

**Projekt Nr.: 070170 (BMBF-ADHD-C1)
EudraCT-Nummer: 2006-00222-31**

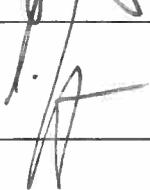
**Vergleich einer strukturierten störungsspezifischen
Gruppenpsychotherapie plus Placebo oder Methylphenidat versus
einer psychiatrischen Beratung plus Placebo oder Methylphenidat
bei ADHS im Erwachsenenalter – eine erste randomisierte
Multizenter-Studie**

Interimanalyse und finale Analyse

Statistischer Analyseplan (SAP)

Datum: 13.04.2010

Finale Version 01

Funktion	Name	Datum	Unterschrift
Autor Biostatistiker	Dr. Erika Graf	13.04.10	
Leiter der klinischen Prüfung	PD Dr. med. Alexandra Philipsen	13.4.10	

Inhalt

1.	Liste der Abkürzungen	4
2.	Einleitung.....	6
3.	Studiendesign	6
4.	Zielkriterien.....	7
5.	Gegenstand und Durchführung der Interimanalyse	9
6.	Analysis Sets.....	9
7.	Statistische Methoden	10
7.1.	Deskriptive Datenanalyse.....	10
7.2.	Behandlung von fehlenden Werten	11
7.3.	Multizentrische Studie	11
7.4.	Multiplizität	11
7.5.	Berechnung von abgeleiteten Variablen (derived variables)	11
7.6.	Anpassung der Analysestrategie vor Schließen der Datenbank	12
7.7.	Software und Kodierung	13
8.	Darstellung der Studienpopulation	13
8.1.	Patientenrekrutierung.....	13
8.2.	Screening.....	13
8.3.	Verletzung von Ein- und Ausschlusskriterien	14

8.4. Therapie-Compliance.....	14
8.5. Compliance mit geplanten Untersuchungen	15
8.6. Patientendisposition.....	15
9. Analyse der Wirksamkeit.....	16
9.1. Analyse des primären Zielkriteriums	16
9.2. Weitere Analysen zur Wirksamkeit.....	17
10. Analyse der Sicherheit und Verträglichkeit	17
10.1. Unerwünschte Ereignisse	17
10.2. Vitalparameter	18
10.3. Laborparameter.....	18
10.4. Drogenscreening, Schwangerschaftstest, EKG.....	19
11. Weitere Analysen	19

1. Liste der Abkürzungen

ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer-Code
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
CAARS-S:L	Conners' Adult ADHD Rating Scales –Self-Report: Long Version
CAARS-O:L	Conners' Adult ADHD Rating Scales – Observer: Long Version
CRF	Case Record Form (Prüfbogen)
DMC	Data Monitoring Committee
DSM IV	Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen, American Psychiatric Association
EA	Endanalyse
FAS	Full Analysis Set
G/B	Gruppentherapie versus Beratung
GM/GP/BM/BP	Gruppentherapie und Methylphenidat versus Gruppentherapie und Placebo versus Beratung und Methylphenidat versus Beratung und Placebo
ITT	Intent-to-treat
LKP	Leiter der Klinischen Prüfung
LOCF	Lost observation carried forward
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
nvZB	Nicht-vertraulicher Zwischenbericht
PPS	Per Protocol Set
SAF	Safety Set
SCL-90-R	Symptom Checkliste 90 Items überarbeitete Version nach Derogatis
SDQ	Strengths and Difficulties Questionnaire
SKID I und II	Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV (SKID-I und SKID-II) Achse I: Psychische Störungen / Achse II: Persönlichkeits-

störungen

SOP	Standard Operating Procedures
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
vZB	vertraulicher Zwischenbericht
ZKS	Zentrum Klinische Studien

2. Einleitung

Dieser Statistische Analyseplan (SAP) basiert auf dem Prüfplan der Studie „Vergleich einer strukturierten störungsspezifischen Gruppenpsychotherapie plus Placebo oder Methylphenidat versus einer psychiatrischen Beratung plus Placebo oder Methylphenidat bei ADHS im Erwachsenenalter – eine erste randomisierte Multizenter-Studie“ in folgenden Versionen:

- Version vom 10.08.2006
- Amended protocol 1, Version 29.11.2006
- Amendment 2, Protokollversion 3, 19.04.2007
- Amendment 3, Protokollversion 4, 09.07.2007
- Amendment 4, Protokollversion 5, 17.12.2008
- Amendment 5, Protokollversion 6, 15.08.2009

und dem ‚DMC-Charter für die Klinischen Studien C1 und C2‘, Version 1 vom 11.12.2006. Die statistische Analyse wird gemäß den SOPs des Zentrums Klinische Studien (ZKS) durchgeführt.

Inhalt dieses SAPs ist die Beschreibung der Interimanalyse und der finalen Analyse.

3. Studiendesign

Es handelt sich um eine kontrollierte, randomisierte, placebo-kontrollierte, doppelblinde Multizenterstudie (4armig, 2x2 faktoriell).

