätzern.

[r] p-Werte basieren auf Chi-Quadrat Tests.

ATX: Atomoxetin; CGI-I: engl. Clinical Global Impressions – Global Improvement Scale; FAS: engl. Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio;ITT: Intention to treat; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; RCT: engl. Randomized Controlled Trial;

Quellen: CSR Studie 317 (Shire 2013b); Daten aus Source Table 985 (Shire Biostatistics Department 2013)

Tabelle 4-M: Subgruppen-Interaktionstests für „Zeit bis Response CGI-I (1 oder 2)“

Subgruppe	**p-Wert Interaktionstest**[a]
Alter (a-priori)	0,058
Geschlecht (a-priori)	0,012
Herkunft (a-priori)	Wegen zu geringer Patientenzahl nicht durchführbar.
Kontinent (a-priori)	0,660
Herkunftsland (a-priori)	0,446

[a] Interaktionstests basieren auf der Untersuchung der Interaktion zwischen Behandlungsarm (LDX oder ATX) und Subgruppe. Eine dritte Interaktion (Behandlungsarm * Subgruppe 1 * Subgruppe 2) war aufgrund zu geringer Patientenzahlen nicht möglich.

Quelle: Daten aus Source Table 1067 (Shire Biostatistics Department 2013)

Tabelle 4-N: Responder Rate CGI-I (1 oder 2) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – A-priori Subgruppen

Studie 317			**Baseline**	**Endpunkt[d]**				**Behandlungsunterschied[e]**		
Subgruppe	**Behandlungs-arm**	**Definition des Zielkriteriums**	**N**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Studienpopulation, Analyseansatz**	**RR**	**95%-Konfidenz-intervall**	**p-Wert**
Alter										
6-12 Jahre	LDX	% Anteil der Patienten mit einem CGI-I Score von 1 oder 2	93	93	78	83,87	FAS, ITT	1,37	1,14; 1,64	<0,001
	ATX		101	98	60	61,22				
13-17 Jahre	LDX		34	33	25	75,76	FAS, ITT	1,07	0,80; 1,43	0,673
	ATX		34	34	24	70,59				
Geschlecht										
männlich	LDX	% Anteil der Patienten mit einem CGI-I Score von 1 oder 2	93	93	83	89,25	FAS, ITT	1,49	1,25; 1,78	<0,001
	ATX		104	102	61	59,80				
weiblich	LDX		34	33	20	60,61	FAS, ITT	0,79	0,56; 1,11	0,205
	ATX		31	30	23	76,67				
Herkunft										
weiß	LDX	% Anteil der Patienten mit einem CGI-I Score von 1 oder 2	115	114	95	83,33	FAS, ITT	1,33	1,13; 1,57	<0,001
	ATX		118	115	72	62,61				
nicht-weiß	LDX		12	12	8	66,67	FAS, ITT	0,94	0,57; 1,56	0,837
	ATX		17	17	12	70,59				
Kontinent										
Europa	LDX	% Anteil der Patienten mit einem CGI-I Score von 1 oder 2	45	45	38	84,44	FAS, ITT	1,24	0,98; 1,56	0,061
	ATX		48	47	32	68,09				
Nordamerika	LDX		82	81	65	80,25	FAS, ITT	1,31	1,07; 1,60	0,007
	ATX		87	85	52	61,18				

Herkunftsland										
Belgien, Italien, Spanien und Schweden	LDX	% Anteil der Patienten mit einem CGI-I Score von 1 oder 2	15	15	12	80,00	FAS, ITT	1,33	0,82; 2,16	0,240
	ATX		15	15	9	60,00				
Canada	LDX		15	15	12	80,00	FAS, ITT	1,05	0,73; 1,51	0,812
	ATX		18	17	13	76,47				
Deutschland	LDX		20	20	16	80,00	FAS, ITT	1,20	0,83; 1,74	0,341
	ATX		22	21	14	66,67				
Ungarn und Polen	LDX		10	10	10	100,00	FAS, ITT	1,22	0,93; 1,61	0,167
	ATX		11	11	9	81,82				
USA	LDX		67	66	53	80,30	FAS, ITT	1,40	1,10; 1,78	0,004
	ATX		69	68	39	57,35				

[a] Zahl der Patienten in der Auswertung
[b] Zahl der Patienten mit Ereignis
[c] Anteil der Patienten mit Ereignis in %
[d] Definiert als letzte Untersuchung (1-9) nach Baseline mit einem zulässigen Wert dieser Skala.
[e] Behandlungsunterschied LDX gegenüber ATX. Der p-Wert basiert auf einem Cochran Mantel Haenszel Test, stratifiziert nach Herkunftsland.
ATX: Atomoxetin; CGI-I: engl. Clinical Global Impressions – Global Improvement; FAS: engl. Full Analysis Set; ITT: Intention to treat; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko;
Quellen: CSR Studie 317 (Shire 2013b); Daten aus Source Table 982.1 (Shire Biostatistics Department 2013)

Tabelle 4-O: Subgruppen-Interaktionstests für „Responder Rate CGI-I (1 oder 2)“

Subgruppe	**p-Wert Interaktionstest**[a]
Alter (a-priori)	0,169
Geschlecht (a-priori)	0,001
Herkunft (a-priori)	Wegen zu geringer Patientenzahl nicht durchführbar.
Kontinent (a-priori)	0,722
Herkunftsland (a-priori)	Wegen zu geringer Patientenzahl nicht durchführbar.

[a] Interaktionstests basieren auf der Untersuchung der Interaktion zwischen Behandlungsarm (LDX oder ATX) und Subgruppe. Eine dritte Interaktion (Behandlungsarm * Subgruppe 1 * Subgruppe 2) war aufgrund zu geringer Patientenzahlen nicht möglich.
Quelle: Daten aus Source Table 1068 (Shire Biostatistics Department 2013)

Tabelle 4-P: Responder Rate ADHD-RS-IV (≥30%) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – A-priori Subgruppen

Studie 317			**Baseline**	**Endpunkt[d]**				**Behandlungsunterschied[e]**		
Subgruppe	**Arm**	**Definition des Zielkriteriums**	**N**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Studienpopulation, Analyseansatz**	**RR**	**95%-Konfidenz-intervall**	**p-Wert**
Alter										
6-12 Jahre	LDX	% Anteil der Patienten mit einer Reduktion des ADHD-RS-IV Gesamtscores um ≥30%[d]	127	93	85	91,40	FAS, ITT	1,27	1,11; 1,46	<0,001
	ATX		135	99	71	71,72				
13-17 Jahre	LDX		127	33	26	78,79	FAS, ITT	0,99	0,78; 1,27	0,874
	ATX		135	34	27	79,41				
Geschlecht										
männlich	LDX	% Anteil der Patienten mit einer Reduktion des ADHD-RS-IV Gesamtscores um ≥30%[d]	127	93	87	93,55	FAS, ITT	1,38	1,19; 1,59	<0,001
	ATX		135	103	70	67,96				
weiblich	LDX		127	33	24	72,73	FAS, ITT	0,78	0,62; 0,98	0,040
	ATX		135	30	28	93,33				
Herkunft										
weiß	LDX	% Anteil der Patienten mit einer Reduktion des ADHD-RS-IV Gesamtscores um ≥30%[d]	127	114	101	88,60	FAS, ITT	1,22	1,07; 1,39	0,002
	ATX		135	116	84	72,41				
nicht-weiß	LDX		127	12	10	83,33	FAS, ITT	1,01	0,72; 1,42	0,989
	ATX		135	17	14	82,35				
Kontinent										
Europa	LDX	% Anteil der Patienten mit einer Reduktion des ADHD-RS-IV Gesamtscores um ≥30%[d]	127	45	39	86,86	FAS, ITT	1,10	0,91; 1,33	0,303
	ATX		135	47	37	78,72				
Nordamerika	LDX		127	81	72	88,89	FAS, ITT	1,25	1,07; 1,46	0,004
	ATX		135	86	61	70,93				

Herkunftsland										
Belgien, Italien, Spanien und Schweden	LDX	% Anteil der Patienten mit einer Reduktion des ADHD-RS-IV Gesamtscores um ≥30%[d]	127	15	14	93,33	FAS, ITT	1,40	0,95; 2,05	0,073
	ATX		135	15	10	66,67				
Canada	LDX		127	15	13	86,67	FAS, ITT	1,13	0,81; 1,58	0,468
	ATX		135	17	13	76,47				
Deutschland	LDX		127	20	15	75,00	FAS, ITT	0,93	0,67; 1,29	0,649
	ATX		135	21	17	80,95				
Ungarn und Polen	LDX		127	10	10	100,00	FAS, ITT	1,10	0,91; 1,33	0,340
	ATX		135	11	10	90,91				
USA	LDX		127	66	59	89,39	FAS, ITT	1,29	1,08; 1,53	0,005
	ATX		135	69	48	69,57				

[a] Zahl der Patienten in der Auswertung
[b] Zahl der Patienten mit Ereignis
[c] Anteil der Patienten mit Ereignis in %
[d] Response ist definiert als prozentuale Reduktion des ADHD-RS-IV Total Score von Baseline um ≥30% bei der letzten Untersuchung (1-9) nach Baseline mit einem zulässigen Wert dieser Skala
[e] Behandlungsunterschied LDX gegenüber ATX
ATX: Atomoxetin; ADHD-RS-IV: ADHD Rating Scale IV; FAS: engl. Full Analysis Set; ITT: Intention to treat; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko;
Quellen: CSR Studie 317 (Shire 2013b); Daten aus Source Table 982.2 (Shire Biostatistics Department 2013)

Tabelle 4-Q: Subgruppen-Interaktionstests für „Responder Rate ADHD-RS-IV (≥30%)“

Subgruppe	**p-Wert Interaktionstest**[a]
Alter (a-priori)	0,088
Geschlecht (a-priori)	<0,001
Herkunft (a-priori)	Wegen zu geringer Patientenzahl nicht durchführbar.
Kontinent (a-priori)	0,302
Herkunftsland (a-priori)	Wegen zu geringer Patientenzahl nicht durchführbar.

[a] Interaktionstests basieren auf der Untersuchung der Interaktion zwischen Behandlungsarm (LDX oder ATX) und Subgruppe. Eine dritte Interaktion (Behandlungsarm * Subgruppe 1 * Subgruppe 2) war aufgrund zu geringer Patientenzahlen nicht möglich.

Quelle: Daten aus Source Table 1069 (Shire Biostatistics Department 2013)

Tabelle 4-R: Post-hoc Sensitivitäts-Analyse für „Responder Rate CGI-I (1 oder 2)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS und Completer Analysis Set

Studie 317			**Baseline**	**Endpunkt[d]**				**Behandlungsunterschied[e]**		
Subgruppe	**Behandlungs-arm**	**Definition des Zielkriteriums**	**N**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Studienpopulation, Analyseansatz**	**RR**	**95%-Konfidenz-intervall**	**p-Wert**
Alter (Sensitivitäts-Analyse anhand des Completer Analysis Set)										
6-12 Jahre	LDX	% Anteil der Patienten mit einem CGI-I Score von 1 oder 2	99	77	67	87,01	Completer Analysis Set	1,19	1,01; 1,39	NA[f]
	ATX		101	75	55	73,33				
13-17 Jahre	LDX		99	22	21	95,45	Completer Analysis Set	1,08	0,91; 1,27	NA[f]
	ATX		101	26	23	88,46				
Geschlecht (Sensitivitäts-Analyse anhand des Completer Analysis Set)										
männlich	LDX	% Anteil der Patienten mit einem CGI-I Score von 1 oder 2	99	77	72	93,51	Completer Analysis Set	1,24	1,08; 1,43	NA[f]
	ATX		101	77	58	75,32				
weiblich	LDX		99	22	16	72,73	Completer Analysis Set	0,87	0,64; 1,19	NA[f]
	ATX		101	24	20	83,33				
Alter (ursprüngliche Analyse anhand des FAS)										
6-12 Jahre	LDX	% Anteil der Patienten mit einem CGI-I Score von 1 oder 2	93	93	78	83,87	FAS, ITT	1,37	1,14; 1,64	<0,001
	ATX		101	98	60	61,22				
13-17 Jahre	LDX		34	33	25	75,76	FAS, ITT	1,07	0,80; 1,43	0,673
	ATX		34	34	24	70,59				
Geschlecht (ursprüngliche Analyse anhand des FAS)										
männlich	LDX	% Anteil der Patienten mit einem CGI-I Score von 1 oder 2	93	93	83	89,25	FAS, ITT	1,49	1,25; 1,78	<0,001
	ATX		104	102	61	59,80				
weiblich	LDX		34	33	20	60,61	FAS, ITT	0,79	0,56; 1,11	0,205
	ATX		31	30	23	76,67				

[a] Zahl der Patienten in der Auswertung
[b] Zahl der Patienten mit Ereignis
[c] Anteil der Patienten mit Ereignis in %

[d] Definiert als letzte Untersuchung (1-9) nach Baseline mit einem zulässigen Wert dieser Skala.
[e] Behandlungsunterschied LDX gegenüber ATX. Der p-Wert basiert auf einem Cochran Mantel Haenszel Test, stratifiziert nach Herkunftsland.
[f] Für Sensitivitätsanalysen wurden keine p-Werte berechnet
ATX: Atomoxetin; CGI-I: engl. Clinical Global Impressions – Global Improvement; FAS: engl. Full Analysis Set; ITT: Intention to treat; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko;
Quellen: CSR Studie 317 (Shire 2013b); Daten aus Source Table 982.1 und 904.1 (Shire Biostatistics Department 2013)

Tabelle 4-S: Post-hoc Sensitivitäts-Analyse für „Responder Rate ADHD-RS-IV (≥30%)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS und Completer Analysis Set

Studie 317			**Baseline**	**Endpunkt[d]**				**Behandlungsunterschied[e]**		
Subgruppe	**Arm**	**Definition des Zielkriteriums**	**N**	**N[a]**	**N mit Ereignis[b]**	**% mit Ereignis[c]**	**Studienpopulation, Analyseansatz**	**RR**	**95%-Konfidenz-intervall**	**p-Wert**
Alter (Sensitivitäts-Analyse anhand des Completer Analysis Set)										
6-12 Jahre	LDX	% Anteil der Patienten mit einer Reduktion des ADHD-RS-IV Gesamtscores um ≥30%)[d]	99	77	73	94,81	Completer Analysis Set	1,15	1,02; 1,29	NA[f]
	ATX		101	75	62	82,67				
13-17 Jahre	LDX		99	22	22	100,00	Completer Analysis Set	1,04	0,96; 1,12	NA[f]
	ATX		101	26	25	96,15				
Geschlecht (Sensitivitäts-Analyse anhand des Completer Analysis Set)										
männlich	LDX	% Anteil der Patienten mit einer Reduktion des ADHD-RS-IV Gesamtscores um ≥30%)[d]	99	77	76	98,70	Completer Analysis Set	1,21	1,08; 1,34	NA[f]
	ATX		101	77	63	81,82				
weiblich	LDX		99	22	19	86,36	Completer Analysis Set	0,86	0,73; 1,02	NA[f]
	ATX		101	24	24	100,00				
Alter (ursprüngliche Analyse anhand des FAS)										
6-12 Jahre	LDX	% Anteil der Patienten mit einer Reduktion des ADHD-RS-IV Gesamtscores um ≥30%)[d]	127	93	85	91,40	FAS, ITT	1,27	1,11; 1,46	<0,001
	ATX		135	99	71	71,72				
13-17 Jahre	LDX		127	33	26	78,79	FAS, ITT	0,99	0,78; 1,27	0,874
	ATX		135	34	27	79,41				
Geschlecht (ursprüngliche Analyse anhand des FAS)										
männlich	LDX	% Anteil der Patienten mit einer Reduktion des ADHD-RS-IV Gesamtscores um ≥30%)[d]	127	93	87	93,55	FAS, ITT	1,38	1,19; 1,59	<0,001
	ATX		135	103	70	67,96				
weiblich	LDX		127	33	24	72,73	FAS, ITT	0,78	0,62; 0,98	0,040
	ATX		135	30	28	93,33				

[a] Zahl der Patienten in der Auswertung
[b] Zahl der Patienten mit Ereignis
[c] Anteil der Patienten mit Ereignis in %

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

[d] Response ist definiert als prozentuale Reduktion des ADHD-RS-IV Total Score von Baseline um ≥30% bei der letzten Untersuchung (1-9) nach Baseline mit einem zulässigen Wert dieser Skala

[e] Behandlungsunterschied LDX gegenüber ATX

[f] Für Sensitivitätsanalysen wurden keine p-Werte berechnet

ADHD-RS-IV: ADHD Rating Scale IV; ATX: Atomoxetin; FAS: engl. Full Analysis Set; ITT: Intention to treat; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko;

Quellen: CSR Studie 317 (Shire 2013b); Daten aus Source Table 982.2 und 904.2 (Shire Biostatistics Department 2013)

Zusammenfassung der Subgruppenanalyse zur Zusatznutzenbewertung

Für alle drei Endpunkte lassen sich folgende auffällige Subgruppenergebnisse feststellen:

- Für das Stratum „13-17 Jahre“ in der nach Alter stratifizierten Subgruppenanalyse wird das Signifikanzniveau von 0,05 nicht erreicht.
- Für das Stratum „weiblich“ in der nach Geschlecht stratifizierten Subgruppenanalyse wird das Signifikanzniveau von 0,05 nicht erreicht.
- Für das Stratum „nicht-weiß“ in der nach Herkunft stratifizierten Subgruppenanalyse wird das Signifikanzniveau von 0,05 nicht erreicht.
- Einzig für das Stratum „USA“ in der nach Herkunftsland stratifizierten Subgruppenanalyse wird das Signifikanzniveau von 0,05 erreicht.
- Für das Stratum „Europa“ in der nach Kontinent stratifizierten Subgruppenanalyse wird das Signifikanzniveau von 0,05 nicht erreicht (trifft nicht auf die Subgruppenanalyse des Endpunkts „Zeit bis Response CGI-I (1 oder 2)“ zu).

Die auffälligen Subgruppen-Analysen lassen sich jedoch wie folgt erklären:

Die Studie SPD489-317 war zum Nachweis des Effekts in der vollständigen, nicht-stratifizierten Studienpopulation gepowert. Allen auffälligen Subgruppen-Strata ist gemein, dass die Patientenzahl in den Strata jeweils niedrig ist. Dies erklärt besonders gut die Auffälligkeiten für Herkunft ($N_{\text{Stratum „nicht-weiß“}} = 29$) und die einzelnen Herkunftsländer.

Vergleicht man die Subgruppenergebnisse der Studie SPD489-317 mit den Subgruppenergebnissen von SPD489-325, so sind die in SPD489-317 gefunden Auffälligkeiten nicht plausibel. Dass in Studie SPD489-325, trotz ebenfalls geringerer Zellbesetzung, dennoch statistisch signifikante Ergebnisse in den jeweiligen Strata gezeigt werden konnten, liegt an dem größeren absoluten Effekt gegenüber Placebo.

Für die Zusatznutzenbewertung sind dabei die Subgruppen „Alter“ und „Geschlecht“ von besonderer Bedeutung, da diese zur Abgrenzung von Patientengruppen verwendet werden können, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.

Auf Grund der Subgruppenergebnisse von SPD489-325 kann jedoch eine generell niedrigere Wirksamkeit von LDX bei weiblichen oder bei jugendlichen Patienten nicht angenommen werden. Im Gegenteil zeigte die Studie SPD489-325 in der Subgruppe der Jugendlichen sogar eine bessere Wirkung als in der Subgruppe der Kinder. Als weiteren Beleg für den artifiziellen Charakter der Subgruppenergebnisse in der Studie SPD489-317 können die positiven Ergebnisse der US-Zulassungsstudie Studie SPD489-305 (Shire 2009) und ihrer Verlängerungsstudie SPD489-306 (Shire 2010) in Jugendlichen gelten. Auch auf eine generell höhere Wirksamkeit von ATX bei weiblichen oder jugendlichen Patienten kann anhand der Studien zu ATX nicht geschlossen werden (Michelson et al. 2001). Daher ist die Vermutung naheliegend, dass die gefundene Diskrepanz ein statistisches Artefakt auf Grund

der geringen Besetzung des Stratums und anderer Faktoren, die durch die Randomisierung nur ungenügend eliminiert wurden, darstellt.

In beiden Subgruppen fand sich eine höhere Anzahl von Patienten unter LDX, die vorzeitig die Studie abbrachen und für die anhand des LOCF Prinzips eine frühe Untersuchung als Endpunkt verwendet wurde. Daher wurde eine post-hoc Sensitivitäts-Analyse unter Verwendung des Completer Analysis Sets durchgeführt. Dieses Set beinhaltet nur die Patienten, für die auch eine finale Untersuchung (Untersuchung 9) vorliegt.

Auch unter Verwendung des Completer Analysis Sets lässt sich die Diskrepanz nicht umfassend erklären. Für beide auffälligen Strata „13-17 Jahre“ und „weiblich“ kann bei der stratifizierten Subgruppenanalyse gezeigt werden, dass die Höhe des Effektschätzers steigt und die Konfidenzintervallsgrenzen enger werden, was auf eine Reduktion des verzerrenden Einflusses schließen lässt. Da es sich hierbei um eine post-hoc Analyse handelt, kann anhand der Analyse des Completer Analysis Sets keine für die Nachweisführung geeignete Aussage gemacht werden.

Abschließende Beurteilung

In allen Subgruppenpopulationen von SPD489-317 lassen sich vom Ergebnis für die Gesamtpopulation abweichende Strata identifizieren. Bei diesen handelt es sich immer um das mit der geringeren Patientenzahl besetzte Stratum.

Eine Einschränkung des Zusatznutzens ist auf Grund der hohen Wahrscheinlichkeit, dass es sich bei den abweichenden Ergebnissen um statistische Artefakte auf Grund der niedrigen Patientenzahl im jeweiligen Stratum handelt, jedoch als unwahrscheinlich zu erachten. Diese Annahme wird durch die Ergebnisse der zur Darstellung des Nutzens herangezogenen Studie SPD489-325 und weitere Phase III US-Zulassungsstudien Studien gestützt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt, da sich die Darstellung des Nutzens und der Nachweis des Zusatznutzens jeweils auf eine Studie stützen (SPD489-325 bzw. SPD489-317).

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.

Die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen lassen sich wie folgt tabellarisch darstellen:

Tabelle 4-T: Übersicht der Ergebnisse des Nutzens und Zusatznutzens von LDX aus Abschnitt 4.3.1

Patientenrelevante therapeutische Effekte	**Endpunkte**	**Ergebnisse zum Nutzen** gegenüber Placebo Schätzer; 95%-KI; p-Wert	**Ergebnisse zum Zusatznutzen** gegenüber ATX Schätzer; 95%-KI
Verbesserung des Gesundheitszustandes	*Therapieansprechen: Responder, definiert als Verbesserung des ADHD-RS-IV≥30% und CGI-I Bewertung 1 oder 2*		
	Responder-Rate	RR = 6,95 [3,93; 12,30]; p<0,001	RR = 1,29 [1,10; 1,50]; p<0,001
	Rate anhaltender Responder (sustained response)	RR = 9,38 [4,23; 20,82]; p<0,001	RR = 1,29 [0,98; 1,71]; p= 0,055
	Zeit bis Response (time to response)	HR = 5,39 [3,52; 8,25]; p<0,001	HR = 1,63 [1,24; 2,14]; p<0,001
	Therapieansprechen: Responder, definiert als Verbesserung des ADHD-RS-IV≥30%		
	Responder-Rate	RR = 3,85 [2,69; 5,50]; p<0,001	RR = 1,20 [1,06; 1,35]; p= 0,003
	Rate anhaltender Responder (sustained response)	RR = 4,00 [2,53; 6,32]; p<0,001	RR = 1,30 [1,03; 1,62]; p= 0,019
	Zeit bis Response (time to response)	HR = 4,82 [3,27; 7,10]; p<0,001	HR = 1,43 [1,10; 1,85]; p= 0,008
	Mittlere und mediane Veränderung des ADHD-RS-IV Gesamtscores gegenüber Baseline	Diff. LS Mean: -18,6 [-21,5; -15,7]; p<0,001	Diff. LS Mean: -6,5 [-9,3; -3,6]; p<0,001
	Therapieansprechen: Responder, definiert als Verbesserung des CGI-I Bewertung 1 oder 2		
	Responder-Rate	RR= 5,41 [3,35; 8,74]; p<0,001	RR = 1,28 [1,10; 1,50]; p=0,001
	Rate anhaltender Responder (sustained response)	RR = 6,82 [3,58; 13,00]; p<0,001	RR = 1,32 [1,01; 1,73]; p=0,027
	Zeit bis Response (time to response)	HR = 4,89 [3,25; 7,35]; p<0,001	HR = 1,56 [1,19; 2,04]; p=0,001
	Therapieansprechen: Responder, definiert als Verbesserung des CGI-S 1		
	Responder-Rate	RR = 2,70 [2,00; 3,65]; p<0,001	RR = 1,16 [1,04; 1,28]; p= 0,005
Verbesserung des Gesundheitszustandes / der Lebensqualität	Mittlere und mediane Veränderung der WFIRS-P gegenüber Baseline	Diff. LS Mean: -0,3 [-0,4;-0,2]; p<0,001	Diff. LS Mean: -0,09 [-0,17; -0,00]; p= 0,046
Verbesserung der Lebensqualität	Mittlere und mediane Veränderung des HUI2/3 gegenüber Baseline, stratifiziert nach Respondern (ADHD-RS-IV≥30% und CGI-I Bewertung 1 oder 2)	Diff.LS Mean (Responder): -0,04 [-0,11; 0,03]; p=0,223 Diff.LS Mean (Non-Responder): 0,03 [-0,02; 0,08]; p=0,300	Diff.LS Mean (Responder): 0,02 [-0,01; 0,06]; p=0,217 Diff.LS Mean (Non-Responder): 0,02 [-0,07; 0,10]; p=0,697
Verlängerung des Überlebens	Gesamtmortalität	In der für die Darstellung des Nutzens und den Nachweis des Zusatznutzens herangezogenen Studien (SPD489-325, SPD489-317) traten keine Todesfälle auf.	
Verringerungen der Nebenwirkungen	Anteil der Patienten, für die ein UE erfasst wurde	RR = 1,26 [1,03; 1,53]	RR = 1,01 [0,87; 1,18]
	Anteil der Patienten, für die ein SUE erfasst wurde	RR = 0,99 [0,20; 4,80]	n.a. (0) [a]
	Anteil der Patienten, für die ein UE, das zum	RR = 1,24 [0,34; 4,48]	RR = 0,84 [0,34; 2,05]

	Studienabbruch führte, erfasst wurde		
	Auswertung des UKU-SERS-CLIN zur Beurteilung der Beeinträchtigung durch die Nebenwirkungen	Globale Einschätzung der Beeinträchtigung der täglichen Leistungsfähigkeit durch bestehende UE	
		Skala wurde nicht erhoben	Resp.=0: RR = 1,04 [0,8; 1,36] Resp. ≥1: RR = 0,97 [0,77; 1,21] Resp.=3: RR = 0,78 [0,18; 3,4]
		Konsequenz	
		Skala wurde nicht erhoben	Resp.=0: RR = 1,06 [0,98; 1,14] Resp. ≥1: RR = 0,58 [0,27; 1,26] Resp.=3: RR = 0,62 [0,15; 2,52]
	Auswertung des BPRS-C zur Messung von psychotischen Episoden	Diff. LS Mean: -6,6 [-12,02; -1,10]; p=0,020	Diff. LS Mean: -2,3 [-4,09; -0,48]; p=0,014
	Auswertung des C-SSRS zur Messung von Suiziden und Suizidgedanken	In der im Rahmen der zur Darstellung des Nutzens herangezogenen Studie (SPD489-325) gab 1 Person an (LDX-Behandlungsgruppe), suizidale Gedanken zu haben. In der für den Nachweis des Zusatznutzens betrachteten Studie (SPD489-317) zeigte keine Person suizidale Gedanken bzw. Verhalten.	
	Anteil der Patienten, für die ein UE: Appetitverlust erfasst wurde	RR = 9,25 [3,74; 22,87]	RR = 2,47 [1,43; 4,27]
	Anteil der Patienten, für die ein UE: Gewichtsveränderung erfasst wurde	*Gewichtsverlust*	
		n.a. (0) [a]	RR: 3,26 [1,69; 6,28]
		Gewichtszunahme	
		RR = 0,99 [0,06; 15,65]	RR = 0,52 [0,10; 2,72]
	Anteil der Patienten, für die ein UE: Übelkeit erfasst wurde	RR = 3,96 [1,28; 12,27]	RR = 0,80 [0,44; 1,46]
	Anteil der Patienten, für die ein UE: Erbrechen erfasst wurde	RR = 3,96 [0,53; 29,41]	RR = 0,48 [0,19; 1,20]
	Anteil der Patienten, für die ein UE: Somnolenz erfasst wurde	n.a. (0) [a]	RR = 0,26 [0,10; 0,70]
	Anteil der Patienten, für die ein UE: Kopfschmerzen erfasst wurde	RR = 0,72 [0,4; 1,29]	RR = 0,81 [0,45; 1,45]
	Anteil der Patienten, für die ein UE: Schmerzen im Abdomen erfasst wurde	RR = 0,99 [0,33; 2,98]	RR = 0,39 [0,11; 1,37]
	Anteil der Patienten, für die ein UE: Krampfanfall erfasst wurde	In keiner der für die Darstellung des Nutzens und den Nachweis des Zusatznutzens herangezogenen Studien traten Krampfanfälle auf.	