Die randomisierte Interventionen sind:

- Gruppenpsychotherapie: Teilnahme an 12 wöchentlichen Sitzungen einer strukturierten störungsspezifischen Gruppentherapie (auf 12 wöchentliche 2-stündige Gruppensitzungen folgen 10 4-wöchentliche Sitzungen; Gesamtdauer: 52 Wochen).
- Kontrollgruppe: 12 wöchentliche, gefolgt von 4-wöchentlichen psychiatrischen Beratungsterminen über insgesamt 52 Wochen (Vorgehen strukturiert nach schriftlichem Leitfaden, Dauer ca. 15-20 Min./Sitzung)
- Begleitend orale Medikation mit Methylphenidat Retard Kapseln oder Placebo (Zieldosis 0,5 -1,3 mg/kg Körpergewicht) in jeder Untersuchungsbedingung (Gruppenpsychotherapie und Kontrollbedingung)

Vergleiche der randomisierten Interventionen werden primär für Gruppentherapie versus Beratung (**G/B**) sowie Methylphenidat versus Placebo (**M/P**) durchgeführt. Analysen für deren Kombinationen (**GM/GP/BM/BP**) werden bei Bedarf ergänzend durchgeführt.

Die wichtigsten Erhebungszeitpunkte sind T1 (Baseline, Woche 0), T2 (nach 12. Sitzung, Woche 13), T3 (Woche 26), T4 (Abschlussvisite, Woche 52), T5 (Follow-up 2.5 Jahre, Monat 30). Ausgewählte Skalen werden auch an sogenannten Minivisiten

für LOCF (last observation carried forward) erhoben: t2 (Woche 8), t3 (Woche 20), t4 (Woche 40). Näheres siehe Abschnitt 9 des Prüfplans.

4. Zielkriterien

Primäres Zielkriterium, Wirksamkeit (Abschnitte 10.1 und 13.2.1 des Prüfplans)

- **Conners Adult ADHD Rating Scale (CAARS-O:L, blind-observer rated, 66 Fragen, Conners et al. 1999):** ADHS –Symptomatik nach Fremdeinschätzung gemessen mit dem Summenscore der Conners Adult ADHD Rating Scale, Vergleich T1/T2.

Der primäre Endpunkt wird durch einen Interviewer erfasst, der blind für die Zugehörigkeit des Patienten zur Behandlungsgruppe ist.

Sekundäre Zielkriterien, Wirksamkeit (laut Prüfplan Abschnitt 10.1):

- **CAARS-O:L:** nach „blinder“ Fremdeinschätzung (siehe primäres Zielkriterium). Vergleich T1/T3, T1/T4.
- **Subskalen der CAARS-O:L:** nach „blinder“ Fremdeinschätzung. Vergleich T1/T2, T1/T3, T1/T4.
- **Conners Adult ADHD Rating Scale (CAARS-S:L – Self-report Scale Long Version, Conners et al. 1999):** siehe primäres Zielkriterium, nach Selbsteinschätzung, Summenscore und Subskalen Vergleich T1/T2, T1/T3, T1/T4.
- **ADHS-Checkliste (ADHS-DC, Rösler et al. 2004):** Validierter Fragebogen zur Fremdeinschätzung des Ausmaßes der diagnostischen Kriterien für ADHS/ADS im Erwachsenenalter nach DSM-IV. Insgesamt 18 Fragen (9 für Hyperaktivität/Impulsivität, 9 für Unaufmerksamkeit). Vergleich T1/T2, T1/T3, T1/T4.
- **Allgemeine Psychopathologie (SCL-90-R, Derogatis 1977):** Symptom-Checkliste, deutsch: Franke 2002. Die SCL-90-R ist ein Selbstbeurteilungsverfahren zur Erfassung körperlicher und psychischer Symptome durch körperliche und psychische Symptome zeitlich bezogen auf den Tag der Beurteilung und die zurückliegende Woche. Es existieren drei übergeordnete Indices zur Profilbeschreibung und 9 Syndromskalen zur Erfassung folgender Bereiche: Somatisierung, Zwanghaftigkeit, Unsicherheit im Sozialkontakt, Depressivität, Ängstlichkeit, Aggressivität/ Feindseligkeit, Phobische Angst, Paranoides Denken und Psychotizismus. Das Verfahren ist international und im deutschen Sprachraum gut eingeführt und umfassend hinsichtlich gängiger Gütekriterien untersucht). Vergleich T1/T2, T1/T3, T1/T4.
- **Beck Depressions Inventar (BDI, Beck 1961):** Das Beck-Depressions-Inventar ist ein national und international verbreitetes und in klinischen Zusammenhängen erfolgreich eingesetztes Selbstbeurteilungsinstrument zur Erfassung des Schweregrades einer depressiven Symptomatik (21 Fragen). Vergleich T1/T2, T1/T3, T1/T4.

- **Clinical Global Impression (CGI, Guy 1976):** Allgemeiner klinischer Eindruck. Erfasst wird der allgemeine Schweregrad (0-7) sowie die allgemeine Änderung nach Fremdeinschätzung (0-7). Vergleich T1/T2, T1/T3, T1/T4.
- **Lebensqualität (Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire, Q-LES-Q, Endicott et al. 1993):** 91 Fragen zu Lebensqualität und –zufriedenheit. Erfasst werden die Bereiche: körperliche Gesundheit, Emotionalität, Arbeitsplatz, Haushalt/Alltag, Schule/Ausbildung, Freizeit, Soziale Beziehungen, allgemeine Zufriedenheit.). Vergleich T1/T2, T1/T3, T1/T4.
- Fehlzeiten am Arbeits- bzw. Ausbildungsplatz (in Tagen) während der Studienbehandlung in den 4 Behandlungsbedingungen. Erfassung an den Visiten wöchentlich von Woche 0-12, 4-wöchentlich von Woche 13-52.
- Falls zutreffend: Menge des Nikotin-/Koffeinkonsums in den vergangenen 7 Tagen (Zig/d; durchschnittlich ml/d), Ausmaß nicht-stoffgebundener Süchte in den vergangenen 7 Tagen (durchschnittlich Stunden/d). Vergleich T1/T2, T1/T3, T1/T4.
- nicht Gegenstand des SAPs:
 - Bestimmung neurobiologischer (cerebrale MRT) und genetischer Marker für Therapieresponse (siehe Prüfplan, Anhang Kapitel 18;).
 - Weitere explorative Datenanalyse vorgesehen.

Sekundäre Zielkriterien, Wirksamkeit (in Ergänzung zum Prüfplan Abschnitt 10.1):

- Fehltage am Arbeitsplatz/Ausbildungsplatz in den vier Behandlungsbedingungen im Vergleich (Prüfplan Abschnitt 13.2).
- Vergleiche der sekundären Zielkriterien (Wirksamkeit) T1/T5 zur Berücksichtigung des Follow-ups (Prüfplan Abschnitt 9.3.6 in Protokollversion 6).
- Fragebogen zur Gruppenpsychotherapieevaluation (Hesslinger et al. 2002): Selbsteinschätzung der Wirksamkeit der Gruppenpsychotherapie und deren Module auf die ADHS Symptomatik durch den Patienten. Erhebung an T4. (Prüfplan Abschnitt 9.3.1)
- nicht Gegenstand des SAPs:
 - gesundheitsökonomische Daten (Prüfplan Abschnitt 9.3.6 in Protokollversion 6).

Die Herleitung der oben genannten Summenscores aus den Einzelitems erfolgt in Übereinstimmung mit den Manualen zu den jeweiligen Fragebögen.

Sicherheit und Verträglichkeit

Die Sicherheit und Verträglichkeit werden während der Studienbehandlung auf der Basis der berichteten unerwünschten Ereignisse, der Laborparameter, der Vitalparameter, des Körpergewichts und des EKGs beurteilt (Prüfplan Abschnitte 9.3, 9.4, 10.2).

5. Gegenstand und Durchführung der Interimanalyse

Eine Zwischenanalyse ist im Prüfplan (Abschnitt 13.6) vorgesehen für den Zeitpunkt, nach dem etwa die Hälfte (etwa 220) Patienten randomisiert und nach der wöchentlichen Studienbehandlung 3 Monate (T3) nachbeobachtet wurden. Die genaue Anzahl wird vorliegenden SAP mit Rücksicht auf die Tatsache, dass gruppenweise randomisiert wird, aufgrund des bisherigen Verlaufs der Rekrutierung auf die 231 bis zum 08.05.2009 randomisierten Patienten festgelegt. Gegenstand der Interimanalyse und des zugehörigen Zwischenberichts ist der Verlauf der Patientenaufnahme, die Compliance sowie Sicherheit und Verträglichkeit für das Patientenkollektiv und den Zeitraum wie oben beschrieben. Parameter für den Wirksamkeitsnachweis werden nicht ausgewertet (nur ihr Vorhandensein, siehe Abschnitt 8.5).

Nach Plausibilitätsprüfung der Daten und Auswertung erstellt die Projektstatistikerin einen nicht-vertraulichen und einen vertraulichen Zwischenbericht. Gegenstand des vertraulichen Zwischenberichts (vZB) sind Sicherheitsaspekte (laut DMC-Charter gilt: Werden Sicherheitsaspekte auf Gruppenebene diskutiert und mitgeteilt, so tagt das DMC geschlossen). Der nicht-vertrauliche Zwischenbericht (nvZB) wird dem Leiter der klinischen Prüfung vorgelegt. Dem Unabhängigen Data Monitoring Committee (DMC, siehe Abschnitt 16.1 im Prüfplan) werden der nvZB und der vZB zur Stellungnahme vorgelegt und von der Studienstatistikerin vorgetragen. Der Inhalt des nvZBs, des vZBs und der Endanalyse (EA) wird im vorliegenden statistischen Analyseplan festgelegt.

Gemäß dem DMC-Charter spricht das DMC Empfehlungen an den Leiter der klinischen Prüfung und an den Vorstand des Forschungsverbundes ‚Effects and mechanisms of psychotherapy in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adults‘ aus. Dabei wird spätestens ab dem Zeitpunkt der Interimanalyse, was die Zusammenarbeit zwischen dem DMC und dem Vorstand des Forschungsverbundes betrifft, die Projektstatistikerin nicht mehr die Rolle des ZKS-Vertreters im Vorstand wahrnehmen.

6. Analysis Sets

Full analysis set (FAS): Das FAS schließt alle Patienten ein, bei denen Angaben zu dem Hauptzielparameter bei Baselineerhebung T1 vorliegen.