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

ADHD: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störung; ADHD-RS-IV: ADHD Rating Scale IV; ATX: Atomoxetin; BPRS-C: Brief Psychiatric Rating Scale - for Children; CGI-I: Clinical Global Impressions - Global Improvement Scale; CGI-S: Clinical Global Impression – Severity of Illness Scale; C-SSRS: Columbia Suicide Severity Rating Scale; Diff.: Differenz; HR: Hazard Ratio; HUI2/3: Health Utilities Index Mark 2 and 3; KI: Konfidenzintervall; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; LS mean: Least squares Mittelwert; NA: Nicht anwendbar; Resp.: Response; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; UKU-SERS-CLIN: Udvalg for Kliniske Undersøgelser Side Effect Rating Scale - Clinician; WFIRS-P: Weiss Functional Impairment Rating Scale – Parent Report;

[a] Ereignis nicht aufgetreten, Berechnung RR nicht möglich

Quellen: CSR Studie 325 (Shire 2011); CSR Studie 317 (Shire 2013b); Daten aus Source Tables (Shire Biostatistics Department 2013)

Ergebnisse für Verbesserung des Gesundheitszustandes

Responder definiert als Verbesserung des ADHD-RS-IV≥30% und CGI-I Bewertung 1 oder 2:

- Es zeigten signifikant mehr Patienten die, mit LDX behandelt wurden, eine Response (definiert als Reduktion des ADHD-RS-IV Gesamtscores um ≥30% und einem CGI-I Score von 1 oder 2) verglichen sowohl mit Patienten, die Placebo erhielten, als auch mit Patienten, die ATX erhielten.
- Es zeigten mehr Patienten, die mit LDX behandelt wurden, eine anhaltende Response (definiert als anhaltende (über die gesamte Doppelblindphase hinweg) Reduktion des ADHD-RS-IV Gesamtscores um ≥30% und einem CGI-I Score von 1 oder 2) verglichen sowohl mit Patienten, die Placebo erhielten, als auch mit Patienten, die ATX erhielten. Der Unterschied erreichte nur bei der Darstellung des Nutzens anhand von Studie SPD489-325 das statistische Signifikanzniveau von 0,05.
- Personen, die mit LDX behandelt wurden, zeigten eine signifikant schnellere Response (definiert als Reduktion des ADHD-RS-IV Gesamtscores um ≥30% und einem CGI-I Score von 1 oder 2) verglichen sowohl mit Patienten, die Placebo erhielten als auch mit Patienten, die ATX erhielten.

Responder definiert als Verbesserung des ADHD-RS-IV≥30%:

- Es zeigten signifikant mehr Patienten, die mit LDX behandelt wurden, eine Response (definiert als Reduktion des ADHD-RS-IV Gesamtscores um ≥30%) verglichen sowohl mit Patienten, die Placebo erhielten als auch mit Patienten, die ATX erhielten. Der positive Effekt von LDX ist auch in beiden ADHD-RS-IV Subskalen Hyperaktivität-Impulsivität und Unaufmerksamkeit konsistent verglichen sowohl mit Patienten, die Placebo erhielten als auch mit Patienten, die ATX erhielten.
- Es zeigten signifikant mehr Patienten, die mit LDX behandelt wurden, eine anhaltende Response (definiert als anhaltende (über die gesamte Doppelblindphase hinweg) Reduktion des ADHD-RS-IV Gesamtscores um ≥30%) verglichen sowohl mit Patienten, die Placebo erhielten, als auch mit Patienten, die ATX erhielten. Dieser Effekt ist für LDX auch in den beiden Subskalen Hyperaktivität-Impulsivität und Unaufmerksamkeit konsistent verglichen sowohl mit Patienten, die Placebo erhielten, als auch mit Patienten, die ATX erhielten.
- Personen, die mit LDX behandelt wurden, zeigten eine signifikant schnellere Response (definiert als Reduktion des ADHD-RS-IV Gesamtscores um ≥30%) verglichen sowohl mit Patienten, die Placebo erhielten als auch mit Patienten, die ATX erhielten.
- Patienten, die mit LDX behandelt wurden, zeigten eine signifikant größere Verbesserung des ADHD-RS-IV Gesamtscores als Personen, die Placebo oder ATX erhielten. Dieser Effekt ist für LDX auch in den beiden Subskalen Hyperaktivität-Impulsivität und Unaufmerksamkeit konsistent verglichen sowohl mit Patienten, die Placebo erhielten, als auch mit Patienten, die ATX erhielten.

Responder definiert als CGI-I Bewertung 1 oder 2:

- Es zeigten signifikant mehr Patienten, die mit LDX behandelt wurden, eine Response (definiert als CGI-I Score von 1 oder 2) verglichen sowohl mit Patienten, die Placebo erhielten als auch mit Patienten, die ATX erhielten
- Es zeigten signifikant mehr Patienten die mit LDX behandelt wurden eine anhaltende Response (definiert als anhaltender (über die gesamte Doppelblindphase hinweg) CGI-I Score von 1 oder 2) verglichen sowohl mit Patienten, die Placebo erhielten, als auch mit Patienten, die ATX erhielten.
- Personen, die mit LDX behandelt wurden zeigten eine signifikant schnellere Response (definiert als CGI-I Score von 1 oder 2) verglichen sowohl mit Patienten, die Placebo erhielten als auch mit Patienten, die ATX erhielten.

Responder definiert als Verbesserung dess CGI-S um mindestens 1 Kategorie:

- Es zeigten signifikant mehr Patienten, die mit LDX behandelt wurden, eine Response (definiert als Reduktion des des CGI-S Scores um ≥1 Kategorie) verglichen sowohl mit Patienten, die Placebo erhielten als auch mit Patienten, die ATX erhielten.

Ergebnisse für die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

- Patienten, die mit LDX behandelt wurden, zeigten eine signifikant größere Verbesserung des WFIRS-P Gesamtscores als Personen, die Placebo oder ATX erhielten. Dieser Effekt läßt sich auch bei der Betrachtung der Subskalen B (Lernen und Schule) und E (Gesellschaftliche Aktivität) verglichen sowohl mit Patienten, die Placebo erhielten als auch mit Patienten, die ATX erhielten, nachweisen. Bei der Nutzenbewertung gegenüber Placebo lässt sich ein signifikanter positiver Effekt auch für die Subskalen A (Familie) und F (Riskante Aktivitäten) feststellen. In den Subskalen C (Lebensfähigkeiten) und D (Selbsteinschätzung des Kindes) kann weder gegenüber Patienten, die Placebo erhielten noch gegenüber Patienten, die ATX erhielten, ein signifikanter Unterschied zu LDX festgestellt werden.

- Patienten, die mit LDX behandelt wurden, zeigen in der nach Response stratifizierten Auswertung keine signifikant unterschiedliche Verbesserung des HUI2/3 Gesamtscores als Personen, die Placebo oder ATX erhielten. Eine Auswertung auf Ebene der Einzel-Items ergab weder einen signifikanten Unterschied zwischen LDX und Placebo noch zwischen LDX und ATX. Allerdings ist wie beschrieben die Anzahl der Responder unter LDX-Behandlung deutlich höher als unter Behandlung mit ATX.

Ergebnisse für die Verlängerung des Überlebens

- In keiner der für die Darstellung des Nutzens und den Nachweis des Zusatznutzens herangezogenen Studien traten Todesfälle auf.

Ergebnisse für die Verringerung der Nebenwirkungen

- Nutzenbetrachtung: Es berichteten signifikant mehr Patienten, die LDX erhielten, UE als Patienten, die mit Placebo behandelt wurden. Abweichend davon kann für den Nachweis des Zusatznutzens aus der Lage des Schätzers und dem 95%-Konfidenzintervall geschlossen werden, dass die Anzahl der Patienten, die UE berichteten sich statistisch nicht zwischen den Behandlungsgruppen LDX und ATX unterschied.

- Angesichts der Lage des Schätzers und dem 95%-Konfidenzintervall kann für die Betrachtung des Nutzens geschlossen werden, dass sich die Zahl der Patienten mit SUE statistisch nicht zwischen der LDX- und Placebo-Behandlungsgruppe unterschied. In der für den Nachweis des Zusatznutzens herangezogenen Studie traten keine SUE auf.

- Lage des Schätzers und das 95%-Konfidenzintervall legen nahe, dass die Anzahl der Patienten, die wegen UE die Studien vorzeitig beendeten, sich weder zwischen der LDX- und Placebo-Gruppe (Studie SPD489-325) noch zwischen der LDX- und ATX-Gruppe (Studie SPD489-317) unterschied.

- Weniger Patienen, die mit LDX behandelt wurden, berichteten das Auftreten von schweren Konzentrationsstörungen, Schlafstörungen/Sedation und Gedächtnisschwierigkeiten im Vergleich zu Patienten, die ATX erhielten. Die Lage des Schätzers und das 95%-Konfidenzintervall legen nahe, dass dieser Unterschied relevant ist. Mehr Patienten, die mit LDX behandelt wurden, berichteten das Auftreten von verkürzter Schlafdauer, Gewichtsverlust und vermindertem Speichelfluss im Vergleich zu Patienten, die ATX erhielten. Auch hier legen die Lage des Schätzers und das 95%-Konfidenzintervall nahe, dass dieser Unterschied relevant ist. Die UKU-SERS-Clin wurde in Studie SPD489-325 nicht erhoben.

- Bei der Bewertung der mittleren und medianen Veränderung des BPRS-C Gesamtscores ist die Behandlung mit LDX der Behandlung mit ATX auf dem 5%-Niveau signifikant überlegen.

- In der zur Darstellung des Nutzens herangezogenen Studie (SPD489-325) gab 1 Person an (LDX-Behandlungsgruppe), suizidale Gedanken zu haben. In der für den Nachweis des Zusatznutzens betrachteten Studie (SPD489-317) zeigte keine Person suizidale Gedanken bzw. Verhalten.

- In der zur Betrachtung des Nutzens verwendeten Studie berichteten weder Patienten, die LDX erhielten, das UE Somnolenz, noch Patienten, die mit Placebo behandelt wurden. Davon abweichend wurde in der Studie, die zum Nachweis des Zusatznutzens herangezogen wurde, das UE Somnolenz sowohl von Patienten, die LDX erhielten, als auch von Patienten, die ATX erhielten, berichtet. Aus der Lage des Schätzers und dem 95%-Konfidenzintervall kann geschlossen werden, dass statistisch weniger Patienten, die mit LDX behandelt wurden, das UE Somnolenz berichteten als Patienten, die ATX erhielten.

- Lage des Schätzers und das 95%-Konfidenzintervall legen nahe, dass die Anzahl der Patienten, die das UE Kopfschmerz berichtete, sich statistisch weder zwischen den Behandlungsgruppen LDX vs. Placebo noch zwischen den Behandlungsgruppen LDX vs. ATX unterschied.

- Es berichteten mehr Patienten, die mit LDX (oder OROS MPH) behandelt wurden, das UE Übelkeit, als Patienten, die Placebo erhielten. Lage des Schätzers und das 95%-Konfidenzintervall legen jedoch nahe, dass zwischen den Behandlungsgruppen LDX und ATX kein statistischer Unterschied in der Anzahl der Personen, die das UE Übelkeit berichteten, besteht.

- Lage des Schätzers und das 95%-Konfidenzintervall legen nahe, dass die Anzahl der Patienten, die das UE Erbrechen berichtete, sich statistisch weder zwischen den Behandlungsgruppen LDX und Placebo noch zwischen den Behandlungsgruppen LDX und ATX unterschied.

- Lage des Schätzers und das 95%-Konfidenzintervall legen nahe, dass die Anzahl der Patienten, die das UE Abdominaler Schmerz (im Oberbauch) berichtete, sich statistisch weder zwischen den Behandlungsgruppen LDX und Placebo noch zwischen den Behandlungsgruppen LDX und ATX unterschied.

- Es berichteten mehr Patienten, die LDX erhielten, das UE Verminderter Appetit als Patienten, die mit Placebo oder ATX behandelt wurden.

- Es berichteten mehr Patienten, die mit LDX behandelt wurden, das UE Gewichtsverlust, als Personen, die Placebo oder ATX erhielten. Lage des Schätzers und das 95%-Konfidenzintervall legen nahe, dass die Anzahl der Patienten, die das UE Gewichtszunahme berichteten, sich statistisch nicht zwischen den Behandlungsgruppen LDX und Placebo bzw. ATX unterschied.

- In keiner der für die Darstellung des Nutzens und den Nachweis des Zusatznutzens herangezogenen Studien traten Krampfanfälle auf.

- Übergreifend lässt sich für die Bewertung der Nebenwirkungen von LDX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ATX konstatieren, dass LDX und ATX je in

Bezug auf drei unerwünschte Ereignisse mit vergleichbarer Last für den Patienten ein der anderen Substanz gegenüber schlechteres Profil aufwiesen und dass sich daraus kein Hinweis für eine Einschränkung des Zusatznutzens ableiten lässt.

Subgruppenanalysen

In allen Subgruppenpopulationen von SPD489-317 lassen sich vom Ergebnis für die Gesamtpopulation abweichende Strata identifizieren. Bei diesen handelt es sich immer um das mit der geringeren Patientenzahl besetzte Stratum.

Eine Einschränkung des Zusatznutzens kann auf Grund der hohen Wahrscheinlichkeit, dass es sich bei den abweichenden Ergebnissen um statistische Artefakte auf Basis der niedrigen Patientenzahl im jeweiligen Stratum handelt, jedoch nicht abgeleitet werden. Diese Annahme wird durch die Ergebnisse der a-priori definierten Subgruppen der zur Darstellung des Nutzens herangezogenen Studie SPD489-325 gestützt. Die Analysen sind hier zumeist an n>30 Patienten durchgeführt und konsistent zu den Ergebnissen der gesamten Studienpopulation.

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. Benennen Sie

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

Nicht relevant, da kein indirekter Vergleich durchgeführt wurde.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Nicht relevant, da kein indirekter Vergleich durchgeführt wurde.

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 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-14: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht relevant, da kein indirekter Vergleich durchgeführt wurde.

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

Tabelle 4-15: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung**	**Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht relevant, da kein indirekter Vergleich durchgeführt wurde.

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

Tabelle 4-17: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht relevant, da kein indirekter Vergleich durchgeführt wurde.

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

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

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

Nicht relevant, da kein indirekter Vergleich durchgeführt wurde.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht relevant.

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. Benennen Sie

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

Nicht relevant, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen wurden.

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-G. 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-G.

Tabelle 4-18: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Andere Aspekte, die Verzerrungen verursachen können
			Patient	Behandler		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

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 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-20: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte
<Studie 1>	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein

1) Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar.

Nicht relevant, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen wurden.

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 relevant, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen wurden.

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. Benennen Sie

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

Nicht relevant, da keine weiteren Untersuchungen herangezogen wurden.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial.

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

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

Nicht relevant, da keine weiteren Untersuchungen herangezogen wurden.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-21: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

Nicht relevant, da keine weiteren Untersuchungen herangezogen wurden.

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.

Nicht relevant, da keine weiteren Untersuchungen herangezogen wurden.

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

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Nicht relevant, da keine weiteren Untersuchungen herangezogen wurden.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

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

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Nicht relevant, da keine weiteren Untersuchungen herangezogen wurden.

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.

Darstellung des Nutzens

Die Ergebnisse der Nutzenbewertung von LDX im Vergleich zu Placebo basieren auf einer randomisierten, doppelblinden, placebo- und aktiv-kontrollierten Multicenter-Studie (Shire 2011). Dies entspricht dem sehr hohen Evidenzlevel von 1b.

Die Studienpopulation im Vergleich zu Placebo enthält sowohl vorbehandelte als auch Therapie-naive Patienten und ist somit umfassender als die Zielpopulation von LDX (Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit klinisch unzureichendem Ansprechen auf MPH). Die Ergebnisse des primären Studienendpunkts der post-hoc definierten Subgruppe „Vorbehandlung mit MPH“ unterscheiden sich jedoch nicht wesentlich von den Ergebnissen der gesamten Studienpopulation. Die dargestellten Ergebnisse zur Darstellung des Nutzens haben daher auch Aussagekraft für die Zielpopulation von LDX.

Die Qualität der Studie SPD489-325 ist hoch, da das endpunktübergreifende Verzerrungspotential als niedrig eingeschätzt wird. Das endpunktspezifische Verzerrungspotential wurde für alle Wirksamkeits-Endpunkte als hoch eingestuft, da die Analysen nicht gemäß dem ITT-Prinzip durchgeführt wurden. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist dennoch nicht anzunehmen, da die Analysen nach dem wissenschaftlich ebenfalls akzeptierten *per protocol* Verfahren durchgeführt worden sind. Alle dargestellten Endpunkte sind patientenrelevant und stellen keine Surrogatparameter dar. Die Validität aller Endpunkte ist insgesamt als hoch einzuschätzen.

Insgesamt ist die Aussagekraft der Nachweise für den Nutzen von LDX unter Berücksichtigung der sehr hohen Studienqualität, der hohen Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe 1b als hoch einzuschätzen.

Nachweis des Zusatznutzens

Die Ergebnisse der Zusatznutzenbewertung von LDX im Vergleich zu ATX basieren auf einer randomisierten, doppelblinden, aktiv-kontrollierten Multicenter-Studie (Shire 2013b). Dies entspricht dem sehr hohen Evidenzlevel von 1b.

Die Studienpopulation stimmt mit der Zielpopulation von LDX (Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit klinisch unzureichendem Ansprechen auf MPH) überein. Dadurch stützt sich der Nachweis des Zusatznutzens auf die gesamte Studienpopulation und nicht auf post-hoc definierte Subgruppen.

Alle Ergebnisse basieren zudem auf einem direkten Head-to-Head-Vergleich von LDX und der zweckmäßigen Vergleichstherapie ATX und beziehen sich nicht auf indirekte Vergleiche, denen eine niedrigere Ergebnissicherheit inhärent ist.

Die Qualität der Studie SPD489-317 ist sehr hoch, da sowohl das endpunktübergreifende als auch das endpunktspezifische Verzerrungspotential als niedrig eingeschätzt wird. Alle dargestellten Endpunkte sind patientenrelevant und stellen keine Surrogatparameter dar. Die Validität aller Endpunkte ist insgesamt als sehr hoch einzuschätzen.

Insgesamt ist die Aussagekraft der Nachweise für den Zusatznutzen von LDX unter Berücksichtigung der sehr hohen Studienqualität, der sehr hohen Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe 1b als sehr hoch einzuschätzen.

Zusammenfassung

Die Aussagekraft der Nachweise zum Nutzen und Zusatznutzen wird als hoch bzw. sehr hoch angesehen. Die Ergebnisse zum Nachweis des Zusatznutzens sind gleichgerichtet und konsistent zu den Ergebnissen der Nutzendarstellung. Daher liegt ein Beleg für einen Zusatznutzen von LDX vor.

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. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

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

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

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

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

Die Zusammenführung der Ergebnisse auf Endpunkt-Ebene und die Beschreibung und Begründung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgt in vier Schritten:

(A) Methodik der Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens

(B) Beschreibung und Diskussion der Kategorien, die nicht zur Darstellung des Zusatznutzens herangezogen wurden

(C) Tabellarische Übersicht der Ergebnisse aus Abschnitt 4.3.1

(D) Zusammenschau der Ergebnisse und Beleg des Zusatznutzens

(A) Methodik der Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens

Die Bestimmung des **Ausmaßes des Zusatznutzens** von LDX gegenüber ATX basiert auf den gemäß AM-NutzenV festgelegten Kategorien. Zunächst wird die Herleitung des Ausmaßes des Zusatznutzens anhand der Kriterien der AM-NutzenV beschrieben. Das Vorgehen zur **Gewichtung der Endpunktkategorien** wird im Anschluss daran dargestellt.

Die Bestimmung des **Ausmaßes des Zusatznutzens** von LDX gegenüber ATX wird nicht für einzelne Endpunkte durchgeführt, sondern erfolgt abschließend bei der Betrachtung der Zusammenschau. Dieses Vorgehen ergibt sich aus der nicht absolut zu bestimmenden Abgrenzung der verschiedenen Nutzenkategorien. Die Ausführungen der AM-NutzenV lassen weder eine Gewichtung der Endpunktkategorien (Verbesserung des Gesundheitszustandes, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verbesserung der Lebensqualität und Verringerung von Nebenwirkungen), noch eine Ableitung eindeutiger statistischer Grenzen zu.

Mit Hilfe der in der AM-NutzenV gegebenen Beispiele für die verschiedenen Nutzenkategorien wird bei der Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens berücksichtigt, ob die präsentierten Ergebnisse für den Patienten z.B. eine:

- langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen (erheblicher Zusatznutzen),
- Abschwächung schwerwiegender Symptome, eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung (beträchtlicher Zusatznutzen) oder eine
- Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen (geringer Zusatznutzen) darstellt.

Dieses auf den Ergebnissen der Wirksamkeitsendpunkte basierende Ausmaß des Zusatznutzens wird durch die zusammenfassende Beurteilung des Nebenwirkungsprofils adjustiert. Bei der Betrachtung des Nebenwirkungsprofils wird analog berücksichtigt, ob die präsentierten Ergebnisse für den Patienten eine:

- weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen (erheblicher Zusatznutzen),
- relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen (beträchtlicher Zusatznutzen),
- relevante Vermeidung von Nebenwirkungen (geringer Zusatznutzen) oder
- ein höheres Schadenspotential gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie darstellt (geringerer Nutzen).

Die höchste Relevanz hat in diesem spezifischen Kontext die **Endpunktkategorie** „Verbesserung des Gesundheitszustandes“. Wie in Abschnitt 4.2.5.2 dargelegt, stellt die Reduktion der störungsspezifischen Symptomatik in Verbindung mit einer relevanten Verbesserung des klinischen Gesamteindrucks das wesentliche Ziel der Behandlung mit LDX dar. Für den Patienten hat das Erreichen der Schwelle für ein nachweisbares Therapieansprechen relevante, positive Auswirkungen, sowohl kurzfristiger als auch langfristiger Art.

Der Wirksamkeit der Behandlung muss das Schadenspotential durch unerwünschte Ereignisse gegenübergestellt werden. Dabei ist sowohl zu berücksichtigen, in welchem Ausmaß unerwünschte Ereignisse auftraten, als auch wie belastend diese vom Patienten tatsächlich empfunden wurden.

Die Betrachtung der Lebensqualität muss für die Bewertung des Zusatznutzens von LDX differenziert geschehen, da diese bei Patienten mit ADHS zum einen in den physischen Bereichen nicht eingeschränkt ist und zum anderen von den Patienten nicht zwangsläufig als beeinträchtigt wahrgenommen werden muss. Deshalb sind hier die Ergebnisse der WIFRS-Skala relevanter als die der Skala HUI2/3, die stärker physische Einschränkungen betrachtet.

Die Reduktion der Gesamtmortalität stellt kein Therapieziel einer ADHS Therapie dar und wird im Rahmen der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse diskutiert.