Per protocol set (PPS): Das PPS ist eine Untergruppe des FAS und ist definiert als die Gruppe von Patienten, bei denen keine ernsthaften Protokollverletzungen vorliegen. Protokollverletzungen, die zu einem Ausschluss aus der PPS führen, sind:

- Verletzte Auswahlkriterien: Keine Diagnose einer ADHS nach DSM-IV-Kriterien
- Fehlende Messung des primären Endpunktes an T2. Messungen vorgezogener Abschlussvisiten (T4) werden gegebenenfalls berücksichtigt (siehe Abschnitt 7.2).
- Mangelhafte Therapiecompliance (Definitionen siehe Abschnitt 7.5):

- Methylphenidat- und Placebo-Arm: Mangelhafte Compliance mit der Medikation (Zwischenauswertung, es wird nicht nach Methylphenidat und Placebo unterschieden)
- Im Methylphenidat-Arm: mangelhafte Compliance mit der Medikation (Endauswertung)
- Im Placebo-Arm: Einnahme der Medikation nicht begonnen (Endauswertung)
- Im Gruppentherapie-Arm: Mangelhafte Compliance mit der Gruppentherapie
- Im Beratungs-Arm: Mangelhafte Compliance mit der psychiatrischen Beratung

Im Placebo- und im Beratungs-Arm wird eine geringere Compliance als im Methylphenidat- und im Gruppentherapie-Arm verlangt, um im PPS die Schätzung einer oberen Grenze für den bestmöglichen Therapieeffekt zu erzielen.

- Jedoch werden Patienten im Methylphenidat- bzw. im Gruppentherapie-Arm, die die Medikation bzw. die Gruppentherapie abbrechen wegen unerwünschter Ereignisse, für die ein Zusammenhang mit der Studienmedikation bzw. der Gruppentherapie nicht ausgeschlossen werden kann, in jedem Fall im PPS ausgewertet.

Unklare Fälle, die durch diese Kriterien nicht sicher einzuordnen sind, werden von einem Studienbeteiligten, der blind für die Behandlungsbedingung ist, beurteilt. Eine Revision der Kriterienliste für den Ausschluss aus dem PPS nach der Interimanalyse und vor der finalen Analyse ist vorgesehen. Diese Untersuchungen berücksichtigen insbesondere die Begleitmedikationen und nicht-medikamentösen medizinischen / psychotherapeutischen Begleitbehandlungen und werden in der Art eines „blind review“ durchgeführt, d.h. ohne Kenntnis der Behandlungszuteilung.

Safety analysis set 1 und 2 (SAF1, SAF2): Laut Prüfplan gilt: Jeder Patient gleich welcher Gruppe, der mindestens einmal eine Intervention erhalten hat (einmalige Teilnahme an Gruppentherapie, psychiatrischer Beratung, einmalige Medikationseinnahme von Verum oder Placebo), wird in die Verträglichkeitsanalyse miteinbezogen.

Dies wird wie folgt näher spezifiziert: In den SAF1 werden alle Patienten einbezogen, die mindestens einmal an der Gruppentherapie bzw. einer psychiatrischen Beratung teilgenommen haben (G/B). In den SAF2 werden alle Patienten einbezogen, die mindestens einmal Prüfmedikation (Verum oder Placebo, M/P) einnahmen.

7. Statistische Methoden

7.1. Deskriptive Datenanalyse

In Abhängigkeit vom Messniveau der einzelnen Variablen werden geeignete deskriptive Statistiken, z.B. Häufigkeiten (absolut und/oder prozentual), Anzahl der verfügbaren bzw. nicht verfügbaren Werte (non-missing bzw. missing data),

Mittelwert, Standardabweichung, Standardfehler, Median, unteres und oberes Quartil, sowie Minimum und Maximum und Konfidenzintervalle berechnet und dargestellt. Diese Art der Darstellung wird auch für die während der Auswertung sinnvoll zu berechnenden Variablen(kombinationen) verwendet.

Die graphische Aufbereitung der wesentlichen Variablen erfolgt in Abhängigkeit vom Messniveau der Variablen mittels Histogrammen, Box-Whisker-Plots, Mittelwertverläufen oder anderer gebräuchlicher Graphiken.

7.2. Behandlung von fehlenden Werten

Für die Summenscores der Zielkriterien der Wirksamkeitsanalyse gilt:

- Treten bei einem Score bei nicht mehr als 10% der Einzelitems fehlende Werte auf, so wird dieser Score in die Berechnungen mit einbezogen (Missings werden durch den Itemmittelwert, d.h. durch den Mittelwert der übrigen Items des Patienten, ersetzt), es sei denn in den zugehörigen Manualen sind andere Vorgehensweisen festgelegt.
- Vorhandene Werte vorgezogener Abschlussvisiten (T4) werden entsprechend der Anzahl Wochen zwischen Randomisation und vorgezogener Erhebung den jeweils zeitlich nächstliegenden prüfplangemäßen Erhebungszeitpunkten zugeordnet.
- Andere fehlende Werte werden über LOCF in die Analyse einbezogen.
- Bei fehlenden Werten des an T2, T3, T4 durch den verblindeten Rater erhobenen CAARS-O:L werden die an den Minivisiten t2, t3, t4 erhobenen Selbstbeurteilungen (CAARS-S:L) für das LOCF mit herangezogen.

Bei den übrigen Zielkriterien werden die vorhandenen Werte analysiert und, wo zutreffend, die Anzahl fehlender Werte berichtet.

7.3. Multizentrische Studie

In den multivariaten Analysen der Wirksamkeits-Endpunkte wird der Faktor ‚Zentrum‘ als fester Effekt berücksichtigt.

7.4. Multiplizität

Die primäre Auswertung des primären Endpunktes erfolgt einmalig, daher ist keine Adjustierung für multiple Vergleiche erforderlich. Die Sekundäranalysen sind explorativ und werden nicht bezüglich multipler Vergleiche adjustiert.