(B) Beschreibung und Diskussion der Kategorien, die nicht zur Darstellung des Zusatznutzens herangezogen wurden

Kardiovaskuläre Ereignisse sowie Hepatotoxizität wurden nicht betrachtet, da in den zur Bestimmung des Nutzens bzw. des Zusatznutzens herangezogenen RCT diese seltenen Ereignisse nicht beobachtet wurden. Aufgrund ihrer großen klinischen Bedeutung für die Betroffenen wurden deshalb epidemiologische Daten herangezogen, aus denen sich für LDX kein erhöhtes Risiko bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse gegenüber Kontrollkohorten sowie ein Missbrauchspotenzial auf dem Niveau von MPH-Retardformulierungen nachweisen lassen. Ein Risiko für schwere Leberschädigungen ist für LDX im Gegensatz zu ATX nicht beschrieben.

(C) Tabellarische Übersicht der Ergebnisse aus Abschnitt 4.3.1

Tabelle 4-U: Übersicht der Ergebnisse des Nutzens und Zusatznutzens von LDX aus Abschnitt 4.3.1

Patienten-relevante therapeutische Effekte	**Endpunkte**	**Ergebnisse zum Nutzen** gegenüber Placebo Schätzer; 95%-KI; p-Wert	**Ergebnisse zum Zusatznutzen** gegenüber ATX Schätzer; 95%-KI
Verbesserung des Gesundheits-zustandes	*Therapieansprechen: Responder, definiert als Verbesserung des ADHD-RS-IV≥30% und CGI-I Bewertung 1 oder 2*		
	Responder-Rate	RR = 6,95 [3,93; 12,30]; p<0,001	RR = 1,29 [1,10; 1,50]; p<0,001
	Rate anhaltender Responder (sustained response)	RR = 9,38 [4,23; 20,82]; p<0,001	RR = 1,29 [0,98; 1,71]; p= 0,055
	Zeit bis Response (time to response)	HR = 5,39 [3,52; 8,25]; p<0,001	HR = 1,63 [1,24; 2,14]; p<0,001
	Therapieansprechen: Responder, definiert als Verbesserung des ADHD-RS-IV≥30%		
	Responder-Rate	RR = 3,85 [2,69; 5,50]; p<0,001	RR = 1,20 [1,06; 1,35]; p= 0,003
	Rate anhaltender Responder (sustained response)	RR = 4,00 [2,53; 6,32]; p<0,001	RR = 1,30 [1,03; 1,62]; p= 0,019
	Zeit bis Response (time to response)	HR = 4,82 [3,27; 7,10]; p<0,001	HR = 1,43 [1,10; 1,85]; p= 0,008
	Mittlere und mediane Veränderung des ADHD-RS-IV Gesamtscores gegenüber Baseline	Diff. LS Mean: -18,6 [-21,5; -15,7]; p<0,001	Diff. LS Mean: -6,5 [-9,3; -3,6]; p<0,001
	Therapieansprechen: Responder, definiert als Verbesserung des CGI-I Bewertung 1 oder 2		
	Responder-Rate	RR= 5,41 [3,35; 8,74]; p<0,001	RR = 1,28 [1,10; 1,50]; p=0,001
	Rate anhaltender Responder (sustained response)	RR = 6,82 [3,58; 13,00]; p<0,001	RR = 1,32 [1,01; 1,73]; p=0,027
	Zeit bis Response (time to response)	HR = 4,89 [3,25; 7,35]; p<0,001	HR = 1,56 [1,19; 2,04]; p=0,001
	Therapieansprechen: Responder, definiert als Verbesserung des CGI-S 1		
	Responder-Rate	RR = 2,70 [2,00; 3,65]; p<0,001	RR = 1,16 [1,04; 1,28]; p= 0,005
Verbesserung des Gesundheits-zustandes / der Lebensqualität	Mittlere und mediane Veränderung der WFIRS-P gegenüber Baseline	Diff. LS Mean: -0,3 [-0,4;-0,2]; p<0,001	Diff. LS Mean: -0,09 [-0,17; -0,00]; p= 0,046
Verbesserung der Lebensqualität	Mittlere und mediane Veränderung des HUI2/3 gegenüber Baseline, stratifiziert nach Respondern (ADHD-RS-IV≥30% und CGI-I Bewertung 1 oder 2)	Diff.LS Mean (Responder): -0,04 [-0,11; 0,03]; p=0,223 Diff.LS Mean (Non-Responder): 0,03 [-0,02; 0,08]; p=0,300	Diff.LS Mean (Responder): 0,02 [-0,01; 0,06]; p=0,217 Diff.LS Mean (Non-Responder): 0,02 [-0,07; 0,10]; p=0,697
Verlängerung des Überlebens	Gesamtmortalität	In der für die Darstellung des Nutzens und den Nachweis des Zusatznutzens herangezogenen Studien (SPD489-325, SPD489-317) traten keine Todesfälle auf.	
Verringerungen der	Anteil der Patienten, für die ein UE erfasst wurde	RR = 1,26 [1,03; 1,53]	RR = 1,01 [0,87; 1,18]

Nebenwirkungen	Anteil der Patienten, für die ein SUE erfasst wurde	RR = 0,99 [0,20; 4,80]	n.a.(0) [a]
	Anteil der Patienten, für die ein UE, das zum Studienabbruch führte, erfasst wurde	RR = 1,24 [0,34; 4,48]	RR = 0,84 [0,34; 2,05]
	Auswertung des UKU-SERS-CLIN zur Beurteilung der Beeinträchtigung durch die Nebenwirkungen	Globale Einschätzung der Beeinträchtigung der täglichen Leistungsfähigkeit durch bestehende UE	
		Skala wurde nicht angewandt	Resp.=0: RR = 1,04 [0,8; 1,36] Resp. ≥1: RR = 0,97 [0,77; 1,21] Resp.=3: RR = 0,78 [0,18; 3,4]
		Konsequenz	
		Skala wurde nicht angewandt	Resp.=0: RR = 1,06 [0,98; 1,14] Resp. ≥1: RR = 0,58 [0,27; 1,26] Resp.=3: RR = 0,62 [0,15; 2,52]
	Auswertung des BPRS-C zur Messung von psychotischen Episoden	Diff. LS Mean: -6,6 [-12,02; -1,10]; p=0,020	Diff. LS Mean: -2,3 [-4,09; -0,48]; p=0,014
	Auswertung des C-SSRS zur Messung von Suiziden und Suizidgedanken	In der im Rahmen der zur Darstellung des Nutzens herangezogenen Studie (SPD489-325) gab 1 Person an (LDX-Behandlungsgruppe), suizidale Gedanken zu haben. In der für den Nachweis des Zusatznutzens betrachteten Studie (SPD489-317) zeigte keine Person suizidale Gedanken bzw. Verhalten.	
	Anteil der Patienten, für die ein UE: Appetitverlust erfasst wurde	RR = 9,25 [3,74; 22,87]	RR = 2,47 [1,43; 4,27]
	Anteil der Patienten, für die ein UE: Gewichtsveränderung erfasst wurde	*Gewichtsverlust*	
		n.a. (0) [a]	RR: 3,26 [1,69; 6,28]
		Gewichtszunahme	
		RR = 0,99 [0,06; 15,65]	RR = 0,52 [0,10; 2,72]
	Anteil der Patienten, für die ein UE: Übelkeit erfasst wurde	RR = 3,96 [1,28; 12,27]	RR = 0,80 [0,44; 1,46]
	Anteil der Patienten, für die ein UE: Erbrechen erfasst wurde	RR = 3,96 [0,53; 29,41]	RR = 0,48 [0,19; 1,20]
	Anteil der Patienten, für die ein UE: Somnolenz erfasst wurde	n.a.(0) [a]	RR = 0,26 [0,10; 0,70]
	Anteil der Patienten, für die ein UE: Kopfschmerzen erfasst wurde	RR = 0,72 [0,4; 1,29]	RR = 0,81 [0,45; 1,45]
	Anteil der Patienten, für die ein UE: Schmerzen im Abdomen erfasst wurde	RR = 0,99 [0,33; 2,98]	RR = 0,39 [0,11; 1,37]
	Anteil der Patienten, für die ein UE: Krampfanfall erfasst wurde	In keiner der für die Darstellung des Nutzens und den Nachweis des Zusatznutzens herangezogenen Studien traten Krampfanfälle auf.	

ADHD: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störung; ADHD-RS-IV: ADHD Rating Scale IV; ATX: Atomoxetin; BPRS-C: Brief Psychiatric Rating Scale - for Children; CGI-I: Clinical Global Impressions - Global Improvement Scale; CGI-S: Clinical Global Impression – Severity of Illness Scale; C-SSRS: Columbia Suicide

Severity Rating Scale; Diff.: Differenz; HR: Hazard Ratio; HUI2/3: Health Utilities Index Mark 2 and 3; KI: Konfidenzintervall; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; LS mean: Least squares Mittelwert; NA: Nicht anwendbar; Resp.: Response; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; UKU-SERS-CLIN: Udvalg for Kliniske Undersøgelser Side Effect Rating Scale - Clinician; WFIRS-P: Weiss Functional Impairment Rating Scale – Parent Report

[a] Ereignis nicht aufgetreten, Berechnung RR nicht möglich

Quellen: CSR Studie 325 (Shire 2011); CSR Studie 317 (Shire 2013b); Daten aus Source Tables (Shire Biostatistics Department 2013)

(D) Beurteilung der Zusammenschau der Ergebnisse und Beleg des Zusatznutzens

Verbesserung des Gesundheitszustandes

Die zusammenfassende Beurteilung der Ergebnisse dieser Endpunktkategorie basiert auf allen elf Endpunkten, die auf den verwendeten vier komplementären Definitionen für Response beruhen (vgl. Tabelle 4-U).

In der Zusammenschau der Ergebnisse der vier Responderdefinitionen lässt sich ein deutlicher Zusatznutzen für LDX gegenüber ATX nachweisen. Insgesamt sprechen zwischen 20% und 29% mehr Patienten auf die Therapie mit LDX an als auf ATX. Außerdem erfolgt das Ansprechen unter LDX rascher und ist anhand der „mittleren und medianen Veränderung des ADHD-RS-IV Gesamtscores gegenüber Baseline“ auch stärker als unter ATX. Daraus ergibt sich eine konsistente mehrdimensionale Überlegenheit von LDX gegenüber ATX.

Die erfasste Verbesserung des Gesundheitszustandes unter LDX entspricht dem Ausmaß einer deutlichen Abschwächung schwerwiegender Symptome, bzw. einer für die Patientinnen und Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung und geht über eine Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen weit hinaus.

- Reduktion des ADHD-RS-IV um ≥30% und einem CGI-I Score von 1 oder 2:

  Dieser Kombinationsendpunkt repräsentiert eine besonders stringente Responderdefinition. Diese erfasst sowohl die patientenrelevante Veränderung auf einer störungsspezifischen Symptom-Skala (AHDD-RS-IV), als auch die deutliche Verbesserung des Schweregrads der Erkrankung mithilfe einer globalen Beurteilungsskala (CGI-I).

  Die Darstellung des **Nutzens** von LDX gegenüber Placebo demonstriert die hohe Wirksamkeit von LDX. Der Anteil der Responder liegt unter LDX fast siebenmal so hoch verglichen mit Placebo (RR = 6,95 [3,93; 12,30]; p<0,001).

  Beim Nachweis des **Zusatznutzens** gegenüber ATX kann eine Überlegenheit von LDX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie statistisch signifikant nachgewiesen werden. Ein patientenrelevantes Therapieansprechen wurde dabei von 29% mehr Patienten unter LDX erreicht (RR = 1,29 [1,10; 1,50]; p<0,001). Diese Überlegenheit wird durch den supportiven Endpunkt „Zeit bis Response“ unterstützt. Patienten unter LDX erreichten das Therapieansprechen auch signifikant schneller als Patienten, die mit ATX behandelt wurden (HR = 1,63; [1,24; 2,14]; p<0,001). Dadurch ergibt sich eine mehrdimensionale Überlegenheit von LDX gegenüber ATX, sowohl das absolute Therapieansprechen, als auch die Schnelligkeit des Therapieerfolgs betreffend. Die Auswertung der anhaltenden Responder zeigte eine tendenzielle Überlegenheit von LDX gegenüber ATX. Der Schätzer liegt deutlich zugunsten von LDX, das statistische Signifikanz-Niveau von 0,05 wird jedoch knapp verfehlt (RR = 1,29 [0,98; 1,71]; p=0,055). Allerdings lässt sich die Höhe des Schätzers mit den Ergebnissen für das Therapieansprechen gut vergleichen und die Richtung des Effekts ist auch konsistent zu den Ergebnissen der Nutzenbewertung anhand von Studie SPD489-325.

- Reduktion des ADHD-RS-IV um ≥30% :

  Diese Responderdefinition fokussiert auf die Verbesserung des Gesundheitszustandes, gemessen mit einer Störungs-spezifischen Symptom-Skala (ADHD-RS-IV).

  Die Darstellung des **Nutzens** von LDX gegenüber Placebo demonstriert die hohe Wirksamkeit von LDX. Der Anteil der Responder liegt unter LDX fast viermal so hoch verglichen mit Placebo (RR = 3,85 [2,69; 5,50]; p<0,001).

  Beim Nachweis des **Zusatznutzens** gegenüber ATX kann eine statistisch signifikante Überlegenheit von LDX nachgewiesen werden. Ein patientenrelevantes Therapieansprechen wurde dabei von 20% mehr Patienten unter LDX erreicht (RR = 1,20 [1,06; 1,35]; p=0,003). Diese Überlegenheit wird durch den supportiven Endpunkt „Zeit bis Response“ und „Mittlere und mediane Veränderung des ADHD-RS-IV Gesamtscores gegenüber Baseline“ unterstützt. Patienten unter LDX erreichten das Therapieansprechen auch signifikant schneller als Patienten, die mit ATX behandelt wurden (HR = 1,43 [1,10; 1,85]; p=0,008). Desweiteren erreichten Patienten unter LDX durchschnittlich eine um 6,5 Punkte größere Verbesserung auf der ADHD-RS-IV als Patienten unter ATX. Eine Reduktion um 6,5 Punkte gegenüber ATX entspricht dabei einem Unterschied von 12%. Gemäß den Ausführungen von Goodman et al (2010) würde das mit der Absenkung um eine zusätzliche Stufe auf den CGI Skala korrelieren, die unter LDX erreicht werden kann (Goodman 2010). Dadurch ergibt sich eine mehrdimensionale Überlegenheit von LDX gegenüber ATX, sowohl das absolute Therapieansprechen, als auch die Schnelligkeit des Therapieerfolgs betreffend. Auch bei der Auswertung der anhaltenden Responder zeigt sich eine Überlegenheit von LDX gegenüber ATX (RR = 1,30 [1,03; 1,62]; p=0,019). Unter LDX erreichen 30% mehr Patienten ein dauerhaftes Therapieansprechen bereits in Woche vier. Dieses Ergebnis ist auch konsistent zu den Ergebnissen der Nutzenbewertung anhand von Studie SPD489-325.

  Die Betrachtung der Subdomänen „Hyperaktivität/Impulsivität“ und „Unaufmerksamkeit“ der ADHD-RS-IV zeigt, dass Effekte von LDX sowohl gegenüber Placebo als auch gegenüber ATX in beiden Subskalen konsistent zu den Ergebnissen bei der Betrachtung des Gesamtscores sind.

- CGI-I Score von 1 oder 2:

  Diese Responderdefinition repräsentiert eine globale Betrachtungsweise des Therapieerfolgs. Der Fokus liegt auf der Verbesserung des klinischen Gesamteindrucks des Patienten und seiner funktionellen Beeinträchtigung. Gleichzeitig werden die medizinische Vorgeschichte des Patienten, psychosozialen Umstände, Symptomatik, Verhalten und die Auswirkung der Symptome auf die Funktionsfähigkeit des Patienten berücksichtigt.

  Die Darstellung des **Nutzens** von LDX gegenüber Placebo demonstriert die hohe Wirksamkeit von LDX. Der Anteil der Responder unter LDX ist fast 5,5-mal so hoch verglichen mit Placebo (RR = 5,41 [3,35; 8,74]; p<0,001).

Beim Nachweis des **Zusatznutzens** gegenüber ATX kann eine statistisch signifikante Überlegenheit von LDX nachgewiesen werden. Ein patientenrelevantes Therapieansprechen wurde dabei von 28% mehr Patienten unter LDX erreicht (RR = 1,28 [1,10; 1,50]; p=0,001). Diese Überlegenheit wird durch den supportiven Endpunkt „Zeit bis Response“ unterstützt. Patienten unter LDX erreichten das Therapieansprechen auch signifikant schneller als Patienten, die mit ATX behandelt wurden (HR = 1,56 [1,19; 2,04]; p=0,001). Dadurch ergibt sich eine mehrdimensionale Überlegenheit von LDX gegenüber ATX, sowohl das absolute Therapieansprechen, als auch die Schnelligkeit des Therapieerfolgs betreffend. Auch bei der Auswertung der anhaltenden Responder zeigt sich eine Überlegenheit von LDX gegenüber ATX (RR = 1,32 [1,01; 1,73]; p=0,027). Unter LDX erreichen 32% mehr Patienten ein Therapieansprechen bereits in Woche vier, welches von Dauer war. Dieses Ergebnis ist auch konsistent zu den Ergebnissen der Nutzenbewertung anhand von Studie SPD489-325.

- Verbesserung des CGI-S Score um mindestens eine Stufe:

  Diese Responderdefinition stellt eine zusätzliche globale Betrachtungsweise des Therapieerfolgs dar. Hier bei soll erfasst werden, inwiefern sich der Patient gegenüber seiner Baseline-Untersuchung nach globalen klinischen Gesichtspunkten verbessert hat.

  Die Darstellung des **Nutzens** von LDX gegenüber Placebo demonstriert die hohe Wirksamkeit von LDX. Der Anteil der Responder liegt unter LDX fast 2,7-mal so hoch verglichen mit Placebo (RR = 2,70 [2,00; 3,65]; p<0,001).

  Beim Nachweis des **Zusatznutzens** gegenüber ATX kann eine statistisch signifikante Überlegenheit von LDX nachgewiesen werden. Ein Therapieansprechen wurde dabei von 16% mehr Patienten unter LDX erreicht (RR = 1,16 [1,04; 1,28]; p=0,005).

Verbesserung der Lebensqualität

Die zusammenfassende Beurteilung der Ergebnisse dieser Endpunktkategorie basiert auf zwei Endpunkten (vgl. Tabelle 4-U). Einer dieser Endpunkte erfasst dabei sowohl Kriterien der Verbesserung des Gesundheitszustandes als auch Kriterien der Verbesserung der Lebensqualität (Endpunkt „Mittlere und mediane Veränderung des WFIRS-P gegenüber Baseline“).

In der Zusammenschau der Ergebnisse der WFIRS-P und des HUI2/3 lässt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen für LDX gegenüber ATX nachweisen. Dieser beruht hauptsächlich auf den Ergebnissen der Subdomänen der beiden Instrumente. Die erfassten Verbesserungen der Lebensqualität stellen vom Ausmaß her mehr als eine Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen dar.

- Veränderung der WFIRS-P:

  Anhand der WFIRS-P wird spezifisch die Belastung des Patienten durch die Auswirkungen der ADHS auf verschiedene Lebensbereiche abgefragt. Im Vordergrund steht die funktionelle Beeinträchtigung des Patienten.

  Die Darstellung des **Nutzens** von LDX gegenüber Placebo zeigt, dass sich der Score unter LDX signifikant gegenüber Placebo verbessert (Diff. LS Mean: -0,3 [-0,4;-0,2]; p<0,001).

  Beim Nachweis des **Zusatznutzens** gegenüber ATX zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil für LDX (Diff. LS Mean: -0,09 [-0,17; -0,00]; p=0,046). Dabei sollte zudem berücksichtigt werden, dass bei der WFIRS-P hauptsächlich langfristige Konsequenzen abgefragt werden. Insbesondere trifft das auf die für den Patienten spürbaren Reaktionen der Bezugspersonen (z.B. Einladungen zu sozialen Ereignissen) zu. Diese Folgen einer erfolgreichen Behandlung können aufgrund der Studiendauer und der Latenz zwischen Behandlung und einer veränderten Reaktion der Bezugspersonen gegebenenfalls noch nicht in vollem Maße zum Tragen kommen. Es ist daher denkbar, dass aufgrund einer verzögerten Manifestation die günstige funktionelle Entwicklung und damit verbesserte Lebensqualität im Rahmen der Studie noch nicht in vollem Maße sichtbar wurden, so dass die Ergebnisse den Zusatznutzen von LDX möglicherweise unterschätzen. Diese langfristigen Folgen sind jedoch für den Patienten relevant und müssen in die Gesamtbewertung mit aufgenommen werden. In der signifikanten Verbesserung unter LDX sowohl gegenüber Placebo als auch gegenüber ATX ist daher ein beträchtlicher Zusatznutzen für den Patienten zu sehen.

- Veränderung des HUI2/3:

  Anhand dieser Skala wird die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten erfasst. Der HUI2/3 stellt dabei eine nicht störungsspezifische Betrachtungsweise des Patienten dar. Bei solchen generischen Lebensqualitätsinstrumenten werden naturgemäß sowohl Bereiche berücksichtigt, in denen keine Einschränkung bei Patienten mit ADHS zu erwarten ist, als auch Bereiche in denen der Patient durch die Indikation beeinträchtigt sein könnte.

  Die Darstellung des **Nutzens** von LDX gegenüber Placebo zeigt, dass sich der Score unter LDX nicht signifikant gegenüber Placebo unterscheidet (Diff.LS Mean (Responder): -0,04 [-0,11; 0,03]; p=0,223; Diff.LS Mean (Non-Responder): 0,03 [-0,02; 0,08]; p=0,300).

  Beim Nachweis des **Zusatznutzens** gegenüber ATX zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied in dieser Skala (Diff.LS Mean (Responder): 0,02 [-0,01; 0,06]; p=0,217.; Diff.LS Mean (Non-Responder): 0,02 [-0,07; 0,10]; p=0,697). Eine Auswertung der auf Ebene der Einzel-Items ergab weder einen signifikanten Unterschied zwischen LDX und Placebo noch zwischen LDX und ATX. Dabei muss beachtet werden, dass die Betrachtung der Lebensqualität für die Bewertung des Zusatznutzens von LDX, wie in Abschnitt (A) erläutert, differenziert und jenseits der mit den Standardskalen

gemessenen körperlichen Einschränkungen betrachtet werden muss. Obwohl der Einfluss der Verhaltensstörung auf die Lebensqualität nachgewiesen wurde, bleibt festzustellen, dass der soziale Kontext, in dem der Patient lebt, dessen Lebensqualität in erheblichem Umfang unmittelbar beeinflusst. Dieses relativiert die Bedeutung der mit unspezifischen Skalen gemessenen Lebensqualität für die Bestimmung des Zusatznutzens von LDX.

Verlängerung des Überlebens

Die Reduktion der Gesamtmortalität stellt kein Therapieziel einer ADHS Therapie dar, sie wird jedoch im Rahmen der Evaluation der Sicherheit erfasst und wurde so in Abschnitt 4.3.1. dargestellt. Es kam weder in der Studie, die zur Beschreibung des Nutzens verwendet wurde, noch in der Studie, die zum Beleg des Zusatznutzens gegenüber ATX herangezogen wurde, zu Todesfällen.

Verringerung der Nebenwirkungen

Die zusammenfassende Beurteilung der Ergebnisse dieser Endpunktkategorie basiert auf 14 Endpunkten (vgl. Tabelle 4-U).

In der Zusammenschau von UE, SUE und UE, die zum Studienabbruch führten, sowie der Belastung durch die UE und der einzelnen betrachteten UE ergibt sich, dass das Ausmaß unerwünschter Wirkungen unter LDX und der zweckmäßigen Vergleichstherapie ATX vergleichbar hoch ist. Für den Bereich Gewichtsverlust und Appetitlosigkeit muss ein höheres Schädigungspotenzial angenommen werden. Für die Bereiche Schläfrigkeit, Gedächtnisschwierigkeiten und vor allem Konzentrationsstörungen muss von einem geringeren Schädigungspotenzial und damit einem Zusatznutzen für LDX ausgegangen werden.

- UE gesamt, zu Studienabbruch führende UE, SUE, UKU-SERS-Clin, BPRS-C, C-SSRS:

  Die Darstellung des **Schadenspotentials von LDX gegenüber Placebo** zeigt ein günstiges Verträglichkeitsprofil von LDX. Die Gesamtanzahl der UE gegenüber Placebo ist zwar erhöht, was in Anbetracht einer nicht aktiven Kontrolle zu erwarten war, aber im Hinblick auf SUE und Studienabbrüche auf Grund von UE lässt die Betrachtung der Schätzer und Konfidenzintervalle die Schlussfolgerung zu, dass sich LDX bezüglich dieser beiden Endpunkte nicht wesentlich von Placebo unterscheidet. Zudem zeigen die Ergebnisse, dass sich der BPRS-C, mit dem der Schweregrad von psychotischen Episoden gemessen wird, unter LDX signifikant gegenüber Placebo verbessert (Diff. LS Mean: -6,6 [-12,02; -1,10]; p=0,020).

  Der Nachweis des **Zusatznutzens von LDX gegenüber ATX** zeigt ebenfalls ein günstiges Verträglichkeitsprofil von LDX. Weder für die Gesamtanzahl der UE, noch für die Anzahl der SUE oder die Anzahl der UE, die zu einem Studienabbruch führten, wurde ein Unterschied zwischen LDX und ATX beobachtet. Die Betrachtung des Gesamtscores des UKU-SERS-Clin zeigt, dass auch die funktionelle Einschränkung oder

die Belastung durch die aufgetretenen Nebenwirkungen bei LDX und ATX ähnlich eingestuft wurden. Bei der Betrachtung der einzelnen Subdomänen des UKU-SERS-Clin lässt sich eine höhere Belastung unter LDX für die Kategorien Gewichtsverlust, verminderter Speichelfluss und verkürzte Schlafdauer finden. In allen drei Kategorien wird die Belastung als leicht oder moderat (UKU-SERS-Clin = 1 oder 2) beurteilt. Bei UE, die eine schwere Belastung darstellen (UKU-SERS-Clin = 3) findet sich für die drei Kategorien kein Unterschied zwischen LDX und ATX. Für ATX lässt sich anhand des UKU-SERS-Clin eine höhere Belastung durch UE, die den Kategorien Gedächtnisschwierigkeiten, Schläfrigkeit/Sedation und Konzentrationsstörungen zugeordnet werden, feststellen. Bei letzterer Kategorie ist die höhere Belastung unter ATX auch im Bereich der schweren Belastung (UKU-SERS-Clin = 3) nachzuweisen. Zudem zeigen die Ergebnisse, dass sich die BPRS-C, mit der der Schweregrad von psychotischen Episoden gemessen wird, unter LDX signifikant gegenüber ATX verbessert (Diff. LS Mean: -2,3 [-4,09; -0,48]; p=0,014).