7.5. Berechnung von abgeleiteten Variablen (derived variables)

Primäre und sekundäre Zielparameter der Wirksamkeit: werden aus den Einzelitems errechnet, wie in den jeweils zugehörigen Manualen sowie unter Zielkriterien (Abschnitt 4) und unter Behandlung fehlender Werte (Abschnitt 7.2) geschildert.

Einteilung der Diagnosen nach SKID-I (Klinische Störungen) und der Diagnosen nach SKID-II (Persönlichkeitsstörungen): Zusammenfassung nach Oberkategorien des DSM-IV

Woche X: Wenn nicht anders festgelegt, werden Datumsangaben wie folgt in Wochen ab Randomisation umgerechnet: Tage seit Randomisation, geteilt durch 7, gerundet auf eine Nachkommastelle

An T2 verordnete Dosierung: Die bei Erhebung des CAARS-O:L-Summenscores an T2 gültige verordnete Tagesdosis Prüfmedikation

Mangelhafte Compliance mit der Medikation: Mangelhafte Compliance liegt vor, wenn eins der nachfolgenden Kriterien zutrifft:

- Einnahme nicht begonnen oder
- Einnahme vor Woche 13 abgebrochen oder
- $[\text{Summe der laut CRF bis Woche 13 eingenommenen Tabletten}] / [\text{Summe der laut CRF bis Woche 13 verordneten Tabletten}]$ ist $<80\%$ oder $> 125\%$. Da die Compliance nur an den tatsächlich erfolgten Visiten errechnet werden kann, wird die letzte Visite vor Woche 13 herangezogen.

Non-compliance mit der Medikation zwischen T2 und T4: Non-compliance liegt vor, wenn eins der nachfolgenden Kriterien zutrifft:

- Einnahme nicht begonnen oder
- Einnahme nach Woche 13 und vor Woche 48 abgebrochen oder
- $[\text{Summe der laut CRF nach Woche 13 bis Woche 48 eingenommenen Tabletten}] / [\text{Summe der laut CRF nach Woche 13 bis Woche 48 verordneten Tabletten}]$ ist $<80\%$ oder $> 125\%$. Da die Compliance nur an den tatsächlich erfolgten Visiten errechnet werden kann, wird die letzte Visite vor Woche 48 herangezogen.

Mangelhafte Compliance mit der Gruppentherapie: Mangelhafte Compliance liegt vor bei Teilnahme an weniger als 8 (von den 12 prüfplangemäßen) Gruppenterminen bis Woche 13.

Non-compliance mit der Gruppentherapie zwischen T2 und T4 (im Interventionsarm): Non-compliance liegt vor bei Teilnahme an weniger als 5 (von den 7 prüfplangemäßen) Gruppenterminen nach Woche 13 bis Woche 52.

Mangelhafte Compliance mit der Beratung (im Kontrollarm): Mangelhafte Compliance liegt vor, wenn bis Woche 13 kein Beratungstermin stattfand.

7.6. Anpassung der Analysestrategie vor Schließen der Datenbank

Zur Durchführung der Interimanalyse wird die Verblindung temporär und nur für die beschriebenen Analysen und Berichte aufgehoben. Zur Endanalyse können vor Öffnung des Randomisierungscode, Schließen der Datenbank und Durchführung der Analyse die im statistischen Analyseplan festgelegten Details der Auswertung revidiert werden.

Vor Öffnung des Randomisierungscode zur Endanalyse wird ein „blind review“ durchgeführt, in dem die folgenden Punkte überprüft werden:

- Verteilung der primären und sekundären Zielgrößen
- Transformation erforderlich
- Streuung
- Extremwerte
- fehlende Werte
- Abbruchrate
- Protokollverletzungen
- Definition von FAS und PPS, Ausschluss von Patienten aus diesen Kollektiven.

7.7. Software und Kodierung

- Die Studie wird am ZKS mit SAS ausgewertet.
- Medikationen werden vom ZKS mit ATC kodiert.
- Unerwünschte Ereignisse werden vom ZKS mit MedDRA kodiert. Bei Angabe mehrerer Diagnosen/Symptome wird das unerwünschte Ereignis vor der Kodierung gesplittet.
- Psychische Störungen werden vom Untersucher nach DSM-IV kodiert.
- Befunde der somatischen Anamnese werden vom Untersucher nach Organsystem laut CRF gruppiert. Entsprechend dem CRF und abweichend vom Prüfplan (Abschnitt 11.3) werden Vorerkrankungen nicht mit MedDRA kodiert.

8. Darstellung der Studienpopulation

8.1. Patientenrekrutierung

Folgende Parameter werden im nvZB und in der EA ausgewertet:

- Rekrutierung (Randomisierung) nach randomisiertem Arm (G/B in der EA auch M/P und GM/GP/BM/BP)
- Rekrutierung (Randomisierung) im zeitlichen Verlauf
- Rekrutierung (Randomisierung) nach Studienzentren

8.2. Screening

Folgende Parameter aus dem Screening werden zusammenfassend ausgewertet – im nvZB für alle Patienten, in der EA in FAS+PPS gesamt sowie getrennt nach randomisiertem Arm (G/B, M/P).