- UE von besonderem Interesse (mit Warnhinweis oder als sehr häufig in FIs aufgeführt):

  Die Darstellung des **Schadenspotentials von LDX gegenüber Placebo** zeigt ein günstiges Verträglichkeitsprofil von LDX. Unter LDX berichteten lediglich mehr Personen Appetitverlust und Übelkeit als unter Placebo. Zwar berichteten mehr Patienten unter LDX das UE Erbrechen als unter Placebo, Schätzer und Konfidenzintervall legen jedoch die Schlussfolgerung nahe, dass hier kein signifikanter Unterschied festgestellt werden kann. Alle anderen Kategorien kamen entweder in beiden Behandlungsgruppen nicht vor, oder wurden unter LDX seltener berichtet als unter Placebo. Das Nebenwirkungsprofil von LDX beinhaltete dabei die bei stimulanter Therapie zu erwartenden Nebenwirkungen. Es konnten keine Nebenwirkungen identifiziert werden, die nicht bei anderen Stimulanzien ebenfalls auftreten können.

  Der Nachweis des **Zusatznutzens von LDX gegenüber ATX** zeigt ebenfalls ein günstiges Verträglichkeitsprofil von LDX. Unter LDX berichteten lediglich mehr Personen Appetitverlust und Gewichtsverlust als unter ATX. Signifikant mehr Personen unter ATX berichteten jedoch das UE Somnolenz als unter LDX. Alle anderen Kategorien kamen entweder in beiden Behandlungsgruppen nicht vor, oder wurden unter LDX seltener berichtet als unter ATX.Das Konfidenzintervall für den Schätzer legt nahe, dass kein statistischer Unterschied zwischen ATX und LDX bezüglich dieser Endpunkte vorliegt.

Zusätzlich: Langfristigigkeit des Wirkungs- und Nebenwirkungsprofils

Aus der Verlängerungsstudie SPD489-326 (Shire 2012) der hier ausführlich in der Darstellung des Nutzens von LDX zitierten Studie SPD489-325 ergaben sich keine anderen Hinweise hinsichtlich des positiven Wirkungs- und Nebenwirkungsprofils für die Langzeitanwendung von LDX. In dieser Studie mit Kindern und Jugendlichen, die mindestens 26 Wochen mit LDX behandelt wurden, zeigte die fortgeführte Behandlung eine

andauernde Wirksamkeit im Vergleich zu Placebo. Das Nebenwirkungsprofil war konsistent mit dem aus anderen Studien bereits bekannten Profil.

Zusammenfassung

Insgesamt ergibt sich für LDX ein beträchtlicher Zusatznutzen auf Basis der Verbesserung des Gesundheitszustandes und ein beträchtlicher Zusatznutzen auf Basis der Verbesserung der Lebensqualität. Dieser Zusatznutzen wird durch das ausgeglichene Nebenwirkungsprofil von LDX gegenüber ATX nicht geschmälert.

Auf Grundlage dieser Einschätzung wird insgesamt das Ausmaß des Zusatznutzens für LDX bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 6 Jahren mit klinisch unzureichendem Ansprechen auf MPH als **beträchtlich** eingestuft.

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 4-22: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 6 Jahren mit klinisch unzureichendem Ansprechen auf MPH	Beträchtlicher Zusatznutzen

4.4.4 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden (Abschnitt 4.3), solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt.

Für diese Arzneimittel sind Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, im vorliegenden Abschnitt einzureichen. Dabei soll zunächst das Ausmaß des Zusatznutzens (in der Definition gemäß AM-NutzenV) begründet

beschrieben werden. Unter Berücksichtigung des Ausmaßes des Zusatznutzens sollen Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, benannt werden. Weitere Abschnitte von Modul 4 können dabei nach Bedarf bearbeitet werden.

Beschreiben Sie begründet das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung der Kategorisierung gemäß AM-NutzenV. Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. Verweisen Sie, wo notwendig, auf weitere Abschnitte von Modul 4.

Nicht relevant, da es sich nicht um einen Wirkstoff zur Behandlung eines seltenen Leidens handelt.

Geben Sie auf Basis des Ausmaßes des Zusatznutzens in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-23: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens

Bezeichnung der Patientengruppen	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Nicht zutreffend	

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.

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

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

Es wurden keine nicht randomisierten Studien herangezogen.

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, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vorliegen.

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],

[13] *Burzykowski T (Ed.: The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005*.

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.

Es wurden keine Surrogatendpunkte zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

[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 Datenquellen auf.

- Studie SPD489-317: „*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 2013b)

- Studie SPD489-325: "*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 2011)

4.7 Referenzliste

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie in Modul 4 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. Abikoff H. et al. 2004 *Social functioning in children with ADHD treated with long-term methylphenidate and multimodal psychosocial treatment.* Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 43 (7), S.820–829.
2. Adler L. A. et al. 2009 *Short-term effects of lisdexamfetamine dimesylate on cardiovascular parameters in a 4-week clinical trial in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder.* The Journal of clinical psychiatry 70 (12), S.1652–1661.
3. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP) 2007 *Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder.* Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 46 (7), S.894–921.
4. Atzori P. et al. 2009 *Predictive factors for persistent use and compliance of immediate-release methylphenidate: a 36-month naturalistic study.* Journal of child and adolescent psychopharmacology 19 (6), S.673–681.
5. Banaschewski T. 2008 *Gemeinsame Stellungnahme der Leitliniengruppe des European Network for Hyperkinetic Disorders (EUNETHYDIS) und des deutschen zentralen adhs-netzes zur EKG- Ableitung bei Verschreibung von Methylphenidat.* Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie 36 (6), S.437–439.
6. Banaschewski T. und Rothenberger A. 2010 *Kapitel 26: Pharmakotherapie mit Stimulanzien bei Kindern und Jugendlichen*, in: Steinhausen H.-C. et al. (Eds.), *Handbuch ADHS. Grundlagen, Klinik, Therapie und Verlauf der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung*, 1st ed. Verlag W. Kohlhammer, Stuttgart, S.289–307.
7. Bandelow B. 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.1428–34.
8. Barbaresi W. J. et al. 2013 *Mortality, ADHD, and Psychosocial Adversity in Adults With Childhood ADHD: A Prospective Study.* Pediatrics 131 (4), S.637–644.
9. Blick S. K. und Keating G. M. 2007 *Lisdexamfetamine.* Paediatr Drugs 9 (2), S.129–135.
10. Brumback R. A. 2006 *Pediatric Development Scales*, in: Herndon R.M. (Ed.), *Handbook of Neurologic Rating Scales*. Demos Medical Publishing, New York, S.17–37.
11. 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.
12. Caci H. et al. 2011 *Attention Deficit/Hyperactivity Disorder is Associated with Impairment in Everyday Life as Reported by Parents of Affected Children: Results of the European Lifetime Impairment Study*: *Presented at the 3rd International Congress on ADHD, 26–29 May 2011, Berlin, Germany.* 3rd International Congress on ADHD, 13 May 2011, Berlin.
13. Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Resource Alliance (CADDRA) 2011 *Canadian ADHD Practice Guidelines, Third Edition, CADDRA, 2011.* Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Resource Alliance. Zugriff am: 22.01.2013, http://www.caddra.ca/cms4/pdfs/caddraGuidelines2011.pdf.
14. Cassidy T. A. et al. 2012 *Nonmedical Use and Diversion of ADHD Stimulants among U.S. Adults Ages 18-49: A National Internet Survey.* Journal of attention disorders (Epub ahead of print), S.1–11.

15. ClinicalTrials.gov 2012 *Studienregistereintrag SPD489-321*: *Safety and Efficacy of SPD489 in Adolescent Subjects Aged 13-17 Years With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD).* U.S. National Institutes of Health. Zugriff am: 13.04.2013, http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01274221?term=SPD489-321&rank=1.
16. ClinicalTrials.gov 2013a *Studienregistereintrag SPD489-317*: *Comparison of Lisdexamfetamine Dimesylate With Atomoxetine HCl in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) Subjects With an Inadequate Response to Methylphenidate.* U.S. National Institutes of Health. Zugriff am: 13.04.2013, http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01106430?term=SPD489-317&rank=1.
17. ClinicalTrials.gov 2013b *Studienregistereintrag SPD489-325*: *Randomized, Double-blind Safety and Efficacy Study of Lisdexamfetamine Dimesylate (LDX) in Children and Adolescents Aged 6-17.* U.S. National Institutes of Health. Zugriff am: 13.04.2013, http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00763971?term=SPD489-325&rank=1.
18. ClinicalTrials.gov 2013c *Studienregistereintrag SPD489-405*: *Effectiveness of Vyvanse Compared to Concerta in Adolescents With Attention-deficit/Hyperactivity Disorder.* U.S. National Institutes of Health. Zugriff am: 12.04.2013, http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01552915?term=SPD489-405&rank=1.
19. ClinicalTrials.gov 2013d *Studienregistereintrag SPD489-406*: *Effectiveness of Vyvanse Compared to Concerta in Adolescents With Attention-deficit/Hyperactivity.* U.S. National Institutes of Health. Zugriff am: 13.04.2013, http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01552902?term=SPD489-406&rank=1.
20. Coghill D. et al. 2009 *Practitioner review: Quality of life in child mental health--conceptual challenges and practical choices.* Journal of Child Psychology and Psychiatry, and allied disciplines 50 (5), S.544–561.
21. Conners C. K. et al. 1998 *Revision and Restandardization of the Conners Teacher Rating Scale (CTRS-R): Factor Structure, Reliability, and Criterion Validity.* Journal of abnormal child psychology 26 (4), S.279–291.
22. Cooper W. O. et al. 2011 *ADHD Drugs and Serious Cardiovascular Events in Children and Young Adults.* N Engl J Med 365 (20), S.1896–1904.
23. Day J.C. et al. 1995 *A self-rating scale for measuring neuroleptic side-effects. Validation in a group of schizophrenic patients.* BJP (166), S.650-653.
24. Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie (DGKJP) 2007 *Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von psychischen Störungen im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter (wird zur Zeit überprüft)*: *Hyperkinetische Störungen.* Deutscher Ärzte Verlag. Zugriff am: 22.01.2013, http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/028-019l_S1_Hyperkinetische_Stoerungen_ADHS_01.pdf.
25. Diamantopoulou S. et al. 2007 *Impact of executive functioning and symptoms of attention deficit hyperactivity disorder on children's peer relations and school performance.* Developmental neuropsychology 32 (1), S.521–542.
26. Döpfner M. et al. 2006 *Cross-cultural reliability and validity of ADHD assessed by the ADHD Rating Scale in a pan-European study.* European Child & Adolescent Psychiatry 15 (Suppl 1), S.I46.
27. Döpfner M. und Steinhausen H. C. 2010 *Kapitel 11: Psychosoziale Faktoren*, in: Steinhausen H.-C. et al. (Eds.), *Handbuch ADHS. Grundlagen, Klinik, Therapie und Verlauf der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung*, 1st ed. Verlag W. Kohlhammer, Stuttgart, S.134–144.
28. DuPaul G. J. 1998 *ADHD rating scale-IV*: *Checklists, norms, and clinical interpretation.* Guilford Press, New York.

29. Ermer J. C. et al. 2011 *Intranasal versus oral administration of lisdexamfetamine dimesylate: a randomized, open-label, two-period, crossover, single-dose, single-centre pharmacokinetic study in healthy adult men.* Clinical drug investigation 31 (6), S.357–370.
30. European Medicines Agency (EMEA) und Committee for Medicinal Products for Human use (CHMP) 2010 *Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD).* European Medicines Agency. Zugriff am: 29.01.2013, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/08/WC500095686.pdf.
31. Faries D. E. et al. 2001 *Validation of the ADHD Rating Scale as a clinician administred and scored instrument.* Journal of attention disorders 5 (2), S.107–115.
32. Fegert J. M. 2006 *Stellungnahme zu fraglichen kardialen Risiken der Stimulanziengabe. Redaktion: Fegert J. M., Hebebrand, J. und die Kommission Entwicklungspsychopharmakologie der Fachgesellschaften (Baving L., Gerlach M., Jungmann J., Ochler K.-U., Resch F., Schepker R., Schulz E., Trott G.-E.).* o.I. Zugriff am: 13.04.2013, http://www.bkjpp.de/files/mph-kardial-rev.pdf.
33. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2012 *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.* Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zugriff am: 12.02.2013, http://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/.
34. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013 *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderungen 2013-B-002 Lisdexamfetamin zur Behandlung von ADHS (Kinder ab 6 Jahre).* Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Berlin.
35. Goodman D. et al. 2010 *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), S.44–52.
36. Goodman D. W. 2010 *Lisdexamfetamine dimesylate (vyvanse), a prodrug stimulant for attention-deficit/hyperactivity disorder.* P & T: a peer-reviewed journal for formulary management 35 (5), S.273–287.
37. Görtz-Dorten A. et al. 2010 *Kapitel 19: Fragebögen und Beurteilungsskalen,* in: Steinhausen H.-C. et al. (Eds.), *Handbuch ADHS. Grundlagen, Klinik, Therapie und Verlauf der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung,* 1st ed. Verlag W. Kohlhammer, Stuttgart, S.216–233.
38. Guy W. 1976 *Clinical global impressions (CGI), In: ECDEU assessment manual for psychopharmacology.* ECDEU assessment manual for psychopharmacology. Zugriff am: 31.01.2013, http://www.commondataelements.ninds.nih.gov/CRFs/Clinical%20Global%20Impression.pdf?CrfId=F1325.
39. Habel L. A. et al. 2011 *ADHD medications and risk of serious cardiovascular events in young and middle-aged adults.* JAMA : the journal of the American Medical Association 306 (24), S.2673–2683.
40. Hammerness P. G. et al. 2011 *Cardiovascular risk of stimulant treatment in pediatric attention-deficit/hyperactivity disorder: update and clinical recommendations.* Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 50 (10), S.978–990.
41. Heal D. J. et al. 2013 *Amphetamines, Past and Present – A Pharmacological and Clinical Perspective.* Journal of Psychopharmacology (o.N.), S.Epub ahead of print.

42. Horsman J. et al. 2003 *The Health Utilities Index (HUI): concepts, measurement properties and applications.* Health and quality of life outcomes (1), S.54.
43. Hughes C. W. et al. 2001 *A revised anchored version of the BPRS-C for childhood psychiatric disorders.* Journal of child and adolescent psychopharmacology 11 (1), S.77–93.
44. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2009 *Bupropion, Mirtazapin und Reboxetin bei der Behandlung der Depression Abschlussbericht A05-20C.* Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Zugriff am: 29.01.2013, https://www.iqwig.de/download/A05-20C_DWA_VB_Bupropion_Mirtazapin_und_Reboxetin_bei_Depressionen.pdf.
45. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2010 *A05-20A_Abschlussbericht_SNRI_bei_Patienten_mit_Depressionen_V1-1.* Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Zugriff am: 29.01.2013, https://www.iqwig.de/download/A05-20A_Abschlussbericht_SNRI_bei_Patienten_mit_Depressionen_V1-1.pdf.
46. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2011 *Allgemeine Methoden 4.0.* Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Zugriff am: 29.01.2013, https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf.
47. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2012a *Studienregistereintrag SPD489-317*: *A study to look at SPD489 in children and adolescents with ADHD*. *Main ID: NCT01106430.* WHO. Zugriff am: 13.04.2013, http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01106430.
48. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2012b *Studienregistereintrag SPD489-317 (GB)*: *A study to look at SPD489 in children and adolescents with ADHD*. *Main ID: EUCTR2009-011745-94-GB.* WHO. Zugriff am: 12.04.2013, http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01106430.
49. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2012c *Studienregistereintrag SPD489-321.* WHO. Zugriff am: 07.02.2013, http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01274221.
50. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2012d *Studienregistereintrag SPD489-325 (GB)*: *Randomized, Double-blind Safety and Efficacy Study of Lisdexamfetamine Dimesylate (LDX) in Children and Adolescents Aged 6-17*. WHO. Zugriff am: 13.04.2013, http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-000679-90-GB.
51. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2013a *Studienregistereintrag SPD489-317 (DE)*: *A study to look at SPD489 in children and adolescents with ADHD*. *Main ID: EUCTR2009-011745-94-DE.* WHO. Zugriff am: 12.04.2013, https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011745-94.
52. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2013b *Studienregistereintrag SPD489-325*: *Randomized, Double-blind Safety and Efficacy Study of Lisdexamfetamine Dimesylate (LDX) in Children and Adolescents Aged 6-17*. *Verweis auf Eintrag in CT*. WHO. Zugriff am: 13.04.2013, http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00763971.
53. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2013c *Studienregistereintrag SPD489-405*: *Effectiveness of Vyvanse Compared to Concerta in Adolescents With*

Attention-deficit/Hyperactivity Disorder. WHO. Zugriff am: 12.04.2013, http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01552915.
54. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2013d *Studienregistereintrag SPD489-406*: *Effectiveness of Vyvanse Compared to Concerta in Adolescents With Attention-deficit/Hyperactivity Disorder*. WHO. Zugriff am: 07.02.2013, http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01552902.
55. Jasinski D. R. und Krishnan S. 2009 *Abuse liability and safety of oral lisdexamfetamine dimesylate in individuals with a history of stimulant abuse.* Journal of Psychopharmacology 23 (4), S.419–427.
56. Johnston C. und Mash E. J. 2001 *Families of children with attention-deficit/hyperactivity disorder: review and recommendations for future research.* Clinical child and family psychology review 4 (3), S.183–207.
57. Klassen A. F. et al. 2004 *Health-related quality of life in children and adolescents who have a diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder.* Pediatrics 114 (5), S.541–547.
58. Kollins S. H. 2008 *ADHD, substance use disorders, and psychostimulant treatment: current literature and treatment guidelines.* Journal of attention disorders 12 (2), S.115–125.
59. Kooij S. J. et al. 2010 *European consensus statement on diagnosis and treatment of adult ADHD: The European Network Adult ADHD.* BMC Psychiatry 10 (67), S.o.S.
60. Lachar D. et al. 2001 *The brief psychiatric rating scale for children (BPRS-C): validity and reliability of an anchored version.* Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 40 (3), S.333–340.
61. Lehmkuhl G. und Schubert I. 2013 *Versorgung bei ADHS im Übergang zum Erwachsenenalter aus Sicht der Betroffenen*: *Ein Newsletter der Bertelsmann Stiftung und der BARMER GEK*. Bertelsmann Stiftung. Zugriff am: 08.04.2013, http://www.bertelsmann-stiftung.de/cps/rde/xbcr/SID-2BD25679-B17182AE/bst/xcms_bst_dms_37595__2.pdf.
62. Leucht S. et al. 2005 *Clinical implications of brief psychiatric rating scale scores.* Br J Psychiatry (The British journal of psychiatry: the journal of mental science) 2005 (187), S.366–71.
63. Leucht S. und Engel R. R. 2006 *The relative sensitivity of the Clinical Global Impressions Scale in the Brief Psychiatric Rating Scale in antipsychotic drug trials.* Neuropsychopharmacology 31 (2), S.406–12.
64. Lilly Deutschland GmbH 2011 *Fachinformation Strattera® (Atomoxetinhydrochlorid) 10 mg / 18 mg / 25 mg / 40 mg / 60 mg / 80 mg / 100 mg. Fachinformationen (online).* Fachinformation. Zugriff am: 22.01.2013, http://www.fachinfo.de/data/fi/jsearch/FachInfo/data/fi/pdf/00/87/008758.pdf.
65. Lingjaerde O. et al. 1987 *The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients.* Acta Psychiatr Scand 76 (Suppl. 334), S.1–100.
66. Mattingly G. W. 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 (39), S.39.
67. Michelson D. et al. 2001 *Atomoxetine in the treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, placebocontrolled, dose-response study.* Pediatrics 108 (5), S.E83.
68. Miettinen O. 1976 *Estimability and estimation in case-referent studies.* American journal of epidemiology 103 (2), S.226–235.

69. National Collaborating Centre for Mental Health (NICE) 2009 *Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Diagnosis and Management of ADHD in Children, Young People and Adults*: *Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists.* National Collaborating Centre for Mental Health. Zugriff am: 29.01.2013, http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/ADHDFullGuideline.pdf.
70. Nissen S. E. 2006 *ADHD Drugs and Cardiovascular Risk.* N Engl J Med 354 (14), S.1445–1448.
71. Posner K. 2007 *Suicidality Issues in Clinical Trials: Columbia Suicidal Adverse Event Identification in FDA Safety Analyses.* Columbia University, Columbia, USA.
72. Prasad V. et al. 2012 *How effective are drug treatments for children with ADHD at improving on-task behaviour and academic achievement in the school classroom? A systematic review and meta-analysis.* European Child & Adolescent Psychiatry 22 (4), S.203–216.
73. Schelleman H. et al. 2011 *Cardiovascular events and death in children exposed and unexposed to ADHD agents.* Pediatrics 127 (6), S.1102–1110.
74. Shaw M. et al. 2012 *A systematic review and analysis of long-term outcomes in attention deficit hyperactivity disorder: effects of treatment and non-treatment.* BMC medicine 10 (1), S.99 ff.
75. Shire 2009 *CLINICAL STUDY REPORT: Study No. SPD489-305*: *A Phase III, Randomized, Double-Blind, Multi-Center, Parallel-Group, Placebo-Controlled, Forceddose Titration, Safety and Efficacy Study of Lisdexamfetamine Dimesylate (LDX) in Adolescents Aged 13-17 with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). Confidential Clinical Study Report.* Shire, Basingstoke.
76. Shire 2010 *CLINICAL STUDY REPORT: Study No. SPD489-306*: *A Phase III, Open-Label, Extension, Multi-Center, Safety and Efficacy Study of Lisdexamfetamine Dimesylate (LDX) in Adolescents Aged 13-17 With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). Confidential Clinical Study Report.* Shire, Basingstoke.
77. Shire 2011 *CLINICAL STUDY REPORT: Study No. SPD489-325*: *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). Confidential Clinical Study Report.* Shire, Basingstoke.
78. Shire 2012 *CLINICAL STUDY REPORT: Study No. SPD489-326*: *Phase III, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomised Withdrawal, Multicentre, Extension, Safety and Efficacy Study of Lisdexamfetamine Dimesylate (LDX) in Children and Adolescents Aged 6-17 with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). Confidential Clinical Study Report.* Shire, Basingstoke.
79. Shire 2013a *Fachinformation Elvanse® (Lisdexamfetamindimesilat) 30 mg / 50 mg / 70 mg, Stand März 2013. Data on file.* Fachinformation, Data on file.
80. Shire 2013b *CLINICAL STUDY REPORT: Study No. SPD489-317*: *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. Confidential Clinical Study Report.* Shire Pharmaceutical Development Ltd., Basingstoke.
81. Shire Biostatistics Department 2013 *Zusatzanalysen zu den Studien SPD489-317 und SPD489-325.* Shire Pharmaceuticals, Data on file.

82. Sobanski E. et al. 2007 *Psychiatric comorbidity and functional impairment in a clinically referred sample of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD).* European archives of psychiatry and clinical neuroscience 257 (7), S.371–377.
83. Sobanski E. et al. 2008 *Subtype differences in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) with regard to ADHD-symptoms, psychiatric comorbidity and psychosocial adjustment.* European psychiatry: the journal of the Association of European Psychiatrists 23 (2), S.142–149.
84. Spielmans G. I. und McFall J. P. 2006 *A comparative meta-analysis of Clincial Global Impressions change in antidepressant trials.* J Nerv Ment Dis 194 (11), S.845–52.
85. Steinhausen H.-C. und Sobanski E. 2010 *Kapitel 13: Klinischer Verlauf*, in: Steinhausen H.-C. et al. (Eds.), *Handbuch ADHS. Grundlagen, Klinik, Therapie und Verlauf der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung*, 1st ed. Verlag W. Kohlhammer, Stuttgart, S.152–171.
86. U. S. Food and Drug Administration 2012 *Drugs@FDA - FDA approved drugs: Ritalin.* U. S. Food and Drug Administration. Zugriff am: 29.01.2013, http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm277770.htm.
87. Vitiello B. et al. 2008 *Blood pressure and heart rate over 10 years in the multimodal treatment study of children with ADHD.* The American journal of psychiatry 169 (2), S.167–177.
88. Weiss M. D. 2000 *Weiss Functional Impairment Rating Scale Self-Report (WFIRS-S).* University of British Columbia, Vancouver, 3.
89. Wigal S. B. et al. 2010 *Efficacy and tolerability of lisdexamfetamine dimesylate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: sex and age effects and effect size across the day.* Child and adolescent psychiatry and mental health 4 (1), S.32.
90. Wilens T. E. et al. 2006 *Multisite controlled study of OROS methylphenidate in the treatment of adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder.* Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine 160 (1), S.82–90.
91. World Health Organization (WHO) 2009 *Safety and Efficacy Issues.* WHO Drug Information 23 (1), S.27–28.
92. Yates F. 1934 *Contingency tables involving small numbers and the χ2 test.* Journal of the Royal Statistical Society 1 (2), S.217–235.
93. Zaider T. I. et al. 2003 *Evaluation of the Clinical Global Impression Scale among individuals with social anxiety disorder.* Psychological medicine 33 (4), S.611–22.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene bibliografische Literaturrecherche an, und zwar einzeln für jede Datenbank. 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. Geben Sie zusätzlich an, für welchen Abschnitt von Modul 4 die Suche durchgeführt wurde.

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

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.

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R), Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid OLDMEDLINE(R) 1946 to Present
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	09.04.2013
Zeitsegment	1946 to Present
Suchfilter	kein Filter

#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Attention Deficit Disorder with Hyperactivity/ or Attention Deficit Hyperactivity disorder/	18293
2	(Attention Deficit Disorder with Hyperactivity or Attention Deficit Hyperactivity disorder).mp.	21501
3	ADHD.mp.	12291
4	(attention adj2 (deficit or disorder)).mp.	23786
5	hyperactivity adj2 (deficit or disorder)).mp.	21833
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	24493
7	(Lisdexamfetamin* or Lisdexamphetamin* or Vyvanse or elvanse or Venvanse or LDX or SPD489 or NRP104).mp.	176
8	(Atomoxetin* or Strattera or Tomoxetin*).mp.	1001
9	7 or 8	1159
10	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp.	515066
11	6 and 9 and 10	240

Datenbankname	Embase 1988 to 2013 Week 14
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	09.04.2013
Zeitsegment	1988 to 2013 Week 14
Suchfilter	kein Filter

#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Attention Deficit Disorder with Hyperactivity/ or Attention Deficit Hyperactivity disorder/	31878
2	Attention Deficit Disorder with Hyperactivity or Attention DeficitHyperactivity disorder).mp.	16529
3	ADHD.mp.	17041
4	(attention adj2 (deficit or disorder)).mp.	34554
5	hyperactivity adj2 (deficit or disorder)).mp.	17547
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	35181
7	(Lisdexamfetamin* or Lisdexamphetamin* or Vyvanse or elvanse or Venvanse or LDX or SPD489 or NRP104).mp.	478
8	608137-32-2.rn.	338
9	7 or 8	478
10	(Atomoxetin* or Strattera or Tomoxetin*).mp.	3025
11	(83015-26-3 or 82248-59-7).rn.	2720
12	10 or 11	3025
13	9 or 12	3340
14	random* or double-blind*).tw.	777761
15	6 and 13 and 14	358

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials March 2013
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	09.04.2013
Zeitsegment	March 2013
Suchfilter	kein Filter

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Attention Deficit Disorder with Hyperactivity/	1275
2	Attention Deficit Disorder with Hyperactivity or Attention Deficit Hyperactivity disorder).mp.	1561
3	ADHD.mp.	1194
4	attention adj2 (deficit or disorder)).mp.	1785
5	(hyperactivity adj2 (deficit or disorder)).mp.	1588
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	1960
7	(Lisdexamfetamin* or Lisdexamphetamin* or Vyvanse or elvanse or Venvanse or LDX or SPD489 or NRP104).mp.	32
8	Atomoxetin* or Strattera or Tomoxetin*).mp.	184
9	7 or 8	216
10	6 and 9	174

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 to February 2013
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	09.04.2013
Zeitsegment	2005 to February 2013
Suchfilter	kein Filter

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(Attention Deficit Disorder with Hyperactivity or Attention Deficit Hyperactivity Disorder).mp.	73
2	ADHD.mp.	55
3	(attention adj2 (deficit or disorder)).mp.	96
4	(hyperactivity adj2 (deficit or disorder)).mp.	75
5	(Lisdexamfetamin* or Lisdexamphetamin* or Vyvanse or elvanse or Venvanse or LDX or SPD489 or NRP104).mp.	3
6	(Atomoxetin* or Strattera or Tomoxetin*).mp.	29
7	1 or 2 or 3 or 4	100
8	5 or 6	30
9	7 and 8	18

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die in Abschnitt 4.2.3.3 beschriebene Suche in Studienregistern an, und zwar einzeln für jedes Studienregister. 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. Geben Sie zusätzlich an, für welchen Abschnitt von Modul 4 die Suche durchgeführt wurde.

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

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	11.04.2013
Suchstrategie	(Lisdexamfetamin* or Lisdexamphetamin* OR Vyvanse OR Elvanse OR Venvanse OR LDX OR SPD489 OR NRP104) [Search Terms] (Attention Deficit Hyperactivity Disorder OR ADHD) [Conditions] Birth-17 [Age Group]
Treffer	21

Studienregister	International Clinical Trials Registry Plattform (ICTRP)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	11.04.2013
Suchstrategie	(Lisdexamfetamin* or Lisdexamphetamin* OR Vyvanse OR Elvanse OR Venvanse OR LDX OR SPD489 OR NRP104) [Title] (Attention Deficit Hyperactivity Disorder OR ADHD) [Condition]
Treffer	6

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund

Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds auf.

Zu bewertendes Arzneimittel Lisdexamfetamindimesilat (Elvanse®)

Publikation	**Nicht erfüllter Einschlussgrund bzw. Ausschlussgrund**
Coghill D. et al. 2012 *Maintenance of efficacy of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with ADHD: randomised withdrawal design.* 25th European College of Neuropsychopharmacology, 2012, Vienna	A3: Keine Vollpublikation bzw. kein Studienbericht verfügbar
Gasior M. et al. 2012 *Efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with ADHD: A phase 3, randomized, double-blind, multicenter, parallel-group, placebo-and active-controlled, dose-optimized study in Europe.* 53rd Annual Meeting of the Scandinavian College of Neuropsychopharmacology, 2012, Copenhagen	A3: Keine Vollpublikation bzw. kein Studienbericht verfügbar
Hodgkins P. et al. 2012 *Effect of lisdexamfetamine dimesylate on functional impairment in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder.* 53rd Annual Meeting of the Scandinavian College of Neuropsychopharmacology, 2012, Copenhagen	A3: Keine Vollpublikation bzw. kein Studienbericht verfügbar
Setyawan J. et al. 2012 *UT4 Health Utility Scores in Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Response to Stimulant Treatment.* Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research 15 (7), S.A284	A3: Keine Vollpublikation bzw. kein Studienbericht verfügbar
Soutullo C. et al. 2012 *P-339 - Effect of lisdexamfetamine dimesylate on functional impairment in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder.* 20th European Congress of Psychiatry, 2012, Prague	A3: Keine Vollpublikation bzw. kein Studienbericht verfügbar

Anhang 4-D: Liste der abgebrochenen Studien

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle die abgebrochenen Studien aus dem durch die verschiedenen Suchschritte in Abschnitt 4.3.1.1 identifizierten Studienpool.

Tabelle 4-24: (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel

Studie	**Studienkategorie**			**verfügbare Datenquellen**[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie**[b] **(ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienbericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag**[c] **(ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
SPD489-321	nein	ja	nein	nein	ja (ClinicalTrials.gov 2012; International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2012c)	nein
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Anhang 4-E: Liste der laufenden Studien

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle die laufenden Studien aus dem durch die verschiedenen Suchschritte in Abschnitt 4.3.1.1 identifizierten Studienpool.

Tabelle 4-25: (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
placebo- und aktivkontrolliert, nicht zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
SPD489-405	nein	ja	nein	nein	ja (ClinicalTrials.gov 2013c; International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2013c)	nein
SPD489-406	nein	ja	nein	nein	ja (ClinicalTrials.gov 2013d; International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2013d)	nein
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor ist oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt ist.

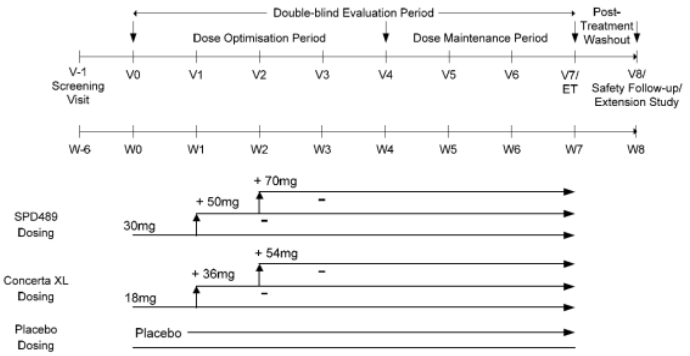
c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Anhang 4-F: 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 4-26 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 4-26 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-26: (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SPD489-325

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
-	**Studienziel**	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das **primäre Studienziel** war die Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit von LDX in den Dosen 30mg, 50mg und 70mg pro Tag im Vergleich zu Placebo bei Patienten (6-17 Jahre) mit mindestens moderatem ADHS (ADHD-RS-IV Score ≥28). **Sekundäre Studienziele** umfassten die Evaluation • der Wirksamkeit basierend auf weiteren Endpunkten • funktionaler Endpunkte • der Sicherheit von LDX im Vergleich zu Placebo bei Patienten (6-17 Jahre) mit mindestens moderatem ADHS (ADHD-RS-IV Score ≥28).
-	**Methoden**	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, multizentrische, doppelblinde, aktiv- und placebo-kontrollierte, Phase-3 Vergleichsstudie mit Dosissteigerung in 3 Phasen: Titrations-Phase, Erhaltungs-Phase und Nachbeobachtungs-Phase. 
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Die Originalversion des Protokolls (Version 1.0) war auf den 28. Februar 2008 datiert. Es gab eine administrative Änderung (Änderung 1.0 datiert auf 22. Dezember 2009), die Überarbeitungen im Zusammenhang mit der Aufnahme der zusätzlichen Endpunkte BPRS-C und C-SSRS beinhaltete. Die endgültige Version des Protokolls (Version 2.0) ist auf den 22. Dezember 2009 datiert, der endgültige Prüfplan auf den 13. Mai 2010. **Änderungen der Methodik:** • Sektion 9.10 definiert zwei Studienpopulationen, die Safety Population und das Full Analysis Set (alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis erhalten haben) • Die Enrolled Population, die alle randomisierten Patienten umfasst, wurde ebenfalls zusammengefasst (siehe Appendix 16.1.9, Sektion 5.1 des SAP).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Durchführen einer ANCOVA der Ränge als Sensitivitätsanalyse, falls die Annahme der Normalverteilung nicht aufrecht erhalten werden kann, um LDX mit Placebo zu vergleichen • In Sektion 9.15.1.1 des Protokolls wird festgehalten, dass eine Analyse des ADHD-RS-IV Scores des Unterschieds zur Baseline (Tag 0) mit einem linearen Mixed-Effekt-Modell mit wiederholten Messpunkten durchgeführt werden soll • Durchführung einer Mixed Model Repeated Measures Analyse und eines Vergleichs der Behandlungsgruppen bei Visite 7 zur Analyse des primären Endpunkts • Aufgrund nach der Behandlung bekannt gewordener schwerwiegender Verletzung der „good clinical practice“ (GCP) wurde das Studenzentrum 24 von der Analyse ausgeschlossen • Bei der Analyse des primären Endpunkts wird zusätzlich zum Vergleich von LDX vs. Placebo auch ein Vergleich LDX vs. OROS MPH durchgeführt
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien:** • Vorliegende Einverständniserklärung der Eltern oder eines gesetzlich Bevollmächtigten • Patienten und deren Eltern müssen grundsätzlich bereit und in der Lage sein, den Anforderungen des Studienprotokolls zu folgen, insbesondere die Einnahme der Studienmedikation um ca. 7 Uhr morgens sicherzustellen • Weibliche oder männlicher Personen, die zum Zeitpunkt der Einwilligung zwischen 6 und 17 Jahre alt waren • ADHS Diagnose basierend auf DSM-IV-TR™-Kriterien • ADHD-RS-IV Gesamtscore von ≥28 bei Baseline-Untersuchung • Bei Screening- und Baseline-Untersuchung durchgeführte Schwangerschaftstest bei Patientinnen im gebärfähigen Alter waren negativ • Blutdruck innerhalb des 95. Perzentils je nach Alter, Geschlecht und Größe zum Zeitpunkt der Screening- und Baseline-Untersuchung • Altersentsprechende geistige Entwicklung nach Einschätzung des Untersuchers • Generelle Fähigkeit der Personen, Kapseln zu schlucken **Ausschlusskriterien:** • Nach Einschätzung des Untersuchers zeigte der Patient trotz angemessener Dosis und Behandlungsdauer kein

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		vollständiges Ansprechen auf die Behandlung mit Concerta® (MPH) • Diagnose einer akuten kontrollierten (medikamentös behandelten) oder unkontrollierten psychiatrischen Erkrankung mit signifikanten Symptomen (Diagnose mittels K-SADS-PL bei Screening- und ggf. folgenden Untersuchungen) • Vorliegen einer Störung des Sozialverhaltens (Aufsässigkeits-Trotz-Störung war kein Ausschlussgrund) • Vorliegen einer akuten oder chronischen Erkrankung, Behinderung oder einer anderen Verfassung, die die Beurteilung der Sicherheit beeinflussen, ein erhöhtes Risiko für den Patienten darstellen und nach Einschätzung des Untersuchers zu einem frühzeitigen Studienabbruch führen können. Moderate und stabile Asthmaerkrankungen waren kein Ausschlussgrund. • Vorgeschichte mit oder aktuelle Hinweise auf suizidale Gedanken oder suizidale Handlungen (Patienten mit sporadischen passiven Suizidgedanken wurden nach Einschätzung des Untersuchers nicht zwangsläufig ausgeschlossen) • Schwangerschaft oder Stillzeit • Vorliegen eines Glaukoms • Gewicht <22,7kg • BMI >97. Perzentil je nach Alter und Geschlecht • Positiver Urin-Drogen-Test, mit Ausnahme der derzeitigen ADHS-Medikation • Vorliegen einer Schilddrüsenfunktionsstörung, außer stabile medikamentöse Behandlung seit mindestens 3 Monaten • Signifikante Unregelmäßigkeit im EKG • Signifikante Abweichung der Laborwerte • Dokumentierte Allergie, Hypersensitivität oder Intoleranz von Amphetaminen oder Methylphenidat oder einer Substanz, die in der Test- oder Referenz-Medikation enthalten ist • Verdacht auf Missbrauch von Suchtmitteln oder Suchterkrankungen (ausgenommen Nikotin) in Übereinstimmung mit DSM-IV-TR™ -Kriterien innerhalb der letzten 6 Monate vor Studienbeginn • Vorgeschichte von Krampfanfällen (ausgenommen infantile Fieberkrämpfe), Vorliegen einer akuten oder chronischen Tic-Störung, Diagnose oder familiäre Vorgeschichte von Tourette-Syndromen • Vorgeschichte symptomatischer kardiovaskulärer oder zerebrovaskulärer Erkrankungen, fortgeschrittener Arteriosklerose, struktureller Herzanomalie, Kardiomyopathie, Hypertonie, schwerwiegender Herz-Rhythmus-Störung, koronarer Herzkrankheit, Tachykardie, QT-Intervall-Verlängerung oder anderer

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		schwerer Herzerkrankungen, die den Patienten anfälliger für die sympathomimetischen Effekte einer stimulanten Therapie machen • Familiäre Vorgeschichte einer ventrikulären Arrhythmie oder eines plötzlichen Herztods • Gut eingestellte derzeitige ADHS-Medikation mit akzeptabler Verträglichkeit • Einnahme einer anderen Test-Substanz im Rahmen einer klinischen Untersuchung innerhalb von 30 Tagen vor der Screening-Untersuchung • Vorbestehende schwere Verengung des gastrointestinalen Trakts
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	**Studienleiter:** David Coghill, Centre for Child Health, UK **Ort der Studiendurchführung:** 48 Untersuchungszentren in Deuschland, Schweden, Spanien, Ungarn, Frankreich, Großbritannien, Italien, Belgien, Polen und den Niederlanden. Insgesamt wurden 336 Personen rekrutiert. Davon stammten die meisten aus Deutschland (31,8%), gefolgt von Schweden (15,5%) und Spanien (12,2%).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Prärandomisierungs-Phase:** Dauer: 6 Wochen In dieser Phase fand die Screening-Untersuchung statt. Ca. 7 Tage vor Beginn der Doppelblind-Phase wurden die Probanden aufgefordert, ihre derzeitige ADHS-Medikation abzusetzen. **Doppelblind-Phase:** Dauer: 7 Wochen Randomisierte Zuteilung der Probanden in eine von 3 Behandlungsgruppen nach einem 1:1:1 Schema: • LDX (Elvanse®) • Placebo • OROS MPH (Concerta®) Die Doppelblind-Phase teilte sich in zwei Phasen: <u>4-wöchige Titrations-Phase:</u> Die Dosis-Optimierung begann am Morgen nach der Baseline-Untersuchung und musste über 4 Wochen fortgesetzt werden, bis ein akzeptables Ansprechen (definiert als Reduktion des ADHD-RS-IV Scores um ≥30% und des CGI-I Scores um 1 oder 2 Punkte verglichen mit der Baseline-Untersuchung) erreicht wurde. Eine letzte Dosisänderung war bei Untersuchung 3 möglich. Innerhalb dieser Phase war eine Reduktion der Wirkstärke möglich. • LDX (Elvanse®): Initialdosis war 30mg pro Tag. Dies konnte in 20mg-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Schritten auf bis zu 70mg pro Tag erhöht werden. • OROS MPH (Concerta®): Patienten erhielten 18mg, 36mg oder 56mg pro Tag. Die Gabe der Studienmedikation erfolge in Form einer Medikations- bzw. Placebo-Tablette täglich, die morgens (ca. 7 Uhr) eingenommen wurde. <u>3-wöchige Erhaltungs-Phase:</u> Während der Erhaltungs-Phase wurde durchgehend die am Ende der Titrations-Phase erreichte Dosis verabreicht. Die Gabe der Studienmedikation erfolge in Form einer Medikations- bzw. Placebo-Tablette täglich, die morgens (um ca. 7 Uhr) eingenommen wurde. **Nachbeobachtungs-Phase:** Dauer: 1 Woche Sieben bis 9 Tage nach Beendigung der Erhaltungs-Phase wurde eine Nachbeobachtungs-Untersuchung durchgeführt.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primäres Zielkriterium (LDX vs. Placebo):** Veränderung des ADHD-RS-IV Gesamtscores bei den Untersuchungen 1 bis 7 im Vergleich zu Baseline. ADHD-RS-IV Scores wurden im Rahmen der wöchentlich stattfindenden Untersuchungen erhoben. Insgesamt wurden nach der Baseline-Untersuchung 7 Untersuchungen im Rahmen der Doppelblind-Phase durchgeführt. **Sekundäre Zielkriterien (LDX vs. Placebo):** • Veränderung des ADHD-RS-IV Subscores Hyperactivity/Impulsivity bei den Untersuchungen 1 bis 7 im Vergleich zu Baseline • Veränderung der CGI-S Scores bei Untersuchung 7 im Vergleich zu Baseline (erhoben bei der Baseline-Untersuchung, Untersuchung 7 und Follow-Up-Untersuchung) • Veränderung der CGI-I Scores bei den Untersuchungen 1 bis 7 im Vergleich zu Baseline • Responder ADHD-RS-IV (definiert als Patienten, die eine Verbesserung des ADHD-RS-IV Scores um ≥30% erreichten und einen CGI-I Score von 1 oder 2) bei den Untersuchungen 1 bis 7 im Vergleich zu Baseline • Responder CGI-I (definiert als Patienten mit einen CGI-I Score von 1 oder 2) bei den Untersuchungen 1 bis 7 im Vergleich zu Baseline • CPRS-R Gesamtscores bei den Untersuchungen 3,4,6 und 7 im Vergleich zu Baseline und Placebo • CHIP-CE:PRF Gesamt- und Subscores bei den Untersuchungen 4 und 7 im Vergleich zu Baseline • HUI2/3 Gesamtscore bei den Untersuchungen 1, 4 und

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		7 im Vergleich zu Baseline in den Gruppen LDX, OROS MPH und Placebo WFIRS-P Gesamt- und Subscores bei den Untersuchungen 4 und 7 im Vergleich zu Baseline • WFIRS-P Gesamtscores und Subskalenscores bei den Untersuchungen 4 und 7 im Vergleich zu Baseline **Sicherheitsvariablen:** • UE, SUE, Therapieabbruch aufgrund von UE (während des gesamten Studienzeitraums bzw. bei jeder Untersuchung erhoben) • Körperliche Untersuchungen und klinische Labortests wurden jeweils bei der Baseline-Untersuchung, Untersuchung 7 und bei der Nachuntersuchung durchgeführt, Vitalparameter, EKGs und C-SSR Scores wurden bei jeder Untersuchung erhoben bzw. durchgeführt, BPRS-C Score wurden bei Baseline, 4. und 7. Untersuchung erhoben
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Die Originalversion des Protokolls (Version 1.0) war datiert auf den 28. Februar 2008 datiert. Es wurde eine Änderung (Änderung 1.0 datiert auf 22. Dezember 2009) vorgenommen. **Änderungen der Zielkriterien:** • Aufnahme des BPRS-C Scores bei den Sicherheitsvariablen • Aufnahme des C-SSRS Scores bei den Sicherheitsvariablen
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Das primäre Zielkriterium war die Veränderung des ADHD-RS-IV Gesamtscores bei den Untersuchungen 1 bis 7 im Vergleich zu Baseline in den Gruppen LDX, OROS MPH und Placebo. Folgende Annahmen wurden getroffen: • Effektstärke von mindestens 0,45 • Power: 90% • Signifikantzniveau: 0,05 (zweiseitig) • Drop-Out Rate: 5% Unter diesen Annahmen ergab sich eine Gesamt-Studienpopulation (LDX vs. Placebo) von n=222. Zusätzlich wurden n=111 Patienten rekrutiert, die dem OROS MPH-Behandlungsarm zugeteilt wurden.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es waren keine Interimsanalysen vorgesehen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der	Die zufällige Zuteilung zu einer Behandlungsgruppe erfolgte

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	zufälligen Zuteilung	mithilfe eines IW/VRS.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Bei der Baseline-Untersuchung wurden die Patienten in einer Blockrandomisierung im Verhältnis 1:1:1 (LDX:OROS MPH:Placebo) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Ländern und Altersgruppe (6-12 und 13-17 Jahre), um sicherzustellen, dass ca. 25% der Teilnehmer 13 bis 17 Jahre alt waren.
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 Zuteilung zu den beiden Behandlungs-Gruppen basierte auf einem Randomisierungsplan. Die Zuteilung erfolgte automatisch mittels IW/VRS. Jedem Probanden wurde in sequenzieller Reihenfolge bei der Einverständniserklärung ein individueller Zahlencode zugeteilt. Es werden keine Angaben zur genauen Durchführung der Zuteilung gemacht.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Keine Angaben
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Es waren sowohl a) die Probanden als auch die b) Untersucher verblindet. Das Testpräparat, das Referenzprodukt und die Placebo-Tabletten waren verkapselt und erschienen identisch.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Das Testpräparat und die Referenzprodukte (OROS MPH und Placebo) waren verkapselt und erschienen identisch.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Alle Analysen zur **Wirksamkeit** (primäre und sekundäre Endpunkte) wurden am Full Analysis Set (FAS) (n=317) durchgeführt. Dieses enthielt alle Personen, die einer der beiden Gruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Die Analysen wurden jedoch nicht nach dem Intention-to-treat Prinzip durchgeführt. Unterschiede in den **Sicherheitsvariablen** wurden basierend auf der Safety Population (SP) (n=332) ermittelt. Diese enthielt wie das FAS alle Personen, die einer der beiden Gruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Die Analyse erfolgt per Protocol. **Primärer Endpunkt:** Veränderung des ADHD-RS-IV Gesamtscores bei den

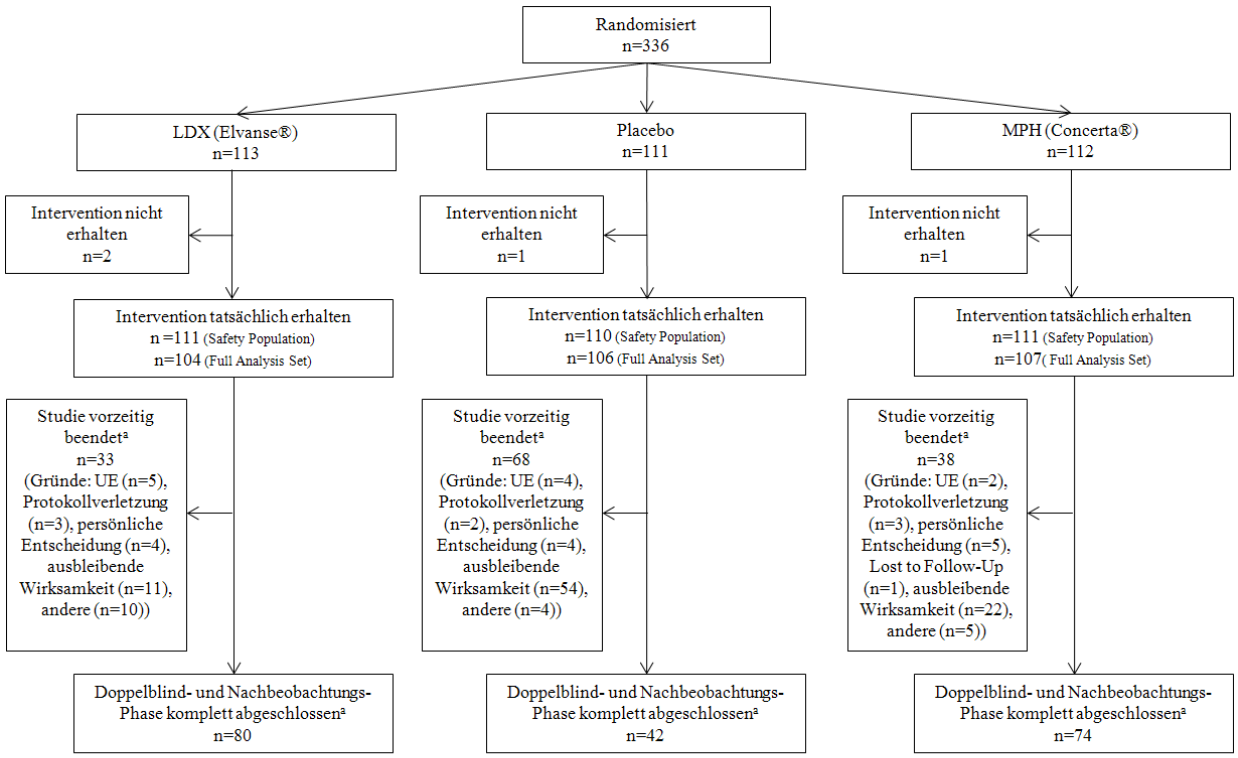
Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Untersuchungen 1 bis 7 im Vergleich zu Baseline in den Gruppen LDX, OROS MPH und Placebo. Angabe von arithmetischen Mittelwerten und Least-Square (LS) Mittelwerten. Die Signifikanz der Unterschiede zwischen den Gruppen der Differenzen zum Baseline-Score wurde basierend auf den LS Mittelwerten getestet. Dazu wurde eine ANCOVA durchgeführt. Wenn keine Normalverteilung vorlag, wurde eine ANCOVA der Ränge durchgeführt. **Sekundäre Endpunkte:** • Veränderung des ADHD-RS-IV Subscores Hyperactivity/Impulsivity bei den Untersuchungen 1 bis 7 im Vergleich zu Baseline (erhoben bei jeder Untersuchung): Angabe von arithmetischen Mittelwerten und Least-Square (LS) Mittelwerten. Die Signifikanz der Unterschiede zwischen den Gruppen der Differenzen zum Baseline-Score wurde basierend auf den LS Mittelwerten getestet. Dazu wurde eine ANCOVA durchgeführt, wenn keine Normalverteilung vorlag wurde eine ANCOVA der Ränge durchgeführt. • Veränderung der CGI-S und CGI-I Scores bei Untersuchung 7 im Vergleich zu Baseline (erhoben bei der Baseline-Untersuchung, Untersuchung 7 und Follow-Up-Untersuchung): Die Signifikanz der Unterschiede wurde mittels Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach Länder- und Altersgruppe, getestet. • Responder (definiert als Patienten, die eine Verbesserung des ADHD-RS-IV Scores um ≥30% erreichten und einen CGI-I Score von 1 oder 2) bei den Untersuchungen 1 bis 7 im Vergleich zu Baseline: Die Signifikanz der Unterschiede wurde mittels Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach Länder- und Altersgruppe, getestet. • CGI-I Responder (Patienten mit einem CGI-I Score von 1 oder 2) bei den Untersuchungen 1 bis 7 im Vergleich zu Baseline: Die Signifikanz der Unterschiede wurde mittels Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach Länder- und Altersgruppe, getestet. • CPRS-R Gesamtscores bei den Untersuchungen 1 bis 7 im Vergleich zu Baseline: Angabe von arithmetischen Mittelwerten, Medianen und 95%-Konfidenzintervallen. • CHIP-CE:PRF Gesamt- und Subscores und HUI2/3 Gesamtscore bei den Untersuchungen 1, 4 und 7 im Vergleich zu Baseline: Angabe von arithmetischen Mittelwerten, Medianen und 95%-Konfidenzintervallen. • WFIRS-P Gesamtscores und Subskalenscores bei den Untersuchungen 1, 4 und 7 im Vergleich zu Baseline: Angabe von arithmetischen Mittelwerten, Medianen und 95%-Konfidenzintervallen. Die Signifikanz der