- Demographische Angaben
- Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest (MWT-B; IQ laut CRF), Wender-Utah-Rating-Scale (WURS-k; Summenscore laut CRF)
- ADHS-Anamnese
- Diagnosen nach SKID-I+II: Diagnosen nach SKID-I (Klinische Störungen; aktuelle, frühere, beides) zusammengefasst nach Oberkategorien des DSM-IV, Anzahl SKID-I-Diagnosen (aktuelle, frühere beides), aktuelle Diagnosen nach

SKID-II (Persönlichkeitsstörungen) zusammengefasst nach Oberkategorien des DSM-IV, Anzahl aktueller SKID-II-Diagnosen

- Psychiatrische Vorbehandlung, frühere Psychopharmakotherapie
- Aktuelle Medikation nach ATC-Kategorie
- Somatische Anamnese: Befunde je Organsystem zurückliegend und aktuell
- Körperliche Untersuchung (Befunde je Organsystem)
- Vitalzeichen, EKG, EEG

Weitere Auswertungen von Befunden der Screening- und Baselineuntersuchung sind bei der Analyse der Wirksamkeit (Abschnitt 9) und bei der Analyse der Sicherheit und Verträglichkeit (Abschnitt 10) dargestellt.

Folgende Daten werden patientenweise gelistet – im nvZB für alle randomisierten Patienten, in der EA für alle randomisierten Patienten (einschließlich Angabe Zugehörigkeit FAS/PPS/SAF1/SAF2) getrennt nach randomisierter Gruppe (GM/GP/BM/BP):

- Alter, Geschlecht, Staatsangehörigkeit, ethnische Zugehörigkeit
- Diagnosen nach SKID-I+II mit DSM-IV-Kategorie
- Somatische Anamnese
- Psychiatrische / psychotherapeutische Behandlung in der Vorgeschichte
- Aktuelle Medikation mit ATC-Code(s)
- Körperliche Untersuchung

8.3. Verletzung von Ein- und Ausschlusskriterien

Folgende Parameter werden zusammenfassend ausgewertet – im nvZB für alle randomisierten Patienten, in der EA im FAS nach randomisiertem Arm (G/B und M/P).

- Verletzungen der Ein- und Ausschlusskriterien je Kriterium
- Anzahl mindestens ein Einschlusskriterium verletzt oder ein Ausschlusskriterium erfüllt

8.4. Therapie-Compliance

Folgende Parameter werden zusammenfassend ausgewertet – im nvZB für alle randomisierten Patienten, in der EA im FAS+PPS (Definitionen siehe Abschnitt 7.5).

- Einnahme der Medikation nicht begonnen (nvZB: gesamt und nach Studienzentrum, EA: M/P und nach Studienzentrum)
- Medikation vor Woche 13 abgebrochen (nvZB: gesamt und nach Studienzentrum, EA: M/P und nach Studienzentrum)
- Mangelhafte Compliance mit der Medikation (nvZB: gesamt und nach Studienzentrum, EA: M/P und nach Studienzentrum)
- Patienten, die die Medikation begonnen und nicht vor Woche 13 abgebrochen haben: An T2 verordnete Dosierung in mg und mg/kg Körpergewicht (nvZB: gesamt und nach Studienzentrum, EA: M/P und nach Studienzentrum)

- Nur EA: Non-compliance mit der Medikation zwischen T2 und T4 (M/P)
- Im Gruppentherapie-Arm:
 - Mangelhafte Compliance mit der Gruppentherapie, gesamt und nach Studienzentrum
 - Nur EA: Non-compliance mit der Gruppentherapie zwischen T2 und T4
 - Nur EA: Anzahl wahrgenommener, entschuldigt und unentschuldigt versäumter Gruppentermine, Anzahl wahrgenommener Gruppentermine mit Hauptinhalt laut CRF (12 Kategorien, Anzahl je Kategorie), Anzahl, Hauptinhalte und Gründe für die bis zu drei zusätzlich zur Gruppentherapie wahrgenommenen Einzelpsychotherapiesitzungen
- Im Beratungs-Arm:
 - Mangelhafte Compliance mit der Beratung, gesamt und nach Studienzentrum
 - Nur EA: Anzahl wahrgenommener, entschuldigt und unentschuldigt versäumter Beratungstermine

8.5. Compliance mit geplanten Untersuchungen

Folgende Parameter werden zusammenfassend ausgewertet – im nvZB für alle randomisierten Patienten, in der EA im FAS nach randomisiertem Arm G/B und M/P.

- Vorliegen (ja/nein) und Erhebungswoche (Definition siehe Abschnitt 7.5) des CAARS-O:L-Summscores an den Zeitpunkten T1, T2, T3, in der EA außerdem an T4 und T5
- Teilnahme an Zusatzuntersuchungen (Genetik und zerebrale Bildgebung)

Für weitere Parameter geht die Anzahl vorliegender/fehlender Befunde aus der Analyse der Wirksamkeit (Abschnitt 9) und der Sicherheit und Verträglichkeit (Abschnitt 10) hervor.