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>Unterschiede zwischen den Gruppen der Differenzen zum Baseline-Score wurde basierend auf den LS Mittelwerten getestet. Dazu wurde eine ANCOVA durchgeführt.
Die Sicherheitsvariablen wurden deskriptiv ausgewertet.</td></tr>
<tr><td>12b</td><td>Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen</td><td>Primärer Endpunkt:
Es wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, bei der fehlende Daten nicht mithilfe des LOCF-Ansatzes ergänzt wurden.
Subgruppenanalyse:
• Alter (6-12 Jahre und 13-17 Jahre)
• Geschlecht
• Ethnizität
• Studienabbrecher

Sekundäre Endpunkte:
• Veränderung der CGI-I Scores:
Subgruppenanalysen für Altersgruppe und Geschlecht</td></tr>
<tr><td>-</td><td colspan="2">Resultate</td></tr>
<tr><td>13</td><td>Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)</td><td></td></tr>
<tr><td>13a</td><td>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</td><td>a) Randomisiert: n=336
LDX: n=113
Placebo: n=111
OROS MPH: n=112
b) Tatsächlich geplante Intervention erhalten: n=317 (15 Patienten wurden wegen Verstößen gegen Good Clinical Practice im Studienzentrum von der Analyse ausgeschlossen)
LDX: n=104
Placebo: n=106
OROS MPH: n=107
c) Analyse des primären Zielkriteriums (FAS): n=317
LDX: n=104
Placebo: n=106
OROS MPH: n=107</td></tr>
<tr><td>13b</td><td>Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen</td><td>
<table>
<tr><th></th><th>SPD489 (N=113)
n (%)</th><th>Placebo (N=111)
n (%)</th><th>CONCERTA (N=112)
n (%)</th></tr>
<tr><td>Reason for Discontinuation:</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Adverse Event(s)</td><td>5 (4.4)</td><td>4 (3.6)</td><td>2 (1.8)</td></tr>
<tr><td>Protocol Non-adherence/ Subject Non-compliance</td><td>3 (2.7)</td><td>2 (1.8)</td><td>3 (2.7)</td></tr>
<tr><td>Refused further participation in the study</td><td>4 (3.5)</td><td>4 (3.6)</td><td>5 (4.5)</td></tr>
<tr><td>Lost to Follow-up</td><td>0</td><td>0</td><td>1 (0.9)</td></tr>
<tr><td>Lack of Efficacy</td><td>11 (9.7)</td><td>54 (48.6)</td><td>22 (19.6)</td></tr>
<tr><td>Other</td><td>10 (8.8)</td><td>4 (3.6)</td><td>5 (4.5)</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>14</td><td>Aufnahme / Rekrutierung</td><td></td></tr>
</table>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn:17. November 2008 Studienende: 16. März 2011
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

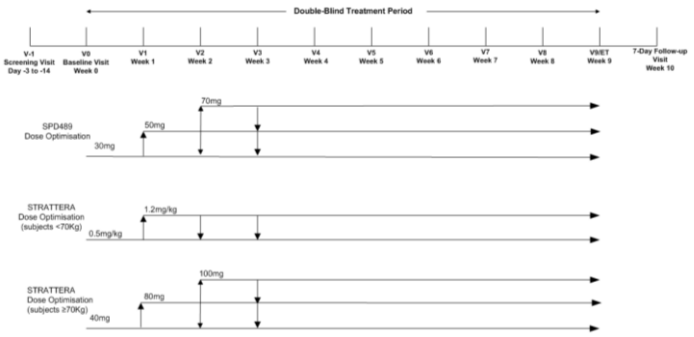
Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.



[a]Dies Anzahl der Studienabbrecher und der Patienten, die die Studie vollständig beendeten schließt auch die Patienten ein, die aufgrund von Verstößen gegen Good Clinical Practice im Studienzentrum von der Analyse ausgeschlossen wurden (n=15).

Abbildung 14: Patientenfluss der Studie SPD489-325.

Tabelle 4-27: (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SPD489-317

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
-	**Studienziel**	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das **primäre Studienziel** war der Vergleich der Zeit bis zum Ansprechen (definiert als CGI-I Score von 1 oder 2) bei LDX und ATX bei Patienten (6-17 Jahre) mit mindestens moderatem ADHS (ADHD-RS-IV Score ≥28) und klinisch unzureichendem Ansprechen auf MPH. **Sekundäre Studienziele** umfassten die Evaluation • der Wirksamkeit basierend auf weiteren Endpunkten • funktionaler Endpunkte • der Sicherheit von LDX und ATX bei Patienten (6-17 Jahre) mit mindestens moderatem ADHS (ADHD-RS-IV Score ≥ 28) und klinisch unzureichendem Ansprechen auf MPH.
-	**Methoden**	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, multizentrische, doppelblinde, aktiv-kontrollierte, Phase 3b Vergleichsstudie mit Parallelgruppen in 3 Phasen: Titrations-Phase, Erhaltungs-Phase und Nachbeobachtungs-Phase.  Zuteilungsverhältnis: 1:1 für Behandlung mit LDX und ATX.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Die Originalversion des Protokolls (Version 1.0) war datiert auf den 18. Juni 2009. Es wurden 2 Protokolländerungen (Version 2.0 am 15. März 2010 und Version 3.0 am 15. Dezember 2010) vorgenommen (gültig für EU und USA). Die Studie begann am 28. Juni 2010, so dass an dieser Stelle nur die Änderungen von Version 2.0 zu Version 3.0 aufgeführt werden, die die Methodik betreffen und im Protokoll festgehalten wurden. Es finden sich keine Angaben zur Begründung. **Änderungen der Methodik:** • Stratifizierte Randomisierung nach Ländern • Reduktion der Studienmedikation nur innerhalb der Titrations-Phase möglich • Erweiterung der Definition der behandlungsbedingten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		unerwünschten Ereignisse • Veränderung der Definition des klinisch unzureichenden Ansprechens • Ein-/Ausschlussschlusskriterien: – Behandlung von Asthma mit der Standarddosis von Beta-2-Antagonisten ist kein Ausschlussgrund – Zeitweise passive Suizidgedanken ist kein Ausschlussgrund – Ausschluss von Patienten, die vor Studienbeginn mit >1 MPH Medikament behandelt wurden – Ausschluss von Patienten mit nicht tolerierbaren Nebenwirkungen infolge einer MPH Behandlung – Ausschluss von Patienten mit CYP2D6 Genotyp (schlechter Metabolismus) – Ausschluss von Patienten mit einer Allergie gegen Penicillin – Ausschluss von Patientenmit stationärem Aufenthalt während des Studienverlaufs oder wenn ein stationärer Aufenthalt zu erwarten ist – Ausschluss von Patienten, die mit Medikamenten behandelt wurden, die orthostatische Hypotonie auslösen
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien:** • Vorliegende Einverständniserklärung der Eltern oder eines gesetzlich Bevollmächtigten • Klinisch unzureichendes Ansprechen auf MPH (definiert u.a. als Vorhandensein von Residualsymptomen, inadäquate Wirkungsdauer und/oder Variabilität der Symptomkontrolle und/oder nach Meinung des Untersuchers profitiert der Patient von einer alternativen medikamentösen Behandlung) • Weibliche oder männliche Personen, die zum Zeitpunkt der Einwilligung zwischen 6 und 17 Jahre alt waren • ADHS Diagnose basierend auf DSM-IV-TR™-Kriterien • ADHD-RS-IV Gesamtscore von ≥28 bei Baseline-Untersuchung • Bei Screening- und Baseline-Untersuchung durchgeführte Schwangerschaftstests bei Patientinnen im gebärfähigen Alter waren negativ • Blutdruck innerhalb des 95. Perzentils je nach Alter, Geschlecht und Größe zum Zeitpunkt der Screening- und Baseline-Untersuchung • Altersentsprechende geistige Entwicklung nach Einschätzung des Untersuchers • Generelle Fähigkeit der Personen, Kapseln zu schlucken • Patienten und deren Eltern müssen grundsätzlich bereit

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		und in der Lage sein, den Anforderungen des Studienprotokolls zu folgen, insbesondere die Einnahme der Studienmedikation um ca. 7 Uhr morgens sicherzustellen **Ausschlusskriterien:** • Einnahme von zwei oder mehr Medikamenten von unterschiedlichen Herstellern mit Wirkstoff MPH vor Studienbeginn • Nicht-ansprechen auf MPH in mehr als einem vorherigen Behandlungszyklus mit MPH nach Einschätzung des Untersuchers (definiert als Verschlechterung oder keine/minimale Verbesserung der Symptome) • Vorhergehende Amphetamin- oder Strattera®-Therapie • Auftreten von nicht tolerierbaren Nebenwirkungen während einer oder mehrerer MPH-Behandlungen • Vorliegen einer Störung des Sozialverhaltens (Aufsässigkeits-Trotz-Störung war kein Ausschlussgrund) • Diagnose einer akuten kontrollierten (medikamentös behandelten) oder unkontrollierten psychiatrischen Erkrankung mit signifikanten Symptomen (Diagnose mittels K-SADS-PL bei Screening- und ggf. folgenden Untersuchungen) • Einnahme von systemischenBeta-2-Antagonisten (oral oder intravenös) Beta-2-Antagonisten zur Behandlung von Asthma oder Inhalation von Beta-2-Antagonisten in höherer Dosierung als der Standarddosis (die Behandlung von Asthma mit der Standarddosis von Beta-2-Antagonisten war kein Ausschlussgrund) • Vorliegen einer akuten oder chronischen Erkrankung, Behinderung oder einer anderen Verfassung, die die Beurteilung der Sicherheit beeinflussen, ein erhöhtes Risiko für den Patienten darstellen und nach Einschätzung des Untersuchers zu einem frühzeitigen Studienabbruch führen können • Vorgeschichte oder aktuelle Hinweise auf suizidale Gedanken oder suizidalen Handlungen (Patienten mit sporadischen passiven Suizidgedanken wurden nach Einschätzung des Untersuchers nicht zwangsläufig ausgeschlossen) • Schwangerschaft oder Stillzeit • Vorliegen eines Glaukoms • Gewicht <22,7kg • BMI >97. Perzentil je nach Alter und Geschlecht • Positiver Urin-Drogen-Test, mit Ausnahme der derzeitigen ADHS-Medikation • Vorliegen einer Schilddrüsenfunktionsstörung, außer stabile medikamentöse Behandlung seit mindestens 3 Monaten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Signifikante Unregelmäßigkeit im EKG • Signifikante Abweichung der Laborwerte • Dokumentierte Allergie, Hypersensitivität oder Intoleranz von Amphetaminen oder Strattera® oder einer Substanz, die in der Test- oder Referenz-Medikation enthalten ist • CYP2D6 Genotyp (schlechter Metabolismus) • Allergie gegen Penicillin • Vorliegender oder zu erwartender stationärer Aufenthalt während des Studienverlaufs • Verdacht auf Missbrauch von Suchtmitteln oder Suchterkrankungen (ausgenommen Nikotin) in Übereinstimmung mit DSM-IV-TR™ -Kriterien innerhalb der letzten 6 Monate vor Studienbeginn • Vorgeschichte von Krampfanfällen (ausgenommen infantile Fieberkrämpfe), Vorliegen einer akuten oder chronischen Tic-Störung, Diagnose oder familiäre Vorgeschichte von Tourette-Syndromen • Vorgeschichte symptomatischer kardiovaskulärer oder zerebrovaskulärer Erkrankungen, fortgeschrittener Arteriosklerose, struktureller Herzanomalie, Kardiomyopathie, Hypertonie, schwerwiegender Herz-Rhythmus-Störung, koronarer Herzkrankheit, Tachykardie, QT-Intervall-Verlängerung oder anderer schwerer Herzerkrankungen, die den Patienten anfälliger für die sympathomimetischen Effekte einer stimulaten Therapie machen. • Familiäre Vorgeschichte einer ventrikulären Arrhythmie oder eines plötzlichen Herztods • Vorliegen einer Lebererkrankung • Einnahme anderer Medikamente, die das zentrale Nervensystem beeinflussen und eine signifikante orthostatische Hypotonie verursachen (z.B. Trizyklische Antidepressiva, Monoamin-Oxidase-Inhibitoren und adrenerge Rezeptorblocker) oder die Leistung beeinträchtigen (z.B. sedierende Antihistaminika oder abschwellende Sympathomimetika) (regelmäßiges Inhalieren von anticholinergen oder Theophyllin-Bronchodilatoren war kein Ausschlussgrund) • Einnahme einer der nicht erlaubten Medikamente während des Studienzeitraums • Gut eingestellte derzeitige ADHS-Medikation mit akzeptabler Verträglichkeit • Einnahme einer anderen Test-Substanz im Rahmen einer klinischen Untersuchung innerhalb von 30 Tagen vor der Screening-Untersuchung
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	**Studienleiter:** Ralf W. Dittmann, Medizinische Fakultät Mannheim, Heidelberg

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Ort der Studiendurchführung: 51 Untersuchungszentren in Belgien, Schweden, Polen, Deutschland, Ungarn, Spanien, Italien, Kanada und USA. Insgesamt wurden 267 Personen rekrutiert, davon stammten die meisten (52%) aus den USA, gefolgt von Deutschland (16%) und Kanada (13%).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Prärandomisierungs-Phase:** Dauer: 2 Wochen In dieser Phase fand die Screening-Untersuchung statt. Sieben Tage vor Beginn der Doppelblind-Phase wurden die Probanden telefonisch aufgefordert, ihre derzeitige ADHS-Medikation abzusetzen. **Doppelblind-Phase:** Dauer: 9 Wochen Randomisierte Zuteilung der Probanden in eine von 2 Behandlungsgruppen nach einem 1:1 Schema: • LDX • ATX Die Doppelblind-Phase teilte sich in zwei Phasen: <u>4-wöchige Titrations-Phase:</u> Die Dosis-Optimierung begann am Morgen nach der Baseline-Untersuchung und musste über 4 Wochen fortgesetzt werden, bis ein akzeptables Ansprechen (definiert als Reduktion des ADHD-RS-IV Scores um ≥30% verglichen mit der Baseline-Untersuchung für EU-Patienten (bzw. verglichen mit der Untersuchung in Woche 1 für US-Patienten) und einer Reduktion des CGI-I Scores um 1 oder 2 Punkte) erreicht wurde. Innerhalb dieser Phase war eine Reduktion der Wirkstärke möglich. • LDX: Initialdosis war 30mg pro Tag. Dies konnte in 20mg-Schritten bis zu Beginn der zweiten Woche auf 50mg pro Tag erhöht werden. Bei Bedarf konnte bis zu Beginn der dritten Woche auf 70mg pro Tag erhöht werden. • ATX: Initialdosis für Personen <70kg war 0,5mg/kg pro Tag (zwischen 10mg und 40mg je nach Körpergewicht). Dies wurde bis zu Beginn der zweiten Woche auf ca. 1,2mg/kg pro Tag erhöht, durfte jedoch nicht 1,4mg/kg pro Tag überschreiten (zwischen 25mg und 80mg je nach Körpergewicht). Initialdosis für Personen ≥70kg war 40mg pro Tag. Dies wurde bis zu Beginn der zweiten Woche auf 80mg pro Tag erhöht. Bei Bedarf konnte die Dosis auf 100mg pro Tag bis zu Beginn der dritten Woche erhöht werden. Die Gabe der Studienmedikation erfolge in Form einer bzw.

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>zweier (bei Probanden >64,5kg) Medikations- bzw. Placebo-Tabletten täglich, die morgens (7 Uhr ± 2 Stunden) eingenommen wurden (siehe 11b für Begründung).
<u>5-wöchige Erhaltungs-Phase:</u>
Während der Erhaltungs-Phase wurde durchgehend die am Ende der Titrations-Phase erreichte Dosis verabreicht. Die Gabe der Studienmedikation erfolge in Form einer bzw. zweier (bei Probanden >64,5kg) Medikations- bzw. Placebo-Tabletten täglich, die morgens (7 Uhr ± 2 Stunden) eingenommen wurden.
Table 3: Number of Capsules Taken Per Day - Presented by Week
<table><tr><th>Baseline Weight</th><th>Weeks 0 to 1</th><th>Weeks 1 to 2</th><th>Weeks 2 to 3</th><th>Weeks 3 to 4</th><th>Weeks 4 to 9</th></tr><tr><td>22.7–29.9 kg</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td></tr><tr><td>30.0–44.5 kg</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td></tr><tr><td>44.6–64.5 kg</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td></tr><tr><td>64.6–69.9 kg[a]</td><td>1</td><td>2</td><td>2</td><td>2</td><td>2</td></tr><tr><td>≥70kg[a]</td><td>1</td><td>2</td><td>2</td><td>2</td><td>2</td></tr></table>[a] To maintain the blind, all subjects weighing >64.5kg were to take 2 capsules daily from Weeks 1 through 9. For subjects randomized to SPD489, this included 1 SPD489 capsule + 1 placebo capsule. For subjects randomized to STRATTERA who were up-titrated to 80mg, this included 2 x 40mg capsules. For subjects randomized to STRATTERA who were up-titrated to 100mg, this included 1 x 40mg capsule + 1 x 60mg capsule.

Nachbeobachtungs-Phase:
Dauer: 1 Woche
Sieben bis 9 Tage nach Beendigung der Erhaltungs-Phase wurde eine Nachbeobachtungs-Untersuchung durchgeführt.</td></tr>
<tr><td>6</td><td>Zielkriterien</td><td></td></tr>
<tr><td>6a</td><td>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</td><td>Primäres Zielkriterium:
Zeit (in Tagen) bis zum ersten Ansprechen auf LDX im Vergleich zu ATX, wobei Ansprechen definiert ist als CGI-I Score von 1 oder 2.
CGI-I Scores wurden im Rahmen der wöchentlich stattfindenden Untersuchungen erhoben. Insgesamt wurden nach der Baseline-Untersuchung 9 Untersuchungen im Rahmen der Doppelblind-Phase durchgeführt.

Sekundäre Zielkriterien:
• CGI-I Responder (definiert als ein CGI-I Score von 1 oder 2 bei einer Untersuchung nach der Baseline-Untersuchung)
• Anhaltende CGI-I Responder (definiert als ein CGI-I Score von 1 oder 2 bei den Untersuchungen 4 bis 9)
• ADHD-RS-IV Gesamtscores bei den Untersuchungen 1 bis 9 verglichen mit dem Gesamtscore der Baseline-Untersuchung
• ADHD-RS-IV Responder 25%, 30%, 50% (definiert als Reduktion des ADHD-RS-IV Gesamtscore um ≥25%, 30%, 50% bei einer Untersuchung nach der Baseline-Untersuchung verglichen mit dem Gesamtscore der Baseline-Untersuchung)
• Anhaltende ADHD-RD-IV Responder 25%, 30%, 50% (definiert als Reduktion des ADHD-RS-IV</td></tr>
</table>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Gesamtscore um ≥25%, 30%, 50% bei den Untersuchungen 4 bis 9 verglichen mit dem Gesamtscore der Baseline-Untersuchung) • CGI-S Responder (definiert als Reduktion um ≥1 Kategorie bei einer Untersuchung nach der Baseline-Untersuchung vergleichen mit der Baseline-Untersuchung) • WFIRS-P Gesamtscores und Subskalen-Scores bei Untersuchung 9 verglichen mit dem Gesamtscore und Subskalen-Score der Baseline-Untersuchung • HUI2/3 Gesamtscores bei den Untersuchungen 4 und 9 verglichen mit dem Gesamtscore der Baseline-Untersuchung **Sicherheitsvariablen:** • UE, SUE, Therapieabbruch aufgrund von UE (während des gesamten Studienzeitraums bzw. bei jeder Untersuchung erhoben) • Blutdruck- und Puls- und körperliche Untersuchungen, UKU-SERS-Clin (jeweils bei der Baseline-Untersuchung, Untersuchungen 1 bis 9 und Nachbeobachtung erhoben), EKG (bei der Screening- und 4. Untersuchung gemessen) , sowie BPRS-C, C-SSR (bei Baseline- und 4. Untersuchung erhoben)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Die Originalversion des Protokolls (Version 1.0) war datiert auf den 18. Juni 2009. Es wurden 2 Protokolländerungen (Version 2.0 am 15. März 2010 und Version 3.0 am 15. Dezember 2010) vorgenommen (gültig für EU und USA). Die Studie begann am 28. Juni 2010, sodass an dieser Stelle nur Änderungen von Version 2.0 zu Version 3.0 aufgeführt werden. **Änderungen der Zielkriterien:** • Primäres Zielkriterium: Definition von „unzureichendem Ansprechen auf MPH“ in V 3.0 umfasst, ist aber gleichzeitig nicht beschränkt auf das Vorhandensein einiger Residualsymptome, eine angemessenen Wirkungsdauer und/oder Variabilität der Symptomkontrolle und/oder der Patient könnte nach Einschätzung des Untersuchers einen Nutzen aus einer alternativen Therapie ziehen. • Sicherheitsvariablen: Bei Untersuchung 4 wurde eine EKG-Untersuchung hinzugefügt.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Das primäre Zielkriterium dieser Studie war die Zeit bis zum ersten Ansprechen (in Tagen) auf LDX im Vergleich zu ATX (definiert als CGI-I Score von 1 oder 2). Folgende Annahmen wurden getroffen: • Erwartete kumulative Ansprechrate

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><th colspan="10">Table 5: Assumed Cumulative Response Rates Presented by Treatment Group</th></tr>
<tr><th rowspan="2">Treatment Group</th><th colspan="9">Response Rate Presented by Week</th></tr>
<tr><th>1</th><th>2</th><th>3</th><th>4</th><th>5</th><th>6</th><th>7</th><th>8</th><th>9</th></tr>
<tr><td>SPD489</td><td>10%</td><td>30%</td><td>50%</td><td>55%</td><td>60%</td><td>65%</td><td>70%</td><td>75%</td><td>75%</td></tr>
<tr><td>STRATTERA</td><td>5%</td><td>10%</td><td>15%</td><td>25%</td><td>35%</td><td>50%</td><td>55%</td><td>60%</td><td>65%</td></tr>
</table>

Signifikantzniveau: 0,05 (zweiseitig)
Power: mindestens 85%
Peto-Peto-Prentice Wilcoxon Test zur Quantifizierung eines Unterschieds (primäres Zielkriterium)

Unter diesen Annahmen ergab sich eine Gesamt-Studienpopulation von n=138.
Personen, die die Studie frühzeitig beendeten, wurden bei Untersuchung 9 zensiert. Daher ist eine Reduktion der erwarteten kumulativen Ansprechraten (siehe oben) anzunehmen, was wiederum zu einer geringeren Power führt. Um bei einer 20%igen Therapieabbruch-Rate eine Power von 85% zu erhalten, muss die Gesamt-Studienpopulation auf n=262 erhöht werden.
</td></tr>
<tr><td>7b</td><td>Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch</td><td>Da die Rekrutierung der Studienpopulation schneller erfolgte als erwartet, wurden die geplanten Zwischenanalysen nicht durchgeführt.
Personen, die nicht tolerierbare Nebenwirkungen zeigten oder die Studienmedikation nicht vertrugen, mussten die Studie vorzeitig beenden.</td></tr>
<tr><td>8</td><td>Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge</td><td></td></tr>
<tr><td>8a</td><td>Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung</td><td>Die zufällige Zuteilung zu einer Behandlungsgruppe erfolgte mithilfe eines IW/VRS.</td></tr>
<tr><td>8b</td><td>Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)</td><td>Bei der Baseline-Untersuchung wurden die Patienten in einer Blockrandomisierung im Verhältnis 1:1 (LDX:ATX) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Ländern.</td></tr>
<tr><td>9</td><td>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</td><td>Die Zuteilung zu den beiden Behandlungs-Gruppen basierte auf einem Randomisierungsplan. Die Zuteilung erfolgte automatisch mittels IW/VRS. Jedem Probanden wurde in sequenzieller Reihenfolge bei der Einverständniserklärung ein individueller Zahlencode zugeteilt.
Es werden keine Angaben zur genauen Durchführung der Zuteilung gemacht.</td></tr>
<tr><td>10</td><td>Randomisierung, Durchführung
Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?</td><td>Keine Angaben</td></tr>
<tr><td>11</td><td>Verblindung</td><td></td></tr>
<tr><td>11a</td><td>Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die</td><td>Es waren sowohl a) die Probanden als auch die b) Untersucher verblindet.</td></tr>
</table>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Das Testpräparat, das Referenzprodukt und die Placebo-Tabletten waren verkapselt und erschienen identisch.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Das Testpräparat, das Referenzprodukt und die Placebo-Tabletten waren verkapselt und erschienen identisch. Allen Probanden, die >64,5kg wogen, wurden ab Woche 1 zwei Tabletten verabreicht: • LDX: 1 LDX-Tablette + 1 Placebo-Tablette • ATX: 2 ATX-Tabletten (bei Dosierung ≥80mg) Bei Personen mit >64,5kg Körpergewicht ist in der ATX-Behandlungsgruppe eine Dosis von ≥80mg möglich (siehe 5). Diese oder eine höhere Dosis von ATX ist nur durch die Gabe von mindestens 2 ATX-Tabletten möglich (Strattera® ist verfügbar in den Wirkstärken 10mg, 18mg, 25mg, 40mg, 60mg). Um die Verblindung der Probanden und Untersucher zu gewährleisten, wurden daher allen Personen >64,5kg Körpergewicht sowohl in der ATX- als auch in der LDX-Behandlungsgruppe 2 Tabletten verabreicht.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Alle Analysen zur **Wirksamkeit** (primäre und sekundäre Endpunkte) wurden basierend auf dem Full Analysis Set (FAS) (n=262) durchgeführt. Dieses enthielt alle Personen, die einer der beiden Gruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Alle Analysen wurden nach dem Intention-to-treat Prinzip durchgeführt, so dass sich n=127 Personen in der LDX-Gruppe und n=135 Personen in der ATX-Gruppe befanden. Unterschiede in den **Sicherheitsvariablen** wurden basierend auf der Safety Population (SP) (n=262) ermittelt. Diese enthielt wie das FAS alle Personen, die einer der beiden Gruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Die Analyse erfolgte per Protocol; da eine Person ATX zugeteilt war, jedoch LDX erhielt, befanden sich n=128 Personen in der LDX-Gruppe und n=134 Personen in der ATX-Gruppe. **Primärer Endpunkt:** Die Zeit bis zum ersten Ansprechen wurde wie folgt berechnet: Datum des ersten Ansprechens – Datum der ersten Dosis +1. Alle Personen, die während der Doppelblind-Phase nicht ansprachen, die die Studie ohne Ansprechen frühzeitig beendeten oder über die Informationen zum Ansprechen fehlten, wurden bei Untersuchung 9 zensiert. Diese Zensierung wurde vorgenommen, um einem möglichen Bias infolge einer Nicht-Unabhängigkeit von Behandlungsgruppe und Studienabbruch vorzubeugen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Es wurde für jede Gruppe der Median der Zeit (in Tagen) bis zum ersten Ansprechen (mit 95%-Konfidenzintervall) berechnet. Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mittels Peto-Peto-Prentice Wilcoxon Test, stratifiziert nach Ländergruppe, quantifiziert. Fehlende Daten wurden mit der NRI-Methode ergänzt. Da in einigen Ländern nur wenige Patienten rekrutiert wurden, wurden basierend auf Ähnlichkeiten in der klinischen Praxis Länder-Gruppen gebildet: Belgium, Italy, Spain, Sweden: 30 subjects (SPD489, 15 and STRATTERA, 15) Canada: 33 subjects (SPD489, 15 and STRATTERA, 18) Germany: 42 subjects (SPD489, 20 and STRATTERA, 22) Hungary, Poland: 21 subjects (SPD489, 10 and STRATTERA, 11) United States: 136 subjects (SPD489, 67 and STRATTERA, 69) **Sekundäre Endpunkte:** • CGI-I Responder: Die absolute und prozentuale Zahl der Responder (mit 95%-Konfidnezintervall) und Non-Responder pro Gruppe wurde ermittelt. Die Signifikanz der Unterschiede wurde mittels Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach Länder-Gruppe, getestet. Fehlende Daten wurden mit der LOCF-Methode ergänzt. Jedoch wurden nur Daten innerhalb der Doppelblind-Phase fortgeschrieben. • Anhaltende CGI-I Responder: Die absolute und prozentuale Zahl der anhaltenden Responder (mit 95%-Konfidenzintervall) und nicht anhaltenden bzw. Non-Responder pro Gruppe wurde ermittelt. Die Signifikanz der Unterschiede wurde mittels Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach Länder-Gruppe, getestet. Fehlende Daten wurden mit der NRI-Methode ergänzt. • ADHD-RS-IV Gesamtcsores und Differenzen zum Score der Baseline-Untersuchung, sowie Subskalen: Angabe von arithmetischen Mittelwerten und Least-Square (LS) Mittelwerten. Die Signifikanz der Unterschiede zwischen den Gruppen der Differenzen zum Baseline-Score wurde basierend auf den LS Mittelwerten getestet. Dazu wurde eine ANCOVA durchgeführt, mit den fixen Variablen Behandlungs-Gruppe und Länder-Gruppe und dem Baseline-Score als Kovariate. Fehlende Daten wurden mit der LOCF-Methode ergänzt. Jedoch wurden nur Daten innerhalb der Doppelblind-Phase fortgeschrieben. • ADHD-RS-IV Responder 25%, 30%, 50%: Die absolute und prozentuale Zahl der Responder (mit 95%-Konfidenzintervall) und Non-Responder pro Gruppe wurde ermittelt. Die Signifikanz der Unterschiede wurde mittels Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach Länder-Gruppe, getestet. Fehlende Daten wurden mit der LOCF-Methode ergänzt. Jedoch wurden nur Daten innerhalb der Doppelblind-Phase fortgeschrieben.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Anhaltende ADHD-RS-IV Responder 25%, 30%, 50%: Die absolute und prozentuale Zahl der anhaltenden Responder (mit 95%-Konfidenzintervall) und nicht Anhaltenden bzw. Non-Responder pro Gruppe wurde ermittelt. Die Signifikanz der Unterschiede wurde mittels Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach Länder-Gruppe, getestet. Fehlende Daten wurden mit der NRI-Methode ergänzt. • CGI-S Responder: Die absolute und prozentuale Zahl der Responder (mit 95%-Konfidenzintervall) und Non-Responder pro Gruppe wurde ermittelt. Die Signifikanz der Unterschiede wurde mittels Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach Länder-Gruppe, getestet. Fehlende Daten wurden mit der LOCF-Methode ergänzt. Jedoch wurden nur Daten innerhalb der Doppelblind-Phase fortgeschrieben. • WFIRS-P Gesamtscores und Sub-Skalen-Scores: Angabe von arithmetischen Mittelwerten und Least-Square (LS) Mittelwerten. Die Signifikanz der Unterschiede zwischen den Gruppen der Differenzen zum Baseline-Score wurde basierend auf den LS Mittelwerten getestet. Dazu wurde eine ANCOVA durchgeführt, mit den fixen Variablen Behandlungs-Gruppe und Länder-Gruppe und dem Baseline-Score als Kovariate. • HUI2/3 Gesamtscores: Arithmetische Mittelwerte zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung und der Untersuchungen 4 und 9 wurden für jede Studiengruppe und zusätzlich stratifiziert nach ADHD-RS-IV und CGI-I Respondern angegeben. Fehlende Daten wurden mit der LOCF-Methode ergänzt. Die **Sicherheitsvariablen** wurden deskriptiv ausgewertet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	**Primärer Endpunkt:** Es wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, bei der Patienten, die die Studie frühzeitig beendeten ohne anzusprechen, nicht erst zum Zeitpunkt der Untersuchung 9 zensiert wurden, sondern zum Zeitpunkt des Studienabbruchs. Subgruppenanalyse: • Kontinent (Europa und Nordamerika) • Alter (6-12 Jahre und 13-17 Jahre) • Geschlecht • Ethnizität **Sekundäre Endpunkte:** • CGI-I Responder: Es wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, bei der fehlende Daten nicht mithilfe des LOCF-Ansatzes

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		ergänzt wurden, sondern mithilfe des NRI-Ansatzes. Subgruppenanalyse: – Kontinent (Europa und Nordamerika) (nur LOCF) – Alter (6-12 Jahre und 13-17 Jahre) – Geschlecht (nur LOCF) – Ethnizität (nur LOCF) • Anhaltende CGI-I Responder: Subgruppenanalyse: Alter (6-12 Jahre und 13-17 Jahre) • ADHD-RS-IV Gesamtcsores und Differenzen zum Score der Baseline-Untersuchung, Subskalen: Subgruppenanalyse: – Kontinent (Europa und Nordamerika) – Alter (6-12 Jahre und 13-17 Jahre) – Geschlecht – Ethnizität • ADHD-RS-IV Responder 25%, 30%, 50%: Es wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, bei der fehlende Daten nicht mithilfe des LOCF-Ansatzes ergänzt wurden, sondern mithilfe des NRI-Ansatzes. Subgruppenanalyse: – Kontinent (Europa und Nordamerika) (nur LOCF) – Alter (6-12 Jahre und 13-17 Jahre) – Geschlecht (nur LOCF) – Ethnizität (nur LOCF) • Anhaltende ADHD-RS-IV Responder 25%, 30%, 50%: Subgruppenanalyse: Alter (6-12 Jahre und 13-17 Jahre) • CGI-S Responder: Es wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, bei der fehlende Daten nicht mithilfe des LOCF-Ansatzes ergänzt wurden, sondern mithilfe des NRI-Ansatzes. Subgruppenanalyse: Alter (6-12 Jahre und 13-17 Jahre) • HUI2/3 Gesamtscores: Subgruppenanalyse: – CGI-I Responder – ADHD-RS-IV 25%, 30%, 50%
-	**Resultate**	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten	a) Randomisiert: n=267 LDX: n=132 ATX: n=135 b) Tatsächlich geplante Intervention erhalten: n= 261 LDX: n=127

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	ATX: n=134 c) Analyse des primären Zielkriteriums (FAS, ITT): n= 262 LDX: n=127 ATX: n=135 (eine Person wurde der ATX-Gruppe zugeteilt, erhielt jedoch LDX; gemäß dem ITT-Ansatz wurde diese Person für die Evaluation der primären und sekundären Endpunkte in die ATX-Gruppe aufgenommen)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	LDX (Elvanse®): • Nicht-Einnahme der Studienmedikation (n=5) • UE (n=8) • Protokollverletzung (n=7) • Lost to Follow-up (n=5) • Persönliche Entscheidung (n=8) • Ausbleibende Wirksamkeit (n=2) • Andere Gründe (n=3) ATX (Strattera®): • Wechsel in LDX-Behandlungsgruppe (n=1) • UE (n=10) • Protokollverletzung (n=2) • Lost to Follow-up (n=1) • Persönliche Entscheidung (n=4) • Ausbleibende Wirksamkeit (n=13) • Andere Gründe (n=3)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: 28.06.2010 Studienende: 19.07.2012 Sieben bis 9 Tage nach Beendigung der Erhaltungs-Phase wurde eine Nachbeobachtungs-Untersuchung durchgeführt.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig beendet.

a: nach CONSORT 2010.

ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts Störung; ADHD-RS-IV: Attention-deficit/Hyperactivity Disorder Rating Scale – IV; ANCOVA: analysis of covariance ; ATX: Atomoxetin; FAS: full analysis set; HUI2/3: Health Utilities Index – Mark 2; CGI-I: Clinical Global Impressions – Global Improvement; CGI-S: Clinical Global Impressions – Severity of Illness; LDX: Lisdexamfetamindimesylat; LOCF: Last observation carried forward; IW/VRS: Interactive Web/Voice Response System; MPH: Methylphenidat; NRI: Non-Responder Imputation; UE: Unerwünschtes Ereignis; WFIRS-P: Weiss Functional Impairment Rating Scale – Parent

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

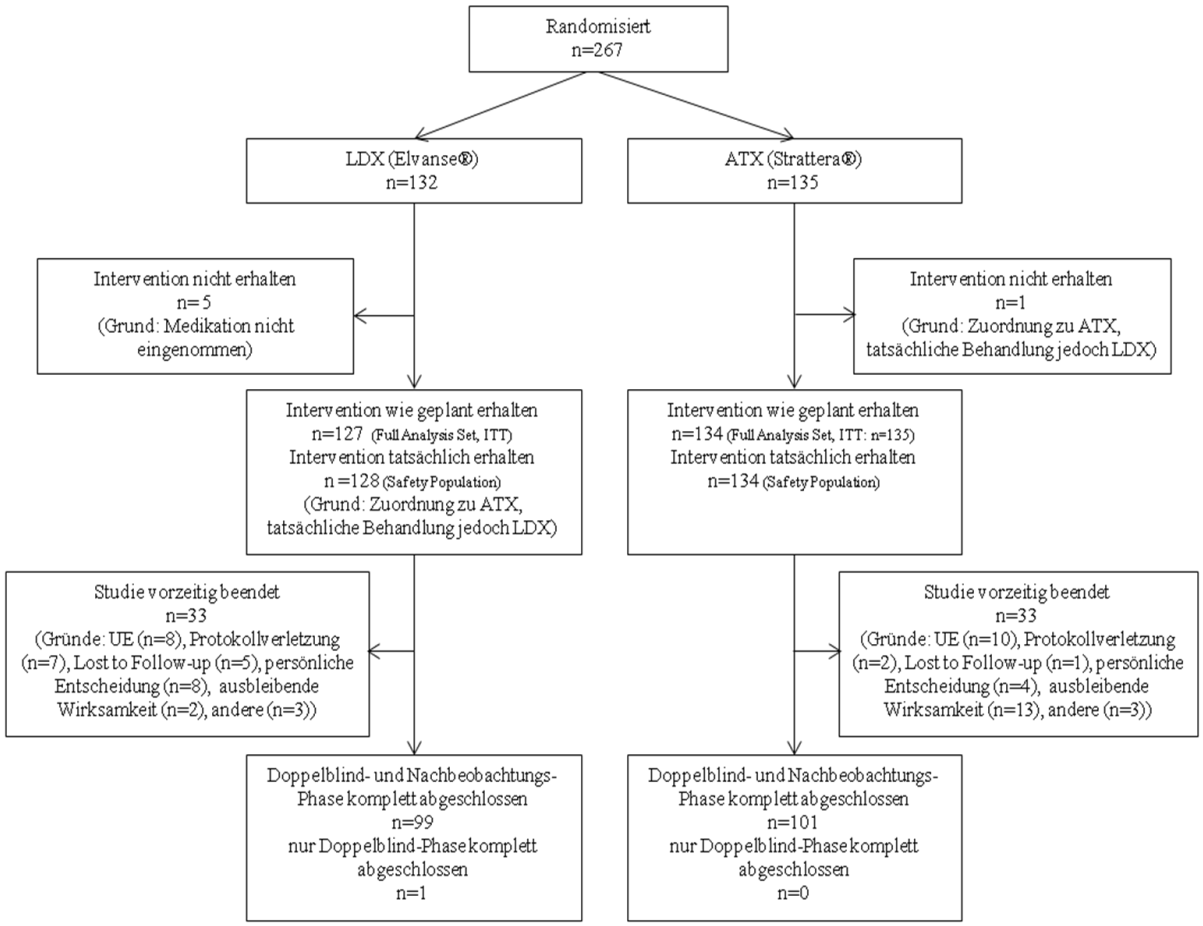


Abbildung 15: Flow-Chart zur Darstellung des Patientenflusses der Studie SPD489-317

Anhang 4-G: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

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 4-28: (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SPD489-325

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser 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:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene**. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials**. 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 werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. 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.

Studie: SPD489-325

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report Study no SPD489-325: 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)	SPD489-325

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

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

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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 Anhaltspunkte 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:

Die Zuordnung zu den Behandlungsgruppen erfolgte randomisiert.

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:

Die Zuteilung erfolgte automatisch mittels Interactive Voice Response System (IVRS). Jedem Probanden wurde in sequenzieller Reihenfolge bei der Einverständniserklärung ein individueller Zahlencode zugeteilt.

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:

Die Zuteilung erfolgte automatisch mittels Interactive Voice Response System (IVRS). Jedem Probanden wurde in sequenzieller Reihenfolge bei der Einverständniserklärung ein individueller Zahlencode zugeteilt.

---

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 Anhaltspunkte 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 Behandlern

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:

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungs-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten.
Das Testpräparat, das Referenzprodukt und die Placebo-Tabletten erschienen identisch.

Behandler bzw. Weiterbehandler

☒ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (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 Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungs-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten. Das Testpräparat, das Referenzprodukt und die Placebo-Tabletten erschienen identisch.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials 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 das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

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

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

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

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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:

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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: Responder Rate ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2)

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

Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten. Das Testpräparat, das Referenzprodukt und die Placebo-Tabletten erschienen identisch.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und

Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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:

Alle Analysen zur Wirksamkeit (primäre und sekundäre Endpunkte) wurden basierend auf dem Full Analysis Set (FAS) (n=317) durchgeführt. Dieses enthielt alle Personen, die einer der beiden Behandlungsgruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Die Analyse wurde nicht nach dem ITT-Prinzip durchgeführt, sondern erfolgte Per-Protocol. Das ITT-Prinzip wurde somit nicht eingehalten.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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:

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse erfolgte nicht nach dem ITT-Prinzip, sondern Per Protocol.

Endpunkt: Rate anhaltender Responder ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2)

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

Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten.
Das Testpräparat, das Referenzprodukt und die Placebo-Tabletten erschienen identisch.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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:

Alle Analysen zur Wirksamkeit (primäre und sekundäre Endpunkte) wurden basierend auf dem Full Analysis Set (FAS) (n=317) durchgeführt. Dieses enthielt alle Personen, die einer der beiden Behandlungsgruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Die Analyse wurde nicht nach dem ITT-Prinzip durchgeführt, sondern erfolgte Per-Protocol. Das ITT-Prinzip wurde somit nicht eingehalten.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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:

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analysen wurden nicht nach dem ITT-Prinzip durchgeführt, sondern erfolgten Per Protocol.

Endpunkt: Zeit bis Response ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2)

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

Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten. Das Testpräparat, das Referenzprodukt und die Placebo-Tabletten erschienen identisch.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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:

Alle Analysen zur Wirksamkeit (primäre und sekundäre Endpunkte) wurden basierend auf dem Full Analysis Set (FAS) (n=317) durchgeführt. Dieses enthielt alle Personen, die einer der beiden Behandlungsgruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Die Analyse wurde nicht nach dem ITT-Prinzip durchgeführt, sondern erfolgte Per-Protocol. Das ITT-Prinzip wurde somit nicht eingehalten.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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:

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analysen wurden nicht nach dem ITT-Prinzip durchgeführt, sondern erfolgten Per Protocol.

Endpunkt: Responder Rate ADHD-RS-IV (≥30%)

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

Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten. Das Testpräparat, das Referenzprodukt und die Placebo-Tabletten erschienen identisch.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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:

Alle Analysen zur Wirksamkeit (primäre und sekundäre Endpunkte) wurden basierend auf dem Full Analysis Set (FAS) (n=317) durchgeführt. Dieses enthielt alle Personen, die einer der beiden Behandlungsgruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Die Analyse wurde nicht nach dem ITT-Prinzip durchgeführt, sondern erfolgte Per-Protocol. Das ITT-Prinzip wurde somit nicht eingehalten.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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:

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analysen wurden nicht nach dem ITT-Prinzip durchgeführt, sondern erfolgten Per Protocol.

Endpunkt: Rate anhaltender Responder ADHD-RS-IV (≥30%)

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

Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten. Das Testpräparat, das Referenzprodukt und die Placebo-Tabletten erschienen identisch.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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:

Alle Analysen zur Wirksamkeit (primäre und sekundäre Endpunkte) wurden basierend auf dem Full Analysis Set (FAS) (n=317) durchgeführt. Dieses enthielt alle Personen, die einer der beiden Behandlungsgruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Die Analyse wurde nicht nach dem ITT-Prinzip durchgeführt, sondern erfolgte Per-Protocol. Das ITT-Prinzip wurde somit nicht eingehalten.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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:

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analysen wurden nicht nach dem ITT-Prinzip durchgeführt, sondern erfolgten Per Protocol.

Endpunkt: Zeit bis Response ADHD-RS-IV (≥30%)

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

Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten. Das Testpräparat, das Referenzprodukt und die Placebo-Tabletten erschienen identisch.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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:

Alle Analysen zur Wirksamkeit (primäre und sekundäre Endpunkte) wurden basierend auf dem Full Analysis Set (FAS) (n=317) durchgeführt. Dieses enthielt alle Personen, die einer der beiden Behandlungsgruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Die Analyse wurde nicht nach dem ITT-Prinzip durchgeführt, sondern erfolgte Per-Protocol. Das ITT-Prinzip wurde somit nicht eingehalten.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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:

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analysen wurden nicht nach dem ITT-Prinzip durchgeführt, sondern erfolgten Per Protocol.

Endpunkt: Mittlere und mediane Veränderung des ADHD-RS-IV Gesamtscores

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

Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten. Das Testpräparat, das Referenzprodukt und die Placebo-Tabletten erschienen identisch.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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:

Alle Analysen zur Wirksamkeit (primäre und sekundäre Endpunkte) wurden basierend auf dem Full Analysis Set (FAS) (n=317) durchgeführt. Dieses enthielt alle Personen, die einer der beiden Behandlungsgruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Die Analyse wurde nicht nach dem ITT-Prinzip durchgeführt, sondern erfolgte Per-Protocol. Das ITT-Prinzip wurde somit nicht eingehalten.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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:

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analysen wurden nicht nach dem ITT-Prinzip durchgeführt, sondern erfolgten Per Protocol.

Endpunkt: Responder Rate CGI-I (1 oder 2)

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

Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten. Das Testpräparat, das Referenzprodukt und die Placebo-Tabletten erschienen identisch.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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:

Alle Analysen zur Wirksamkeit (primäre und sekundäre Endpunkte) wurden basierend auf dem Full Analysis Set (FAS) (n=317) durchgeführt. Dieses enthielt alle Personen, die einer der beiden Behandlungsgruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Die Analyse wurde nicht nach dem ITT-Prinzip durchgeführt, sondern erfolgte Per-Protocol. Das ITT-Prinzip wurde somit nicht eingehalten.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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:

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse erfolgte nicht nach dem ITT-Prinzip, sondern Per Protocol.

Endpunkt: Rate anhaltender Responder CGI-I (1 oder 2)

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

Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten. Das Testpräparat, das Referenzprodukt und die Placebo-Tabletten erschienen identisch.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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:

Alle Analysen zur Wirksamkeit (primäre und sekundäre Endpunkte) wurden basierend auf dem Full Analysis Set (FAS) (n=317) durchgeführt. Dieses enthielt alle Personen, die einer der beiden Behandlungsgruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Die Analyse wurde nicht nach dem ITT-Prinzip durchgeführt, sondern erfolgte Per-Protocol. Das ITT-Prinzip wurde somit nicht eingehalten.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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:

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse erfolgte nicht nach dem ITT-Prinzip, sondern Per Protocol.

Endpunkt: Zeit bis Response CGI-I (1 oder 2)

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

   Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten.
   Das Testpräparat, das Referenzprodukt und die Placebo-Tabletten erschienen

identisch.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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:

Alle Analysen zur Wirksamkeit (primäre und sekundäre Endpunkte) wurden basierend auf dem Full Analysis Set (FAS) (n=317) durchgeführt. Dieses enthielt alle Personen, die einer der beiden Behandlungsgruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Die Analyse wurde nicht nach dem ITT-Prinzip durchgeführt, sondern erfolgte Per-Protocol. Das ITT-Prinzip wurde somit nicht eingehalten.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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:

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse erfolgte nicht nach dem ITT-Prinzip, sondern Per Protocol.

Endpunkt: Responder Rate CGI-S (Reduktion ≥1 Kategorie)

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

   Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten.
   Das Testpräparat, das Referenzprodukt und die Placebo-Tabletten erschienen identisch.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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:

Alle Analysen zur Wirksamkeit (primäre und sekundäre Endpunkte) wurden basierend auf dem Full Analysis Set (FAS) (n=317) durchgeführt. Dieses enthielt alle Personen, die einer der beiden Behandlungsgruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Die Analyse wurde nicht nach dem ITT-Prinzip durchgeführt, sondern erfolgte Per-Protocol. Das ITT-Prinzip wurde somit nicht eingehalten.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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:

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse erfolgte nicht nach dem ITT-Prinzip, sondern Per Protocol.

Endpunkt: Mittlere und mediane Veränderung des WFIRS-P Gesamtscores

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

   Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten.
   Das Testpräparat, das Referenzprodukt und die Placebo-Tabletten erschienen

identisch.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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:

Alle Analysen zur Wirksamkeit (primäre und sekundäre Endpunkte) wurden basierend auf dem Full Analysis Set (FAS) (n=317) durchgeführt. Dieses enthielt alle Personen, die einer der beiden Behandlungsgruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Die Analyse wurde nicht nach dem ITT-Prinzip durchgeführt, sondern erfolgte Per-Protocol. Das ITT-Prinzip wurde somit nicht eingehalten.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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:

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analysen wurden nicht nach dem ITT-Prinzip durchgeführt, sondern erfolgten Per Protocol.

Endpunkt: Mittlere und mediane Veränderung des HUI2/3 Gesamtscores stratifiziert nach Responder ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder2)

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

   Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten.
   Das Testpräparat, das Referenzprodukt und die Placebo-Tabletten erschienen

identisch.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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:

Alle Analysen zur Wirksamkeit (primäre und sekundäre Endpunkte) wurden basierend auf dem Full Analysis Set (FAS) (n=317) durchgeführt. Dieses enthielt alle Personen, die einer der beiden Behandlungsgruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Die Analyse wurde nicht nach dem ITT-Prinzip durchgeführt, sondern erfolgte Per-Protocol. Das ITT-Prinzip wurde somit nicht eingehalten.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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:

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analysen wurden nicht nach dem ITT-Prinzip durchgeführt, sondern erfolgten Per Protocol.