8.6. Patientendisposition

Folgende Parameter werden zusammenfassend ausgewertet:

- Anzahl Screening Failures (unter Studienbedingungen gescreente Patienten-Paare, die nicht randomisiert wurden) - nvZB und EA
- Nur EA: Gründe für Drop-out vor Randomisierung bei Screening Failures
- Anzahl Patienten in den Analyse Sets FAS/PPS/SAF1/SAF2 unter allen randomisierten Patienten (im nvZB: vorläufige Zuordnung zum PPS), mit Kombinationen – im nvZB nach randomisiertem Arm G/B, in der EA nach randomisiertem Arm M/P und G/B.
- In der EA im FAS+PPS: Woche und wichtigster Grund für
 - Letzte Einnahme der Medikation (M/P)
 - Letzte Teilnahme an der Gruppenpsychotherapie (Interventionsarm G)
 - Letzte Teilnahme an der Beratung (Kontrollarm B)
 - Letzte studienbedingte Untersuchung in der einjährigen Studienphase (M/P, G/B)

Folgende Daten werden in der EA patientenweise gelistet, getrennt nach randomisiertem Arm G/B und M/P:

- Zugehörigkeit FAS/PPS/SAF1/SAF2, Datum Randomisation, Erhebungswoche des CAARS-O:L-Summenscores an T1, Woche und wichtigster Grund für
 - Letzte Einnahme der Medikation
 - Letzte Teilnahme an der Gruppenpsychotherapie (Interventionsarm G)
 - Letzte Teilnahme an der Beratung (Kontrollarm B)
 - Letzte studienbedingte Untersuchung in der einjährigen Studienphase
- Aus PPS ausgeschlossene Patienten: Gründe für den Ausschluss, demographische Variablen, primäre und sekundäre Zielparameter

9. Analyse der Wirksamkeit

Die in Abschnitt 9 beschriebenen Auswertungen erfolgen ausschließlich in der EA.

Diese Studie wird nach dem "Intention-to-treat" Prinzip ausgewertet, d.h. dass die zu den Behandlungsarmen randomisierten Patienten als zum jeweiligen Arm zugehörig analysiert werden, unabhängig davon, ob sie die Therapie verweigert, abgebrochen haben oder andere Protokollverletzungen bekannt werden. Die primäre ITT-Analyse der Studie wird auf der Basis des Full Analysis Sets (FAS) durchgeführt. Die Auswertung des Per Protocol Sets (PPS) erfolgt als Sensitivitätsanalyse.

Generell kann angenommen werden, dass mögliche Studienabbrüche eher wegen fehlender Wirksamkeit (und damit häufiger unter Placebo bzw. in der Kontrollgruppe) beobachtet werden als wegen unerwünschter Ereignisse (und damit häufiger unter Methylphenidat bzw. unter Gruppenpsychotherapie). Die primäre Auswertungsstrategie mit LOCF im FAS wird voraussichtlich die Kontroll-Arme begünstigen, da für Patienten nach Studienabbruch ein konstanter weiterer Verlauf angenommen wird, und kann daher als konservativ angesehen werden. Die Sensitivitätsanalyse im PPS begünstigt eher die Interventionen, da vorwiegend Patienten mit schlechter Compliance ausgeschlossen werden.

9.1. Analyse des primären Zielkriteriums

Der Vergleich der Behandlungen in Bezug auf die primäre Zielgröße (Veränderung des von T1 nach T2) erfolgt innerhalb eines linearen Regressionsmodells, in dem die Behandlungen als 2 Faktoren mit jeweils 2 Kategorien (Psychotherapie ja/nein bzw. Medikation mit Methylphenidat ja/nein) formuliert werden.

Baselinewerte des CAARS Scores werden als Kovariable im Modell berücksichtigt. Weiterhin wird im Modell für Studienzentren adjustiert. Die Festlegung weiterer relevanter Kovariablen erfolgt im Rahmen eines Statistischen Analyseplans (SAP) vor Beginn der Auswertung.

Im ersten Schritt der Analyse wird überprüft, ob eine Interaktion vorliegt, indem ein geeigneter Interaktionsterm im Modell formuliert und auf Signifikanz geprüft wird. Sollte der Interaktionsterm signifikant sein zum Niveau 10%, so wird er beibehalten,

wenn das nicht der Fall ist, werden die Behandlungseffekte auf der Basis von 2 Haupteffekten ohne Wechselwirkung geschätzt.

Behandlungseffekte werden mit einem zweiseitigen 95%- Konfidenzintervall berichtet. Der Test auf Signifikanz der Behandlungseffekte wird jeweils zum zweiseitigen Niveau 2.5% durchgeführt, um zu berücksichtigen, dass 2 Hauptthesen getestet werden.

Die weitere Untersuchung der Behandlungseffekte erfolgt hierarchisch, d.h. sie wird nur dann durchgeführt, wenn sich einer der beiden Haupteffekte als signifikant erwiesen hat. Daher ist hierfür keine weitere Adjustierung des Signifikanzniveaus erforderlich.

Die primäre Analyse erfolgt auf der Basis des oben definierten FAS.

9.2. Weitere Analysen zur Wirksamkeit

Weitere Analysen zur Wirksamkeit umfassen:

- eine längerfristige Bewertung des Therapie-Effekte durch Erhebung des primären Endpunktes zu späteren Zeitpunkten (T3, T4);
- eine Bewertung der Therapie-Effekte an Hand der sekundären Wirksamkeitsparameter zu den Zeitpunkten T2, T3, T4.

Hierzu werden jeweils zur oben beschriebenen primären Analyse analoge Berechnungen durchgeführt, d.h. lineare Regressionsmodelle mit den Veränderungen seit T1 als Zielvariablen unter Einbeziehung der entsprechenden Baseline-Messungen, der Studienzentren, einer möglichen Interaktion sowie eventueller weiterer Kovariablen.

10. Analyse der Sicherheit und Verträglichkeit

Analysen zu Sicherheit und Verträglichkeit erfolgen im SAF1 und SAF2 (siehe Abschnitt 6) nach erhaltener Therapie (SAF1: G/B, SAF2: M/P) und werden im vZB und in der EA berichtet.

10.1. Unerwünschte Ereignisse

Im vZB werden nur unerwünschte Ereignisse (UEs) berücksichtigt, deren Anfang vor Woche 26 liegt. In der EA werden alle unerwünschten Ereignisse berücksichtigt. Sollten UEs mit Anfangsdatum vor dem Randomisationsdatum berichtet worden sein, so gehen diese nicht in zusammenfassende Auswertungen ein, sondern werden nur in einem separaten Listing aufgeführt. Über SUSARs (suspected unexpected serious adverse reactions) wird im Rahmen der Annual Safety Reports berichtet.

Raten beziehen sich jeweils auf die Anzahl Patienten mit mindestens einem UE, nicht auf die Anzahl UEs. Folgendes wird getrennt nach Behandlungsgruppe ausgewertet, wobei Raten mit exaktem zweiseitigem 95%-Konfidenzintervall berichtet werden:

- Anzahl Patienten mit mindestens einem UE, mit UE-Rate; Gesamtzahl UEs, minimale, maximale, mittlere Anzahl UEs je Patient (G/B, M/P)
- Die gleichen Parameter für SUEs (G/B, M/P)
- Die gleichen Parameter für (S)UEs, für die ein Zusammenhang mit der Studienmedikation nicht ausgeschlossen werden kann (M/P)
- Die gleichen Parameter für (S)UEs, für die ein Zusammenhang mit der Gruppentherapie / mit dem Clinical Management (Beratung) nicht ausgeschlossen werden kann (G/B)
- Anzahl Patienten mit mindestens einem (S)UE mit (S)UE-Rate je Organsystem (SOC) und Preferred Term (PT) nach MedDRA (G/B, M/P)
- Anzahl Patienten mit mindestens einem (S)UE mit (S)UE-Rate je Organsystem (SOC) und Preferred Term (PT) nach MedDRA für (S)UEs, für die ein Zusammenhang mit der Studienmedikation nicht ausgeschlossen werden kann (M/P)
- Anzahl Patienten mit mindestens einem (S)UE mit (S)UE-Rate je Organsystem (SOC) und Preferred Term (PT) nach MedDRA für (S)UEs, für die ein Zusammenhang mit mit der Gruppentherapie / mit dem Clinical Management (Beratung) nicht ausgeschlossen werden kann (G/B)

Folgende Daten werden patientenweise gelistet – im vZB und der EA im SAF1 (G/B) und im SAF2 (M/P), getrennt nach randomisierter Gruppe:

- Listing der UEs, deren Anfangsdatum nicht vor dem Randomisationsdatum liegt pro Patient, getrennt nach Behandlungsgruppe, mit folgenden Angaben: Beschreibung des UEs – MedDRA preferred term – MedDRA SOC – Datum Randomisation – Datum Beginn des UE – Datum Ende des UE – Intensität – Vorliegen eines SUE – Zusammenhang mit Studieninterventionen – Maßnahmen – Ausgang des UE
- SUE's werden zusätzlich in einer separaten Liste in der gleichen Weise aufgeführt.

Die UEs aller randomisierten Patienten, deren UE-Anfangsdatum vor dem Randomisationsdatum liegt, werden gegebenenfalls zusätzlich in einer separaten Liste in der gleichen Weise aufgeführt.

10.2. Vitalparameter

Vitalparameter werden deskriptiv getrennt nach Zeitpunkten und Behandlungsgruppe (SAF1: G/B, SAF2: M/P) dargestellt, in Woche 12 (vor T2) und Woche 24 (vor T3) sowie in der EA auch zur Abschlussuntersuchung zusätzlich Veränderung gegenüber Baseline.

10.3. Laborparameter

Labordaten werden in der EA im SAF2 (M/P) zusammenfassend ausgewertet. Hierfür werden Shifftabellen errechnet, d.h. es wird nur qualitativ unterschieden, ob die Werte außerhalb der lokalen Normbereiche lagen und ob Werte außerhalb des Normbereiches als klinisch relevant eingestuft wurden. Zusätzlich werden die

Labordaten zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung qualitativ wie eben beschrieben ausgewertet. Numerische Analysen je Zeitpunkt werden zusätzlich nur für diejenigen Proben vorgenommen, die zentral im Labor des Freiburger Universitätsklinikums befundet wurden.

10.4. Drogenscreening, Schwangerschaftstest, EKG

Drogenscreening, Schwangerschaftstest und EKG werden deskriptiv getrennt nach Behandlungsgruppe (SAF1: G/B, SAF2: M/P) ausgewertet, im vZB zur Eingangsdiagnostik und zur Woche 24, in der EA auch zur Woche 52.

11. Weitere Analysen

- nvZB: Listing der Begleitmedikation mit Angaben laut CRF, ergänzt um den/die ATC-Code(s)
- nvZB: Listing der nicht-medikamentösen medizinischen / psychotherapeutischen Begleitbehandlungen mit Angaben laut CRF
- EA: Zusammende Auswertung der Begleitmedikation nach gruppierten ATC-Levels, im FAS+PPS nach Therapiearm (G/B, M/P)
- EA: Listings wie oben getrennt nach Behandlungsgruppe (SAF1: G/B, SAF2: M/P)