Endpunkt: Gesamtmortalität

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

   Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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:

Alle Analysen zur Sicherheit wurden basierend auf der Safety Population (SP) (n=332) durchgeführt. Dieses enthielt alle Personen, die einer der beiden Gruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Die Analyse erfolgt per Protocol und nicht nach dem ITT Prinzip.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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:

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse gesamt

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

Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs,

Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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:

Alle Analysen zur Sicherheit wurden basierend auf der Safety Population (SP) (n=332) durchgeführt. Dieses enthielt alle Personen, die einer der beiden Gruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Die Analyse erfolgt per Protocol und nicht nach dem ITT Prinzip.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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:

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt

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

Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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:

Alle Analysen zur Sicherheit wurden basierend auf der Safety Population (SP) (n=332) durchgeführt. Dieses enthielt alle Personen, die einer der beiden Gruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Die Analyse erfolgt per Protocol und nicht nach dem ITT Prinzip.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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:

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

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

Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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:

Alle Analysen zur Sicherheit wurden basierend auf der Safety Population (SP) (n=332) durchgeführt. Dieses enthielt alle Personen, die einer der beiden Gruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Die Analyse erfolgt per Protocol und nicht nach dem ITT Prinzip.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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:

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Mediane Veränderung des BPRS-C

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

Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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:

Alle Analysen zur Sicherheit wurden basierend auf der Safety Population (SP) (n=332) durchgeführt. Dieses enthielt alle Personen, die einer der beiden Gruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Die Analyse erfolgt per Protocol und nicht nach dem ITT Prinzip.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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:

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: C-SSRS

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

Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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:

Alle Analysen zur Sicherheit wurden basierend auf der Safety Population (SP) (n=332) durchgeführt. Dieses enthielt alle Personen, die einer der beiden Gruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Die Analyse erfolgt per Protocol und nicht nach dem ITT Prinzip.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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:

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Somnolenz

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

   Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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:

Alle Analysen zur Sicherheit wurden basierend auf der Safety Population (SP) (n=332) durchgeführt. Dieses enthielt alle Personen, die einer der beiden Gruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Die Analyse erfolgt per Protocol und nicht nach dem ITT Prinzip.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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:

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Kopfschmerzen

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

Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass

diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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:

Alle Analysen zur Sicherheit wurden basierend auf der Safety Population (SP) (n=332) durchgeführt. Dieses enthielt alle Personen, die einer der beiden Gruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Die Analyse erfolgt per Protocol und nicht nach dem ITT Prinzip.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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:

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Übelkeit

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

Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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:

Alle Analysen zur Sicherheit wurden basierend auf der Safety Population (SP) (n=332) durchgeführt. Dieses enthielt alle Personen, die einer der beiden Gruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Die Analyse erfolgt per Protocol und nicht nach dem ITT Prinzip.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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:

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erbrechen

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

Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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:

Alle Analysen zur Sicherheit wurden basierend auf der Safety Population (SP) (n=332) durchgeführt. Dieses enthielt alle Personen, die einer der beiden Gruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Die Analyse erfolgt per Protocol und nicht nach dem ITT Prinzip.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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:

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Abdominaler Schmerz

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

Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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:

Alle Analysen zur Sicherheit wurden basierend auf der Safety Population (SP) (n=332) durchgeführt. Dieses enthielt alle Personen, die einer der beiden Gruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Die Analyse erfolgt per Protocol und nicht nach dem ITT Prinzip.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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:

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Verminderter Appetit

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

   Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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:

Alle Analysen zur Sicherheit wurden basierend auf der Safety Population (SP) (n=332) durchgeführt. Dieses enthielt alle Personen, die einer der beiden Gruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Die Analyse erfolgt per Protocol und nicht nach dem ITT Prinzip.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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:

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gewichtsveränderung

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

Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass

diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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:

Alle Analysen zur Sicherheit wurden basierend auf der Safety Population (SP) (n=332) durchgeführt. Dieses enthielt alle Personen, die einer der beiden Gruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Die Analyse erfolgt per Protocol und nicht nach dem ITT Prinzip.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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:

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Krampfanfälle

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

Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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:

Alle Analysen zur Sicherheit wurden basierend auf der Safety Population (SP) (n=332) durchgeführt. Dieses enthielt alle Personen, die einer der beiden Gruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Die Analyse erfolgt per Protocol und nicht nach dem ITT Prinzip.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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:

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-29: (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SPD489-317

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser 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:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene**. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials**. 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 werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. 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.

Studie: SPD489-317

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report Study No SPD489-317: 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.	SPD489-317

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

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

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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 Anhaltspunkte 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:

Die Zuordnung zu den Behandlungsgruppen erfolgte randomisiert.

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:

Die Zuteilung erfolgte automatisch mittels Interactive Voice Response System (IVRS). Jedem Probanden wurde in sequenzieller Reihenfolge bei der Einverständniserklärung ein individueller Zahlencode zugeteilt.

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:

Die Zuteilung erfolgte automatisch mittels Interactive Voice Response System (IVRS). Jedem Probanden wurde in sequenzieller Reihenfolge bei der Einverständniserklärung ein individueller Zahlencode zugeteilt.

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 Anhaltspunkte 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 Behandlern

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:

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungs-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten.
Das Testpräparat, das Referenzprodukt und die Placebo-Tabletten waren verkapselt und erschienen identisch. Um die Verblindung sicherzustellen wurden allen Probanden, die >64,5kg wogen, ab Woche 1 zwei Tabletten verabreicht: entweder 1 LDX-Tablette + 1 Placebo-Tablette oder 2 ATX-Tabletten (bei Dosierung ≥80mg).

Behandler bzw. Weiterbehandler

☒ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (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 Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungs-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten. Das Testpräparat, das Referenzprodukt und die Placebo-Tabletten waren verkapselt und erschienen identisch. Um die Verblindung sicherzustellen, wurden allen Probanden, die >64,5kg wogen, ab Woche 1 zwei Tabletten verabreicht: entweder 1 LDX-Tablette + 1 Placebo-Tablette oder 2 ATX-Tabletten (bei Dosierung ≥80mg).

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials 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 das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

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

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

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

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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:

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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: Responder Rate ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2)

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

Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten.
Das Testpräparat, das Referenzprodukt und die Placebo-Tabletten waren verkapselt und erschienen identisch. Um die Verblindung sicherzustellen, wurden allen Probanden, die >64,5kg wogen, ab Woche 1 zwei Tabletten verabreicht: entweder 1 LDX-Tablette + 1 Placebo-Tablette oder 2 ATX-Tabletten (bei Dosierung ≥80mg).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs,

Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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:

Alle Analysen zur Wirksamkeit (primäre und sekundäre Endpunkte) wurden basierend auf dem Full Analysis Set (FAS) (n=262) durchgeführt. Dieses enthielt alle Personen, die einer der beiden Behandlungsgruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Alle Analysen wurden nach dem Intention-to-treat Prinzip durchgeführt, so dass sich n=127 Personen in der LDX-Gruppe und n=135 Personen in der ATX-Gruppe befanden. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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:

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Zeit bis Response der ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2) Responder

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

---

Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten.
Das Testpräparat, das Referenzprodukt und die Placebo-Tabletten waren verkapselt und erschienen identisch. Um die Verblindung sicherzustellen wurden allen Probanden, die >64,5kg wogen, ab Woche 1 zwei Tabletten verabreicht: entweder 1 LDX-Tablette + 1 Placebo-Tablette oder 2 ATX-Tabletten (bei Dosierung ≥80mg).

---

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte

Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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:

Alle Analysen zur Wirksamkeit (primäre und sekundäre Endpunkte) wurden basierend auf dem Full Analysis Set (FAS) (n=262) durchgeführt. Dieses enthielt alle Personen, die einer der beiden Behandlungsgruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Alle Analysen wurden nach dem Intention-to-treat Prinzip durchgeführt, so dass sich n=127 Personen in der LDX-Gruppe und n=135 Personen in der ATX-Gruppe befanden. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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:

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Rate anhaltende Responder ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2)

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

Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten.
Das Testpräparat, das Referenzprodukt und die Placebo-Tabletten waren verkapselt und erschienen identisch. Um die Verblindung sicherzustellen wurden allen Probanden, die >64,5kg wogen, ab Woche 1 zwei Tabletten verabreicht: entweder 1 LDX-Tablette + 1 Placebo-Tablette oder 2 ATX-Tabletten (bei Dosierung ≥80mg).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler,

Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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:

Alle Analysen zur Wirksamkeit (primäre und sekundäre Endpunkte) wurden basierend auf dem Full Analysis Set (FAS) (n=262) durchgeführt. Dieses enthielt alle Personen, die einer der beiden Behandlungsgruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Alle Analysen wurden nach dem Intention-to-treat Prinzip durchgeführt, so dass sich n=127 Personen in der LDX-Gruppe und n=135 Personen in der ATX-Gruppe befanden. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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:

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Responder Rate ADHD-RS-IV (≥30%)

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

---

Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten.
Das Testpräparat, das Referenzprodukt und die Placebo-Tabletten waren verkapselt und erschienen identisch. Um die Verblindung sicherzustellen wurden allen Probanden, die >64,5kg wogen, ab Woche 1 zwei Tabletten verabreicht: entweder 1 LDX-Tablette + 1 Placebo-Tablette oder 2 ATX-Tabletten (bei Dosierung ≥80mg).

---

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-

to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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:

Alle Analysen zur Wirksamkeit (primäre und sekundäre Endpunkte) wurden basierend auf dem Full Analysis Set (FAS) (n=262) durchgeführt. Dieses enthielt alle Personen, die einer der beiden Behandlungsgruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Alle Analysen wurden nach dem Intention-to-treat Prinzip durchgeführt, so dass sich n=127 Personen in der LDX-Gruppe und n=135 Personen in der ATX-Gruppe befanden. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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:

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Zeit bis Response der ADHD-RS-IV (≥30%)

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

Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten.
Das Testpräparat, das Referenzprodukt und die Placebo-Tabletten waren verkapselt und erschienen identisch. Um die Verblindung sicherzustellen wurden allen Probanden, die >64,5kg wogen, ab Woche 1 zwei Tabletten verabreicht: entweder 1 LDX-Tablette + 1 Placebo-Tablette oder 2 ATX-Tabletten (bei Dosierung ≥80mg).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte

Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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:

Alle Analysen zur Wirksamkeit (primäre und sekundäre Endpunkte) wurden basierend auf dem Full Analysis Set (FAS) (n=262) durchgeführt. Dieses enthielt alle Personen, die einer der beiden Behandlungsgruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Alle Analysen wurden nach dem Intention-to-treat Prinzip durchgeführt, so dass sich n=127 Personen in der LDX-Gruppe und n=135 Personen in der ATX-Gruppe befanden. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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:

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Rate anhaltende Responder ADHD-RS-IV (≥30%)

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

Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten. Das Testpräparat, das Referenzprodukt und die Placebo-Tabletten waren verkapselt und erschienen identisch. Um die Verblindung sicherzustellen wurden allen Probanden, die >64,5kg wogen, ab Woche 1 zwei Tabletten verabreicht: entweder 1 LDX-Tablette + 1 Placebo-Tablette oder 2 ATX-Tabletten (bei Dosierung ≥80mg).

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler,

Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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:

Alle Analysen zur Wirksamkeit (primäre und sekundäre Endpunkte) wurden basierend auf dem Full Analysis Set (FAS) (n=262) durchgeführt. Dieses enthielt alle Personen, die einer der beiden Behandlungsgruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Alle Analysen wurden nach dem Intention-to-treat Prinzip durchgeführt, so dass sich n=127 Personen in der LDX-Gruppe und n=135 Personen in der ATX-Gruppe befanden. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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:

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Mittlere und mediane Veränderung des ADHD-RS-IV Gesamtscores

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

Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten.
Das Testpräparat, das Referenzprodukt und die Placebo-Tabletten waren verkapselt und erschienen identisch. Um die Verblindung sicherzustellen wurden allen Probanden, die >64,5kg wogen, ab Woche 1 zwei Tabletten verabreicht: entweder 1 LDX-Tablette + 1 Placebo-Tablette oder 2 ATX-Tabletten (bei Dosierung ≥80mg).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-

to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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:

Alle Analysen zur Wirksamkeit (primäre und sekundäre Endpunkte) wurden basierend auf dem Full Analysis Set (FAS) (n=262) durchgeführt. Dieses enthielt alle Personen, die einer der beiden Behandlungsgruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Alle Analysen wurden nach dem Intention-to-treat Prinzip durchgeführt, so dass sich n=127 Personen in der LDX-Gruppe und n=135 Personen in der ATX-Gruppe befanden. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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:

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Responder Rate CGI-I (1 oder 2)

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

Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten.
Das Testpräparat, das Referenzprodukt und die Placebo-Tabletten waren verkapselt und erschienen identisch. Um die Verblindung sicherzustellen wurden allen Probanden, die >64,5kg wogen, ab Woche 1 zwei Tabletten verabreicht: entweder 1 LDX-Tablette + 1 Placebo-Tablette oder 2 ATX-Tabletten (bei Dosierung ≥80mg).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler,

Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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:

Alle Analysen zur Wirksamkeit (primäre und sekundäre Endpunkte) wurden basierend auf dem Full Analysis Set (FAS) (n=262) durchgeführt. Dieses enthielt alle Personen, die einer der beiden Behandlungsgruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Alle Analysen wurden nach dem Intention-to-treat Prinzip durchgeführt, so dass sich n=127 Personen in der LDX-Gruppe und n=135 Personen in der ATX-Gruppe befanden. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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:

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Zeit bis Response CGI-I (1 oder 2)

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

Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten. Das Testpräparat, das Referenzprodukt und die Placebo-Tabletten waren verkapselt und erschienen identisch. Um die Verblindung sicherzustellen wurden allen Probanden, die >64,5kg wogen, ab Woche 1 zwei Tabletten verabreicht: entweder 1 LDX-Tablette + 1 Placebo-Tablette oder 2 ATX-Tabletten (bei Dosierung ≥80mg).

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler,

Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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:

Alle Analysen zur Wirksamkeit (primäre und sekundäre Endpunkte) wurden basierend auf dem Full Analysis Set (FAS) (n=262) durchgeführt. Dieses enthielt alle Personen, die einer der beiden Behandlungsgruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Alle Analysen wurden nach dem Intention-to-treat Prinzip durchgeführt, so dass sich n=127 Personen in der LDX-Gruppe und n=135 Personen in der ATX-Gruppe befanden. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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:

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Rate anhaltende Responder CGI-I (1 oder 2)

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

Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten.
Das Testpräparat, das Referenzprodukt und die Placebo-Tabletten waren verkapselt und erschienen identisch. Um die Verblindung sicherzustellen wurden allen Probanden, die >64,5kg wogen, ab Woche 1 zwei Tabletten verabreicht: entweder 1 LDX-Tablette + 1 Placebo-Tablette oder 2 ATX-Tabletten (bei Dosierung ≥80mg).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler,

Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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:

Alle Analysen zur Wirksamkeit (primäre und sekundäre Endpunkte) wurden basierend auf dem Full Analysis Set (FAS) (n=262) durchgeführt. Dieses enthielt alle Personen, die einer der beiden Behandlungsgruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Alle Analysen wurden nach dem Intention-to-treat Prinzip durchgeführt, so dass sich n=127 Personen in der LDX-Gruppe und n=135 Personen in der ATX-Gruppe befanden. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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:

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Responder Rate CGI-S (1)

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

---

Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten.
Das Testpräparat, das Referenzprodukt und die Placebo-Tabletten waren verkapselt und erschienen identisch. Um die Verblindung sicherzustellen wurden allen Probanden, die >64,5kg wogen, ab Woche 1 zwei Tabletten verabreicht: entweder 1 LDX-Tablette + 1 Placebo-Tablette oder 2 ATX-Tabletten (bei Dosierung ≥80mg).

---

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-

to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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:

Alle Analysen zur Wirksamkeit (primäre und sekundäre Endpunkte) wurden basierend auf dem Full Analysis Set (FAS) (n=262) durchgeführt. Dieses enthielt alle Personen, die einer der beiden Behandlungsgruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Alle Analysen wurden nach dem Intention-to-treat Prinzip durchgeführt, so dass sich n=127 Personen in der LDX-Gruppe und n=135 Personen in der ATX-Gruppe befanden. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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:

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Mittlere und mediane Veränderung des WFIRS-P Gesamtscores

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

Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten.
Das Testpräparat, das Referenzprodukt und die Placebo-Tabletten waren verkapselt und erschienen identisch. Um die Verblindung sicherzustellen wurden allen Probanden, die >64,5kg wogen, ab Woche 1 zwei Tabletten verabreicht: entweder 1 LDX-Tablette + 1 Placebo-Tablette oder 2 ATX-Tabletten (bei Dosierung ≥80mg).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler,

Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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:

Alle Analysen zur Wirksamkeit (primäre und sekundäre Endpunkte) wurden basierend auf dem Full Analysis Set (FAS) (n=262) durchgeführt. Dieses enthielt alle Personen, die einer der beiden Behandlungsgruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Alle Analysen wurden nach dem Intention-to-treat Prinzip durchgeführt, so dass sich n=127 Personen in der LDX-Gruppe und n=135 Personen in der ATX-Gruppe befanden. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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:

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Mittlere und mediane Veränderung des HUI2/3 Gesamtscores stratifiziert nach Responder ADHD-RS-IV (≥30%) und CGI-I (1 oder 2)

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

Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten.
Das Testpräparat, das Referenzprodukt und die Placebo-Tabletten waren verkapselt und erschienen identisch. Um die Verblindung sicherzustellen wurden allen Probanden, die >64,5kg wogen, ab Woche 1 zwei Tabletten verabreicht: entweder 1 LDX-Tablette + 1 Placebo-Tablette oder 2 ATX-Tabletten (bei Dosierung ≥80mg).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte

Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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:

Alle Analysen zur Wirksamkeit (primäre und sekundäre Endpunkte) wurden basierend auf dem Full Analysis Set (FAS) (n=262) durchgeführt. Dieses enthielt alle Personen, die einer der beiden Behandlungsgruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Alle Analysen wurden nach dem Intention-to-treat Prinzip durchgeführt, so dass sich n=127 Personen in der LDX-Gruppe und n=135 Personen in der ATX-Gruppe befanden. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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:

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Mittlere und mediane Veränderung des HUI2/3 Gesamtscores stratifiziert nach Responder ADHD-RS-IV (≥30%)

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

Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten.
Das Testpräparat, das Referenzprodukt und die Placebo-Tabletten waren verkapselt und erschienen identisch. Um die Verblindung sicherzustellen wurden allen Probanden, die >64,5kg wogen, ab Woche 1 zwei Tabletten verabreicht: entweder 1 LDX-Tablette + 1 Placebo-Tablette oder 2 ATX-Tabletten (bei Dosierung ≥80mg).

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte

Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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:

Alle Analysen zur Wirksamkeit (primäre und sekundäre Endpunkte) wurden basierend auf dem Full Analysis Set (FAS) (n=262) durchgeführt. Dieses enthielt alle Personen, die einer der beiden Behandlungsgruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Alle Analysen wurden nach dem Intention-to-treat Prinzip durchgeführt, so dass sich n=127 Personen in der LDX-Gruppe und n=135 Personen in der ATX-Gruppe befanden. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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:

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Mittlere und mediane Veränderung des HUI2/3 Gesamtscores stratifiziert nach Responder CGI-I (1 oder 2)

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

Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten.
Das Testpräparat, das Referenzprodukt und die Placebo-Tabletten waren verkapselt und erschienen identisch. Um die Verblindung sicherzustellen wurden allen Probanden, die >64,5kg wogen, ab Woche 1 zwei Tabletten verabreicht: entweder 1 LDX-Tablette + 1 Placebo-Tablette oder 2 ATX-Tabletten (bei Dosierung ≥80mg).

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine

Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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:

Alle Analysen zur Wirksamkeit (primäre und sekundäre Endpunkte) wurden basierend auf dem Full Analysis Set (FAS) (n=262) durchgeführt. Dieses enthielt alle Personen, die einer der beiden Behandlungsgruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Alle Analysen wurden nach dem Intention-to-treat Prinzip durchgeführt, so dass sich n=127 Personen in der LDX-Gruppe und n=135 Personen in der ATX-Gruppe befanden. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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:

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Gesamtmortalität

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

Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu

definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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:

Alle Analysen zur Sicherheit wurden basierend auf der Safety Population (SP) (n=262) durchgeführt. Dieses enthielt alle Personen, die einer der beiden Gruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Die Analyse erfolgt per Protocol und nicht nach dem ITT Prinzip; da eine Person ATX zugeteilt war, jedoch LDX erhielt, befanden sich n=128 Personen in der LDX-Gruppe und n=134 Personen in der ATX-Gruppe.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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:

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse gesamt

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

Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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:

Alle Analysen zur Sicherheit wurden basierend auf der Safety Population (SP) (n=262) durchgeführt. Dieses enthielt alle Personen, die einer der beiden Gruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Die Analyse erfolgt per Protocol und nicht nach dem ITT Prinzip; da eine Person ATX zugeteilt war jedoch LDX erhielt befanden sich n=128 Personen in der LDX-Gruppe und n=134 Personen in der ATX-Gruppe.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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:

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt

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

Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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:

Alle Analysen zur Sicherheit wurden basierend auf der Safety Population (SP) (n=262) durchgeführt. Dieses enthielt alle Personen, die einer der beiden Gruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Die Analyse erfolgt per Protocol und nicht nach dem ITT Prinzip; da eine Person ATX zugeteilt war jedoch LDX erhielt befanden sich n=128 Personen in der LDX-Gruppe und n=134 Personen in der ATX-Gruppe.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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:

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Studienabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen

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

Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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:

Alle Analysen zur Sicherheit wurden basierend auf der Safety Population (SP) (n=262) durchgeführt. Dieses enthielt alle Personen, die einer der beiden Gruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Die Analyse erfolgt per Protocol und nicht nach dem ITT Prinzip; da eine Person ATX zugeteilt war jedoch LDX erhielt befanden sich n=128 Personen in der LDX-Gruppe und n=134 Personen in der ATX-Gruppe.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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:

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: UKU-SERS-Clin

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

Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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:

Alle Analysen zur Sicherheit wurden basierend auf der Safety Population (SP) (n=262) durchgeführt. Dieses enthielt alle Personen, die einer der beiden Gruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Die Analyse erfolgt per Protocol und nicht nach dem ITT Prinzip; da eine Person ATX zugeteilt war jedoch LDX erhielt befanden sich n=128 Personen in der LDX-Gruppe und n=134 Personen in der ATX-Gruppe.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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:

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Mediane Veränderung des BPRS-C

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

   Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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:

Alle Analysen zur Sicherheit wurden basierend auf der Safety Population (SP) (n=262) durchgeführt. Dieses enthielt alle Personen, die einer der beiden Gruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Die Analyse erfolgt per Protocol und nicht nach dem ITT Prinzip; da eine Person ATX zugeteilt war jedoch LDX erhielt befanden sich n=128 Personen in der LDX-Gruppe und n=134 Personen in der ATX-Gruppe.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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:

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Mediane Veränderung des C-SSRS

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

Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs,

Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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:

Alle Analysen zur Sicherheit wurden basierend auf der Safety Population (SP) (n=262) durchgeführt. Dieses enthielt alle Personen, die einer der beiden Gruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Die Analyse erfolgt per Protocol und nicht nach dem ITT Prinzip; da eine Person ATX zugeteilt war jedoch LDX erhielt befanden sich n=128 Personen in der LDX-Gruppe und n=134 Personen in der ATX-Gruppe.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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:

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Somnolenz

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

Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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:

Alle Analysen zur Sicherheit wurden basierend auf der Safety Population (SP) (n=262) durchgeführt. Dieses enthielt alle Personen, die einer der beiden Gruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Die Analyse erfolgt per Protocol und nicht nach dem ITT Prinzip; da eine Person ATX zugeteilt war jedoch LDX erhielt befanden sich n=128 Personen in der LDX-Gruppe und n=134 Personen in der ATX-Gruppe.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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:

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Kopfschmerzen

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

Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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:

Alle Analysen zur Sicherheit wurden basierend auf der Safety Population (SP) (n=262) durchgeführt. Dieses enthielt alle Personen, die einer der beiden Gruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Die Analyse erfolgt per Protocol und nicht nach dem ITT Prinzip; da eine Person ATX zugeteilt war jedoch LDX erhielt befanden sich n=128 Personen in der LDX-Gruppe und n=134 Personen in der ATX-Gruppe.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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:

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Übelkeit

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

Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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:

Alle Analysen zur Sicherheit wurden basierend auf der Safety Population (SP) (n=262) durchgeführt. Dieses enthielt alle Personen, die einer der beiden Gruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Die Analyse erfolgt per Protocol und nicht nach dem ITT Prinzip; da eine Person ATX zugeteilt war jedoch LDX erhielt befanden sich n=128 Personen in der LDX-Gruppe und n=134 Personen in der ATX-Gruppe.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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:

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erbrechen

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

Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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:

Alle Analysen zur Sicherheit wurden basierend auf der Safety Population (SP) (n=262) durchgeführt. Dieses enthielt alle Personen, die einer der beiden Gruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Die Analyse erfolgt per Protocol und nicht nach dem ITT Prinzip; da eine Person ATX zugeteilt war jedoch LDX erhielt befanden sich n=128 Personen in der LDX-Gruppe und n=134 Personen in der ATX-Gruppe.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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:

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Abdominaler Schmerz

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

   Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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:

Alle Analysen zur Sicherheit wurden basierend auf der Safety Population (SP) (n=262) durchgeführt. Dieses enthielt alle Personen, die einer der beiden Gruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Die Analyse erfolgt per Protocol und nicht nach dem ITT Prinzip; da eine Person ATX zugeteilt war jedoch LDX erhielt befanden sich n=128 Personen in der LDX-Gruppe und n=134 Personen in der ATX-Gruppe.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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:

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Verminderter Appetit

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

Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs,

Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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:

Alle Analysen zur Sicherheit wurden basierend auf der Safety Population (SP) (n=262) durchgeführt. Dieses enthielt alle Personen, die einer der beiden Gruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Die Analyse erfolgt per Protocol und nicht nach dem ITT Prinzip; da eine Person ATX zugeteilt war jedoch LDX erhielt befanden sich n=128 Personen in der LDX-Gruppe und n=134 Personen in der ATX-Gruppe.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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:

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gewichtsveränderung

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

Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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:

Alle Analysen zur Sicherheit wurden basierend auf der Safety Population (SP) (n=262) durchgeführt. Dieses enthielt alle Personen, die einer der beiden Gruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Die Analyse erfolgt per Protocol und nicht nach dem ITT Prinzip; da eine Person ATX zugeteilt war jedoch LDX erhielt befanden sich n=128 Personen in der LDX-Gruppe und n=134 Personen in der ATX-Gruppe.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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:

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Krampfanfälle

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

Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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:

Alle Analysen zur Sicherheit wurden basierend auf der Safety Population (SP) (n=262) durchgeführt. Dieses enthielt alle Personen, die einer der beiden Gruppen zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis des Testpräparats einnahmen. Die Analyse erfolgt per Protocol und nicht nach dem ITT Prinzip; da eine Person ATX zugeteilt war jedoch LDX erhielt befanden sich n=128 Personen in der LDX-Gruppe und n=134 Personen in der ATX-Gruppe.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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:

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung: