



über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

**Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

Lisdexamfetamindimesilat

Vom 14. November 2013

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Bürokratiekosten	9
4. Verfahrensablauf	9
5. Beschluss	11
6. Anhang	15
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	15
B. Bewertungsverfahren	18
1. Bewertungsgrundlagen	18
2. Bewertungsentscheidung	18
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	18
2.2 Nutzenbewertung	18
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	18
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	18
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	18
2.2.4 Therapiekosten	18
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	19
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	20
2. Ablauf der mündlichen Anhörung	24
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	25
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung	25
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	26

5.1	Stellungnahme der Shire Deutschland GmbH	26
5.2	Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	76
5.3	Stellungnahme der Kinder-u. Jugendpsychiatrische Praxis Dr. Hildebrandt, Bochum.....	93
5.4	Stellungnahme der Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG	96
5.5	Stellungnahme der Psychosomatik Saale Klinik Bad Kösen, Dr. Winkler.....	105
5.6	Stellungnahme Prof. Dittmann, Universität Heidelberg	108
5.7	Stellungnahme des Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.	124
5.8	Stellungnahme der Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie (DGKJP), BAG und BKJPP	130
5.9	Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH.....	150
5.10	Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH	157
5.11	Stellungnahme des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	163
5.12	Stellungnahme des Qualitätszirkels der Fachärzte für KJPP Unterfranken	169
5.13	Stellungnahme der Gemeinschaftspraxis Gerhard Broer u.a., Höxter	175
5.14	Stellungnahme Dr. Oberle Olgahospital Klinikum Stuttgart.....	178
D.	Anlagen.....	183
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	183
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	205

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel, § 8 Nr. 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Lisdexamfetamindimesilat ist der 1. Juni 2013. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel, § 8 Nr. 1 VerfO am 31. Mai 2013 abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. September 2013 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Lisdexamfetamin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen

Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel, § 5 Abs. 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß Anhang A der Dossierbewertung zu Ticagrelor (Dossierbewertung A11-02, Seiten 86 - 92) wurde in der Nutzenbewertung von Lisdexamfetamin nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Lisdexamfetamindimesilat (Elvanse® Hartkapseln) gemäß Fachinformation

Elvanse® ist im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Kindern ab einem Alter von 6 Jahren indiziert, wenn das Ansprechen auf eine zuvor erhaltene Behandlung mit Methylphenidat als klinisch unzureichend angesehen wird.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Bewertung eines Zusatznutzens von Lisdexamfetamindimesilat bei Kindern ab einem Alter von 6 Jahren mit Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie, wenn das Ansprechen auf eine zuvor erhaltene Behandlung mit Methylphenidat als klinisch unzureichend angesehen wird, ist:

- Atomoxetin

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie¹ zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die hierzu in der Anlage XII der Arzneimittelrichtlinie getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerFO

zu 1. Im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel

Für die Behandlung der ADHS nach unzureichendem Ansprechen von Methylphenidat grundsätzlich zugelassene Wirkstoffe sind Atomoxetin und Dexamfetamin. Das Anwendungsgebiet von Dexamfetamin ist beschränkt auf therapierefraktäre Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörungen, die auf eine ausreichend lange Behandlung mit Methylphenidat und Atomoxetin in maximaler und verträglicher Dosis nicht ansprechen, bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren. Dieser Wirkstoff wurde wegen der inkongruenten Anwendungsgebiete in Bezug auf das zu bewertende Arzneimittel nicht weiter berücksichtigt.

zu 2. Nicht angezeigt

zu 3. Es liegt ein Beschluss des G-BA, zuletzt geändert am 21. März 2013, über gesetzliche Verordnungsausschlüsse bei der Arzneimittelversorgung und zugelassene Ausnahmen vor (Arzneimittelrichtlinie, Anlage III, zu Nr. 44). Demnach sind Stimulantien (z.B. Psychoanaleptika, Psychoenergetika und coffeinhaltige Mittel) von der Versorgung nach § 31 SGB V ausgeschlossen. Die Verordnung dieser Arzneimittel ist ausnahmsweise zulässig zur Behandlung der ADHS bei Kindern ab 6 Jahren und bei Erwachsenen, im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie, wenn sich andere Maßnahmen allein als unzureichend erwiesen haben.

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnis wurde durch eine Leitlinienrecherche und eine Evidenzrecherche abgebildet.

Zugelassen zur Behandlung von Kindern ab einem Alter von 6 Jahren mit Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie, wenn das Ansprechen auf eine zuvor erhaltene Behandlung mit Methylphenidat als klinisch unzureichend angesehen wird, ist lediglich Atomoxetin. Lisdexamfetamindimesilat wird nur bei Patienten eingesetzt, die zuvor mit Methylphenidat behandelt wurden, weshalb Methylphenidat keine zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet darstellt. Dexamfetamin wird erst nach Versagen von Methylphenidat und Atomoxetin eingesetzt und kann daher ebenso wenig zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (siehe auch „zu 1.“).

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Der Zusatznutzen von Lisdexamfetamindimesilat im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Atomoxetin bei Kindern ab einem Alter von 6 Jahren mit Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie, wenn das Ansprechen auf eine zuvor erhaltene Behandlung mit Methylphenidat als klinisch unzureichend angesehen wird, ist nicht belegt.

¹ Nachdem die Änderungen in § 6 AM-NutzenV durch Artikel 4 Nr. 2 des Dritten Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften zum 13. August 2013 in Kraft getreten sind (vgl. BGBl I S. 3108 ff.), wird das sog. Wirtschaftlichkeitskriterium in Kapitel 5 § 6 Nr. 5 VerFO („Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.“) bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht mehr angewendet.

Begründung:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens schloss der pharmazeutische Unternehmer eine randomisierte, aktivkontrollierte Studie (SPD489-317) in seinen Studienpool ein. Studie SPD489-317 ist eine doppelblinde, aktivkontrollierte, multizentrische (51 Zentren, davon sechs in Deutschland) Phase-IIIb-Studie, bei der Lisdexamfetamindimesilat mit Atomoxetin verglichen wurde. Eingeschlossen wurden Kinder und Jugendliche zwischen 6 und 17 Jahren mit einer ADHS-Diagnose nach DSM-IV-Kriterien, einem ADHD-RS-IV-Gesamtwert größer 28 und klinisch unzureichendem Ansprechen auf Methylphenidat. Nach einer initialen Titrationsphase von drei Wochen wurde die optimierte Dosierung sechs Wochen stabil gehalten. Für Lisdexamfetamin wurde die initiale Dosierung von 30 mg pro Tag bei Bedarf nach jeweils einer Woche um 20 mg pro Tag erhöht, bis maximal 70 mg pro Tag erreicht wurden. Atomoxetin wurde gewichtsabhängig dosiert von initial 0,5 mg/kg Körpergewicht bei Patienten unter 70 kg beziehungsweise initial 40 mg pro Tag bei Patienten über 70 kg Körpergewicht. Zu Beginn der zweiten Behandlungswoche wurde die Dosis auf ca. 1,2 mg/kg KG (unter 70 kg KG) beziehungsweise 80 mg pro Tag (über 70 kg KG) erhöht. Bei Bedarf wurde die Dosierung in letzterer Gruppe zu Woche drei auf 100 mg pro Tag erhöht. Der primäre Endpunkt der Studie nach neun Wochen war die Zeit bis zum Therapieansprechen, definiert als CGI-I-Wert von 1 oder 2. Als sekundäre Endpunkte wurden die Symptomatik (mittels CGI-S, CGI-I, ADHD-RS-IV und WFIRS-P), die krankheitsbezogene Lebensqualität (mittels HUI-2) und unerwünschte Ereignisse erfasst.

Die Studie wird wie folgt bewertet:

Die vorgelegte Studie SPD489-317 ist nicht geeignet um einen Zusatznutzen von Lisdexamfetamindimesilat gegenüber Atomoxetin festzustellen, da weder für die Vortherapie ausreichend dokumentiert war, dass die Behandlung ein therapeutisches Gesamtkonzept umfasste, noch die Studie dies gewährleisten konnte. Von einem zulassungskonformen Einsatz ist daher nicht auszugehen. Zudem war die Studiendauer für eine Nutzenbewertung bei einer chronischen Erkrankung zu kurz.

Laut Fachinformation sind Lisdexamfetamindimesilat und Atomoxetin nur im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie bzw. eines umfassenden Behandlungsprogramms zugelassen. Ebenso sieht die Arzneimittel-Richtlinie in Anlage III, Nr. 44 einen Verordnungsabschluss für Stimulantien vor, es sei denn, es erfolgt eine Behandlung der ADHS im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie. In den entsprechenden Fachinformationen wird ausgeführt, dass diese Gesamtstrategie in der Regel psychologische, pädagogische und soziale sowie pharmakotherapeutische Maßnahmen umfasst. Es ist patientenindividuell zu entscheiden, welche Maßnahmen in Frage kommen. In Studie SPD489-317 sind jedoch keine entsprechenden Einschlusskriterien für bereits erfolgte oder durchgeführte psychologische, pädagogische oder soziale Maßnahmen definiert und es wird ausschließlich die Arzneimitteltherapie betrachtet. Im Rahmen der Studie bestand auch keine Möglichkeit einer Einleitung dieser Therapiestrategien. Eine diesbezügliche Beratung der Patienten bzw. deren Sorgeberechtigten wurde nicht vorgenommen oder nicht dokumentiert. Die Fortführung nicht-medikamentöser Begleittherapien (i.e. einer Verhaltenstherapie) war nur eingeschränkt während der Studie möglich, wenn diese Therapie bereits einen Monat vor Randomisierung begonnen wurde. Nur bei einem sehr geringen Anteil der Studienteilnehmer (8 %) wurde begleitend oder im Vorfeld (22 %) eine nicht-medikamentöse Maßnahme dokumentiert. Diese zusätzlichen therapeutischen Maßnahmen sind jedoch Anwendungsvoraussetzung sowohl von Lisdexamfetamindimesilat als auch von Atomoxetin und hätten auch schon bei der Vortherapie mit Methylphenidat durchgeführt werden müssen. Dies wurde im Rahmen des Studienkonzeptes jedoch nicht sichergestellt und inadäquat dokumentiert. Es kann daher nicht mit der erforderlichen Sicherheit festgestellt werden, dass die AM entsprechend der in der

Zulassung festgesetzten Anwendungsvoraussetzung eingesetzt wurden. Die erforderliche hinreichende Dokumentation der Umsetzung des therapeutischen Gesamtkonzepts war nicht gewährleistet. Die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bezieht sich jedoch auf eine Nutzenbewertung von Arzneimitteln im Rahmen ihrer Zulassung.

Zudem handelt es sich bei ADHS um eine chronische Erkrankung, die eine medikamentöse Behandlung über längere Zeit erfordern kann. Die im Dossier vorgelegte Studie SPD489-317 ist mit einer Behandlungsdauer von sechs Wochen bei stabiler Dosis zu kurz um das Langzeitansprechen und auch mittel- und langfristige unerwünschte Wirkungen zu erfassen. Somit ist die Studie insgesamt zu kurz um einen Zusatznutzen feststellen zu können.

Zusammenfassend konnte die Studie SPD489-317 nicht für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen werden und somit wurden im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers keine Belege für einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erbracht.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebene Anzahl unter Berücksichtigung der vom IQWiG berechneten Ergebnisunsicherheit zugrunde. Demnach ergibt sich die Spanne von 29 600 bis 59 600 Patienten für das Anwendungsgebiet von Lisdexamfetamindimesilat. Die Herleitung der im Dossier genannten Anzahl wurde vom IQWiG als plausibel bewertet.

Bei diesen Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die für die dezentrale Zulassung zuständige britische Zulassungsbehörde Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) stellt die Inhalte des Öffentlichen Beurteilungsberichts (PAR) zu Elvanse® (Wirkstoff: Lisdexamfetamindimesilat) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 15. Oktober 2013):

<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/par/documents/websiteresources/con261790.pdf>

Die MHRA beschreibt im PAR von Lisdexamfetamindimesilat für Stimulantien die folgenden potentiellen Nebenwirkungen als von besonderem Interesse: Arrhythmien, Ischämien, Psychosen, Depression, Suizidalität, Verhaltensstörungen, Tics, Krampfanfälle, sexuelle Dysfunktion, Wachstums- und Entwicklungsstörungen und Beeinflussung kardiovaskulärer Parameter. Die Patienten sind über die genannten Risiken zu informieren und sorgfältig auf entsprechende Anzeichen hin zu beobachten.

Lisdexamfetamindimesilat ist anzuwenden bei Aufmerksamkeitsdefizit / Hyperaktivitätsstörung (ADS / ADHS) im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie, wenn sich andere Maßnahmen allein als unzureichend erwiesen haben, bei Kindern (ab 6 Jahren) und Jugendlichen. Die Diagnose darf sich nicht allein auf das Vorhandensein eines oder mehrerer Symptome stützen (Verwendung z. B. der DSM-IV Kriterien). Die Arzneimittel dürfen nur von einem Spezialisten für Verhaltensstörungen bei Kindern und/oder Jugendlichen verordnet (Fachärztin/Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin; Fachärztin/Facharzt für Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie; Fachärztin/Facharzt für Nervenheilkunde, für Neurologie und / oder Psychiatrie oder für Psychiatrie und Psychotherapie, Fachärztin/Facharzt für psychoso-

matische Medizin und Psychotherapie, ärztliche Psychotherapeuten mit einer Zusatzqualifikation zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen nach § 5 Abs. 4 der Psychotherapie-Vereinbarungen) und unter dessen Aufsicht angewendet werden. In Ausnahmefällen dürfen auch Hausärztinnen/Hausärzte Folgeverordnungen vornehmen, wenn gewährleistet ist, dass die Aufsicht durch einen Spezialisten für Verhaltensstörungen erfolgt.

Der Einsatz von Stimulantien ist im Verlauf in die ärztliche Dokumentation aufzunehmen, insbesondere die Dauertherapie über 12 Monate sowie die Beurteilung der behandlungsfreien Zeitabschnitte, die mindestens einmal jährlich erfolgen sollten.

Das Potenzial für Missbrauch, Fehlgebrauch oder Zweckentfremdung von Lisdexamfetamindimesilat ist vor der Verordnung zu bedenken.

Das Körpergewicht sollte unter Therapie mit Lisdexamfetamindimesilat engmaschig beobachtet werden, vor allem auch im Hinblick auf mögliche Auswirkungen einer Gewichtsabnahme auf das Längenwachstum bei den i.d.R. minderjährigen Patienten.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 01. November 2013). Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer sein kann.

Kosten der Arzneimittel:

Lisdexamfetamindimesilat wird initial mit 30 mg pro Tag dosiert und bei Bedarf wird nach jeweils etwa einer Woche um 20 mg pro Tag erhöht, bis maximal 70 mg pro Tag erreicht werden. Die Erhaltungsdosis soll so niedrig wie möglich bei gutem Therapieansprechen gewählt werden. Atomoxetin wird gewichtsabhängig dosiert von initial 0,5 mg/kg Körpergewicht bei Patienten unter 70 kg beziehungsweise initial 40 mg pro Tag bei Patienten über 70 kg Körpergewicht. Nach mindestens sieben Tagen bei stabiler Dosierung kann bei Bedarf auf die optimale Erhaltungsdosis von ca. 1,2 mg/kg KG (unter 70 kg KG) beziehungsweise 80 mg pro Tag (über 70 kg KG) auftitriert werden. Die maximale empfohlene Tagesdosis von Atomoxetin von 100 mg soll nicht überschritten werden.

Aufgrund der Chronizität von ADHS wird als Berechnungsgrundlage eine kontinuierliche Therapie über das gesamte Jahr zugrunde gelegt.

Die Arzneimittelkosten werden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreise als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V (Abs. 1, 1a, 3a) und nach § 130 Abs. 1 SGB V, erhoben.

Lisdexamfetamindimesilat ist in den Dosierungen 30 mg, 50 mg und 70 mg als Hartkapsel verfügbar. Atomoxetin ist in den Dosierungen 10 mg, 18 mg, 25 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg und 100 mg als Hartkapseln erhältlich.

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten waren die Preise der größten verfügbaren Packung in der jeweils niedrigsten und höchsten zulässigen Dosierung maßgeblich. Die sich daraus ergebende Spanne wurde abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V (Abs. 1, 1a, 3a) und nach § 130 Abs. 1 SGB V zusätzlich dargestellt.

Anhand dieser Angaben erfolgt im nächsten Schritt für Lisdexamfetamindimesilat die Berechnung des Arzneimittelverbrauches als Produkt aus Tagesbedarf und Behandlungsdauer.

Mit der Anzahl der benötigten Kapseln werden dann die Jahrestherapiekosten auf Basis der Kosten pro Kapsel multipliziert mit 365 berechnet. Die Arzneimittelkosten werden abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V (Abs. 1, 1a, 3a) und nach § 130 Abs. 1 SGB V erhoben.

Die Kostenermittlung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Atomoxetin erfolgt analog zu dem für Lisdexamfetamindimesilat dargestellten Berechnungsverfahren. Zu beachten ist die unterschiedliche Verfügbarkeit der 56 Stück Packung in Abhängigkeit der Dosierungsstärke (verfügbar für 40 mg und 60 mg).

Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Es wurden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen angegeben.

Für die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen werden generell nur mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelmäßige Laborleistungen, wie z.B. Blutbildbestimmungen, oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer langfristigen Behandlung innerhalb des therapeutischen Gesamtkonzeptes hinausgehen, werden nicht berücksichtigt. Es wird davon ausgegangen, dass die Begleitkosten im Rahmen des therapeutischen Gesamtkonzeptes bei Lisdexamfetamindimesilat und Atomoxetin vergleichbar sind und deshalb bei der Darstellung der Therapiekosten nicht berücksichtigt werden müssen.

3. Bürokratiekosten

Durch die im Beschluss enthaltenen Regelungen entstehen keine Informationspflichten für Leistungserbringerinnen und Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo. Daher entstehen auch keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer Shire Deutschland GmbH hat mit Schreiben vom 15. Januar 2013, eingegangen am 16. Januar 2013, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 26. Februar 2013 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 6. März 2013 statt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 10. Mai 2013 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß Kapitel 5, § 11 Absatz 2 Verfo eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dossiers vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 31. Mai 2013 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel, § 8 Nr. 1 Satz 2 Verfo des Wirkstoffs Lisdexamfetamindimesilat war der 1. Juni 2013.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 4. Juni 2013 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Lisdexamfetamindimesilat beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. August 2013 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. September 2013 auf der Internetseite des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. September 2013.

Die mündliche Anhörung fand am 8. Oktober 2013 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 5. November 2013 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 14. November 2013 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	26. Februar 2013	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	11. Juni 2013	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	1. Oktober 2013	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. Oktober 2013	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	15. Oktober 2013 29. Oktober 2013	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	5. November 2013	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	14. November 2013	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 14. November 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

5. Beschluss

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Lisdexamfetamindimesilat

Vom 14. November 2013

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 14. November 2013 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 5. November 2013 (BAnz AT 26.11.2013 B2), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Lisdexamfetamindimesilat wie folgt ergänzt:**

Lisdexamfetamindimesilat

Beschluss vom: 14. November 2013

In Kraft getreten am: 14. November 2013

BAnz AT 05.12.2013 B3

Zugelassenes Anwendungsgebiet

Elvanse® ist im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Kindern ab einem Alter von sechs Jahren indiziert, wenn das Ansprechen auf eine zuvor erhaltene Behandlung mit Methylphenidat als klinisch unzureichend angesehen wird.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Kindern ab einem Alter von sechs Jahren im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie, wenn das Ansprechen auf eine zuvor erhaltene Behandlung mit Methylphenidat als klinisch unzureichend angesehen wird, ist: Atomoxetin

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Atomoxetin:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

ca. 29 600 – 59 600²

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Anzuwenden bei Aufmerksamkeitsdefizit / Hyperaktivitätsstörung (ADS/ADHS) im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie, wenn sich andere Maßnahmen allein als unzureichend erwiesen haben, bei Kindern (ab sechs Jahren) und Jugendlichen. Die Diagnose darf sich nicht allein auf das Vorhandensein eines oder mehrerer Symptome stützen (Verwendung z. B. der DSM-IV Kriterien). Die Arzneimittel dürfen nur von einem Spezialisten für Verhaltensstörungen bei Kindern und/oder Jugendlichen verordnet (Fachärztin/Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin; Fachärztin/Facharzt für Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie; Fachärztin/Facharzt für Nervenheilkunde, für Neurologie und/oder Psychiatrie oder für Psychiatrie und Psychotherapie, Fachärztin/Facharzt für psychosomatische Medizin und Psychotherapie, ärztliche Psychotherapeuten mit einer Zusatzqualifikation zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen nach § 5 Absatz 4 der Psychotherapie-Vereinbarungen) und unter dessen

² Untere und obere Grenzen gemäß Berechnung des IQWiG

Aufsicht angewendet werden. In Ausnahmefällen dürfen auch Hausärztinnen/Hausärzte Folgeverordnungen vornehmen, wenn gewährleistet ist, dass die Aufsicht durch einen Spezialisten für Verhaltensstörungen erfolgt.

Der Einsatz von Stimulantien ist im Verlauf in die ärztliche Dokumentation aufzunehmen, insbesondere die Dauertherapie über 12 Monate sowie die Beurteilung der behandlungsfreien Zeitabschnitte, die mindestens einmal jährlich erfolgen sollten.

Das Potenzial für Missbrauch, Fehlgebrauch oder Zweckentfremdung von Lisdexamfetamindimesilat ist vor der Verordnung zu bedenken.

Das Körpergewicht sollte unter Therapie mit Lisdexamfetamindimesilat engmaschig beobachtet werden, vor allem auch im Hinblick auf mögliche Auswirkungen einer Gewichtsabnahme auf das Längenwachstum bei den in der Regel minderjährigen Patienten.

4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungszyklen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlungzyklus (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Lisdexamfetamindimesilat	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Atomoxetin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung (abgeteilte Form ³)	Jahresdurchschnittsverbrauch (abgeteilte Form)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Lisdexamfetamindimesilat	30 mg - 70 mg	30	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Atomoxetin	10 mg - 100 mg	28, 56 ⁴	365

³ Hartkapseln; für die Dauertherapie relevante Packungsgrößen

⁴ Packung mit 56 St. nicht für jede Dosierung verfügbar

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis ⁵)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Lisdexamfetamindimesilat	147,52 € - 181,67 €	128,39 € - 158,22 € [1,85 € ⁶ ; 17,28 € - 21,60 € ⁷]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Atomoxetin	114,97 € - 218,94 €	99,96 € - 190,77 € [1,85 € ⁶ ; 13,16 € - 26,32 € ⁶]

Stand Lauer-Taxe: 1. November 2013

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Lisdexamfetamindimesilat	1 562,08 € - 1 925,01 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Atomoxetin	1 243,41 € - 1 693,86 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses am 14. November 2013 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 14. November 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

⁵ Größte Packung

⁶ Rabatt nach § 130 SGB V

⁷ Rabatt nach § 130a SGB V

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Lisdexamfetamindimesilat**

Vom 14. November 2013

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 14. November 2013 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 5. November 2013 (BAnz AT 26.11.2013 B2), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Lisdexamfetamindimesilat wie folgt ergänzt:

Lisdexamfetamindimesilat

Zugelassenes Anwendungsgebiet

Elvanse® ist im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Kindern ab einem Alter von sechs Jahren indiziert, wenn das Ansprechen auf eine zuvor erhaltene Behandlung mit Methylphenidat als klinisch unzureichend angesehen wird.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Kindern ab einem Alter von sechs Jahren im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie, wenn das Ansprechen auf eine zuvor erhaltene Behandlung mit Methylphenidat als klinisch unzureichend angesehen wird, ist: Atomoxetin
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Atomoxetin:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

ca. 29 600 – 59 600¹

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Anzuwenden bei Aufmerksamkeitsdefizit/Hyperaktivitätsstörung (ADS/ADHS) im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie, wenn sich andere Maßnahmen allein als unzureichend erwiesen haben, bei Kindern (ab sechs Jahren) und Jugendlichen. Die Diagnose darf sich nicht allein auf das Vorhandensein eines oder mehrerer Symptome stützen (Verwendung z. B. der DSM-IV Kriterien). Die Arzneimittel dürfen nur von einem Spezialisten für Verhaltensstörungen bei Kindern und/oder Jugendlichen verordnet (Fachärztin/Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin; Fachärztin/Facharzt für Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie; Fachärztin/Facharzt für Nervenheilkunde, für Neurologie und/oder Psychiatrie oder für Psychiatrie und Psychotherapie, Fachärztin/Facharzt für psychosomatische Medizin und Psychotherapie, ärztliche Psychotherapeuten mit einer Zusatzqualifikation zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen nach § 5 Absatz 4 der Psychotherapie-Vereinbarungen) und unter dessen Aufsicht angewendet werden. In Ausnahmefällen dürfen auch Hausärztinnen/Hausärzte Folgeverordnungen vornehmen, wenn gewährleistet ist, dass die Aufsicht durch einen Spezialisten für Verhaltensstörungen erfolgt.

Der Einsatz von Stimulantien ist im Verlauf in die ärztliche Dokumentation aufzunehmen, insbesondere die Dauertherapie über 12 Monate sowie die Beurteilung der behandlungsfreien Zeitabschnitte, die mindestens einmal jährlich erfolgen sollten.

Das Potenzial für Missbrauch, Fehlgebrauch oder Zweckentfremdung von Lisdexamfetamindimesilat ist vor der Verordnung zu bedenken.

Das Körpergewicht sollte unter Therapie mit Lisdexamfetamindimesilat engmaschig beobachtet werden, vor allem auch im Hinblick auf mögliche Auswirkungen einer Gewichtsabnahme auf das Längenwachstum bei den in der Regel minderjährigen Patienten.

¹ Untere und obere Grenzen gemäß Berechnung des IQWiG



4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungszyklen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlungszyklus (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Lisdexamfetamindimesilat	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Atomoxetin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung (abgeteilte Form ²)	Jahresdurchschnittsverbrauch (abgeteilte Form)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Lisdexamfetamindimesilat	30 mg – 70 mg	30	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Atomoxetin	10 mg – 100 mg	28, 56 ³	365

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis ⁴)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Lisdexamfetamindimesilat	147,52 € – 181,67 €	128,39 € – 158,22 € [1,85 € ⁵ ; 17,28 € – 21,60 € ⁶]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Atomoxetin	114,97 € – 218,94 €	99,96 € – 190,77 € [1,85 € ⁵ ; 13,16 € – 26,32 € ⁶]

Stand Lauer-Steuer: 1. November 2013

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Lisdexamfetamindimesilat	1 562,08 € – 1 925,01 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Atomoxetin	1 243,41 € – 1 693,86 €

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses am 14. November 2013 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 14. November 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Hecken

² Hartkapseln; für die Dauertherapie relevante Packungsgrößen

³ Packung mit 56 St. nicht für jede Dosierung verfügbar

⁴ Größte Packung

⁵ Rabatt nach § 130 SGB V

⁶ Rabatt nach § 130a SGB V

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 31. Mai 2013 ein Dossier zum Wirkstoff Lidexamfetamindimesilat eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. September 2013 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses „Arzneimittel“ zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Sie sind hier:

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- [Lisdexamfetamindimesilat](#)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Lisdexamfetamindimesilat

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Lisdexamfetamindimesilat
- **Handelsname:** Elvanse®
- **Therapeutisches Gebiet:** Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Kindern ab 6 Jahren
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Shire Deutschland GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.06.2013
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.09.2013
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.09.2013
- **Beschlussfassung:** Mitte November 2013

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2013-06-01-D-067)

- [Modul 1 \(465.8 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-329/2013-05-30_Modul1_Lisdexamfetamindimesilat.pdf)
- [Modul 2 \(610.6 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-329/2013-05-30_Modul2_Lisdexamfetamindimesilat.pdf)
- [Modul 3 \(1.2 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-330/2013-05-30_Modul3A_Lisdexamfetamindimesilat.pdf)
- [Modul 4 \(6.3 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-331/2013-05-30_Modul4A_Lisdexamfetamindimesilat.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

[Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(687.5 kB, PDF\)](#) (http://www.g-ba.de/downloads/91-1033-71/Informationen%20zur%20zweckm%C3%A4%C3%9Figen%20Vergleichstherapie_Lisdex.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Lisdexamfetamindimesilat (Elvanse®):

Elvanse® ist im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Kindern ab einem Alter von 6 Jahren indiziert, wenn das Ansprechen auf eine zuvor erhaltene Behandlung mit Methylphenidat als klinisch unzureichend angesehen wird.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Stand der Information: Februar 2013

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) seine Feststellungen trifft, in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO)).

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.09.2013 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(265.7 kB, PDF\)](#)

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-332/2013-08-29_A13-24_Lisdexamfetamindimesilat_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.09.2013
- Mündliche Anhörung: 07.10.2013 oder 08.10.2013

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist per E-Mail an nutzenbewertung35a@g-ba.de (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) zu übermitteln.

Die Datenmenge pro E-Mail ist technisch auf max. 20 MB begrenzt - bitte teilen Sie größere Anhänge ggf. auf mehrere E-Mails auf.

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten: *Stellungnahme - Lisdexamfetamindimesilat - 2013-06-01-D-067*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III Word \(155.0 kB, Word\)](#)

(<http://www.g-ba.de/downloads/17-98-2999/Anlage%20III.doc>)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen

Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen.

Ihre Stellungnahme ist bis zum 23.09.2013 elektronisch an den G-BA (nutzenbewertung35a@g-ba.de (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>)) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Lisdexamfetamindimesilat - 2013-06-01-D-067* zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln. Andere Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 07.10.2013 oder 08.10.2013 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Der genaue Termin wird den Stellungnahmeberechtigten über die Einladung bekanntgegeben. Bitte melden Sie sich bis zum 30.09.2013 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte November 2013). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 8.10. 2013 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

<p>Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA Wirkstoff Lisdexamfetamindimesilat</p>

Stand: 18.09.2013

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹ Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Shire Deutschland GmbH	23.09.2013
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, AkdÄ	23.09.2013
Kinder- u. Jugendpsychiatrische Praxis, Dr. Hildebrandt, Bochum	18.09.2013
Medice Arzneimittel Pütter GmbH	19.09.2013
Dr. Winkler, Psychosomatik Saale Klinik Bad Kösen	21.09.2013
Prof. Dittmann, Med. Fakultät Mannheim, Uni Heidelberg	22.09.2013
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V., BPI	23.09.2013
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie_DGKJP, BAG und BKJPP	23.09.2013
Novartis Pharma GmbH	23.09.2013
Lilly Deutschland GmbH	23.09.2013
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V., vfa	23.09.2013
Prof. Trott, Qualitätszirkel der Fachärzte für Kinder- und Jugendpsychiatrie (KJPP)	23.09.2013
Praxis Broer u.a.	23.09.2013
Dr. Oberle, Olgahospital Klinikum Stuttgart	26.09.2013

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
Shire Deutschland GmbH	Hr. Dr. Schulze Hr. Dr. Orzechowski Hr. Dr. Matz Fr. Grützmacher
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, AkdÄ	Fr. Prof. Gundert-Remy Fr. PD Dr. Pitzer
Med. Fakultät Mannheim, Uni Heidelberg	Hr. Prof. Dittmann
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V., BPI	Hr. Temme Hr. Dr. Wilken
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie_DGKJP, BAG und BKJPP	Fr. Dr. Poustka
Novartis Pharma GmbH	Fr. Dr. Löffler Fr. Freyer
Lilly Deutschland GmbH	Fr. Dr. Kremer Fr. Barwig
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V., vfa	Hr. Dr. Dintsios Hr. Dr. Rasch

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Shire Deutschland GmbH

Datum	<< 23.September.2013 >>
Stellungnahme zu	<< Lisdexamfetamindimesilat/Elvanse® >>
Stellungnahme von	<< Shire Deutschland GmbH >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Shire hat am 1. Juni Lisdexamfetamin (LDX; Markenname: Elvanse®) als medikamentöse Zweitlinientherapie zur Behandlung von ADHS bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland in den Markt eingeführt.</p> <p>Dem vorausgegangen war ein dezentrales Zulassungsverfahren, das von der britischen Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) durchgeführt wurde. Im Rahmen des administrativen Verfahrens haben die Zulassungsbehörden den Zulassungsumfang von Lisdexamfetamin von einer geplanten Erstlinienindikation zu einem ausschließlich in der medikamentösen Zweitlinie anwendbaren Therapeutikum abgeändert.</p> <p>Im März 2013 wurde die Zulassung für Lisdexamfetamin durch das BfArM erteilt. Die Zulassung gilt im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 6 Jahren, wenn das Ansprechen auf eine zuvor erhaltene Behandlung mit Methylphenidat (MPH) als klinisch unzureichend angesehen wird.</p> <p>Damit ist LDX nur für eine Subpopulation von an ADHS-erkrankten Kindern und Jugendlichen indiziert (ca. 30%), die nur unzureichend auf MPH in der Erstlinientherapie reagiert haben. Viele dieser Kinder haben eine teilweise Jahre andauernde Krankheitsanamnese und sind häufig mehrfach schon frustrierten Therapieversuchen mit Methylphenidat, Atomoxetin und teilweise sogar off-label eingesetzten Neuroleptika ausgesetzt worden.</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Lisdexamfetamin wurde im Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA)</p>	<p>Ausführungen zu diesen zusammenfassenden Aspekten erfolgen jeweils zu den detaillierten Ausführungen im weiteren Verlauf der Stellungnahme (siehe Seite 26 ff.)</p>

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>am 6. März 2013 einvernehmlich und entsprechend der klinischen Praxis in der medikamentösen Zweitlinientherapie Atomoxetin (Markenname: Strattera®) bestimmt.</p> <p>Atomoxetin war bis zur Einführung von Lisdexamfetamin die einzige zur medikamentösen Behandlung der ADHS zugelassene Therapie in der Zweitlinie, da die Fachinformation keine spezifischen Bedingungen für den klinischen Einsatz beinhaltet: <i>„Strattera wird zur Behandlung der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) bei Kindern ab 6 Jahren, bei Jugendlichen und bei Erwachsenen als Teil eines umfassenden Behandlungsprogramms angewendet“</i>.</p> <p>Für die Patienten, die auf Methylphenidat, das in den Leitlinien als medikamentöse Therapie der ersten Wahl festgelegt ist, nicht ausreichend ansprechen, steht mit Lisdexamfetamin nun eine weitere Behandlungsoption mit einem alternativen Wirkmechanismus zur Verfügung.</p> <p>Lisdexamfetamin ist ein neuer Wirkstoff, der als Pro-Drug durch seine spezifischen pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften die medikamentösen Behandlungsoptionen von ADHS ergänzt.</p> <p>Die spezifische Pharmakokinetik und -dynamik der Prodrug Elvanse® bedingt neben der therapeutischen Wirkung noch weitere Effekte, die im besonderen Kontext der Erkrankung einen signifikanten Fortschritt darstellen. Wie im Modul 2 ausführlicher dargestellt, erlaubt die längere Halbwertszeit und Wirkungsdauer bis in die kritische Nachmittagsphase (Hausaufgaben, soziale Interaktionen, Freizeitaktivitäten) hinein die täglich einmalige Gabe; die dort zitierten Daten aus nichtinterventionellen Studien untermauern ein vergleichsweise geringes Missbrauchs- und Suchtpotential von Lisdexamfetamin, das wahrscheinlich auf die Hydrolyse des Prodrugs zurückzuführen ist, die eine verzögerte Frei-</p>	

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>setzung des aktiven Metaboliten mit einem langsameren Anfluten zur Folge hat.</p> <p>Die Zulassung für Lisdexamfetamin wurde auf Basis eines umfangreichen Studienprogramms von 13 kurz- und langfristigen Studien bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS erteilt. Sämtliche Studien waren positiv und lieferten umfangreiche Studienevidenz sogar gegen unterschiedliche Komparatoren. In der pivotalen europäischen Phase-3-Zulassungsstudie SPD489-325 wurde Lisdexamfetamin erfolgreich gegen Placebo und die aktive Referenz Methylphenidat (MPH) getestet, die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit wurde in der sechsmonatigen Verlängerungsstudie SPD489-326 mit einer darauf folgenden doppelblinden, placebokontrollierten, randomisierten Absetzphase nachgewiesen.</p> <p>Im von der MHRA gesteuerten dezentralen Zulassungsverfahren wurde die hohe Qualität der mit dem Studienprogramm vorgelegten Evidenz hervorgehoben: <i>„The Phase 2-4 Clinical Development Programme included 13 completed well-designed short and long-term studies each of which provides evidence for the efficacy and safety of SPD489 in the treatment of ADHD. Nine of the completed studies were short-term controlled studies providing substantial evidence of efficacy. The remaining 4 studies were uncontrolled, open-label safety studies. Two EU studies were conducted (SPD489-325 and SPD489-326) to demonstrate that the efficacy established in previous US studies was generally applicable and had no region-specific cultural or context-specific dimension. The results of these studies confirmed that the rigorous demonstration of efficacy in the US studies can be generalised to the EU patients.”</i> (Public Assessment Report 2013)</p> <p>Shire hat Elvanse® am 3. Juni 2013 in Deutschland in Verkehr gebracht und fristgerecht zum 3. Juni 2013 ein auf den Daten dieses Studienpro-</p>	

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gramms basierendes Dossier eingereicht, in dem der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Atomoxetin im Detail mit Daten unterlegt und bewiesen wurde.</p> <p>Im Zentrum der Nutzenargumentation steht eine doppelblinde, randomisierte, direkt vergleichende Studie (SPD489-317) gegen die vom Gemeinsamen Bundesausschuss bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie Atomoxetin. In dieser Head-to-Head-Studie zeigten sich für Lisdexamfetamin signifikante Verbesserungen des Gesundheitszustands und der Lebensqualität bei einem insgesamt ausgeglichenen und teilweise auch günstigeren Nebenwirkungsprofil gegenüber dem Komparator.</p> <p>Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat das beim GBA eingereichte Dossier begutachtet und seine Dossierbewertung am 2. September 2013 veröffentlicht. In dieser Bewertung verneint das IQWiG einen Zusatznutzen von Lisdexamfetamin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Atomoxetin.</p> <p>Konkret nennt das IQWiG zwei rein formale und nicht sachgerechte Gründe dafür, warum es die vorgelegte Phase IIIb-Studie des Evidenzgrads Ib, die Lisdexamfetamin direkt mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Atomoxetin vergleicht, nicht betrachtet und somit eine inhaltliche, wissenschaftliche Auseinandersetzung mit den verfügbaren, im Ergebnis sehr positiven Daten für LDX unterlässt:</p> <p>Für die vorgelegte Studie SPD489-317, die keine formal zwingende Zulassungsstudie war, sondern von Shire explizit ergänzend für die Bewertung des Zusatznutzens von Lisdexamfetamin im Vergleich mit Atomoxetin in der klinischen Realität der Therapie von Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf Methylphenidat aufgesetzt wurde, wird unterstellt, dass die Patientenpopulation in der Studie nicht der</p>	

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zulassung entspreche. Grundlage für diese Fehlannahme durch das IQWiG ist die fehlerhafte Interpretation der in der Fachinformation genannten Anforderung an den Einsatz sowohl von Lisdexamfetamin als auch von Atomoxetin im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie (LDX) bzw. eines umfassenden Behandlungskonzepts (ATX), die in der Regel neben pharmakotherapeutischen psychologische, pädagogische und soziale Maßnahmen umfassen kann. Das IQWiG schließt aus dem Umstand, dass in der Studie SPD489-317 für 21,8% der Patienten spezifische nichtmedikamentöse Behandlungen von den Patienten bzw. ihren Eltern angegeben wurden, dass für die restlichen Patienten keine therapeutische Gesamtstrategie vorlag.</p> <p>Wir halten die Argumentation des IQWiG aus folgenden Gründen für nicht sachgerecht:</p> <p>Schon der Wortbedeutung nach verlangt eine „Gesamtstrategie“ im vorstehenden Sinne nicht, dass für alle Patienten und zu jedem Zeitpunkt der gesamten Behandlung verschiedene der verfügbaren Maßnahmen gleichzeitig eingesetzt werden, sondern es bedeutet, dass für jeden Patienten strategische Überlegungen angestellt und Entscheidungen gefällt werden, wie jeder einzelne Patient jeweils gesamthaft unter in Betracht Ziehung von Maßnahmen aus den vier genannten Bereichen zu behandeln sei. Außerdem greift die Annahme einer fehlenden therapeutischen Gesamtstrategie deshalb ins Leere, weil die behandelten Patienten mit einer teilweise langen Krankheitsgeschichte einschließlich nicht ausreichend wirksamer medikamentöser Erstlinientherapie sich in einer Phase ihrer Krankengeschichte befinden, in der therapiestrategische Überlegungen bereits mehrfach und immer wieder angestellt wurden. Die medikamentöse Zweitlinie ist das Ergebnis einer therapiestrategischen Entscheidung.</p> <p>Mit seiner Forderung nach konkreten Vorgaben für den Einsatz nicht-</p>	

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>medikamentöser Behandlungen im Rahmen der therapeutischen Gesamtstrategie durch das IQWiG widerspricht das Institut dem in den eigenen Methoden (IQWiG Methoden Version 4.0, S. 8) formulierten Ziel der Verbindung von Ergebnissicherheit und Alltagsnähe. Da die begleitenden nichtmedikamentösen Maßnahmen im jeweiligen Behandlungsfall unter Berücksichtigung der spezifischen Situation hochindividuell eingesetzt werden, bedeuteten konkrete Vorgaben eine Beeinträchtigung der geforderten Alltagsnähe, da die Quote zum Einsatz nichtmedikamentöser Maßnahmen im Rahmen der Studie der deutschen Versorgungswirklichkeit entspricht (z.B. BARMER GEK 2013). Darüber hinaus muss ein Verzerrungspotential einer vorgegebenen und damit nicht-individuellen, d.h. nicht-optimierten Begleittherapie angenommen werden.</p> <p>Im Detail werden die Einwände des IQWiG im Rahmen der Stellungnahme zu den spezifischen Aspekten kommentiert und widerlegt (s.u.).</p> <p>Weiter wird an der Studie SPD489-317 kritisiert, dass sie zu kurz sei, um den Zusatznutzen von Lisdexamfetamin bewerten zu können. Inhaltlich sowie mit Verweis auf die Verfahrensordnung des G-BA zur frühen Nutzenbewertung sowie auf das einschlägige Methodenpapier des IQWiG widerspricht Shire dieser Auffassung des Instituts.</p> <p>Shire stimmt mit dem IQWiG im Prinzip darin überein, dass im Rahmen einer teilweise sich über Jahre erstreckenden medikamentösen Therapie Langzeitdaten zur Bewertung von Therapieoptionen wichtige ergänzende Informationen liefern können. Das kann jedoch nicht bedeuten, dass sorgfältig geplante und durchgeführte kürzere Studien grundsätzlich für die Bewertung des langfristigen Nutzens ungeeignet und nicht zu betrachten sind, insbesondere wenn wie im vorliegenden Fall valide Daten zur langfristigen Wirksamkeit und Sicherheit aus dem Zulassungsverfahren auf der Evidenzstufe Ib vorliegen. Erwähnt sei</p>	

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>an dieser Stelle, dass die Zulassungsbehörde die siebenwöchige Laufzeit der Zulassungsstudie vollumfänglich akzeptiert hat. Das Vorgehen des Instituts, existierende Evidenz zu einem frühen Zeitpunkt nur deshalb nicht in die Betrachtung und Beurteilung einzubeziehen, weil Daten für einen späteren Zeitpunkt nicht vorliegen, zeigt aus Sicht von Shire eine nicht sachgerechte Argumentationslogik.</p> <p>Die in vielen Studien und wissenschaftlichen Publikationen nachgewiesene und im Modul 2 des Dossiers im Detail beschriebene Pharmakokinetik und klinische Wirkung von Elvanse® im Speziellen und Stimulanzien im Allgemeinen unterstreicht den schnellen Wirkeintritt und die hohe Stabilität der Wirkung über Wochen und Monate. Abgesehen davon, dass Shire in seinem umfangreichen Studienprogramm auch Langzeitergebnisse über sechs Monate und länger dokumentiert hat, die den unverminderten Wirkungsgrad und die Sicherheit von Lisdexamfetamin belegen, haben die Zulassungsbehörden zu keinem Zeitpunkt Zweifel an der Tatsache gelassen, dass die hohen Anforderungen, die an den Nachweis von Wirksamkeit und Sicherheit von psychotropen Substanzen, bzw. Stimulanzien zum Einsatz bei Kindern und Jugendlichen hinsichtlich der Langzeitkriterien gestellt werden, vollumfänglich erfüllt wurden. Hier widerspricht sich das IQWiG auch im Vergleich zu früheren Beurteilungen bzw. Vorgehensweisen.</p> <p>Auch dieser Punkt wird im Rahmen der Stellungnahme zu spezifischen Aspekten im Detail diskutiert und begründet (s.u.).</p> <p>Das IQWiG hat es allein aus den aufgeführten zwei formalen Gründen unterlassen, die in den vorgelegten Studien nachgewiesene verfügbare hohe Evidenz für einen Zusatznutzen von Lisdexamfetamin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Atomoxetin im Rahmen der frühen Nutzenbewertung zu betrachten und zu bewerten.</p>	

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Shire ist der Ansicht, dass diese, vom Institut im vorliegenden Fall spezifisch angewandte Auslegung der geforderten Rahmenbedingungen der Verordnung durch keine Rechtsnorm gedeckt ist, da inkonsistent zu früheren Veröffentlichungen bzw. Bewertungen durch das Institut vorgegangen wird und der Interpretationsspielraum, den das IQWiG für sich zur Negierung eines Zusatznutzens in Anspruch nimmt, (vgl. IQWiG 2013) überdehnt wird. Es wurde eben nicht die best verfügbare Evidenz betrachtet. Aus Sicht von Shire hätte das IQWiG unbeschadet der behaupteten formalen Mängel der Studie 317 in eine inhaltliche Prüfung der Ergebnisse einsteigen und eine Bewertung des Zusatznutzens von Elvanse® vornehmen müssen.</p> <p>Es werden demnach relevante Studien mit robusten Daten nicht akzeptiert, wenn formale Vorgaben des zugelassenen Indikationsgebiets scheinbar nicht eingehalten werden, unabhängig davon, ob diese dem Versorgungsalltag und der Versorgungsrealität entsprechen. Zugleich ist dieses Vorgehen fehlerhaft, wenn die in der Zulassung geforderte Einbettung in eine therapeutische Gesamtstrategie auch in der Zulassungsstudie in der gleichen Weise umgesetzt wurde. Immerhin hat die Zulassungsbehörde die Vorgaben als ausreichend angesehen und darauf basierend eine Nutzen-Risiko-Abwägung positiv vorgenommen. Daran ist auch der Gemeinsame Bundesausschuss in seiner Beschlussfassung gebunden.</p> <p>Schließlich ist die Bewertung des Dossiers durch das IQWiG deshalb fehlerhaft, da sie die Bindungswirkung an die Feststellungen der Zulassungsbehörde außer Acht lässt. Dies ergibt sich aus folgenden Überlegungen: Nach § 7 Abs. 2 Satz 6 AM-NutzenV gilt: <i>„Die Bewertung darf den Feststellungen der Zulassungsbehörde über Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels nicht widersprechen.“</i></p>	

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Regelung deckt sich mit dem im AMNOG in § 92 Abs. 2 Satz 12 SGB V niedergelegten Grundsatz des Vorrangs der Feststellungen der Zulassungsbehörden. Die Regelungsinention des § 7 Abs. 2 S. 6 AM-NutzenV spiegelt sich auch in § 5 Abs. 3 Satz 3 AM-NutzenV (= Kap. 5 § 18 Abs. 3 VerFO G-BA) wieder, der für die erstmalige Bewertung nach § 35a SGB V zum Zeitpunkt der Markteinführung „<i>grundsätzlich die Zulassungsstudien</i>“ zur Grundlage erklärt. Die Bindung des G-BA an die Feststellungen der Zulassungsbehörden reicht dabei so weit, wie der Bewertungsauftrag der Zulassungsbehörden reicht (<i>so auch Roters, in: Kasseler Kommentar Sozialversicherungsrecht, § 92 SGB V Rn. 8c; vgl. auch Huster, Gesundheitsrecht 2011, S. 76, 80</i>). Die Bindungswirkung der Zulassungsentscheidung endet demgemäß dort, wo es um einen Nutzenvergleich von Arzneimitteln geht, der nicht Gegenstand der Zulassungsentscheidung ist. Umgekehrt gilt die Bindungswirkung für sämtliche Ausführungen zu den patientenrelevanten Wirkungen und Nebenwirkungen eines Arzneimittels, sofern sie Gegenstand der Zulassungsentscheidung sind, also auch soweit von der Zulassungsbehörde ein Nutzenvergleich durchgeführt wird.</p> <p>Aus diesen rechtlichen Vorgaben folgt für die frühe Nutzenbewertung unter anderem, dass die Beurteilung der (europäischen) Zulassungsbehörde über das Bestehen und das Ausfüllen einer Versorgungslücke, ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis, patientenrelevante Endpunkte und die Validierung von Surrogatparametern im Rahmen der frühen Nutzenbewertung zu Grunde zu legen sind.</p> <p>Im hier zu beurteilenden Fall hat die Zulassungsbehörde das zu Grunde liegende Studiendesign der Studie SPD489-325 akzeptiert. Insbesondere wurde kein spezifischer Nachweis gefordert, wie die Einbettung der verschiedenen therapeutischen Bestandteile in eine Gesamttherapie erfolgte, bzw. keine Vorgaben gemacht, wie diese explizit zu erfol-</p>	

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gen habe. Im Gegenteil zeigt sich die EMA hierzu eher skeptisch, da bei einer multimodalen Vermischung die Effekte der einzelnen Therapieformen schwer zu differenzieren sind und eine Beurteilung der Wirkungen dadurch beschränkt werden kann (vgl. hierzu z.B. die entsprechende Guidance der EMA (2013) CPMP/EWP/518/97 Nr. 5.2, Seite 7; in der Guidance zu ADHS (2010) wird auf die mangelnde Evidenz für die Wirksamkeit nichtmedikamentöser Maßnahmen hingewiesen (s.u.)). Das Protokoll und der Studienbericht der Studie SPD489-325, aus dem der mit der Studie SPD489-317 vergleichbare Anteil an dokumentierten nichtmedikamentösen Maßnahmen hervorgeht, wurden mit dem Dossier eingereicht. In der Akzeptanz der Studie liegt somit die Feststellung der Behörde, dass unabhängig von einer Einbettung in eine therapeutische Gesamtstrategie die Nutzen-Risiko-Bewertung von LDX positiv ausgefallen ist.</p> <p>Auf der Basis dieser Erkenntnis hat die MHRA als im dezentralen Verfahren hier zuständige Zulassungsbehörde dem Arzneimittel eine Zulassung „im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie“ erteilt. Hieraus ergibt sich eindeutig, dass die Positionierung der Arzneimittelverordnung in den Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie nicht Voraussetzung für die Nutzenbewertung des Arzneimittels sein kann. Dies wäre nur dann vorstellbar gewesen, wenn der explizite Nachweis einer konkreten Einbettung nichtmedikamentöser Maßnahmen in die Gesamtstrategie auch dem Studiendesign als zwingende Voraussetzung zu Grunde gelegen hätte. Hier hat die Zulassungsbehörde aber ohne Einbettung in eine solche Gesamtstrategie den Nutzen des Arzneimittels erkannt und positiv festgestellt.</p> <p>Die Einbettung in die Gesamtstrategie durch den Zulassungsbescheid der Behörde ist hier vielmehr deshalb erfolgt, weil darin die Wertung liegt, dass die Versorgung der Patienten sich nicht auf die Medikamen-</p>	

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>tengabe allein begrenzen sollte, sondern eine langfristige Begleitung des Patienten unter Ausschöpfung mehrerer therapeutischer Optionen als sinnvoll angesehen wird. Hieraus kann jedoch nicht abgeleitet werden, dass ein Studiendesign, das die Einbettung in ein Gesamtkonzept nicht ausdrücklich beschreibt, nach Feststellung des Nutzens in diesem Studiendesign anschließend selbst als ungeeignet angesehen wird, um den Nutzen nachzuweisen.</p> <p>Im Ergebnis ist daher festzustellen, dass die Zulassungsbehörde für die Nutzenbewertung verbindlich festgestellt hat, dass der Nutzen von LDX nachgewiesen ist. An diesem Ergebnis ändert sich auch nichts dadurch, dass nach Akzeptanz der Studie das Anwendungsgebiet dahingehend differenziert wurde, dass die Verordnung im Rahmen einer Gesamtstrategie erfolgen sollte. Schon rein logisch ist es jedoch unzulässig, die Aussagekraft einer Studie damit anzuzweifeln, dass sie die Voraussetzungen nicht erfüllt, die aufgrund dieser Studie nach Zulassung des Arzneimittels in das Anwendungsgebiet aufgenommen wurden.</p> <p>Da das Set-up insbesondere hinsichtlich der nichtmedikamentösen Therapie und der Einbettung in eine Gesamtstrategie der Zulassungsstudien der für die Zusatznutzenbewertung grundlegenden Studie SPD489-317 entspricht, gelten die o.a. Ausführungen hier entsprechend.</p> <p>Mit den sechs Stufen zum Ausmaß des Zusatznutzens sowie den drei Stufen für dessen Wahrscheinlichkeit steht dem Institut und dem Gemeinsamen Bundesausschuss ein ausreichend differenziertes Bewertungsraster zur Verfügung, um auch in einem speziell gelagerten Zulassungs- und Bewertungsverfahren wie dem von Lidexamfetamin eine Bewertung vorzunehmen, die über eine pauschal argumentierte, rein formale und nicht gerechtfertigte Ablehnung der vorgelegten Evidenz hinausgeht. Auch können so eventuell wahrgenommene Unsi-</p>	

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>cherheiten in Bezug auf das Ausmaß und die Sicherheit des Zusatznutzens sachgerecht und ggf. abgestuft abgebildet werden. Dies ist im vorliegenden Fall nicht geschehen.</p> <p>In der Zusammenschau der Ergebnisse der vier in der Studie SPD489-317 verwendeten und im Dossier im Detail dargestellten Responderdefinitionen zeigt sich ein deutlicher Zusatznutzen für Lisdexamfetamin gegenüber Atomoxetin. Insgesamt sprechen zwischen 20% und 29% mehr Patienten auf die Therapie mit Lisdexamfetamin an als auf Atomoxetin. Außerdem erfolgt das Ansprechen unter Lisdexamfetamin rascher und ist anhand der „mittleren und medianen Veränderung des ADHD-RS-IV Gesamtscores gegenüber Baseline“ auch stärker als unter Atomoxetin. Daraus ergibt sich eine konsistente mehrdimensionale Überlegenheit von Lisdexamfetamin gegenüber Atomoxetin.</p> <p>Beim Nachweis des Zusatznutzens gegenüber Atomoxetin in Bezug auf die mit der WIFRS-P-Skala gemessene gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil für Lisdexamfetamin.</p> <p>Insgesamt ergibt sich für Lisdexamfetamin 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 Lisdexamfetamin gegenüber Atomoxetin nicht geschmälert.</p> <p>In den folgenden Abschnitten gehen wir detailliert auf die einzelnen Ablehnungspunkte in der Dossier-Bewertung des Instituts ein und werden darlegen, dass eine differenzierte und an dieser Stelle gebotene inhaltliche Auseinandersetzung mit den vorgelegten Fakten einen Zusatznutzen von Lisdexamfetamin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichsthe-</p>	

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
rapie Atomoxetin bestätigen wird.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 4, Z. 25-28; S. 5., Z.12- 16	<p>Anmerkung: Das IQWiG behauptet, in der Studie SPD489-317 seien Lisdexamfetamin und Atomoxetin nicht gemäß der deutschen Zulassung angewendet worden und begründet dies damit, dass die Therapien entgegen den Zulassungen ausschließlich als Arzneimitteltherapie betrachtet worden seien.</p> <p>Unter anderem schreibt das IQWiG:</p> <p>„Der pU schloss die Studie SPD489-317 in seinen Studienpool ein. Diese Studie ist jedoch für die Bewertung des Zusatznutzens von Lisdexamfetamin nicht geeignet. Dies ist dadurch begründet, dass in der Studie weder Lisdexamfetamin noch Atomoxetin gemäß der für Deutschland gültigen Zulassung angewendet wurden.“ (S. 4, Z. 25-28)</p> <p>„Der pU benennt selbst die Notwendigkeit einer therapeutischen Gesamtstrategie an mehreren Stellen des Dossiers. Trotzdem zieht er die Studie SPD489-317 für die Bewertung des Zusatznutzens heran, in der Lisdexamfetamin und Atomoxetin ausschließlich als Arzneimitteltherapie betrachtet wurden, eine therapeutische Gesamtstrategie aber nicht adressiert wurde.“ (S. 5., Z.12-16)</p> <p>Die Aussage des IQWiG basiert auf einem grundsätzlichen Missverständnis in Bezug auf die betreffenden Anforderungen in der Fachinformation, die im Folgenden erläutert werden.</p> <p>Sowohl für den Einsatz von Lisdexamfetamin als auch für Atomoxetin werden in den jeweiligen Fachinformationen vergleichbare Anforderungen an die Behandlung gestellt. „Elvanse ist im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Kindern</p>	<p>Laut Fachinformation sind Lisdexamfetamindimesilat und Atomoxetin nur im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie bzw. eines umfassenden Behandlungsprogramms zugelassen. In den entsprechenden Fachinformationen wird ausgeführt, dass diese Gesamtstrategie in der Regel psychologische, pädagogische und soziale sowie pharmakotherapeutische Maßnahmen umfasst.</p> <p>In Studie SPD489-317 sind keine Einschlusskriterien für bereits erfolgte oder durchgeführte psychologische, pädagogische oder soziale Maßnahmen definiert und es wird ausschließlich die Arzneimitteltherapie betrachtet. Im Rahmen der Studie bestand auch keine Möglichkeit einer Einleitung dieser Therapiestrategien. Eine diesbezügliche Beratung der Patienten bzw. deren Sorgeberechtigten wurde nicht vorgenommen oder nicht dokumentiert. Die Fortführung nicht-medikamentöser Begleittherapien (i.e. einer Verhaltenstherapie) war nur eingeschränkt während der Studie möglich, wenn diese Therapie bereits einen Monat vor Randomisierung begonnen wurde. Nur bei einem sehr geringen Anteil der Studienteilnehmer (8 %) wurde begleitend oder im Vorfeld (22 %) eine nicht-medikamentöse Maßnahme dokumentiert. Diese zusätzlichen therapeutischen Maßnahmen sind jedoch Anwendungsvoraussetzung sowohl von Lisdexamfetamindimesilat als auch von Atomoxetin und hätten auch schon bei der Vortherapie mit Methylphenidat durchgeführt werden müssen. Dies wurde im Rahmen des Studienkonzeptes jedoch nicht sichergestellt und inadäquat dokumentiert. Es kann daher nicht mit der erforderlichen Sicherheit festgestellt werden, dass die AM entsprechend der in der Zulassung festgesetzten Anwendungsvoraussetzung eingesetzt wurden. Die erforderliche hinreichende Dokumentation der Umsetzung des therapeutischen Ge-</p>

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ab einem Alter von 6 Jahren indiziert, (...)“ (Shire 2013a). „Strattera wird zur Behandlung der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) bei Kindern ab 6 Jahren, bei Jugendlichen und bei Erwachsenen als Teil eines umfassenden Behandlungsprogramms angewendet“ (Lilly 2013). In beiden Fachinformationen wird dann erläutert, dass eine therapeutische Gesamtstrategie bzw. ein umfassendes Behandlungsprogramm in der Regel sowohl psychologische, pädagogische und soziale als auch pharmakotherapeutische Maßnahmen umfasst. Das IQWiG setzt in seiner Dossierbewertung die beiden Anforderungen als im Wesen gleich und bezieht sich in den Formulierungen aus Gründen der Einfachheit nur auf die Anforderung „therapeutisches Gesamtkonzept“.</p> <p>Aus dem Umstand, dass beim Screening für 21,8% der in der Studie SPD489-317 eingeschlossenen Patienten spezifische nichtmedikamentöse Maßnahmen in der Behandlungsgeschichte der Patienten durch diese oder deren Eltern erhoben und dokumentiert wurden und dass in Bezug auf den Einsatz nichtmedikamentöser Maßnahmen in der Studie den Ärzten keine weiteren Maßnahmen vorgeschrieben wurden, schließt das IQWiG fälschlich, dass der Einsatz der Studienmedikamente bei einer Mehrheit der Patienten ohne den zulassungsgemäßen Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie erfolgt sei. Dies ist aus mehreren Gründen unzutreffend.</p> <p>Schon der Wortbedeutung nach verlangt eine „Gesamtstrategie“ im vorstehenden Sinne natürlich nicht, dass für alle Patienten und zu jedem Zeitpunkt der gesamten Behandlung immer alle verfügbaren Maßnahmen gleichermaßen eingesetzt werden. Die international (d.h. z.B. auch in den USA) für Lisdexamfetamin und Atomoxetin</p>	<p>samtkonzepts war nicht gewährleistet. Die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bezieht sich jedoch auf eine Nutzenbewertung von Arzneimitteln im Rahmen ihrer Zulassung.</p>

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>vergleichbare Anforderung des Einsatzes der ADHS-Medikamente <u>im Rahmen</u> einer therapeutischen Gesamtstrategie (oder eines umfassenden Behandlungsprogramms) ist auch keine Vorgabe konkreter Maßnahmen, die für jeden Patienten zu einem bestimmten Zeitpunkt der Behandlung einzusetzen sind. Eine therapeutische Gesamtstrategie bedeutet vielmehr, dass für die Behandlung des individuellen Patienten ein Ziel gesetzt wird und dass verschiedene therapeutische zur Verfügung stehende Maßnahmen hinsichtlich ihrer Eignung zur Erreichung dieses individuellen Behandlungsziels eingeschätzt werden sollen und dass sie im Falle einer konkreten Anwendung in Bezug auf ihren Beitrag hinsichtlich der Erreichung des Therapieziels regelmäßig bewertet werden.</p> <p>Der Duden definiert Strategie als „genauer Plan des eigenen Vorgehens, der dazu dient, ein militärisches, politisches, psychologisches, wirtschaftliches o. ä. Ziel zu erreichen, und in dem man diejenigen Faktoren, die in die eigene Aktion hineinspielen könnten, von vornherein einzukalkulieren versucht“ (Duden 2013). Auf den konkreten Fall angewendet bedeutet dies, dass eine umfassende Gesamtstrategie als Vorgehensplan entwickelt werden soll, um das Ziel der Kontrolle der ADHS-Symptome bei Kindern und Jugendlichen zu erreichen. In der individuell zu erarbeitenden Strategie müssen dann weitere Faktoren wie Ausprägung und Schwere der spezifischen Symptomatik, die betroffenen Umfelder und die Einschätzung der Wirkung und Wechselwirkung von Interventionen berücksichtigt werden. Vorgabe in der Zulassung ist, dass bei der Entwicklung der Gesamtstrategie nichtmedikamentöse Verfahren als Möglichkeiten zu berücksichtigen sind.</p> <p>Diesem Verständnis entsprechen auch die Empfehlungen der einschlägigen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und</p>	

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Jugendpsychiatrie und Psychotherapie. Diese nennen als Grundlage der multimodalen Behandlung bei Schulkindern und bei Jugendlichen „die Aufklärung und Beratung der Eltern und des Kindes/Jugendlichen (ab dem Schulalter), die immer durchgeführt wird. Die anderen Interventionen werden bei entsprechenden Indikationen durchgeführt (...)“ (DGKJP 2006). Für die Entscheidung innerhalb der multimodalen Behandlung wird dort dann empfohlen: „Eine primäre Pharmakotherapie ist meist dann indiziert, wenn eine stark ausgeprägte, situationsübergreifende hyperkinetische Symptomatik mit einer erheblichen Beeinträchtigung des Patienten oder seines Umfeldes und einer ausgeprägten Einschränkung der psychosozialen Anpassung (z.B. drohende Umschulung in Sonderschule, massive Belastung der Eltern-Kind-Beziehung) vorliegt“ (DGKJP 2006). Zusätzliche spezifische nichtmedikamentöse Maßnahmen werden als mögliche Ansätze für definierte Ausprägungen der Symptome und für Probleme in bestimmten Settings diskutiert. Dieses Vorgehen bildet die reale Praxis der therapeutischen Gesamtstrategie ab: die Auswahl und die Kombination von Maßnahmen erfolgt auf Basis der individuellen Symptomatik, des Schweregrads sowie des betroffenen Umfelds des Patienten.</p> <p>Wie im Dossier ausgeführt wurden alle Kinder in der Studie SPD489-317 zwingend im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie behandelt, weil die Behandlung mit Methylphenidat in der Erstlinie die gleichen Anforderungen an die Verordnung stellt. Bereits die Erstlinientherapie mit Methylphenidat muss, wie auch die Therapie mit Lisdexamfetamin oder Atomoxetin entsprechend der Fachinformation (z.B. Janssen-Cilag 2011) unter der Aufsicht eines Spezialisten für Verhaltensstörungen bei Kindern und/oder Jugendlichen durchgeführt worden sein. Dieser Spezialist muss im ersten Schritt für die Behandlung mit Methylphenidat bereits festge-</p>	

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>stellt haben, dass andere therapeutische Maßnahmen allein unzureichend sind und dann im zweiten Schritt das Ergebnis der Behandlung mit Methylphenidat als klinisch unzureichend eingeschätzt und die Entscheidung getroffen haben, eine weitere pharmakotherapeutische Maßnahme anzuwenden. In der Fachinformation von Lisdexamfetamin steht folglich an Stelle des Hinweises auf die unzureichende Wirkung anderer therapeutischer Maßnahmen dann der Hinweis auf die unzureichende Wirkung von Methylphenidat. Dieses entsprechend der Zulassungen mehrfach abgestufte Vorgehen und der Abgleich eines individuellen Behandlungsziels mit den zur Verfügung stehenden und als im individuellen Fall aussichtsreich eingeschätzten Maßnahmen ist notwendigerweise Ausdruck einer therapeutischen Gesamtstrategie.</p> <p>Grundvoraussetzung für den Einschluss der Patienten in die Studie SPD489-317 war die im grundlegenden Einschlusskriterium verankerte Einschätzung des Arztes, dass eine weitere pharmakotherapeutische Maßnahme die aussichtsreichste therapeutische Option im Rahmen der therapeutischen Gesamtstrategie darstellt. Dem widerspricht eine erzwungene Einschränkung auf Patienten, bei denen der behandelnde Arzt sowohl eine pharmakotherapeutische Maßnahme als auch eine nichtmedikamentöse Maßnahme zu diesem Zeitpunkt und in dieser konkreten Therapiephase als angezeigt ansieht. Lisdexamfetamin und Atomoxetin wurden somit als Arzneimitteltherapien im Rahmen individueller und bereits bestehender therapeutischer Gesamtstrategien nach unzureichendem Ansprechen auf eine Therapie mit Methylphenidat betrachtet.</p> <p>Im Screening der internationalen Studie SPD489-317, in die auch 42 Patienten aus Deutschland eingeschlossen wurden für 21,8% der Patienten spezifische nicht-pharmakologische Behandlungen</p>	

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>von den Kindern bzw. ihren Eltern angegeben. Bei etwa der Hälfte der Patienten mit einer dokumentierten nicht-pharmakologischen Behandlung (10,7%) bestand die angegebene Maßnahme aus Verhaltenstherapie, weitere erfasste Behandlungsarten waren psychologische Beratung (Counseling), Familientherapie, Elterntaining, Psychoedukation und Neurofeedback. Das IQWiG setzt hier die von einem Arzt spezifisch verordneten und von Patient oder Eltern im Screening als spezifische Leistungen angegebenen Maßnahmen mit der Gesamtheit der Behandlung gleich und schlussfolgert daraus in unzutreffender Weise, dass die Mehrheit der Patienten nicht im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie behandelt worden sei.</p> <p>Aufklärung und Beratung der Eltern, des Kindes / Jugendlichen und ggf. der Pädagogen sind z.B. bei Kinder- und Jugendpsychiatern bereits Leistungen der ärztlichen Grundpauschale für die Abrechnung der grundlegenden diagnostischen und therapeutischen Gebührenordnungspositionen „Kinder- und jugendpsychiatrisches Gespräch, kinder- und jugendpsychiatrische Behandlung, Beratung, Erörterung und/oder Abklärung“ (KBV Kassenärztliche Bundesvereinigung 2013). Begriffe wie bspw. Psychoedukation finden sich hingegen nicht als abrechenbare Leistungen im EBM.</p> <p>Die im Screening der Studien erfassten Maßnahmen spiegeln sowohl die Unschärfe der späteren Zulassungsvorgaben wider als auch Unterschiede in der Bewertung darüber, was bei der Erhebung vorangegangener nichtmedikamentöser Maßnahmen von den Patienten bzw. Eltern während des Screenings erinnert bzw. angegeben bzw. von den Ärzten als dokumentationswürdig gesehen wurde. Während eine Verhaltenstherapie hier noch einigermaßen eindeutig ist, gilt das Beratungsgespräch mit Patienten und ihren</p>	

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Eltern klar als Teil der Grundversorgung und wird auch so wahrgenommen bzw. dokumentiert. Es ist auch völlig unklar, ob es einen Unterschied gibt zwischen dem therapeutischen Gesamtkonzept, wie es die Fachinformation von Lisdexamfetamin fordert, und dem umfassenden Behandlungsprogramm, wie es als Rahmen für den Einsatz von Atomoxetin vorgegeben ist, gibt. Im Kontext einer internationalen Arzneimittelstudie kann auch nicht geklärt werden, wie sich zum Beispiel die Bedeutung der deutschen ärztlichen Beratung exakt zu dem in der Studie erfassten „Counseling“ verhält. Die Lösung dieser durch bestehende (Atomoxetin) bzw. spätere (Lisdexamfetamin) Zulassungen vorgegebenen Unschärfen bei der Erfassung der Behandlungsgeschichte war nicht Ziel der Studie.</p> <p>Die in der Studie SPD489-317 dokumentierten Maßnahmen entsprechen in Ihrem Umfang daher auch in etwa den Zahlen zu abgerechneten nichtmedikamentösen Maßnahmen aus der deutschen Versorgungswirklichkeit, wie sie sich beispielsweise im BARMER GEK Arztreport 2013 widerspiegeln. Von Patienten (3-19 Jahre) mit einer gesicherten Diagnose (F90) wurden 2011 46,7% mit MPH oder Atomoxetin behandelt, 9,5% hatten Kontakt zu einem psychologischen Psychotherapeuten; bei Betrachtung neu-diagnostizierter Patienten nach 2 Jahren waren 45,4% medikamentös behandelt, 13,3% psychotherapeutisch (BARMER GEK 2013, S. 200f.).</p> <p>Eine Orientierung der Ärzte an den oben zitierten Leitlinienempfehlungen lässt für die Studie SPD489-317, in der mehrheitlich Patienten mit einer moderaten bis schweren ADHS eingeschlossen wurden, wie auch das IQWiG bestätigt (S. 9f.), einen großen Anteil an primärer Pharmakotherapie im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzepts erwarten. Auch die EMA weist mit der Feststellung, „behavioural treatment is often provided to sustain success of</p>	

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>pharmacotherapy“ (EMA 2010, S. 3) auf eine primäre Pharmakotherapie hin.</p> <p>Eine Orientierung an der evidenzbasierten Medizin lässt einen geringen Teil nichtmedikamentöser Maßnahmen für alle Patienten erwarten, da für deren Wirksamkeit nicht ausreichend Evidenz vorliegt, wie auch die EMA in ihrer vom IQWiG zitierten Leitlinie für die klinische Entwicklung in der Indikation ADHS zusammenfasst: „In the context of non-pharmacological interventions, cognitive treatment, neurofeedback training and dietary measures can be regarded as potential, but not yet evidence based strategies“ (EMA 2010).</p> <p>Schließlich ist diese Bewertung der Studien durch das IQWiG deshalb fehlerhaft, da sie die Bindungswirkung an die Feststellungen der Zulassungsbehörde außer Acht lässt. Dies ergibt sich aus folgenden Überlegungen: Nach § 7 Abs. 2 Satz 6 AM-NutzenV gilt: „Die Bewertung darf den Feststellungen der Zulassungsbehörde über Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels nicht widersprechen.“</p> <p>Die Regelung deckt sich mit dem im AMNOG in § 92 Abs. 2 Satz 12 SGB V niedergelegten Grundsatz des Vorrangs der Feststellungen der Zulassungsbehörden. Die Regelungsentention des § 7 Abs. 2 S. 6 AM-NutzenV spiegelt sich auch in § 5 Abs. 3 Satz 3 AM-NutzenV (= Kap. 5 § 18 Abs. 3 VerfO G-BA) wieder, der für die erstmalige Bewertung nach § 35a SGB V zum Zeitpunkt der Markteinführung „grundsätzlich die Zulassungsstudien“ zur Grundlage erklärt. Die Bindung des G-BA an die Feststellungen der Zulassungsbehörden reicht dabei so weit, wie der Bewertungsauftrag der Zulassungsbehörden reicht (so auch Roters, in: Kasseler Kommentar Sozialversicherungsrecht, § 92 SGB V Rn. 8c; vgl. auch Huster, Gesundheits-</p>	<p>Das in § 35a SGB V von der Zulassungsprüfung nach dem Arzneimittelgesetz normierte abweichende Bewertungsprogramm und die darauf gründenden untergesetzlichen konkretisierenden Regelungen zur Bewertung des Zusatznutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen in der AM-NutzenV und dem 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA berechtigen nicht nur den G-BA, sondern auch das von ihm mit einer Nutzenbewertung gemäß § 35a Abs.2 SGB V beauftragte Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen eine für die spezifischen Anforderungen der Zulassungsprüfung angelegte und durchgeführte Studie darauf hin zu überprüfen und zu bewerten, ob sie den Anforderungen entspricht, die nach dem Regelungskontext des Versorgungsrechts der gesetzlichen Krankenversicherung an die Eignung für die vergleichende Nutzenbewertung von Arzneimitteln zu stellen sind. Daraus folgt, dass die Bindungswirkung der arzneimittelgesetzlichen Zulassung dort endet, wo der Bewertungsauftrag des G-BA in dem durch § 35a SGB V definierten Bereich beginnt.</p>

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>recht 2011, S. 76, 80). Die Bindungswirkung der Zulassungsentscheidung endet demgemäß dort, wo es um einen Nutzenvergleich von Arzneimitteln geht, der nicht Gegenstand der Zulassungsentscheidung ist. Umgekehrt gilt die Bindungswirkung für sämtliche Ausführungen zu den patientenrelevanten Wirkungen und Nebenwirkungen eines Arzneimittels, sofern sie Gegenstand der Zulassungsentscheidung sind, also auch soweit von der Zulassungsbehörde ein Nutzenvergleich durchgeführt wird.</p> <p>Aus diesen rechtlichen Vorgaben folgt für die frühe Nutzenbewertung unter anderem, dass die Beurteilung der (europäischen) Zulassungsbehörde über das Bestehen und das Ausfüllen einer Versorgungslücke, ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis, patientenrelevante Endpunkte und die Validierung von Surrogatparametern im Rahmen der frühen Nutzenbewertung zu Grunde zu legen sind.</p> <p>Im hier zu beurteilenden Fall haben die beteiligten Zulassungsbehörden das zu Grunde liegende Studiendesign der Studie SPD489-325 akzeptiert. Insbesondere wurde nicht gefordert, die Einbettung in eine Gesamttherapie differenziert darzustellen und beispielsweise den Einsatz psychotherapeutischer Maßnahmen in den Studienarmen vorzuschreiben oder zu empfehlen. Im Gegenteil zeigt sich die EMA bspw. hierzu regelhaft eher skeptisch, da bei einer multimodalen Vermischung die Effekte der einzelnen Therapieformen schwer zu differenzieren sind und eine Beurteilung der Wirkungen dadurch beschränkt werden kann (vgl. hierzu z.B. die Guidance der EMA (2013) CPMP/EWP/518/97 Nr. 5.2, Seite 7; in der vom IQWiG zitierten Guidance zu ADHS (2010) wird auf die mangelnde Evidenz für die Wirksamkeit nichtmedikamentöser Maßnahmen hingewiesen). Das Protokoll und der Studienbericht der Studie SPD489-325, aus dem der mit der Studie SPD489-317 vergleichbare Anteil an</p>	

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>dokumentierten nichtmedikamentösen Maßnahmen hervorgeht, wurden mit dem Dossier eingereicht. In der Akzeptanz der Studie liegt somit die Feststellung der Behörde, dass unabhängig von einer Einbettung in eine gesamttherapeutische Strategie die Nutzen-Risiko-Bewertung von LDX positiv ausgefallen ist. Im Vergleich zu Placebo bzw. MPH verfügt LDX nach den Feststellungen der Behörde über ein Mehr an Nutzen hinsichtlich des Erkrankungsverlaufs, der Lebensqualität und der Nebenwirkungen.</p> <p>Auf der Basis dieser Erkenntnis hat die Zulassungsbehörde dem Arzneimittel eine Zulassung „im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie“ erteilt. Hieraus ergibt sich eindeutig, dass die Positionierung der Arzneimittelverordnung in den Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie nicht Voraussetzung für die Nutzenbewertung des Arzneimittels sein kann. Dies wäre nur dann vorstellbar gewesen, wenn die Einbettung in die Gesamtstrategie auch dem Studiendesign als zwingende Voraussetzung zu Grunde gelegen hätte. Hier hat die Zulassungsbehörde aber ohne den spezifischen Nachweis einer Einbettung in eine solche Gesamtstrategie den Nutzen des Arzneimittels erkannt und positiv festgestellt. Dementsprechend gilt auch für die Studie SPD489-317, dass differenzierte Nachweise und Bewertungen des für die Patienten bestehenden Gesamtkonzepts keine Voraussetzung für die Nutzenbewertung sein können.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Lisdexamfetamin und Atomoxetin wurden in der Studie SPD489-317 entsprechend ihrer deutschen Zulassung eingesetzt.</p>	

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 5, Z. 17-21; S. 11, Z. 3-7	<p>Anmerkung: Das IQWiG fordert in seiner Dossierbewertung, dass im Design der Studie SPD489-317 Angebote zur Teilnahme an psychologischen, pädagogischen oder sozialen Maßnahmen hätten vorgesehen werden müssen und dass Patienten und Eltern sich einer Beratung und einer Anpassung der nichtmedikamentösen Maßnahmen hätten unterziehen müssen. Diese Forderung des IQWiG an die Studie ist aus Sicht von Shire medizinisch und methodisch nicht sinnvoll, wie im Folgenden begründet wird.</p> <p>Das IQWiG kritisiert:</p> <p>„So bestand im Rahmen der Studie beispielsweise kein Angebot zur Teilnahme an psychologischen, pädagogischen oder sozialen Maßnahmen, das hätte wahrgenommen werden können. Die Patienten (und Eltern) mussten sich auch nicht einer entsprechenden Beratung unterziehen, um gegebenenfalls bestehende Maßnahmen anzupassen oder andere (z. B. für den Patienten und die Familie geeignetere Maßnahmen als bisher) zu ergreifen“ (S. 5, Z. 17-21; S. 11, Z. 3-7).</p> <p>Die Kritik des IQWiG muss als Forderung nach der Vorgabe von Angeboten im Studienprotokoll durch Shire interpretiert werden, da im Rahmen der Regelversorgung der Erkrankung diese Angebote ja bestehen und konkrete Maßnahmen im Rahmen der Zulassung nicht benannt sind. Ebenso muss die Forderung nach einer verpflichtenden Beratung mit dem Ziel von Anpassung, Austausch oder Ergänzung bestehender psychologischer, pädagogischer oder sozialer Maßnahmen ebenfalls als Forderung an das Studiendesign verstanden werden.</p> <p>Die Vorgabe von nichtmedikamentösen Angeboten qua Protokoll würde erstens der oben beschriebenen individuell zu wählenden</p>	<p>Siehe Anmerkungen auf Seite 26 f.</p>

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>therapeutischen Gesamtstrategie widersprechen, wie sie auch in den Leitlinien abgebildet ist und wie sie sich auch in den Zahlen zum Einsatz nichtmedikamentöser Methoden in den Abrechnungsdaten z.B. der BARMER GEK (2013, s.o.) widerspiegelt. Standardisierte Vorgaben wären der Patientenindividualität und der Heterogenität der Bedürfnisse der Patienten nicht angemessen.</p> <p>Die therapeutischen Maßnahmen sind entsprechend der individuellen Einschätzung der Symptomatik, des Schweregrads und des betroffenen Umfelds zu wählen. Zielpopulation für die Studie waren Patienten, für die von einem Spezialisten für Verhaltensstörungen bei Kindern und/oder Jugendlichen festgestellt wurde, dass Pharmakotherapie angezeigt ist, bei denen die vorangegangene Behandlung mit Methylphenidat in der Erstlinie zu klinisch unzureichenden Ergebnissen geführt hat und bei denen der Arzt den Eindruck hatte, dass eine alternative medikamentöse Behandlung aussichtsreich ist. Die Zielpopulation waren nicht Patienten, auf welche die oben beschriebenen Kriterien zutrafen und die zudem geeignet für spezifische, im Protokoll vorgesehene Maßnahme waren. Über grobe Hinweise wie in den oben zitierten Leitlinien hinaus wäre aufgrund der oben beschriebenen mangelnden Evidenz eine Vorauswahl an Angeboten im Protokoll zudem willkürlich. Es existiert kein Maßstab zur Bewertung, was "geeigneterere Maßnahmen als bisher" (IQWiG, siehe Zitat oben) sein könnten. Implizit unterstellt das IQWiG damit ohne weitere Begründung, dass die Patienten in der Regelversorgung außerhalb der Studie nicht mit ausreichend geeigneten Maßnahmen behandelt werden.</p> <p>Zweitens ist die Forderung des IQWiG aus unserer Sicht methodisch hoch problematisch, weil ihre Umsetzung die Einführung eines Selektionsbias, einer Verzerrungsquelle und eines Übertrag-</p>	

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>barkeitsproblems bedeuten würde.</p> <p>Der Selektionsbias in Bezug auf die Patientenpopulation würde sich aus der verpflichtenden Beratung ergeben, da nicht alle Patienten und Eltern einer fest vorgegebenen Beratung zur Anpassung oder Ergänzung der bestehenden psychologischen, pädagogischen oder sozialen Maßnahmen nach der Vorstellung des IQWiG zustimmen würden bzw. nach dieser Beratung von der weiteren Teilnahme an der Studie absehen könnten. Entsprechend der guten klinischen Praxis (GCP) wurden die Patienten und ihre Sorgeberechtigten intensiv zur Studie und den in der Studie eingesetzten Arzneimitteln altersgerecht aufgeklärt (Shire 2012).</p> <p>Mit dem verpflichtenden Angebot von nichtmedikamentösen Maßnahmen bei Studienbeginn wäre eine weitere Einflussgröße in die Studie eingeführt worden, deren Wirkung mangels Evidenz (s.o.) darüber hinaus nicht abschätzbar gewesen wäre. So schreibt das IQWiG in seinen Methoden in Punkt eins der Diskussion der Verbindung von Ergebnissicherheit und Alltagsnähe: „Grundlage einer Nutzenbewertung ist der Nachweis von Kausalität. Unverzichtbare Bedingung für den Nachweis von Kausalität ist ein vergleichendes Experiment, das so angelegt sein muss, dass ein Unterschied zwischen Interventionsgruppen – ein Effekt – nur auf eine einzige Einflussgröße – die geprüfte Intervention – zurückgeführt werden kann“ (IQWiG Methoden Version 4.0, S. 8). Eine Interaktion der nicht zufälligen, bereits bestehenden sondern per Protokoll vorgegebenen und zeitgleich mit der Studienmedikation begonnenen nichtmedikamentösen Maßnahmen mit einer oder beiden Prüfsubstanzen mit je unterschiedlichen Wirkmechanismen und Ansprechzeiten wäre nicht auszuschließen.</p> <p>Schließlich wäre neben der beschriebenen Verringerung der Er-</p>	

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gebnißsicherheit durch verpflichtende Angebote im Rahmen der Studie gleichzeitig auch die methodische Forderung des IQWiG nach Alltagsnähe von Studien verletzt worden. Das IQWiG stellt in seinen Methoden fest: „Es trifft zu, dass viele randomisierte Studien Aspekte des Alltags der Patientenversorgung nicht abbilden, z. B. Patientinnen und Patienten mit Begleiterkrankungen ausschließen, die im Alltag häufig sind. Dies ist jedoch keine Konsequenz der Technik der Randomisierung, sondern die Folge anderer Faktoren wie z. B. der Festlegung enger Ein- und Ausschlusskriterien der Studie, der Auswahl der Interventionen oder der Zielkriterien. Zudem werden Patientinnen und Patienten in randomisierten Studien oft anders (intensiver und enger) betreut als im Alltag“ (IQWiG Methoden Version 4.0, S. 9).</p> <p>Die randomisierte kontrollierte Studie von Lisdexamfetamin gegen Atomoxetin, in der keine Vorgaben für eine intensivere oder engere Betreuung mit nichtmedikamentösen Verfahren gemacht wurden, entspricht damit exakt der vom IQWiG geforderten Verbindung von hoher Alltagsnähe und hoher Ergebnisqualität. So schreibt das IQWiG: „Unter diesem Gesichtspunkt sind insbesondere Studien relevant, in denen die tatsächliche Versorgungsrealität Deutschlands so weit wie möglich abgebildet wird, ohne dass jedoch die oben beschriebenen Kriterien der Ergebnissicherheit außer Acht gelassen werden dürfen.“ Die oben zitierte Nähe der im Studienscreening erhobenen Zahlen zu den Zahlen aus der realen Versorgung (BARMER GEK 2013) belegt, dass dieser Anspruch in der Studie SPD489-317 vollumfänglich erfüllt ist.</p> <p>Die Kritik des IQWiG überzeugt nicht. Relevante Studien mit robusten Daten werden vom IQWiG nicht akzeptiert, da formale Vorgaben des zugelassenen Indikationsgebiets scheinbar nicht eingehal-</p>	<p>Siehe Anmerkungen auf Seite 33</p>

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ten werden, unabhängig davon, ob diese dem Versorgungsalltag und der Versorgungsrealität entsprechen.</p> <p>Zugleich ist dieses Vorgehen fehlerhaft, wenn die in der Zulassung geforderte Einbettung in ein gesamttherapeutisches Konzept auch in der Zulassungsstudie in der gleichen Weise umgesetzt wurde. Immerhin hat die Zulassungsbehörde die Vorgaben als ausreichend angesehen und darauf basierend eine Nutzen-Risiko-Abwägung positiv vorgenommen. Daran ist auch der Gemeinsame Bundesausschuss in seiner Beschlussfassung gebunden.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die Ausführungen des IQWiG zu psychologischen, pädagogischen oder sozialen Maßnahmen, die im Rahmen der Studie hätten angeboten werden sollen, sowie zu verpflichtenden Beratungen zur Anpassung oder Ergänzung der Gesamtbehandlung sollten gestrichen werden.</p>	
<p>S. 11, Z. 8- 19; S. 5, Z. 22-26</p>	<p>Anmerkung: Das IQWiG unterstellt, nichtmedikamentöse Maßnahmen seien im Studienprotokoll eingeschränkt worden und stellt einen Sinnzusammenhang mit dem durch das IQWiG als zu gering bewerteten Anteil der Patienten mit im Screening erfassten nichtmedikamentösen Maßnahmen in der Behandlungsgeschichte her.</p> <p>„Darüber hinaus war die Fortführung einer vor Studienbeginn aufgenommenen nichtmedikamentösen Maßnahme in der Studie nur eingeschränkt möglich. So geht aus den Studienunterlagen hervor, dass nur ein sehr kleiner Anteil der Patienten mit einer therapeutischen Gesamtstrategie versorgt war. Die in der Studie erlaubte Begleitbehandlung ermöglichte die Fortführung einer bestehenden Verhaltenstherapie im Rahmen der Studie nur dann, wenn diese zum Zeitpunkt der Randomisierung bereits seit mindestens einem</p>	<p>Begründung siehe Seite 26 f.</p>

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Monat durchgeführt wurde. Nur 21,8 % der Patienten hatten in ihrer Vergangenheit überhaupt eine nichtmedikamentöse ADHS-Behandlung erhalten, von denen 17,2 % Verhaltenstherapie und Beratungen ausmachten (eine Doppelzählung von Patienten ist nicht ausgeschlossen). Ansonsten bezogen sich die nichtmedikamentösen Behandlungen z. B. auf Familientherapie oder Elterntraining. Nur 8% der Patienten haben ihre nichtmedikamentöse ADHS-Behandlung in der Studie fortgeführt“ (S. 11, Z. 8-19; ähnlich S. 5, Z. 22-26).</p> <p>Die Einschränkung, dass eine Begleitbehandlung nicht gleichzeitig mit der Intervention begonnen wird, deren Wirkung im Rahmen der Studie geprüft werden soll, ist eine übliche Methode des Ausschlusses einer möglichen Verzerrungsquelle mit dem Ziel der Sicherstellung einer hohen Ergebnissicherheit. So stellt auch das IQWiG im Rahmen der Diskussion von Anforderungen an Studien zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln in seinen Methoden fest: „Das Studiendesign hat insofern erheblichen Einfluss auf die Ergebnissicherheit, als mit Beobachtungsstudien, prospektiv oder retrospektiv, ein kausaler Zusammenhang zwischen Intervention und Effekt in der Regel nicht dargestellt werden kann, während die kontrollierte Interventionsstudie grundsätzlich hierfür geeignet ist. Dies gilt vor allem dann, wenn andere, das Ergebnis beeinflussende Faktoren ganz oder weitgehend ausgeschaltet werden“ (IQWiG Methoden Version 4.0, S. 47).</p> <p>Da die Studie nach unzureichendem Ansprechen auf eine zuvor erhaltene Behandlung mit Methylphenidat durchgeführt wurde, also bei Patienten, die bereits geraume Zeit in Behandlung sind und bei denen auch nichtmedikamentöse Behandlungen als nicht ausreichend eingeschätzt wurden, ist mit diesem Ausschluss des zeitglei-</p>	

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH

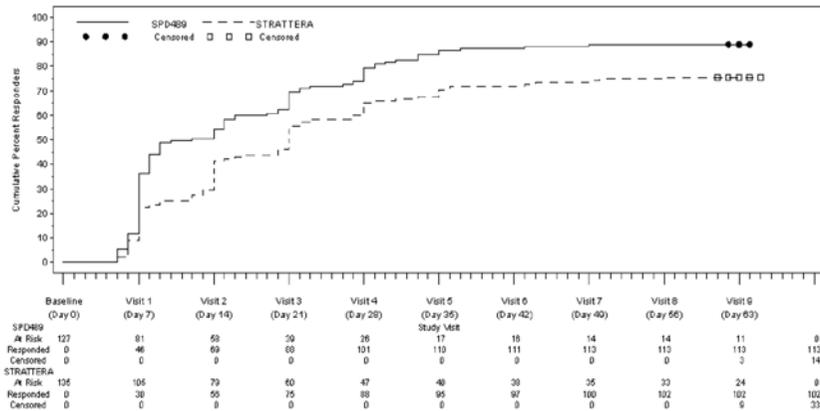
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>chen Beginns eines möglicherweise das Ergebnis beeinflussenden Faktors in einem begrenzten Zeitraum von vier Wochen vor der Randomisierung wiederum keine wesentliche Reduktion der Alltagsnähe verbunden.</p> <p>Die Darstellung des in der Studie im Screening erfassten Anteils an Patienten mit nichtmedikamentösen Vorbehandlungen in einem Sinnzusammenhang mit der oben benannten Protokollanforderung in Bezug auf den Start solcher Maßnahmen ist irreführend und die Wertung, dass dieser Anteil zu klein sei („Nur 21,8 % der Patienten hatten in ihrer Vergangenheit überhaupt...“, s.o.), ist nicht realitätsgerecht. Wie oben wiederholt beschrieben liegt dieser Anteil auf dem gleichen Niveau wie die aus Untersuchungen von GKV-Abrechnungsdaten bekannten Zahlen (z.B. BARMER GEK 2013).</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die Ausführungen des IQWiG zu Einschränkungen nichtmedikamentöser Behandlungen im Rahmen der Studie und die Wertungen des in der Studie im Screening erfassten Anteils an Patienten mit nichtmedikamentösen Vorbehandlungen sollten gestrichen werden.</p>	
<p>S. 12, Z. 28-35; S. 6, Z. 9-12</p>	<p>Anmerkung: Das IQWiG bewertet die vorgelegte randomisierte und kontrollierte Phase IIIb Studie SPD489-317 gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie Atomoxetin als zu kurz, um den Zusatznutzen von Lisdexamfetamin zu beurteilen.</p> <p>Das IQWiG schreibt dazu:</p> <p>„Auch die Allgemeinen Methoden des Instituts beschreiben, dass Kurzzeitstudien für die Evaluation von Interventionen zur Behandlung chronischer Erkrankungen in der Regel nicht für die vollständige Nutzenbewertung geeignet sind. Dies trifft insbesondere dann</p>	<p>Die im Dossier vorgelegte Studie SPD489-317 ist mit einer Behandlungsdauer von sechs Wochen bei stabiler Dosis zu kurz um das Langzeitsprechen und auch mittel- und langfristige unerwünschte Wirkungen zu erfassen.</p>

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zu, wenn die Behandlung über mehrere Jahre oder sogar lebenslang erforderlich ist.</p> <p>Bei ADHS handelt es sich um eine chronische Erkrankung. Laut Fachinformation von Lisdexamfetamin kann eine medikamentöse Behandlung von ADHS über eine längere Zeit erforderlich sein. Folglich ist die Studie SPD489-317 zu kurz, um den Zusatznutzen von Lisdexamfetamin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beurteilen zu können“ (S. 12, Z. 28-35; ähnlich S. 6, Z. 9-12).</p> <p>Shire hält den Ausschluss der Studie SPD489-317 für die Bewertung durch das IQWiG auf Grund ihrer Dauer für nicht sachgerecht und sieht diesen Ausschluss durch das IQWiG auch im Widerspruch zur bisherigen Bewertungspraxis.</p> <p>In seinem Dossier hat Shire medizinisch und inhaltlich begründet und mit Daten unterlegt, warum der in der neunwöchigen Studie SPD489-317 gezeigte höhere Nutzen von Lisdexamfetamin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Atomoxetin im Sinne patientenrelevanter therapeutischer Effekte hinsichtlich der Verbesserung von Gesundheitszustand und Lebensqualität bei ausgeglichenem und teilweise besserem Nebenwirkungsprofil aussagekräftig und relevant ist (Modul 4, S. 65-67). Im Dossier wurde beispielsweise das Wirkungs-Plateau nach ca. fünf Wochen am Beispiel der Zeit bis Therapieansprechen (definiert als CGI-I Score von 1 oder 2) graphisch dargestellt (S. 66). Arbeiten wie die von Newcorn (2008) belegen und erklären, dass eine Studiendauer von vier Wochen für die Identifikation von Atomoxetin-Respondern ausreichend ist.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-----------------	--	---

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



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.

Source: Section 15, Figure 3.1.1.1.1.

Quelle: Clinical Study Report SPD489-317, S. 68

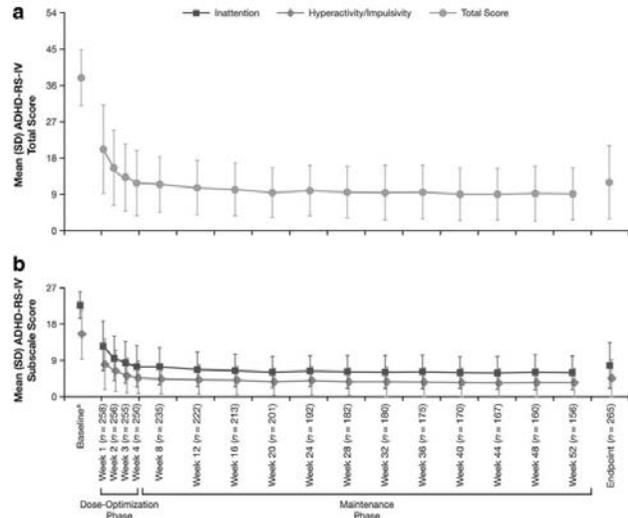
Das IQWiG hat die Patientenrelevanz der im Dossier verwendeten Endpunkte in der Studie SPD489-317 in seiner Dossierbewertung bestätigt. Explizit, wenn das Institut feststellt, der „(...) weiteren Darstellung des pU zur Fragestellung wird nur im Bereich der Endpunkte gefolgt (...)“ (IQWiG Methoden Version 4.0, S. 16), und wenn es die primären und sekundären Endpunkte der Studie differenziert bewertet: „Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung“ (IQWiG Methoden Version 4.0, S. 8). Implizit bestätigt das

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH

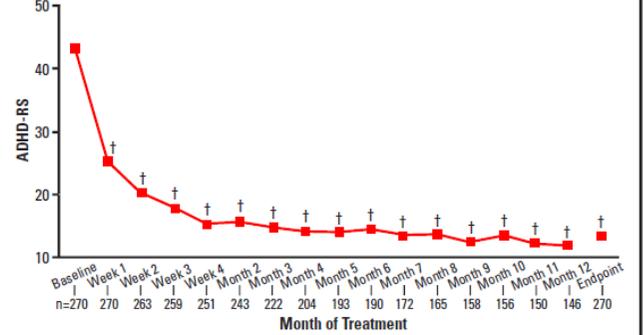
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>IQWiG die Endpunkte, wenn das Institut die verwendete CGI-Skala (Clinical Global Improvement) als geeignet anerkennt, um den Schweregrad der Erkrankung festzustellen (S.9). Mit der Skala wird unmittelbar der Nutzen im Sinne der Morbidität gemessen. Die Feststellungen der Zulassungsbehörde hierzu binden also auch die Nutzenbewertung.</p> <p>Die Angemessenheit der Dauer der Studie SPD489-317 für die Bewertung des Nutzens eines Arzneimittels für die Behandlung von ADHS wird vom IQWiG mit Verweis auf die Leitlinien der EMA ebenfalls explizit bestätigt: „Für Kurzzeitstudien wird eine Behandlungszeit von mindestens 6 Wochen unter stabiler Dosis empfohlen. Dieses Kriterium wird von der Studie SPD489-317 erfüllt, da aus der Abbildung zum Studiendesign in Modul 4 hervorgeht, dass eine letzte Dosisanpassung in Woche 3 der Titrationsphase erfolgen konnte. Daher summiert sich die Zeit, in der die Patienten unter stabiler Dosis mit der Studienmedikation behandelt wurden, auf insgesamt 6 Wochen“ (S. 12). Entsprechend wurde auch von der Behörde die Zulassung auf Basis dieser Studie erteilt.</p> <p>Das IQWiG bemängelt dann aber: „Darüber hinaus fordert die EMA aufgrund des chronischen Verlaufs von ADHS zusätzlich zu einer Kurzzeitstudie mindestens eine Langzeitstudie für den Nachweis der Wirksamkeit. Diese Studie soll eine Behandlungsdauer von 6 Monaten umfassen.“</p> <p>Shire hat im Rahmen der Zulassung eine Langzeitstudie mit einer Behandlungsdauer von 6 Monaten und abschließender 6-wöchiger randomisierter Absetzphase vorgelegt, mit der die bleibende Wirksamkeit und Sicherheit belegt wurde und sieht dieses Kriterium entsprechend auch als erfüllt an. Die Erteilung der Zulassung für Lisdexamfetamin durch das MHRA im dezentralen Zulassungsver-</p>	

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>fahren auf Basis dieser Studie bestätigt aus Sicht von Shire ihre Angemessenheit als Langzeitstudie für den Nachweis der bleibenden Wirksamkeit in der betreffenden Patientenpopulation. Das Studiendesign einer offenen Studie mit anschließender randomisierter Absetzphase wird von der EMA-Leitlinie explizit vorgeschlagen. Die sechswöchige Dauer der Absetzphase ist wiederum inhaltlich begründet – entsprechend der medizinischen Argumentation für die Angemessenheit der Länge der Studie SPD489-317 im Dossier – sowie ethisch: Bei einem Kind, das bereits als Lisdexamfetamin-Responder identifiziert wurde, ist es ethisch nicht vertretbar, über eine längere Zeit Placebo zu verabreichen, da damit völlig unnötig negative Auswirkungen mit potenziell gravierenden und langwirksamen Folgewirkungen z.B. im schulischen Setting riskiert würden.</p> <p>Darüber hinaus existieren zwei weitere offene Lisdexamfetamin Verlängerungsstudien mit 12 Monaten Dauer. In Findling et al. (2013) wird beispielsweise gezeigt, dass die Wirksamkeit für die Verbesserung des Gesundheitszustands gemessen als Veränderung auf der ADHD-RS-IV Skala und der Erhalt der Wirksamkeit für die Verbesserung der Lebensqualität gemessen als Veränderung auf der YQOL-R Skala (Youth Quality of Life-Research Version) bei Jugendlichen jeweils signifikant gegenüber der Messung bei Studienstart (Baseline) erhalten bleiben. Der Anteil an Patienten, die gemessen auf der CGI-I Skala auf die Therapie angesprochen haben, betrug am Studienendpunkt 87,2%.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	 <p>FIG. 2. ADHD-RS-IV a) total and b) subscale scores at baseline,^a at endpoint, and at all postbaseline weeks in the full analysis set (n = 265). ^bBaseline score was from the antecedent double-blind study. <i>p</i> < 0.001 for change from baseline at end point and at all postbaseline weeks. ADHD-RS-IV, ADHD Rating Scale IV; SD, standard deviation.</p> <p>Aus: Findling et al. 2013</p> <p>Entsprechend zeigen die Daten auch bei Kindern (z.B. Findling et al. 2008) eine bleibende Wirksamkeit und Sicherheit über ein Jahr.</p>	

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																									
	<p>FIGURE 1. ADHD-RS average by each month of treatment*</p>  <table border="1"> <caption>Approximate data from Figure 1</caption> <thead> <tr> <th>Month of Treatment</th> <th>ADHD-RS Average</th> <th>n</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Baseline</td><td>43</td><td>270</td></tr> <tr><td>Week 1</td><td>25</td><td>270</td></tr> <tr><td>Week 2</td><td>20</td><td>263</td></tr> <tr><td>Week 3</td><td>18</td><td>259</td></tr> <tr><td>Week 4</td><td>16</td><td>251</td></tr> <tr><td>Month 1</td><td>16</td><td>243</td></tr> <tr><td>Month 2</td><td>15</td><td>222</td></tr> <tr><td>Month 3</td><td>15</td><td>204</td></tr> <tr><td>Month 4</td><td>15</td><td>193</td></tr> <tr><td>Month 5</td><td>15</td><td>190</td></tr> <tr><td>Month 6</td><td>14</td><td>172</td></tr> <tr><td>Month 7</td><td>14</td><td>165</td></tr> <tr><td>Month 8</td><td>13</td><td>158</td></tr> <tr><td>Month 9</td><td>14</td><td>156</td></tr> <tr><td>Month 10</td><td>13</td><td>150</td></tr> <tr><td>Month 11</td><td>12</td><td>146</td></tr> <tr><td>Month 12</td><td>13</td><td>146</td></tr> <tr><td>Endpoint</td><td>14</td><td>270</td></tr> </tbody> </table> <p>* Results at each time point are reported for all subjects participating at that time point (n). Results at endpoint are last-observation-carried-forward results for the ITT population.</p> <p>†P<.0001; paired t-test</p> <p>ADHD-RS=Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Rating Scale; ITT=intent-to-treat.</p> <p>Findling RL, Childress AC, Krishnan S, McGough JJ. <i>CNS Spectr.</i> Vol 13, No 7.</p> <p>Aus: Findling et al. 2008</p> <p>Gemäß der G-BA Verfahrensordnung erfolgt der Nachweis eines Zusatznutzens „(...) auf der Grundlage von Unterlagen zum Nutzen des Arzneimittels in den zugelassenen Anwendungsgebieten. Basis sind die arzneimittelrechtliche Zulassung, die behördlich genehmigten Produktinformationen sowie Bekanntmachungen von Zulassungsbehörden und die Bewertung von klinischen Studien nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin.“ Der</p>	Month of Treatment	ADHD-RS Average	n	Baseline	43	270	Week 1	25	270	Week 2	20	263	Week 3	18	259	Week 4	16	251	Month 1	16	243	Month 2	15	222	Month 3	15	204	Month 4	15	193	Month 5	15	190	Month 6	14	172	Month 7	14	165	Month 8	13	158	Month 9	14	156	Month 10	13	150	Month 11	12	146	Month 12	13	146	Endpoint	14	270	
Month of Treatment	ADHD-RS Average	n																																																									
Baseline	43	270																																																									
Week 1	25	270																																																									
Week 2	20	263																																																									
Week 3	18	259																																																									
Week 4	16	251																																																									
Month 1	16	243																																																									
Month 2	15	222																																																									
Month 3	15	204																																																									
Month 4	15	193																																																									
Month 5	15	190																																																									
Month 6	14	172																																																									
Month 7	14	165																																																									
Month 8	13	158																																																									
Month 9	14	156																																																									
Month 10	13	150																																																									
Month 11	12	146																																																									
Month 12	13	146																																																									
Endpoint	14	270																																																									

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>pharmazeutische Unternehmer hat darzulegen, „(...) inwieweit die von ihm als best verfügbar eingereichte Evidenz zum Nachweis eines Zusatznutzens geeignet ist“ (G-BA Verfahrensordnung, 5. Kapitel, § 5, Abs. 3). Mit den von Shire für Lisdexamfetamin vorgelegten Unterlagen aus der Studie SPD489-317 und den Nachweisen aus dem Zulassungsverfahren hat Shire die für den Nachweis des Zusatznutzens notwendigen Unterlagen mit dem hohen Evidenzgrad Ib eingereicht. Dass das IQWiG hier trotz des Vorliegens von Langfristdaten aus der Zulassung eine Studie kategorisch als zu kurz bezeichnet hat, um einen Beitrag für die Bewertung zu liefern, erscheint deshalb nicht sachgerecht.</p> <p>Umso mehr erstaunt diese rigide Auslegung der eigenen Methoden, da das Institut im laufenden Verfahren der frühen Nutzenbewertung zu Colestilan (zugelassen zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit <u>chronischem</u> Nierenversagen, die eine Hämodialyse oder Peritonealdialyse erhalten) offensichtlich von der in der Bewertung von Lisdexamfetamin angeführten Begründung abgewichen ist und bei der Diskussion der Anforderungen an die zu berücksichtigenden Studien für die Bewertung einer Dauertherapie im Gegensatz zur Bewertung von Lisdexamfetamin keine Vorgaben gemacht hat. Der Nutzen des Wirkstoffs wurde vom Institut dann allein auf Basis einer 12-Wochen-Studie bewertet.</p> <p>Im Fall von Colestilan lagen relevante Langzeitstudien laut dem IQWiG nicht vor, die vom Hersteller eingereichte Extensionsstudie E10 wurde aufgrund des Studiendesigns explizit als „nicht relevant“ erachtet. In der IQWiG-Bewertung heißt es: „Für die vorliegende Nutzenbewertung ist der 12-wöchige Vergleich von Colestilan und Sevelamerhydrochlorid relevant.“ Im Abschnitt 2.7.1 der IQWiG-Bewertung „Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</p>	<p>Bei dem Verfahren zur frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Colestilan (Beschluss vom 01.10.2013) wurden Studien bei der Bewertung des Zusatznutzens nicht berücksichtigt, in denen ein nicht-zulassungskonformer Einsatz der Medikamente hinsichtlich der Dosierung stattgefunden hat.</p>

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>heißt es weiter: Für „den eigenen Wirkstoff Colestilan [hat der pU] gar keine relevante Studie für die Dauertherapie vorgelegt. So beträgt die Behandlungsdauer der in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie MCI-196-E07 nur 12 Wochen [...].“</p> <p>In der Diskussion der Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studienauswahl legt das IQWiG in der Nutzenbewertung von Colestilan als Dauertherapie in einer chronischen Erkrankung einen anderen Maßstab an als in der Bewertung von Lisdexamfetamin. In der Bewertung von Colestilan heißt es im Abschnitt 2.7.2.1 zur Studiendauer: „Hinsichtlich der Studiendauer nimmt der pU keine Einschränkung vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden [vom IQWiG!] ebenfalls keine Einschränkungen vorgenommen“ (IQWiG 2013, S. 33).</p> <p>An gleicher Stelle heißt es dagegen im Abschnitt 2.7.2.1 zur Studiendauer in der Bewertung von Lisdexamfetamin: „Der pU benennt keine Einschränkung der Studiendauer. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Für die vorliegende Fragestellung wird eine Mindeststudiendauer von 6 Monaten als notwendig angesehen. Die inhaltliche Begründung ist in Abschnitt 2.3 dargestellt“ (S. 18).</p> <p>Die in Abschnitt 2.3 gemachte inhaltliche Begründung träfe jedoch exakt so auch auf die in der Dossierbewertung des IQWiG (IQWiG 2013b) explizit als Dauertherapie diskutierte Behandlung mit Colestilan zu: „Bei ADHS handelt es sich um eine chronische Erkrankung. Laut Fachinformation von Lisdexamfetamin kann eine medikamentöse Behandlung von ADHS über eine längere Zeit erforderlich sein. Folglich ist die Studie SPD489-317 zu kurz, um den Zusatznutzen von Lisdexamfetamin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beurteilen zu können“ (IQWiG 2013, S. 12). Die Therapie mit Colestilan wird im Dossier explizit als Dauertherapie</p>	

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>diskutiert, da der pharmazeutische Unternehmer auf dieser Grundlage eine Vergleichstherapie ausschließt. Der Name chronische Nierenerkrankung legt nahe, dass es sich um eine chronische Erkrankung handelt, und in der Fachinformation zu Colestilan heißt es ebenfalls explizit: „Die Behandlung hoher Phosphatspiegel im Blut erfordert normalerweise eine Langzeittherapie“ (Mitsubishi 2013).</p> <p>Ein Unterschied in den methodischen Anforderungen an den Nachweis der langfristigen Wirksamkeit und Sicherheit einer Dauertherapie in der Behandlung der Hyperphosphatämie bei dialysepflichtigen Erwachsenen mit chronischer Nierenerkrankung und einer Dauertherapie zur Behandlung von ADHS lässt sich inhaltlich nicht begründen. Da das IQWiG den Zusatznutzen von Colestilan auf Basis einer zwölfwöchigen Studie ohne Einschränkungen bewertet hat, erscheint der grundsätzliche Ausschluss einer neunwöchigen Studie mit der Begründung, diese sei zu kurz, als nicht nachvollziehbar.</p> <p>In seiner Begründung des Ausschlusses der Studie SPD489-317 zitiert das IQWiG sein Methodenpapier wie folgt: „Auch die Allgemeinen Methoden des Instituts beschreiben, dass Kurzzeitstudien für die Evaluation von Interventionen zur Behandlung chronischer Erkrankungen in der Regel nicht für die vollständige Nutzenbewertung geeignet sind.“ Im Sinne der des aus Art 3 GG folgenden Rechtsgrundsatzes, wonach Behörden nicht Gleiches willkürlich ungleich und Ungleiches nicht willkürlich gleich behandeln dürfen, und dem Grundsatz der einheitlichen Ausübung des Verwaltungsermessens, fordert Shire, dass der Gemeinsame Bundesausschuss den Spielraum, den die Begriffe „in der Regel“ und „vollständig“ schaffen und den das Institut in der Bewertung von Colestilan augenscheinlich genutzt hat, auch in der frühen Nutzenbewertung</p>	

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Lisdexamfetamin zu nutzen und hier den gleichen Maßstab anzulegen.</p> <p>Da für Lisdexamfetamin umfangreiche Langzeitdaten vorliegen, wird hier mit der Forderung einer Gleichbehandlung aus Sicht von Shire wiederum keine Forderung an das Absenken wichtiger methodischer Standards aufgestellt, sondern nur eine Forderung nach einer differenzierten Betrachtung und einer Bewertung auf Basis der vorliegenden direkt vergleichenden Studie sowie der ergänzenden Daten aus der im Rahmen der Zulassung akzeptierten Langzeitstudie SPD489-326.</p> <p>Dass die Dauer der Studie SPD489-317 für eine Bewertung einer therapeutischen Intervention in der Indikation ADHS grundsätzlich ausreicht, wird vom IQWiG ausdrücklich bestätigt („Dieses Kriterium wird von der Studie SPD489-317 erfüllt“) (S.12). Dass die Dauer und das Design der sechsmonatigen Langzeitstudie SPD489-326 mit anschließender sechswöchiger randomisierter Absetzphase für die Gewinnung von Langzeitdaten für die Wirksamkeit (und Sicherheit) ausreicht, kann als durch die europäische dezentrale Zulassung bestätigt angesehen werden.</p> <p>Insbesondere in einem Verfahren wie bei Lisdexamfetamin, in dem die Behörden im Rahmen des Zulassungsverfahrens weitere Anforderungen in die Zulassung eingefügt haben und in dem dann dessen ungeachtet Daten aus einem direkten Vergleich vorliegen, müssen das IQWiG in seiner Bewertung und der G-BA in seiner Beschlussfassung die Offenheit nutzen, die hinter Formulierungen steht wie "vorrangig" (G-BA Verfahrensordnung, 5. Kapitel, § 5, Abs. 5, Satz 2) oder "in der Regel" und "einzelne Aspekte" (IQWiG Methoden Version 4.0, S. 43, im Kontext der Anforderungen an die Studiendauer) in den entsprechenden Stellen der G-BA Verfah-</p>	

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>rensordnung und der IQWiG-Methoden, wenn es um die vorzulegenden Nachweise des Zusatznutzens geht.</p> <p>Mit den sechs Stufen zum Ausmaß des Zusatznutzens sowie der drei Stufen für dessen Wahrscheinlichkeit steht dem Institut und dem Gemeinsamen Bundesausschuss ein ausreichend differenziertes Bewertungsraster zur Verfügung, um auch in einem speziell gelagerten Zulassungs- und Bewertungsverfahren wie dem von Lisdexamfetamin eine Bewertung vorzunehmen, die über eine rein formale und nicht gerechtfertigte Ablehnung der vorgelegten Evidenz hinausgeht. Auch können so eventuell wahrgenommene Unsicherheiten in Bezug auf das Ausmaß und die Sicherheit des Zusatznutzens sachgerecht und ggf. abgestuft abgebildet werden.</p> <p>Die direkt vergleichende, doppelblinde randomisierte Studie SPD489-317 hat für Lisdexamfetamin gegenüber Atomoxetin eine signifikante Verbesserung des Gesundheitszustandes und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gezeigt bei einem ausgeglichenen und teilweise sogar günstigeren Nebenwirkungsprofil.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Das IQWiG hat den Zusatznutzen von Lisdexamfetamin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Basis einer randomisierten und kontrollierten Phase IIIb Studie SPD489-317 in Verbindung mit den Langzeitdaten aus dem Zulassungsverfahren bewertet.</p>	
	<p>Anmerkung: Das IQWiG bewertet die Dosierung und Titration von Atomoxetin in der Studie SPD489-317 als grundsätzlich im Rahmen der Zulassung, nennt aber zwei Punkte, die möglicherweise die Interpretation der Studienergebnisse beeinflussen könnten.</p> <p>„1. Laut Fachinformation von Atomoxetin können ‚Patienten, die bei</p>	<p>Da die relevante Studie bereits wegen der auf den vorherigen Seiten genannten Gründe nicht für die frühe Nutzenbewertung herangezogen werden konnte, wurde auf die Dosierung in der Entscheidungsfindung des G-BA nicht im Besonderen abgestellt.</p>

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>einmal täglicher Einnahme der [...] Gesamttagesdosis kein zufriedenstellendes klinisches Ansprechen bezüglich Verträglichkeit (z.B. Übelkeit oder Schläfrigkeit) und Wirksamkeit zeigen', möglicherweise davon profitieren, die einmalige Gesamttagesdosis auf 2 halbe Tagesdosen aufzuteilen (morgens, später Nachmittag). In der Studie erfolgte die Einnahme der Tagesdosis von Atomoxetin als Einmaldosis am Morgen. Das könnte dazu geführt haben, dass unter den Studienbedingungen bei einigen Patienten eine verringerte Wirksamkeit über den Tag hinweg oder mehr Nebenwirkungen als nach einer aufgeteilten Gabe zu beobachten waren“ (S. 13, Z. 9-17).</p> <p>„2. In der Studie erfolgte die gewichtsabhängige Dosistitration von Atomoxetin bei Patienten < 70 kg nicht individuell, sondern nach Gewichtsklassen. Diese waren auf die in der Studie verfügbaren Atomoxetin-Kapselstärken abgestimmt. (...) Diese Art der Dosistitration führte zu einer Behandlung der Patienten in einem Gesamtdosisrahmen von 0,8 bis 1,3 mg/kg. Entsprechend lag die Dosierung einiger Patienten bis zu einem Drittel unterhalb der laut Fachinformation angestrebten empfohlenen Erhaltungsdosis von ~ 1,2 mg/kg, sodass diese Patienten eher unterdosiert waren. Das könnte zum einen dazu geführt haben, dass die Wirksamkeit von Atomoxetin in der Studie bei einigen Patienten unterschätzt wurde. Zum anderen könnten durch die Unterdosierung weniger Nebenwirkungen aufgetreten sein als unter der empfohlenen Tagesdosis von ca. 1,2 mg/kg. Der in der Studie eigentlich vorgegebene Dosisrahmen bis 1,4 mg/kg wurde nicht ausgeschöpft“ (S. 13, Z. 18-20; S. 13 Z. 35-39; S. 14, Z. 1-4).</p> <p>Shire sieht die gewählte Dosierung für Atomoxetin als ohne Einfluss auf die Interpretation der Studie an und möchte dies im Folgenden</p>	

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>begründen.</p> <p>Für die höhere Wirksamkeit oder bessere Verträglichkeit von Strattera bei Aufteilung auf zwei Dosen gibt es aus Sicht von Shire keine hinreichende Evidenz. Auch in der Fachinformation zu Strattera werden die Ergebnisse einer Zulassungsstudie so dargestellt: „Strattera war wirksam, wenn die tägliche Gesamtdosis als Einzeldosis angewendet wurde, und ebenso, wenn die Dosis geteilt am Morgen und am späten Nachmittag bzw. frühen Abend angewendet wurde. Nach Einschätzung von Lehrern und Eltern zeigten die Patienten nach einmal täglicher Anwendung als Einzeldosis im Vergleich mit der Placebo-Gruppe eine statistisch signifikant deutlichere Verminderung im Schweregrad der ADHS-Symptomatik“ (Lilly 2013).</p> <p>Da die Möglichkeit einer Aufteilung der Dosis auf Basis einer Einschätzung des Arztes eine erhebliche Veränderung der Studierendurchführung in Bezug auf die Verblindung und die Randomisierung notwendig gemacht hätte und über den für Atomoxetin dann größeren Einfluss der Therapieadhärenz eine mögliche Verzerrungsquelle eingeführt hätte, war diese Möglichkeit im Rahmen der Studie nicht vorgesehen.</p> <p>Eine Dosierung von Atomoxetin nach Gewichtsklassen ist bei gewichtsabhängiger Dosierung von Kapseln notwendig, da nur eine begrenzte Zahl an Kapselstärken verfügbar ist, um die zulassungsgemäße Zieldosierung von 1,2 mg / kg Körpergewicht zu erreichen. Um die vom IQWiG aufgeworfene Frage eines möglichen Einflusses der gewählten Gewichtsklassen auf die Wirksamkeit und die Nebenwirkungen im Rahmen der Studie zu beantworten, wurde eine weitere Analyse nach Dosierungsgruppen durchgeführt.</p>	

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Patienten im Atomoxetin-Arm der Studie wurden entsprechend ihrer individuellen Atomoxetin-Erhaltungsdosis (Körpergewicht geteilt durch Tagesdosis bei Studienende) in vier Quartile eingeteilt. Die Patienten im unteren und im oberen Quartil wurden hinsichtlich der Wirkung und der Nebenwirkungen von Atomoxetin verglichen.</p> <p>In der Analyse hat sich in Bezug auf die Wirkung kein Unterschied zwischen den Dosisgruppen gezeigt. Der Anteil an Respondern gemessen mit dem CGI-I lag bei 66,7% im unteren Quartil und bei 69,7% im Quartil mit den höchsten individuellen Dosen, das relative Risiko für die Patienten im unteren Quartil lag bei 0,96, mit einem 95% Konfidenzintervall von 0,69 bis 1,33. Der Anteil an Respondern gemessen als mehr als 30-prozentige Reduktion des ADHD-RS-IV-Scores am Endpunkt der Studie im Vergleich zum Baseline-Wert zeigt ebenfalls keinen Effekt. In beiden Gruppen mit je 33 Patienten gab es je 25 Responder, der Anteil war mit 75,8% identisch. Das relative Risiko für die Patienten im unteren Dosisquartil betrug entsprechend 1,0 mit einem 95% Konfidenzintervall von 0,76 bis 1,31 (Shire 2013b).</p> <p>Die Auswertung in Bezug auf die Nebenwirkungen hat hingegen eine Tendenz zu höheren Nebenwirkungsraten bei höheren individuellen Dosen gezeigt. Während die Gesamtzahl an Patienten mit Nebenwirkungen (Total Adverse Events) mit 24 Patienten (72,7%) in der niedrigen Dosisgruppe und 26 Patienten (78,8%) in der höheren Dosisgruppe ähnlich ist, wurden für deutlich mehr Patienten Nebenwirkungen mit vermutetem Bezug zur Studienmedikation (Related Adverse Events) registriert. Im unteren Quartil der individuellen Atomoxetin-Dosierungen wurde für 18 Patienten (54,5%) eine Nebenwirkung mit vermutetem Bezug zur Studienmedikation registriert, wohingegen dies im oberen Quartil der individuellen</p>	

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Atomoxetin-Dosierungen 23 Patienten oder 69,7% der Patienten im Quartil waren (Shire 2013b).</p> <p>In Bezug auf die Bewertung der Ergebnisse der Studie SPD489-317 bedeutet dies, dass es unwahrscheinlich ist, dass die Wirkung im Atomoxetin-Arm gegenüber Lisdexamfetamin unterschätzt wurde, und dass es allerdings vorstellbar ist, dass die Nebenwirkungen von Atomoxetin im Vergleich zu Lisdexamfetamin eher unterschätzt wurden. Für den von Shire beanspruchten Zusatznutzen von Lisdexamfetamin hat diese Auswertung aus unserer Sicht entsprechend keine Bedeutung, da der Zusatznutzen von Lisdexamfetamin eventuell unterschätzt wurde, eine Überschätzung aber nicht wahrscheinlich ist.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Ergänzung: Das IQWiG sieht die Aussagekraft der Studie SPD489-317 durch die Dosierungsschemata für Atomoxetin nicht beeinträchtigt.</p>	
S. 25, Z. 2-6	<p>Anmerkung: Das IQWiG geht im Gegensatz zu Shire von einer weiter ansteigenden Prävalenz aus.</p> <p>„Der pU geht von einer konstanten Prävalenz von 5,6% in den nächsten 5 Jahren aus. Somit entwickelt sich die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation analog zur Veränderung des Bevölkerungsstands für Kinder ab 6 Jahren. Da man derzeit einen Anstieg der Diagnosestellung des AHDS beobachtet (vgl. S.31 Modul 3), geht das Institut eher von einer Zunahme der Prävalenz aus“ (S. 25, Z. 2-6).</p> <p>Shire sieht den Anstieg der ADHS-Diagnosen und insbesondere den Anstieg der Zahl pharmakotherapeutisch behandelter Patienten</p>	

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>als beendet an. Wie im Dossier an der vom IQWiG angegebenen Stelle ausführlich diskutiert, ist die Zahl der mit Methylphenidat behandelten Patienten nach einem starken Anstieg seit etwa der Mitte der Neunziger Jahre in den letzten Jahren nicht mehr gewachsen. Da diese Gruppe für die Anwendung von Lisdexamfetamin in der Zweitlinie die relevante Bezugsgröße ist, schlägt Shire vor, die Aussage des IQWiG zu differenzieren.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Ergänzung: Da die Anzahl der mit Methylphenidat behandelten Patienten in der Erstlinie jedoch nicht mehr angestiegen ist, kann die Patientenpopulation für Lisdexamfetamin näherungsweise mit einer konstanten Prävalenz berechnet werden.</p>	
<p>S. 26, Z. 2-7; S. 30, Z. 19-28</p>	<p>Anmerkung: Das IQWiG postuliert einen methodischen Mangel in der Berechnung der Jahrestherapiekosten für Lisdexamfetamin und Atomoxetin durch Shire.</p> <p>„Der pU berechnet die Jahrestherapiekosten auf Basis der DDD statt der Dosierung nach Fachinformation. Dieses Vorgehen weist einen methodischen Mangel auf. Er gibt Jahrestherapiekosten in Höhe von 1560,98 € für Lisdexamfetamin und 1692,69 € für Atomoxetin an. Als Jahrestherapiekosten werden vom Institut auf Basis der zugelassenen Dosierungen nach Fachinformation 1560,98 € bis 1923,92 € für Lisdexamfetamin und 1242,83 € bis 1692,69 € für Atomoxetin errechnet“ (S. 26, Z. 2-7).</p> <p>„Die Jahrestherapiekosten errechnet das Institut auf Basis der zugelassenen Dosierungen nach Fachinformation auf 1560,98 € bis 1923,92 € für Lisdexamfetamin und auf 1242,83 € bis 1692,69 € für Atomoxetin. Die Angaben des pU liegen innerhalb der vom Institut berechneten Spanne“ (S. 30, Z. 19-28).</p>	<p>Das einheitliche Verfahren zur Berechnung der Therapiekosten ist in den „Tragenden Gründen“ zu diesem Verfahren dargestellt und wird dort erläutert.</p>

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Shire sieht die Anforderungen im Formular für die frühe Nutzenbewertung des G-BA als exakt erfüllt an und schätzt die Berechnungen des IQWiG als nicht zielführend ein. Im Abschnitt 3.3.2 des Formulars für das Modul 3 „Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie“ wird gefordert: „Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie als DDD (Defined Daily Dose) an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an“ (Modul 3, Seite 51).</p> <p>In der weiteren Erläuterung des G-BA heißt es dann: „Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht)“ (Modul 3, Seite 51).</p> <p>Die WHO hat sowohl für Lisdexamfetamin als auch für Atomoxetin eine tägliche Dosis (DDD) definiert. Für beide Präparate gibt es mehrere Dosierungen, bei Atomoxetin wird gewichtsabhängig dosiert. Wegen der großen Spanne an Gewichten bei Kindern und Jugendlichen und der unbekanntem Verteilung über diese Gewichtgruppen ist die exakte durchschnittliche Dosis in der deutschen Versorgungsrealität allerdings unbekannt. Für Lisdexamfetamin, das nicht gewichtsabhängig dosiert wird, trifft dies ebenso zu.</p>	

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Da die Verteilung der einzelnen Dosierungen nicht bekannt ist, ist die Berechnung von Spannen durch das IQWiG hier nicht angemessener als die Wahl der DDD als Berechnungsgrundlage, wie vom G-BA im Formular vorgesehen. Da die DDD, wie vom IQWiG bestätigt, innerhalb dieser Spannen liegen, fordert Shire die Berechnung der Jahrestherapiekosten im G-BA-Beschluss auf Basis der DDD.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die Jahrestherapiekosten betragen 1560,98 € für Lisdexamfetamin und 1692,69 € für Atomoxetin.</p>	

Literaturverzeichnis

- 1) Barmer GEK 2013, Arztreport, Auswertungen zu Daten bis 2011, Schwerpunkt Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen ADHS
- 2) DGKJP 2006, Dt.Ges.f. Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie u.a. (Hrsg.): Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von psychischen Störungen im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter. Deutscher Ärzte Verlag, 3. überarbeitete Auflage 2007 - ISBN: 978-3-7691-0492-9, S. 239 – 254; http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/028-019I_S1_Hyperkinetische_Stoerungen_ADHS_01.pdf
- 3) EMA 2010, European Medicines Agency, Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), 22 July 2010, EMEA/CHMP/EWP/431734/2008, Committee for Medicinal Products for Human use (CHMP)
- 4) EMA 2013, European Medicines Agency, Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression, 30 May 2013, EMA/CHMP/185423/2010 Rev. 2 previously (CPMP/EWP/518/97, Rev. 1), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)
- 5) Findling RL, Childress AC, Krishnan S, McGough JJ. 2008, Long-term effectiveness and safety of lisdexamfetamine dimesylate in school-aged children with attention-deficit/hyperactivity disorder. CNS Spectr. 2008 Jul;13(7):614-20.
- 6) Findling RL, Cutler AJ, Saylor K, Gasior M, Hamdani M, Ferreira-Cornwell MC, Childress AC. 2013, A long-term open-label safety and effectiveness trial of lisdexamfetamine dimesylate in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2013 Feb;23(1):11-21.
- 7) IQWiG 2013, 2013-06-27_A13-15_Colestilan_Nutzenbewertung-35a-SGB-V
- 8) IQWiG 2011, Allgemeine Methoden Version 4.0 vom 23.09.2011
- 9) Janssen-Cilag 2011, Fachinformation Concerta® Juni 2011
- 10) KBV 2013, KBV Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arztgruppen-EBM Kinder- und Jugendpsychiater, Stand 3. Quartal 2013, erstellt am 13.08.2013 EBM_KJPP_20130813_OPMB.pdf
- 11) Lilly 2013, Fachinformation Strattera® Mai 2013
- 12) Mitsubishi 2013, Fachinformation Colestilan® März 2013
- 13) Newcorn, Jeffrey, Sutton, Virginia K., Weiss, Margaret, Sumner, Calvin R., 2008: Clinical Responses to Atomoxetine in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: The Integrated Data Exploratory Analysis (IDEA) Study
- 14) Public Assessment Report 2013, Decentralised Procedure, Elvanse 30mg, 50mg and 70mg capsules, hard Lisdexamfetamine dimesylate, UK/H/3326/001-03/DC, UK licence no: PL 08081/0050-2
- 15) Roters, in Kasseler Kommentar, Sozialversicherungsrecht, 78. Ergänzungslieferung 2013
- 16) Shire 2012: Patienteninformation und Einwilligungserklärung zur Teilnahme an einer klinischen Prüfung (Consent forms) & Zustimmungserklärungen
- 17) Shire 2013a, Fachinformation Elvanse® März 2013
- 18) Shire 2013b, Shire SPD489-317: Table1245 ATX analysis by dose

5.2 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Datum	23. September 2013
Stellungnahme zu	Lisdexamfetamindimesilat, Nr. 186, A13-24, Version 1.0, 29.08.2013
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer; www.akdae.de

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einleitung</u></p> <p>Die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen (ADHS) gehören zu den häufigsten psychischen Störungen im Kindes- und Jugendalter (1).</p> <p>Häufigkeit</p> <p>Nach einer Erhebung des Robert-Koch-Institutes (2) erhielten in Deutschland 4,8 % der Kinder und Jugendlichen jemals die Diagnose einer ADHS. Nach aktuellen Zahlen der BARMER-GEK (1) betrug die 1-Jahres-Prävalenz in der Gruppe der 0- bis 19-Jährigen im Jahr 2011 4,17 %. Jungen sind dabei mit 7,9 % deutlich häufiger betroffen als Mädchen mit 1,8 % (2).</p> <p>Behandlung</p> <p>Die Behandlung von Patienten mit ADHS sollte immer im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzepts erfolgen. Ein solches kann psychoedukative Elemente für Betroffene und deren Eltern, Psychotherapie (z. B. kognitiv-behaviorale Therapie, interpersonelle Therapie), Training sozialer Kompetenzen sowie eine medikamentöse Behandlung umfassen. Auch Lehrer und andere an der Erziehung beteiligte Personen sollten in die Behandlung einbezogen werden (3;4).</p> <p>Nicht bei allen Patienten mit ADHS ist eine medikamentöse Behandlung indiziert. Als Mittel der Wahl wird eine Arzneimittel-Therapie bei Kindern ab dem Schulalter sowie Jugendlichen empfohlen, wenn eine schwere Symptomausprägung vorliegt (3;4).</p> <p>Zulassungsstatus</p> <p>Für die <u>Arzneimittel-Therapie</u> sind in Deutschland verschiedene Optio-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nen zugelassen: Stimulanzien (Methylphenidat in unterschiedlichen Formulierungen, Dexamfetamin sowie seit März diesen Jahres Lisdexamfetamindimesilat) und Atomoxetin, welches nicht zur Gruppe der Stimulanzien gehört. Allen gemein ist, dass sie „im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie“ (5–8) bzw. „als Teil eines umfassenden Behandlungsprogramms“ (9) eingesetzt werden müssen. Gemäß der Zulassung in Deutschland kann Methylphenidat angewandt werden bei Kindern ab sechs Jahren, „wenn sich andere therapeutische Maßnahmen allein als unzureichend erwiesen haben“ (6;8). Dexamfetamin ist zugelassen bei ADHS, „die auf eine ausreichend lange Behandlung mit Methylphenidat und Atomoxetin in maximaler und verträglicher Dosis nicht anspruch“, bei Kindern und Jugendlichen ab sechs Jahren (5). Atomoxetin kann als Teil eines umfassenden Behandlungsprogramms bei Kindern ab sechs Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen eingesetzt werden (9).</p> <p>Lisdexamfetamindimesilat besitzt eine Zulassung bei Kindern ab sechs Jahren, „wenn eine zuvor erhaltene Behandlung mit Methylphenidat als klinisch unzureichend angesehen wird“ (7).</p> <p>Leitlinienempfehlungen</p> <p>Gemäß aktuellen Leitlinien werden Psychostimulanzien (3;4), insbesondere Methylphenidat (4), als Mittel erster Wahl empfohlen. Die schottische Leitlinie empfiehlt bei Nichtansprechen auf ein erstes Stimulanz zunächst die Umstellung auf ein anderes (3), während die britische NICE-Leitlinie die Umstellung auf Atomoxetin empfiehlt, wenn Methylphenidat in maximal verträglicher Dosierung keinen ausreichenden Effekt zeigt (4). Atomoxetin kann eine Option sein, wenn Stimulanzien kontraindiziert sind (z. B. bei kardialer Vorschädigung) oder bei speziellen Komorbiditäten wie Tic-Störung, Tourette-Syndrom, Angsterkrankung, Substanzmissbrauch (3;4). Allerdings entfaltet Atomoxetin seine</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>volle Wirkung evtl. erst nach Wochen (10). Die Datenlage für Dexamfetamin ist, gerade für Kinder und Jugendliche, unzureichend (4).</p> <p>Lisdexamfetamindimesilat</p> <p>Lisdexamfetamindimesilat ist ein pharmakologisch inaktives Prodrug und wird in den Erythrocyten zu Dexamfetamin und l-Lysin hydrolysiert. (11).</p> <p>Dieser Mechanismus der Aktivierung scheint ein zu rasches Anfluten von Dexamfetamin zu verhindern (11) und ermöglicht ein pharmakokinetisches Profil, das die einmal tägliche Gabe zulässt (11).</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></p> <p>Der G-BA hat für Lisdexamfetamindimesilat als ZVT Atomoxetin festgelegt.</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ wäre Dexamfetamin als zweckmäßige Vergleichstherapie geeigneter. Allerdings ist dieses nur als Mittel 3. Wahl zur Behandlung der ADHS zugelassen und kann somit nicht als ZVT herangezogen werden.</p>	<p>Dexamfetamin ist für eine andere Patientenpopulation zugelassen als Lisdexamfetamindimesilat und kann daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen werden.</p>
	<p><u>Eingeschlossene Studien</u></p> <p>Im Modul 4a des pharmazeutischen Unternehmers (pU) werden zwei Studien zum Nutzen (SPD489-325) bzw. Zusatznutzen (SPD489-317) von Lisdexamfetamindimesilat vorgelegt. In der vorliegenden Stellungnahme zur Bewertung des Zusatznutzen wird im Wesentlichen auf die Studie SPD489-317 eingegangen, da in der Studie SPD489-325 ein Vergleich mit Placebo durchgeführt wurde, der für die Bewertung des Zusatznutzens irrelevant ist.</p> <p><u>Studiendesign</u></p> <p>Bei der Studie SPD489-317 handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie zum Vergleich von Wirksamkeit und Sicherheit von Lisdexamfetamindimesilat und Atomoxetin.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossierbewertung S. 11</p> <p>IQWiG Dossierbewertung S. 10</p>	<p>Ein- und Ausschlusskriterien</p> <p><u>Fehlende Begleitbehandlung:</u></p> <p>In den Ein- und Ausschlusskriterien werden keine Angaben gemacht zu etwaiger Begleitbehandlung (z. B. Psychoedukation, Psychotherapie, Trainingsmaßnahmen etc.). Sowohl Lisdexamfetamindimesilat als auch Atomoxetin sind jedoch in Deutschland nur „im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie“ (7) bzw. „als Teil eines umfassenden Behandlungsprogramms“ (9) zugelassen.</p> <p>Aus der Dossierbewertung des IQWiG geht hervor, dass nur 21,8 % der eingeschlossenen Patienten in der Vergangenheit eine nichtmedikamentöse Behandlung der ADHS erhalten haben, und nur 8 % eine solche in der Studie fortgeführt haben. Insofern wurden beide Substanzen in der Studie nicht gemäß ihrer Zulassung angewandt.</p> <p>Somit ist diese Studie – wie vom IQWiG festgestellt – <i>formal</i> nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Lisdexamfetamindimesilat gegenüber der ZVT festzustellen.</p> <p>Eine ausführliche Meta-Analyse zeigte, dass die Effekte auf die ADHS-Kernsymptome bei einer gut kontrollierten alleinigen Pharmakotherapie vergleichbar sind mit den Effekten einer Kombination der Pharmakotherapie mit zusätzlichen psychosozialen-/Verhaltensinterventionen. Dies gilt ebenfalls für die End-</p>	<p>In Studie SPD489-317 sind keine Einschlusskriterien für bereits erfolgte oder durchgeführte psychologische, pädagogische oder soziale Maßnahmen definiert und es wird ausschließlich die Arzneimitteltherapie betrachtet. Im Rahmen der Studie bestand auch keine Möglichkeit einer Einleitung dieser Therapiestrategien. Eine diesbezügliche Beratung der Patienten bzw. deren Sorgeberechtigten wurde nicht vorgenommen oder nicht dokumentiert. Die Fortführung nicht-medikamentöser Begleittherapien (i.e. einer Verhaltenstherapie) war nur eingeschränkt während der Studie möglich, wenn diese Therapie bereits einen Monat vor Randomisierung begonnen wurde. Nur bei einem sehr geringen Anteil der Studienteilnehmer (8 %) wurde begleitend oder im Vorfeld (22 %) eine nicht-medikamentöse Maßnahme dokumentiert. Diese zusätzlichen therapeutischen Maßnahmen sind jedoch Anwendungsvoraussetzung sowohl von Lisdexamfetamindimesilat als auch von Atomoxetin und hätten auch schon bei der Vortherapie mit Methylphenidat durchgeführt werden müssen. Dies wurde im Rahmen des Studienkonzeptes jedoch nicht sichergestellt und inadäquat dokumentiert. Es kann daher nicht mit der erforderlichen Sicherheit festgestellt werden, dass die AM entsprechend der in der Zulassung festgesetzten Anwendungsvoraussetzung eingesetzt wurden. Die erforderliche hinreichende Dokumentation der Umsetzung des therapeutischen Gesamtkonzeptes war nicht gewährleistet. Die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bezieht sich jedoch auf eine Nutzenbewertung von Arzneimitteln im Rahmen ihrer Zulassung.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossierbewertung S. 17	<p>punkte „Schulerfolg“ und „Sozialverhalten“ (12). Somit kann aus Sicht der AkdÄ der zusätzliche Nutzen von Lisdexamfetamindimesilat gegenüber Atomoxetin im Rahmen einer multimodalen Therapie aus der vorliegenden Studie extrapoliert werden.</p> <p><u>Methylphenidat-Vorbehandlung:</u></p> <p>Bei der untersuchten Population handelt es sich nicht nur um Non-Responder auf Methylphenidat bzw. um Patienten, die Methylphenidat nicht vertragen haben (wie gemäß Zulassung für Lisdexamfetamindimesilat zu fordern). Es muss davon ausgegangen werden, dass sich in der untersuchten Population auch Methylphenidat-Responder befinden, da auch Patienten eingeschlossen werden konnten, die „based on the investigator’s judgement [...] may benefit clinically from an alternative to MPH“ (13). Dies wäre relevant, wenn sich Methylphenidat-Responder und -Nonresponder hinsichtlich der Response auf Lisdexamfetamindimesilat und Atomoxetin unterscheiden würden. Allerdings lässt sich zumindest für Stimulanzen die Response auf ein zweites nicht anhand der Response auf ein erstes ableiten (14;15).</p> <p>Studienablauf</p> <p><u>Fehlender Placeboarm</u></p> <p>Die Studie SPD489-317 umfasst neben dem Lisdexamfetamindimesilat-Arm nur einen Kontrollarm mit Atomoxetin; ein Placeboarm fehlt. Ohne Placeboarm kann nicht abgeschätzt werden,</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung S. 11–12	<p>inwieweit auch andere, nicht pharmakologisch bedingte Effekte (z. B. durch intensive Betreuung in der Studie) das Ergebnis beeinflusst haben. Auch die "Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)" (16) empfiehlt nicht nur eine aktive sondern auch eine Placebo-Kontrolle. Das Fehlen eines Placeboarms erscheint in diesem besonderen Falle vertretbar, da beide Medikamente in der Behandlung der ADHS deutliche Effektstärken aufgewiesen haben (10;17–21). Insofern ist die Notwendigkeit einer Validierung der vorliegenden head-to-head- Studie nicht unabweisbar notwendig.</p> <p><u>Studiendauer</u></p> <p>Vom IQWiG wurde dargestellt, dass die Studiendauer der Studie SPD489-317 mit neun Wochen zu kurz sei, um den Effekt von Atomoxetin in vollem Ausmaß darzustellen. Für eine Kurzzeitstudie sind die Kriterien der EMA (16) mit sechs Wochen in stabiler Dosierung erfüllt. Es handelt sich bei der ADHS jedoch um eine chronische Erkrankung, oftmals verbunden mit der Notwendigkeit einer dauerhaften Medikation. Entsprechend ist für die Bewertung des Zusatznutzens auch eine Langzeitstudie mit geeignetem Design zu fordern.</p> <p>Da die maximale Wirkung von Atomoxetin erst nach bis zu zwölf Wochen erreicht wird (10), endete die Beobachtungszeit der vorgelegten Studie SPD489-317 als evtl. noch gar nicht die volle</p>	<p>Die im Dossier vorgelegte Studie SPD489-317 ist mit einer Behandlungsdauer von sechs Wochen bei stabiler Dosis zu kurz um das Langzeitansprechen und auch mittel- und langfristige unerwünschte Wirkungen zu erfassen</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Wirkung von Atomoxetin zu beobachten war. Dies kann zu einer Fehleinschätzung des Therapieansprechens und der Responderate unter Lisdexamfetamindimesilat im Vergleich mit Atomoxetin führen. Es ist jedoch zu bemerken, dass die Auswahl des primären Endpunktes danach angelegt war, dass auch die Dauer bis zum Ansprechen erfasst werden konnte.</p> <p>Die Dauer bis zum Wirkungseintritt ist aus klinischer Sicht ein wichtiges Kriterium. Der gefundene Unterschied ist klinisch relevant im Hinblick auf die Verweildauer in stationärer Behandlung für Patienten mit ausgeprägter Symptomatik. Ein rasches Ansprechen – insbesondere bei einer vorausgegangenen Non-Response auf Methylphenidat (MPH) – ist hinsichtlich der Abschwächung ausgeprägter Symptome und Verbesserung des Funktionsniveaus relevant. Daher empfehlen Behandlungsleitlinien eine First-line-Pharmakotherapie bei schwer ausgeprägtem ADHS (3;4). Ein weiteres Argument aus klinischer Sicht – auch bei mäßig ausgeprägtem ADHS – ist die verbesserte Compliance nach einem erfolglosen Behandlungsversuch, wenn bei Umstellen der Medikation der Therapieerfolg sich bereits nach wenigen Tagen einstellt. Diese Überlegungen sind jedoch empirisch und in ihrer Evidenz nicht durch Studienergebnisse abgestützt.</p> <p><u>Schadenspotential</u></p> <p>Auch für die valide Beurteilung des Schadenspotentials von</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Lisdexamfetamindimesilat im Vergleich zur ZVT ist die Studiedauer zu kurz. Das Missbrauchs- und Abhängigkeitspotential von Lisdexamfetamindimesilat ist in der Fachinformation beschrieben. (vgl. Kapitel „Schaden“ S. 14–16)</p> <p>Endpunkte</p> <p>Der primäre Endpunkt „time to first clinical response“ in Studie SPD489-317 erscheint aus <i>klinischer Sicht</i> relevant. Allerdings werden in der Literatur andere primäre Endpunkte (z. B. Änderung des Gesamtscores auf symptom-spezifischen Skalen) verwendet (22).</p> <p>Kritisch ist weiterhin anzumerken, dass durch die Clinical-Global-Impression(CGI)-Scale ADHS-Kernsymptome nicht ausreichend erfasst werden. Hierzu sind z. B. die ADHD-Rating-Scale oder die Conners'-Parent-Rating-Scale-Revised geeignet.</p> <p>In der vorliegenden Studie SPD489-317 werden verschiedene Response-Definitionen untersucht (Verbesserung um $\geq 30\%$ auf der ADHD-Rating-Scale <u>plus</u> Score von 1 oder 2 auf der Clinical-Global-Impression-Improvement (CGI-I)-Scale; alleinige Verbesserung um $\geq 30\%$ auf der ADHD-Rating-Scale; alleiniger Score von 1 oder 2 auf der CGI-I).</p>	<p>Das Argument hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung, da die Studie aus bereits genannten, anderen Gründen nicht für die frühe Nutzenbewertung herangezogen werden konnte.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier zur Nutzenbewertung, Modul 4A, Seite 53	<p>Die EMA fordert in ihrer Guideline: „...the primary endpoint should be both a reduction of symptoms and an improvement in functioning in a short-term trial followed by a maintenance of effect study...“ (16).</p> <p>Im Modul 4a des pU schlägt dieser eine solche Kombination zur Response-Definition vor: „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“. Es wird nicht erläutert, weshalb nach diesen Ausführungen dennoch für die Beschreibung des primären Endpunkts nur die CGI-I herangezogen wird.</p>	
	<p><u>Ergebnisse</u></p> <p>Zeit bis zum Ansprechen</p> <p>Primärer Endpunkt der Studie war die Zeit bis zum Ansprechen (definiert durch einen Score auf der CGI-I von 1 oder 2). Unter Atomoxetin wurde eine mediane Zeit bis zum Ansprechen von</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier zur Nutzenbewertung, Modul 4A, Seiten 103, 110	<p>21 Tagen (95 % Konfidenzintervall [CI] 14,0–23,0) gefunden, unter Lisdexamfetamindimesilat von 12 Tagen (95 % CI 8,0–16,0; $p = 0,001$). Wenn man die von uns vorgeschlagene Response-Definition (Verbesserung auf der ADHD-Rating-Scale von ≥ 30 % <u>PLUS</u> Score auf der CGI-I von 1 oder 2) anlegt, beträgt die mediane Zeit bis zum Ansprechen 14 Tage unter Lisdexamfetamindimesilat und 21 Tage unter Atomoxetin.</p> <p>Responderrate</p> <p>Der Anteil der Patienten, die eine Response (ADHD-Rating-Scale <u>PLUS</u> CGI-I) zeigten, betrug 80,95 % unter Lisdexamfetamindimesilat und 62,88 % unter Atomoxetin ($p = 0,001$). Allerdings ist der Anteil <u>anhaltender</u> Responder mit 48,82 % vs. 37,78 % ($p = 0,055$) statistisch nicht signifikant. Die Responderate bezieht sich dabei auf die letzte auswertbare Studiervisite (Dossier Modul 4a, S. 103). Der Anteil anhaltender Responder gibt diejenigen Patienten wieder, welche eine Response von Untersuchung vier bis Untersuchung neun zeigten (Dossier Modul 4a, S. 110). Aus Sicht der AkdÄ hätten in die Definition der anhaltenden Responder Patienten einbezogen werden sollen, die eine irgendwann erreichte Response bis zum Studienende aufrechterhalten konnten. Auch unter diesem Aspekt ist die Vorlage von geeigneten Langzeitdaten zu fordern.</p> <p>Subgruppenanalysen</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
<p>Dossier zur Nutzenbewertung, Modul 4A, Seite 284-285</p>	<p>Es werden verschiedene Subgruppenanalysen durchgeführt, unter anderem für das Alter (Kinder: 6–12 Jahre; Jugendliche: 13–17 Jahre) und das Geschlecht. Diese Subgruppen waren a priori definiert. Es konnte in der Subgruppe der Jugendlichen sowie der weiblichen Patienten kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Zeit bis zur Response und der Responderrate gefunden werden.</p>	
	<p><u>Schaden</u></p> <p>Die Rate an unerwünschten Ereignissen (UE) war mit 71,9 % unter Lisdexamfetamindimesilat vergleichbar zu Atomoxetin (70,9 %). Schwere UE oder Todesfälle traten in beiden Gruppen nicht auf.</p> <p>Nur in der Studienpublikation (13) wird dabei differenzierter auf die Nebenwirkung <u>Gewichtsabnahme</u> eingegangen: So wurde ein Outlier-Kriterium definiert als ≥ 7 % Gewichtsabnahme im Vergleich zum Ausgangswert. Dieses Kriterium erfüllten mehr Patienten unter Lisdexamfetamindimesilat (26,8 %) als unter Atomoxetin (4,5 %). Ein Signifikanzniveau wird hierfür nicht angegeben. Dies muss jedoch aus klinischer Sicht als erhebliches Problem unter Lisdexamfetamindimesilat angesehen werden, da Gewichtsabnahme langfristig einen negativen Einfluss auf das Größenwachstum haben kann (7). Langzeitstudien über das Auftreten unerwünschter Ereignisse liegen bisher nicht vor und</p>	<p>Auf die Nebenwirkung Gewichtsabnahme und das Suchtpotential wird in Abschnitt „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ in den „Tragenden Gründen“ gesondert hingewiesen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sind zu fordern.</p> <p>Zum Abhängigkeitsrisiko wird in der vorgelegten Studie keine Aussage gemacht.</p> <p>Das Missbrauchspotenzial von Amphetaminen ist aber gut bekannt (23).</p> <p>In der Fachinformation (7) ist im Kapitel 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ zu finden: „Stimulanzen einschließlich Elvanse haben ein Potenzial für Missbrauch, Fehlgebrauch, Abhängigkeit und Zweckentfremdung,... [...] Toleranz, extreme psychische Abhängigkeit und schwere soziale Störungen sind bei Missbrauch von Stimulanzen aufgetreten. [...] Zu den Manifestationen einer chronischen Amphetamin-Intoxikation können schwere Dermatosen, ausgeprägte Schlafstörungen, Reizbarkeit, Hyperaktivität und Persönlichkeitsveränderungen gehören. Die schwerste Manifestation einer chronischen Intoxikation ist die Psychose, die klinisch von Schizophrenie häufig nicht unterscheidbar ist“ (7).</p> <p>Atomoxetin scheint kein Abhängigkeitspotenzial zu besitzen (9;24) Lisdexamfetamindimesilat hat somit im Vergleich zu Atomoxetin ein zusätzliches Schadenspotenzial.</p>	
	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Die Patientenrelevanz des vom pU gewählten Endpunktes (ra-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>scheres Ansprechen) in der Studie ist nicht evidenzbasiert belegt. Zu berücksichtigen ist das Schadenspotenzial von Lisdexamfetamindimesilat. Neben der klinisch relevanten teilweise erheblichen Gewichtsabnahme ist das Abhängigkeitspotential ein schwerwiegendes Risiko (7;23), das bei Atomoxetin nicht zu bestehen scheint (24).</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ergibt sich zusammenfassend kein Zusatznutzen für Lisdexamfetamindimesilat.</p>	
	<p><u>Fazit</u></p> <p>Die AkdÄ sieht im Vergleich zur ZVT keinen Zusatznutzen von Lisdexamfetamindimesilat.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Barmer GEK: Arztreport 2013: Auswertungen zu Daten bis 2011 Schwerpunkt: Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen ADHS. Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse, Band 18. Januar 2013.
2. Schlack R, Holling H, Kurth BM, Huss M: [The prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) among children and adolescents in Germany. Initial results from the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS)]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2007; 50: 827-835.
3. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN): Management of attention deficit and hyperkinetic disorders in children and young people. A national clinical guideline. Nr. 112. 2009.
4. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), National Collaborating Centre for Mental Health: Attention deficit hyperactivity disorder. The NICE Guideline on Diagnosis and Management of ADHD in Children, Young People and Adults. National Clinical Practice Guideline Number 72. The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists. 2009.
5. Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG: Fachinformation "Attentin® 5 mg, Tablette". Stand: August 2012.
6. Janssen-Cilag GmbH: Fachinformation "Concerta® 27 mg Retardtabletten". Stand: November 2012.
7. Shire Pharmaceutical Contracts Ltd: Fachinformation "Elvanse® 30 mg/50 mg/70 mg, Hartkapseln". Stand: März 2013.
8. Novartis Pharma GmbH: Fachinformation "Ritalin® 10 mg Tabletten". Stand: Februar 2013.
9. Lilly Deutschland GmbH: Fachinformation "Strattera®". Stand: Mai 2013.
10. Bushe CJ, Savill NC: Systematic review of atomoxetine data in childhood and adolescent attention-deficit hyperactivity disorder 2009-2011: Focus on clinical efficacy and safety. J Psychopharmacol 2013.
11. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA): Public Assessment Report (PAR) decentralised procedure: Elvanse 30 mg, 50 mg and 70 mg capsules, hard - Lisdexamfetamine dimesylate (Shire Pharmaceuticals contracts limited): <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/par/documents/websiteresources/con261790.pdf>. UK/H/3326/01-3/DC - UK licence no: PL 08081/0050-2. London, 1. Februar 2013.
12. Van der Oord S, Prins PJ, Oosterlaan J, Emmelkamp PM: Efficacy of methylphenidate, psychosocial treatments and their combination in school-aged children with ADHD: a meta-analysis. Clin Psychol Rev 2008; 28: 783-800.
13. Dittmann RW, Cardo E, Nagy P et al.: Efficacy and Safety of Lisdexamfetamine Dimesylate and Atomoxetine in the Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: a Head-to-Head, Randomized, Double-Blind, Phase IIIb Study. CNS Drugs 2013.
14. Arnold LE: Methylphenidate vs. amphetamine: Comparative review. J Atten Disord 2000; 3: 200-211.

15. Dobie C, Donald WB, Hanson M et al.: Health Care Guideline - Diagnosis and Management of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder in Primary Care for School-Age Children and Adolescents. Updated March 2013.
16. EMA: Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/08/WC500095686.pdf. EMEA/CHMP/EWP/431734/2008. Stand: 22. Juli 2010.
17. Faraone SV: Understanding the effect size of lisdexamfetamine dimesylate for treating ADHD in children and adults. *J Atten Disord* 2012; 16: 128-137.
18. Dittmann RW, Schacht A, Helsberg K et al.: Atomoxetine versus placebo in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbid oppositional defiant disorder: a double-blind, randomized, multicenter trial in Germany. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2011; 21: 97-110.
19. Montoya A, Hervas A, Cardo E et al.: Evaluation of atomoxetine for first-line treatment of newly diagnosed, treatment-naive children and adolescents with attention deficit/hyperactivity disorder. *Curr Med Res Opin* 2009; 25: 2745-2754.
20. Najib J: The efficacy and safety profile of lisdexamfetamine dimesylate, a prodrug of d-amphetamine, for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adults. *Clin Ther* 2009; 31: 142-176.
21. Coghill D, Banaschewski T, Lecendreux M et al.: European, randomized, phase 3 study of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013.
22. Benkert D, Krause K-H, Wasem J, Aidelsburger P: Medikamentöse Behandlung der ADHS (Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung) im Erwachsenenalter in Deutschland: http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta267_bericht_de.pdf. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). HTA-Bericht 108; Köln 2010.
23. Frolich J, Banaschewski T, Spanagel R et al.: [The medical treatment of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) with amphetamines in children and adolescents]. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother* 2012; 40: 287-299.
24. Upadhyaya HP, Desai D, Schuh KJ et al.: A review of the abuse potential assessment of atomoxetine: a nonstimulant medication for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychopharmacology (Berl)* 2013; 226: 189-200.

5.3 Stellungnahme der Kinder-u. Jugendpsychiatrische Praxis Dr. Hildebrandt, Bochum

Datum	18.9.2013
Stellungnahme zu	Lisdexamphetamin/Elvanse
Stellungnahme von	<i>Kinder-u. Jugendpsychiatrische Praxis</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. med. Elke Hildebrandt

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<i>Umstellung auf 30mg Elvanse bei 1 Patienten 13 Jahre von Methylphenidat (erst Medikinet ret. dann Concerta) auf Elvanse seit 3 Wochen: sehr positiver Verlauf im Hinblick auf Konzentration und impulsivem Verhalten deutlich besser und über den Tag länger anhaltend, kein Tic mehr, keine Antriebsminderung mit depressiver Stimmungslage mehr wie unter Methylphenidat.</i>	Diese Ausführung hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

5.4 Stellungnahme der Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG

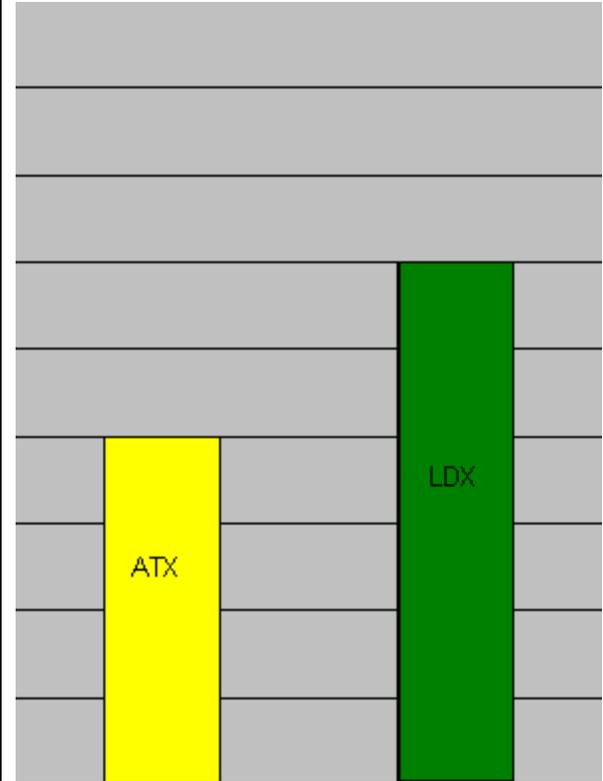
Datum	18. September.2013
Stellungnahme zu	Lisdexamfetamindimesilat
Stellungnahme von	<i>Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

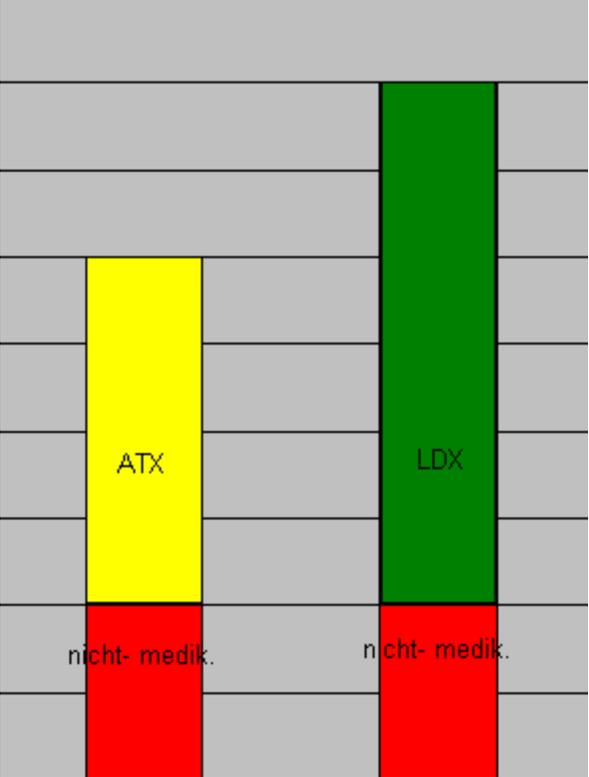
Stellungnehmer: Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die von Zulassungsinhaber vorgelegte Studie vergleicht zwei medikamentöse Therapien miteinander, die im Therapiealltag außerhalb der artifiziellen Studiensituation nur innerhalb einer therapeutischen Gesamtstrategie angewendet werden, in der vorgelegten Studie wurde nur medikamentös therapiert. Dies wird vom IQWiG kritisiert.</p> <p>Das IQWiG hat keinen einzigen Hinweis aus der Fachliteratur zitiert, dass sich das Ausmaß des Nutzens zusätzlich zur medikamentösen Therapie angebotener nichtmedikamentöser Maßnahmen (psychologische, pädagogische und soziale Maßnahmen), in Abhängigkeit vom jeweiligen medikamentösen ADHS-Therapeutikum ändern würde. Nach unserer Kenntnis (Medice ist Marktführer im Bereich der medikamentösen ADHS-Therapie in Deutschland) gibt es so einen Hinweis nicht in der Literatur.</p> <p>Würde man also der Forderung des IQWiG mittels einer neuen Studie folgen, so würde sich in der neuen Studie die therapeutische Gesamtstrategie, die bei beiden zu vergleichenden Wirkstoffen wunschgemäß gleichermaßen angeboten würde, wie eine neue Basislinie auswirken, von der ausgehend dann Unterschiede hinsichtlich des Zusatznutzens gezeigt werden können.</p>	<p>Laut Fachinformation sind Lisdexamfetamindimesilat und Atomoxetin nur im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie bzw. eines umfassenden Behandlungsprogramms zugelassen. In den entsprechenden Fachinformationen wird ausgeführt, dass diese Gesamtstrategie in der Regel psychologische, pädagogische und soziale sowie pharmakotherapeutische Maßnahmen umfasst.</p> <p>Es kann nicht mit der erforderlichen Sicherheit festgestellt werden, dass die AM entsprechend der in der Zulassung festgesetzten Anwendungsvoraussetzung eingesetzt wurden. Die erforderliche hinreichende Dokumentation der Umsetzung des therapeutischen Gesamtkonzepts war nicht gewährleistet. Die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bezieht sich jedoch auf eine Nutzenbewertung von Arzneimitteln im Rahmen ihrer Zulassung.</p>

Stellungnehmer: Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
 <p>The table body contains a grid of 10 rows and 4 columns. The first two columns are highlighted in yellow and green. The first column is labeled 'ATX' and the second column is labeled 'LDX'. The remaining two columns are grey.</p>	

Stellungnehmer: Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG

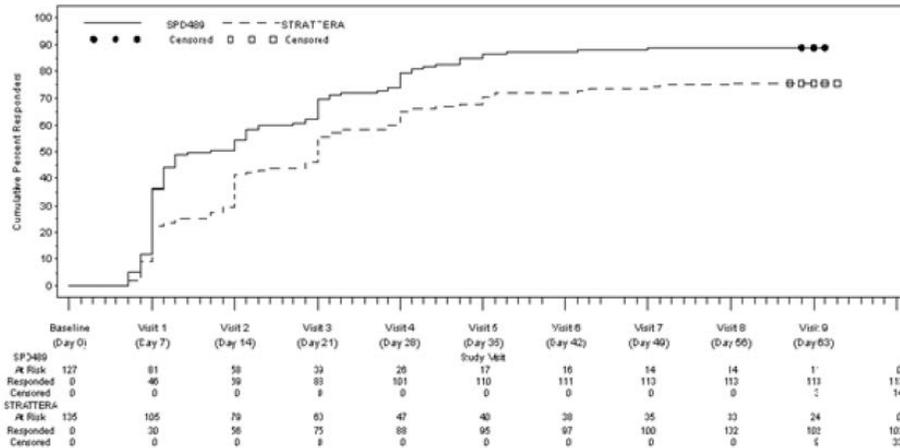
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
 <p>Die Unterschiede zwischen beiden Präparaten unterscheiden sich also in beiden Studienformen nicht. Daher lassen sich problemlos die Unterschiede zwischen Atomoxetin und Lisdexamfetamin auch auf Basis der bereits vorgelegten Studie bewerten. Es ist daher auch sehr fraglich, ob es überhaupt ethisch wäre eine neue Studie durchzuführen, und ob die</p>	

Stellungnehmer: Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Ethikkommissionen zustimmen würden.	
<p>Auch das zweite Argument, dass mit insgesamt 9 Wochen die Behandlungsdauer für die Bewertung des Zusatznutzens von Lisdexamfetamin zu kurz sei, entbehrt einer evidenzbasierten Grundlage.</p> <p>Hinsichtlich der angeblich zu kurzen Studiendauer verlangt das IQWiG Sechs-Monats-Daten, die es mit Verweis auf seine Allgemeinen Methoden fordert, aber ohne irgendeine wissenschaftliche Begründung dieser Forderung bezüglich der medikamentösen Behandlung der ADHS.</p> <p>Dass diese Forderung wissenschaftlich nicht begründet werden kann, ergibt sich auch aus den Unterlagen, die vom Antragsteller vorgelegt wurden:</p>	<p>Die im Dossier vorgelegte Studie SPD489-317 ist mit einer Behandlungsdauer von sechs Wochen bei stabiler Dosis zu kurz um das Langzeitansprechen und auch mittel- und langfristige unerwünschte Wirkungen zu erfassen.</p>

Allgemeine Anmerkung

Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)



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

Es konnte klar gezeigt werden, dass sich bereits nach 5 Wochen ein Wirkungsplateau ergibt.

Abschließend kann zusammengefasst werden, dass ein Zusatznutzen für Lisdexamfetamin gegenüber Atomoxetin nachgewiesen wurde.

Diese Stellungnahme zugunsten eines Konkurrenten des Autor bzw.

Stellungnehmer: Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
der Firma Medice wurde gegen die eigenen Interessen verfasst, da der dringende Wunsch besteht Einfluss darauf zu nehmen, dass IQWiG-Entscheidungen über Zusatznutzen auf der Basis nachvollziehbarer Evidenz getroffen werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Shire Deutschland GmbH
Lisdexamfetamindimesilat (Elvanse®) Modul 4 A URL http://www.g-ba.de/downloads/92-975-331/2013-05-30_Modul4A_Lisdexamfetamindimesilat.pdf

5.5 Stellungnahme der Psychosomatik Saale Klinik Bad Kösen, Dr. Winkler

Datum	<< 21.September.2013 >>
Stellungnahme zu	<< Elvanse >>
Stellungnahme von	<< Psychosomatik Saale Klinik Bad Kösen >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Psychosomatik Saale Klinik Bad Kösen, Dr. Winkler

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das Wirkprinzip bzw. die Wirkdauer und der Wirkstoff von Elvanse bieten sehr wohl gegenüber Atomoxetin, aber auch Medikinet adult / retard erhebliche Vorteile nach ersten klinischen Erfahrungen bei Jugendlichen und auch Erwachsenen. Hier ist speziell die Compliance wesentlich besser, zumal Rebound-Effekte und auch affektive Labilität wesentlich positiver bei Elvanse als bei MPH zu werten sind. Nicht umsonst sind in den USA Amphetamin-Präparate marktführend.</p> <p>Es verwundert, dass die Gutachter ein Fehlen von Begleitmaßnahmen als Grund für die fehlende Effektivität behaupten. Dies ist praxisfern, da ja die Verordnung der multimodalen Therapie vom Kinderarzt bzw. Kinderpsychiater erfolgt, nicht aber vom Pharmahersteller.</p>	<p>Diese Ausführung hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung..</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

5.6 Stellungnahme Prof. Dittmann, Universität Heidelberg

Datum	22. September 2013
Stellungnahme zu	Lisdexamfetamindimesilat Nutzenbewertung des IQWIG (A13-24, Bericht Nr. 186) vom 29.08.13, bzw. 02.09.13 (veröffentlicht)
Stellungnahme von	<p><i>Prof. Dr. med. Dr. phil. Ralf W. Dittmann</i></p> <p>FA für Kinder- und Jugendpsychiatrie; Psychosomatische Medizin und Psychotherapie; Klinischer Psychologe</p> <p>Leiter der AG ‚Psychopharmakologie des Kindes und Jugendalters‘</p> <p>Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters, Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg</p> <hr/> <p><u>Qualifikationen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - International Principal Coordinating Investigator (PCI) der Studie SPD489-317 <p>Mitglied:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kinder-Arzneimittelkommission des BfArM (KAKJ; stellv.) (2011 - 2014) - Vorsitz (komiss.) Kommission Entwicklungspsychopharmakologie der 3 kinder- u. jugendpsychiatrischen Fachgesellschaften (2011-2013) - Pediatric Psychopharmacology Initiative (PPI), Kommission der amerikanischen Fachgesellschaft für KiJu Psychiatrie (AACAP) (2011 -) - Dt. Ges. für KiJu Psychiatrie (DGKJP) - Berufsverband für KiJu Psychiatrie (BKJPP) <hr/> <p>Potentielle Interessenkonflikte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - S. tabellarische Zusammenstellung (Anlage)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Dr. Ralf W. Dittmann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Diese Stellungnahme erfolgt u.a. auf dem Hintergrund der direkten und umfangreichen Leitungserfahrungen und Verantwortungen (als PCI) in der Planung und Durchführung der für die Nutzenbewertung von der Firma Shire eingereichten Studie SPD489-317 (Kerndaten kürzlich publiziert). ¹	
Die Argumentationen aus der Dossierbewertung des IQWiG sind aus der eigenen Sicht nicht gut begründet und nicht nachvollziehbar.	
Die – formale – Zurückweisung dieser Studie für eine Nutzenbewertung („nicht geeignet“; unter Hinweis auf <ul style="list-style-type: none"> - A ‚nicht zulassungsgemäße Anwendung..; fehlende therapeutische Gesamtstrategie‘ bzw. - B ‚zu kurze Behandlungsdauer‘ erscheint nicht sachgerecht.	
Nach eigener Auffassung ist ein Zusatznutzen von Lisdesamfetamin (LDX) gegenüber Atomoxetin (ATX), der vom G-BA vorgeschlagenen Vergleichssubstanz, auf der Basis der Studiendaten durchaus ableitbar/zu belegen.	
Dazu wird nachfolgend detaillierter Stellung genommen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Dr. Ralf W. Dittmann

	Stellungnahme zu:	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>A</p> <p>„nicht zulassungsgemäße Anwendung; fehlende therapeutische Gesamtstrategie“</p>	
	<p>A1)</p> <p>Mir ist nicht klar/bekannt, ob vom G-BA als <u>„zweckmäßige Vergleichstherapie“</u> – bei der Abstimmung/Vereinbarung mit dem pharmazeutischen Hersteller im Frühjahr 2013 – tatsächlich</p> <ul style="list-style-type: none"> - „ATX i. R. einer therapeutischen Gesamtstrategie“ oder - „ATX als Substanz“ <p>festgelegt/formuliert wurde?</p> <p>(Die Dossierbewertung A13-24 des IQWiG formuliert dazu an verschiedenen Stellen unterschiedlich.)</p>	<p>Laut Fachinformation sind Lisdexamfetamindimesilat und Atomoxetin nur im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie bzw. eines umfassenden Behandlungsprogramms zugelassen. In den entsprechenden Fachinformationen wird ausgeführt, dass diese Gesamtstrategie in der Regel psychologische, pädagogische und soziale sowie pharmakotherapeutische Maßnahmen umfasst.</p>
	<p>A2)</p> <p>Nach allgemeinem Verständnis im Fach Kinder- und Jugendpsychiatrie bedeutet „.. therapeutische Gesamtstrategie“ nicht – wie offensichtlich in der Dossierbewertung angenommen -, dass allen Patienten/Familien ein „Gesamtpaket“ von – bei ADHS grundsätzlich geeigneten – therapeutischen Maßnahmen verordnet wird.</p> <p>Dies würde einem personalisierten/individualisierten Behandlungsvorgehen (wie gerade in der Kinder- und Jugendpsychiatrie (KJP))</p> <p>A2) Forts.</p>	<p>Siehe Antwort zu Abschnitt A1.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Dr. Ralf W. Dittmann

	<p>Stellungnahme zu:</p> <p>A</p> <p>‚nicht zulassungsgemäße Anwendung; fehlende therapeutische Gesamtstrategie‘</p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p>üblich) widersprechen.</p> <p>Auch die nationalen und internationalen Leitlinien des Faches KJP legen ein solches differenziertes Vorgehen nahe.^{2,3,4,5}</p>	
	<p>A3)</p> <p>Mir ist nicht bekannt, dass i. R. von (früheren) Zulassungsstudien für (andere) ADHD Medikationen, auch für LDX, eine solche ‚therapeutische Gesamtstrategie‘ als Teil der Studiendesigns gefordert oder implementiert wurde. (vgl. A4)</p> <p>Man muss wohl davon ausgehen, dass die entsprechenden Textpassagen (Indikation: ... „... i. R. eines therap. Gesamtkonzeptes... „) o. ä. in den Fachinformationen (FI) verschiedener in Deutschland zugelassener ADHD Medikationen nicht auf spezifischen Designmerkmalen der jeweiligen (Zulassungs-)Studien und entsprechenden Studiendaten/-ergebnissen beruhen, sondern auf dem Hintergrund anderer Auffassungen; Leitlinien und ggf. Behandlungsroutinen Eingang in die FIs gefunden haben.</p>	<p>Das in § 35a SGB V von der Zulassungsprüfung nach dem Arzneimittelgesetz normierte abweichende Bewertungsprogramm und die darauf gründenden untergesetzlichen konkretisierenden Regelungen zur Bewertung des Zusatznutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen in der AM-NutzenV und dem 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA berechtigen nicht nur den G-BA, sondern auch das von ihm mit einer Nutzenbewertung gemäß § 35a Abs.2 SGB V beauftragte Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen eine für die spezifischen Anforderungen der Zulassungsprüfung angelegte und durchgeführte Studie darauf hin zu überprüfen und zu bewerten, ob sie den Anforderungen entspricht, die nach dem Regelungskontext des Versorgungsrechts der gesetzlichen Krankenversicherung an die Eignung für die vergleichende Nutzenbewertung von Arzneimitteln zu stellen sind. Daraus folgt, dass die Bindungswirkung der arzneimittelgesetzlichen Zulassung dort endet, wo der Bewertungsauftrag des G-BA in dem durch § 35a SGB V definierten Bereich beginnt.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Dr. Ralf W. Dittmann

	<p>Stellungnahme zu:</p> <p>A</p> <p>‚nicht zulassungsgemäße Anwendung; fehlende therapeutische Gesamtstrategie‘</p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p>A4)</p> <p>Es sei darauf hingewiesen, dass in den letzten Jahren die Studiendesigns - für die Entwicklung einer Substanz für das Kindes- und Jugendalter - im Rahmen eines aufwändigen ‚Paediatric Investigation Plan (PIP)‘ Verfahrens mit den Zulassungsbehörden (EMA/PDCO) vor (!) Implementierung der Studien abgestimmt werden (müssen).</p> <p>Die Hersteller-Firmen sind gehalten, sich eng daran zu halten.</p>	<p>Siehe Antwort zu Abschnitt A3.</p>
	<p>A5)</p> <p>Dies gilt/galt nach meiner Kenntnis auch für die ‚europäische Entwicklung‘ von LDX.</p>	<p>Siehe Antwort zu Abschnitt A3.</p>
	<p>A6)</p> <p>Obwohl es sich bei der hier zu betrachtenden Studie (317) nicht um eine zulassungsrelevante Studie handelt, hat es – nach meiner Kenntnis – auch für dieses Studiendesign eine intensive (!) Abstimmung mit der EMA/PDCO gegeben.</p> <p>Diese Vereinbarung erfolgte aber zu einem Zeitpunkt, als eine Zu</p>	<p>Siehe Antwort zu Abschnitt A3.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Dr. Ralf W. Dittmann

	<p>Stellungnahme zu:</p> <p>A</p> <p>‚nicht zulassungsgemäße Anwendung; fehlende therapeutische Gesamtstrategie‘</p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p>A6) Forts.</p> <p>lassung u. a. als ‚First line‘ Therapie für LDX von der Herstellerfirma angestrebt wurde, und das mehrere Jahre vor der Formulierung des aktuellen Fachinformationstextes für die Indikation.</p>	
	<p>A7)</p> <p>Gewisse Elemente einer ‚Gesamtstrategie‘ finden aber in der Regel bei allen – auch primär medikamentösen – Behandlungen bei ADHS statt (gilt ähnlich für alle KJP Erkrankungen), wie z. B.</p> <p>Information über das Krankheitsbild, ki-ju-psychiatrische Beratung und Unterstützung von Pat. und Familien, umfassende Psychoedukation mit Erörterung von (indiv.) Krankheitskonzepten, Vorstellungen/Ängsten hinsichtlich Medikationen, Behandlungsalternativen, etc.</p>	<p>Diese zusätzlichen therapeutischen Maßnahmen sind Anwendungsvoraussetzung sowohl von Lisdexamfetamindimesilat als auch von Atomoxetin und hätten auch schon bei der Vortherapie mit Methylphenidat durchgeführt werden müssen. Dies wurde im Rahmen des Studienkonzeptes jedoch nicht sichergestellt und inadäquat dokumentiert. Es kann daher nicht mit der erforderlichen Sicherheit festgestellt werden, dass die AM entsprechend der in der Zulassung festgesetzten Anwendungsvoraussetzung eingesetzt wurden. Die erforderliche hinreichende Dokumentation der Umsetzung des therapeutischen Gesamtkonzepts war nicht gewährleistet. Die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bezieht sich jedoch auf eine Nutzenbewertung von Arzneimitteln im Rahmen ihrer Zulassung.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Dr. Ralf W. Dittmann

	<p>Stellungnahme zu:</p> <p>A</p> <p>„nicht zulassungsgemäße Anwendung; fehlende therapeutische Gesamtstrategie“</p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p>A8)</p> <p>Ein solches Standardvorgehen ist auch bei klinischen Studien absolut üblich, u. a. da von Pat. und Eltern ‚eingefordert‘; es wird daher in den Studienprotokollen gar nicht ausdrücklich erwähnt.</p> <p>Wegen der individuell (s. o.) potentiell sehr unterschiedlichen Bedingungen für Pat. und Familien (u. a. Bereitschaft, Verfügbarkeit von bestimmten Therapieangeboten in Regionen/Zeiträumen)</p> <p>A8) Forts.</p> <p>kann dies daher in den Studien auch nicht festgelegt/standardisiert werden, würde die Studiendurchführung erheblich erschweren, nahezu unmöglich machen.</p> <p>Bereits bestehende, weiterlaufende und – im Studienverlauf - weitgehend unveränderte Therapiemaßnahmen (z. B. Verhaltenstherapie) werden in den Ein- und Ausschlusskriterien von Studien häufig ausdrücklich erlaubt, sofern kein entscheidender Effekt auf die Outcomes dadurch erwartet werden kann/muss.</p> <p>Diesem Modell/diesen Rahmenbedingungen ist auch in der Studie 317 gefolgt worden.</p>	<p>Siehe Antwort zu Abschnitt A7.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Dr. Ralf W. Dittmann

	<p>Stellungnahme zu:</p> <p>A</p> <p>‚nicht zulassungsgemäße Anwendung; fehlende therapeutische Gesamtstrategie‘</p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p>A9)</p> <p>Man kann weiter sogar davon ausgehen, dass diese vorgenannten Elemente einer ‚Gesamtstrategie‘ in den umfangreichen und zeit-aufwändigen (oft mehrstündigen) Visiten einer klinischen Studie im Kontakt mit Pat. und Eltern deutlich stärker zum Tragen kommen als in der klinischen Routine, mit i.d.R. sehr viel selteneren und kürzeren Kontakten.</p> <p>Diese ‚Betreuungsintensität‘ ist u. a. für viele Pat. und Familien ein Argument/Grund an klinischen Studien teilzunehmen.</p> <p>A9) Forts.</p> <p>In der 317 Studie fanden die Visiten wöchentlich über 9 Wochen statt.</p>	<p>Siehe Antwort zu Abschnitt A7.</p>
	<p>A10)</p> <p>Die in der Dossierbewertung zitierten, in der 317 Studie berichteten niedrigen Raten von ‚vorherigen oder aktuellen begleitendenTherapiemaßnahmen‘ haben aus meiner Sicht vermutlich (u. a.) folgende Begründungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die Erhebung dieser Informationen gehörte nicht zu den primären oder sekundären Untersuchungszielen dieser Studie. 	<p>In Studie SPD489-317 sind keine Einschlusskriterien für bereits erfolgte oder durchgeführte psychologische, pädagogische oder soziale Maßnahmen definiert und es wird ausschließlich die Arzneimitteltherapie betrachtet. Im Rahmen der Studie bestand auch keine Möglichkeit einer Einleitung dieser Therapiestrategien. Eine diesbezügliche Beratung der Patienten bzw. deren Sorgeberechtigten wurde nicht vorgenommen oder nicht dokumentiert. Die Fortführung nicht-medikamentöser Begleittherapien (i.e. einer Verhaltenstherapie) war nur eingeschränkt während der Studie möglich, wenn</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Dr. Ralf W. Dittmann

	<p>Stellungnahme zu:</p> <p>A</p> <p>„nicht zulassungsgemäße Anwendung; fehlende therapeutische Gesamtstrategie“</p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<ul style="list-style-type: none"> - Begriffe wie ‚Psychoedukation‘ werden i.d.R. gegenüber Pat. und Eltern nicht verwendet, .. können dann bei Befragung von diesen auch nicht berichtet werden. - Die Raten könnten – z.T. – auch die Versorgungsrealität in den in der Studie repräsentierten Ländern (ca. 50% der Pat. in der Studie aus den USA) widerspiegeln. 	<p>diese Therapie bereits einen Monat vor Randomisierung begonnen wurde. Nur bei einem sehr geringen Anteil der Studienteilnehmer (8 %) wurde begleitend oder im Vorfeld (22 %) eine nicht-medikamentöse Maßnahme dokumentiert.</p>

	<p>A11)</p> <p>Ergänzend sei darauf hingewiesen, dass die wissenschaftliche Evidenz für die Wirksamkeit (Effektstärken) für nicht-pharmakologische Therapien der ADHS als eher schwach einzuordnen ist, aktuell z. B.⁶.</p>	<p>Siehe Antwort zu Abschnitt A1.</p>
	<p>A12)</p> <p>Auf dem Hintergrund dieser Aspekte und Überlegungen ist nicht davon auszugehen, dass eine – theoretisch - im 317 Studienprotokoll festgelegte intensivierete nicht-pharmakologische Behandlung, sofern überhaupt realisierbar, zu einem wesentlich anderen Ergebnis beim Vergleich von LDX und ATX geführt hätte.</p> <p>Diese Einschätzung korrespondiert mit den Kernergebnissen aus der, vom National Institute of Mental Health (NIMH) in den USA gesponsorten, umfangreichen MTA Studie, in der bei einer aufwän-</p>	<p>Siehe Antwort zu Abschnitt A11.</p>

	<p>digen Kombinationstherapie (Medikation und Verhaltenstherapie) für die Gesamtpopulation der ADHS Patienten keine besseren Ergebnisse beobachtet wurden als bei (intensiver, sorgfältiger) Medikationstherapie allein.⁷</p>	
<p>A13)</p>	<p>Beide Substanzen (ATX und LDX) sind in regulären Zulassungsverfahren unter Berücksichtigung von – angemessenen - Akut- und Langzeitstudien zu Wirksamkeit und Arzneimittelsicherheit von der EMA und den zuständigen Länderbehörden, hier dem BfArM, zur Behandlung von ADHS zugelassen worden (Details s. Fachinformationen).</p>	<p>Siehe Antwort zu Abschnitt A3.</p>
<p>A14)</p>	<p>Es ist zu betonen, dass die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie 317 festlegten, dass nur Patienten mit einem zuvor ‚unzureichenden Ansprechen‘ auf Methylphenidat in die Studie einbezogen werden konnten.</p> <p>Von daher bieten die Ergebnisse dieser vor längerer Zeit geplanten und implementieren Studie¹ eine gute Grundlage für eine vergleichende Beurteilung der beiden Substanzen und ihrer Effekte genau bei der ADHS-Population (Subgruppe), für die nun kürzlich eine Zulassung mit einer (eingeschränkten, second line) Indikation für LDX erteilt wurde (vgl. A6)).</p>	<p>In Studie SPD489-317 sind keine entsprechenden Einschlusskriterien für bereits erfolgte oder durchgeführte psychologische, pädagogische oder soziale Maßnahmen definiert und es wird ausschließlich die Arzneimitteltherapie betrachtet. Im Rahmen der Studie bestand auch keine Möglichkeit einer Einleitung dieser Therapiestrategien. Eine diesbezügliche Beratung der Patienten bzw. deren Sorgeberechtigten wurde nicht vorgenommen oder nicht dokumentiert.</p>
<p>A15)</p>	<p>Basierend auf den vorgenannten Aspekten und Argumentationen (A1 – A14) halte ich die Studie 317 und ihre Ergebnisse für geeignet, eine (Zusatz-)Nutzenbewertung von LDX gegenüber der vom G-BA vorgeschlagenen ‚zweckmäßigen Vergleichstherapie (hier ATX) vorzunehmen.</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Dr. Ralf W. Dittmann

	<p>Stellungnahme zu:</p> <p>B ‚zu kurze Behandlungsdauer‘</p>	<p>Ergebnis nach Prüfung</p> <p>(wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p>B1)</p> <p>Die EMA/das BfArM haben offensichtlich für beide Substanzen die Behandlungsdauern in den Kurz- und Langzeitstudien als adäquat anerkannt und die entsprechenden Zulassungen erteilt (vgl. A13).</p>	<p>Siehe Antwort zu Abschnitt A3.</p>
	<p>B2)</p> <p>Diverse Ergebnis-Parameter der 317 Studie reflektieren</p> <ul style="list-style-type: none"> - klare Effekte für und <u>frühzeitige</u> statistische signifikante und klinisch relevante Unterschiede zwischen beide/n Substanzen (stabil nach ca. 5 Wochen; zugunsten von LDX). <p>Die Weiterbehandlung und -beobachtung bis Woche 9 zeigte in den Verläufen keine Veränderungen in der Ergebniskonstellation.</p> <p>Eine entscheidende (potentielle) Veränderung dieser Ergebnisse bei einem längeren Beobachtungsverlauf (bis z. B. 6 Mo.) ist – unter Berücksichtigung der Datenlage zur ‚Wirksamkeit der ADHS-Substanzen‘ und langjähriger klinischer Erfahrung – nicht zu erwarten.</p>	<p>Bei ADHS handelt es sich um eine chronische Erkrankung, die eine medikamentöse Behandlung über längere Zeit erfordern kann. Die im Dossier vorgelegte Studie SPD489-317 ist mit einer Behandlungsdauer von sechs Wochen bei stabiler Dosis zu kurz um das Langzeitansprechen und auch mittel- und langfristige unerwünschte Wirkungen zu erfassen. Somit ist die Studie insgesamt zu kurz um einen Zusatznutzen feststellen zu können.</p>

	<p>B3)</p> <p>In der 317 Studie wurde ein ‚klinisches Ansprechen‘ (definiert als sehr starke oder starke Verbesserung, nach dem Instrument CGI-I) statistisch signifikant <u>früher</u> (Zeit, median) in der LDX-behandelten Gruppe beobachtet als in der ATX-behandelten.</p>	<p>Siehe Antwort zu Abschnitt B3.</p>
	<p>B4)</p> <p>Die in den Ergebnissen der Studie gefundenen relativen Vorteile für LDX gegenüber ATX korrespondieren – in der vergleichenden Zusammenschau - sehr gut mit den Ergebnissen und Effektstärken aus (placebo-)kontrollierten Studien zur Behandlung von ADHS und darauf basierenden Meta-Analysen (zu Psychostimulantien und Nicht-Stimulantien)^{8,9,10}.</p>	
	<p>B5)</p> <p>Insbesondere aus klinischer Sicht kann und muss eine höhere Wahrscheinlichkeit für <u>ein früheres und stärkeres Ansprechen</u> als ein Vorteil bzw. ‚Zusatznutzen‘ gesehen werden.</p> <p>Dies gilt in verstärktem Maße für Patienten (und ihre Familien), die zuvor schon eine Behandlung mit unzureichendem Erfolg hinter sich haben (wie hier in der Indikation geregelt mit Methylphenidat/MPH).</p>	
	<p>B6)</p> <p>Eine zweite – schnell(er) erfolgreiche – Behandlung bietet die Möglichkeit und erhöht die Wahrscheinlichkeit,</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zweifel bei den Betroffenen zu verringern, - Motivation und Medikamenten-Adhärenz zu steigern, - weitere negative Erfahrungen von Patienten und Familien in Schule und sozialem Umfeld, ggf. auch Unfallrisiken, zu ver- 	

	ringern bzw. zu vermeiden.	
	<p>B7)</p> <p>Das Argument aus der Dossierbewertung, dass die Beobachtungszeit in der Studie 317 als zu kurz anzusehen ist und 6 Mo-Daten vorliegen sollten, erscheint demnach nicht tragfähig.</p>	Siehe Antwort zu Abschnitt A2.
	<p>B8)</p> <p>Auch basierend auf den vorgenannten Aspekten und Argumentationen (B1 – B7) halte ich die Studie 317 und ihre Ergebnisse für geeignet, eine (Zusatz-)Nutzenbewertung von LDX gegenüber der vom G-BA vorgeschlagenen ‚zweckmäßigen Vergleichstherapie‘ (hier ATX) vorzunehmen.</p>	
	Schlussbemerkungen	
	<p>Zusammenfassend stelle ich fest, dass aus meiner Sicht - bei Berücksichtigung der vorgenannten Gesichtspunkte und Überlegungen (A1 – A14, B1 – B7) - die Studie 317 und ihre Ergebnisse gut geeignet sind, eine (Zusatz-)Nutzenbewertung von LDX gegenüber der vom G-BA vorgeschlagenen ‚zweckmäßigen Vergleichstherapie‘ (hier ATX) vorzunehmen.</p>	

	<p>Ich möchte den G-BA auffordern, entsprechend vorzugehen und diese Ergebnisse in seine Bewertung einzubeziehen, wenn möglich auch eine Neubewertung des Dossiers vornehmen zu lassen.</p> <p>Ich bin persönlich davon überzeugt, dass LDX einen wichtigen Fortschritt und eine Bereicherung für die Behandlung der ADHS darstellt; gerade für die hier betrachtete Patienten-Population (solche mit einem unzureichenden Erfolg bei einer Vorbehandlung mit Methylphenidat; in der second-line Therapie) erscheinen die beschriebenen Vorteile der Substanz von erheblicher Bedeutung, im Einzelfall können sie sicher ganz entscheidend sein.</p>	
	<p>Als langjähriges Mitglied der beiden kinder- und jugendpsychiatrischen Fachverbände DGKJP und BKJPP (s.o.) gehe ich davon aus, dass von diesen auch eine Stellungnahme zu dieser Dossierbewertung erstellt worden ist/wird.</p> <p>An diesem Prozess war/bin ich nicht beteiligt, gehe aber davon aus, dass ich weitgehend mit dem Tenor dieser Stellungnahme übereinstimme; ich möchte diese (eine solche) daher hiermit grundsätzlich ausdrücklich unterstützen.</p>	
	<p>Weiter bitte ich um eine Einladung zu der bevorstehenden Anhörung, um bei der Gelegenheit diese und ggf. weitere Überlegungen und Begründungen im Detail darlegen und diskutieren zu können.</p>	

Anhang:**Potentielle Interessenkonflikte**

	Former employee	Current employee	Stockholder	Research Funding	Speaker Bureau	Advisory Board
BMBF				X		
BMG/BfArM				X		
DFG				X		
Volkswagenstiftung				X		
NIMH				X		
Public funding ag. (EU; BMBF)				X		
Private non-profit funding agencies				X		
E. Lilly & Co.; Lilly Deutschland	X		X	X (as former employee and current investigator)	X	X
Ferring Pharmaceuticals				X		
Janssen-Cilag				X		
Shire Pharmaceuticals				X	X	(x)
Otsuka Pharma GmbH				X		
Central Institute of Mental Health Mannheim, Univ. of Heidelberg		X				

R.W. Dittmann, Status September 2013

Literaturverzeichnis

- ¹ Dittmann RW, Cardo E, Nagy P, et al. Efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate and atomoxetine in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: a head-to-head, randomized, double-blind, phase IIIb study. *CNS Drugs* 2013. doi:10.1007/s40263-013-0104-8.
- ² Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie P und P. Leitlinien zu Diagnostik und Therapie von psychischen Störungen im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter. Köln, Dt. Ärzte-Verl., 2007
- ³ National Institute for Health and Clinical Excellence. CG72 Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): full guideline. 2008. <http://www.nice.org.uk/CG072fullguideline>
- ⁴ Banaschewski T, Coghill D, Santosh P, et al. Long-acting medications for the hyperkinetic disorders. A systematic review and European treatment guideline. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2006; 15: 476–95.
- ⁵ Taylor E, Döpfner M, Sergeant J, et al. European clinical guidelines for hyperkinetic disorder -- first upgrade. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2004; 13 Suppl 1: 17–30.
- ⁶ Sonuga-Barke EJS, Brandeis D, Cortese S, et al. Nonpharmacological interventions for ADHD: Systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials of dietary and psychological treatments. *Am J Psychiatry* 2013; 170: 275–89.
- ⁷ The MTA Cooperative Group. A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. The Multimodal Treatment Study of Children with ADHD. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56 (12): 1073–86.
- ⁸ Faraone SV. Using meta-analysis to compare the efficacy of medications for attention-deficit/hyperactivity disorder in youths. *P&T* 2009; 34: 678–94.
- ⁹ Newcorn JH, Kratochvil CJ, Allen AJ, et al. Atomoxetine and osmotically released methylphenidate for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder: acute comparison and differential response. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 721–30.
- ¹⁰ Banaschewski T, Coghill D, Santosh P, et al. Long-acting medications for the hyperkinetic disorders. A systematic review and European treatment guideline. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2006; 15: 476–95.

5.7 Stellungnahme des Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V

Datum	23.09.2013
Stellungnahme zu	Lisdexamfetamindimesilat/Elvanse®
Stellungnahme von	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In dem vorliegenden Bewertungsverfahren hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) Lisdexamfetamindimesilat (im Folgenden Lisdexamfetamin) aus formalen Gründen keinen Zusatznutzen zugestanden, weil nach seiner Auffassung keine für die Bewertung des Zusatznutzens geeigneten Daten vorgelegt wurden: Die vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) im Dossier berücksichtigte Studie SPD489-317 sei für die Bewertung des Zusatznutzens von Lisdexamfetamin nicht geeignet. Das IQWiG hat daher keine inhaltliche Bewertung des Dossiers vorgenommen.</p> <p>Diesem Ergebnis kann der BPI nicht folgen. Eine inhaltliche Bewertung des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU) wäre möglich gewesen:</p> <p><u>Einbettung in therapeutische Gesamtstrategie</u></p> <p>Das IQWiG hält die Studie SPD489-317 für die Bewertung des Zusatznutzens für ungeeignet, da ausschließlich die Arzneimitteltherapie betrachtet, eine therapeutische Gesamtstrategie aber nicht adressiert wurde. Daher sei die vom G-BA vorgegebene zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt, weswegen die Studie zum Beleg eines Zusatznutzens nicht geeignet sei.</p> <p>Zunächst ist aus Sicht des BPI festzuhalten, dass die Fortführung einer bestehenden nichtmedikamentösen Therapie im Rahmen der Studie mit einer geringen, der Ergebnissicherheit geschuldeten Einschränkung in Bezug auf die Dauer dieser Therapie ermöglicht wurde. Ein Start in den vier Wochen vor Studienbeginn war ausgeschlossen, wie auch das IQWiG zitiert, da die therapeutische Intervention sonst zeitgleich mit der medikamentösen Therapie wirksam geworden wäre, was die Ergebnis-</p>	<p>Ein therapeutisches Gesamtkonzept ist Anwendungsvoraussetzung sowohl von Lisdexamfetamindimesilat als auch von Atomoxetin und hätte auch schon bei der Vortherapie mit Methylphenidat durchgeführt werden müssen. Dies wurde im Rahmen des Studienkonzeptes jedoch nicht sichergestellt und inadäquat dokumentiert. Es kann daher nicht mit der erforderlichen Sicherheit festgestellt werden, dass die AM entsprechend der in der Zulassung festgesetzten Anwendungsvoraussetzung eingesetzt wurden. Die erforderliche hinreichende Dokumentation der Umsetzung des therapeutischen Gesamtkonzeptes war nicht gewährleistet. Die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bezieht sich jedoch auf eine Nutzenbewertung von Arzneimitteln im Rahmen ihrer Zulassung.</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>sicherheit beeinträchtigt hätte. Solch ein Vorgehen ist in Bezug auf Begleittherapien in Studien nicht ungewöhnlich. Die Versorgung mit nicht-medikamentösen Verfahren wurde darüber hinaus nicht eingeschränkt und die bestehende therapeutische Praxis im Rahmen der Studie weitergeführt.</p> <p>Darüber hinaus stellt sich die Frage, ob zusätzlich festgelegte nichtmedikamentöse Verfahren, die für den Atomoxetin-Arm wie den Lisdexamfetamin-Arm in gleicher Weise angeboten worden wären, neben der Reduktion der Aussagekraft der Studie durch die Einführung einer weiteren Intervention am Verhältnis des Zusatznutzens der beiden im Vergleich stehenden Arzneistoffe etwas geändert hätte.</p> <p>Aus Sicht des BPI ist die Argumentation, die Studie könne nicht verwendet werden, da eine Einbettung der medikamentösen Therapie in eine laut Zulassung geforderte therapeutische Gesamtstrategie im Design nicht erkennbar sei, nicht begründet. Die Studie vergleicht den relativen Nutzen zweier medikamentöser Therapien miteinander.</p> <p>Würde die Forderung des IQWiG nach dem Angebot weiterer Maßnahmen erfüllt, so würden sich zusätzliche therapeutische Angebote, die durch die Randomisierung ja bei beiden zu vergleichenden Wirkstoffen gleichermaßen parallel laufen würden, aus Sicht des Verbandes wie eine neue Basislinie auswirken, von der ausgehend dann Unterschiede hinsichtlich des Zusatznutzens gezeigt werden können.</p> <p>Es ist nicht ersichtlich, warum die sich in der Studie zeigenden Unterschiede zwischen den beiden Präparaten hinsichtlich des Zusatznutzens nicht auch auf der Basis der Basislinie bewerten lassen können sollten, die der Wirklichkeit der Regelversorgung entspricht.</p> <p><u>Studiendauer</u></p>	

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nach Ansicht des IQWiG ist die Studiendauer der Studie SPD489-317 mit insgesamt neun Wochen Behandlungsdauer für die Bewertung des Zusatznutzens von Lisdexamfetamin zu kurz, da es sich bei ADHS um eine chronische Erkrankung handelt. Das IQWiG verlangt mit Verweis auf seine Allgemeinen Methoden Sechs-Monats-Daten.</p> <p>Das IQWiG akzeptiert diese Studien im Rahmen des Verfahrens der frühen Nutzenbewertung nicht, weil es hinsichtlich der Aussagekraft zur Dauertherapie Bedenken hat.</p> <p>Es ist unstrittig, dass es sich bei ADHS um eine chronische Erkrankung handelt.</p> <p>Der Verband ist nicht der Auffassung, dass das Fehlen von Studien mit Sechs-Monats-Daten – ohne Betrachtung des Einzelfalls – automatisch dazu führen darf, dass die vorhandene Evidenz aus Studien einer kürzeren Dauer nicht mehr inhaltlich bewertet wird, sondern diese Evidenz gleichsam aus formalen Gründen aussortiert wird.</p> <p>Der pU hat in seinem Dossier mit mehreren Publikationen belegt, dass der Vergleich des Nutzens von Arzneimitteln im Bereich ADHS auf Basis einer Studiendauer von neun Wochen möglich ist. Auch die vom IQWiG zitierte EMA sieht diesen Zeitraum als ausreichend für die Bewertung des Nutzens einer pharmakologischen Indikation. Hierauf weist das IQWiG auch in seiner Bewertung im Abschnitt 2.3 auf Seite 11 hin. Es setzt sich allerdings inhaltlich mit den Seitens des pharmazeutischen Unternehmers vorgebrachten Argumenten nicht im Detail auseinander, sondern konstatiert allgemein mit Verweis auf formale Vorgaben, dass „die Argumente des pU [nicht dazu] führten [...], eine Kurzzeitstudie für die Bewertung des Zusatznutzens eines Arzneimittels zur Behandlung einer chronischen Erkrankung als ausreichend zu akzeptieren.“</p>	<p>Bei ADHS handelt es sich um eine chronische Erkrankung, die eine medikamentöse Behandlung über längere Zeit erfordern kann. Die im Dossier vorgelegte Studie SPD489-317 ist mit einer Behandlungsdauer von sechs Wochen bei stabiler Dosis zu kurz um das Langzeitsprechen und auch mittel- und langfristige unerwünschte Wirkungen zu erfassen.</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Es ist erneut darauf hinzuweisen, dass die frühe Nutzenbewertung seitens des Gesetzgebers so angelegt ist, dass diese im engen Kontext zur Zulassung erfolgt. Zur Bewertung liegen also regelhaft die Zulassungsstudien vor.</p> <p>Es ist aus Sicht des Verbandes vor dem Hintergrund des Verfahrensaufbaus erforderlich, den Nutzen differenziert auf Basis eines ausreichend langen Vergleichs des Produkts mit seiner zweckmäßigen Vergleichstherapie vorzunehmen und die von den Behörden für die Zulassung akzeptierte Studie für die Fragestellungen des § 35a SGB V heranzuziehen.</p> <p>Indem das IQWiG die von der EMA für die Zulassungsentscheidung berücksichtigten Zulassungsstudien mit einer Dauer von neun Wochen aus formalen Gründen aus der Bewertung ausschließt, verkürzt das IQWiG die zu beurteilende Evidenz in unzulässiger Weise.</p> <p>Für den Umgang mit etwaig bestehenden Unsicherheiten steht ein differenziertes Instrumentarium zur Verfügung. So hätten hier ggf. bestehende Unsicherheiten über Aussagen zur Ergebnissicherheit (Beleg, Hinweis oder Anhaltspunkt) abgebildet werden können.</p> <p>Diese Optionen wurden vom IQWiG außer Acht gelassen.</p> <p>Grundsätzlich kann erwartet werden, dass die zur Verfügung stehenden verfahrensrechtlichen Möglichkeiten umfassend genutzt werden, um den Zusatznutzen eines Arzneimittels im Detail zu bewerten und so das mit der frühen Nutzenbewertung verfolgte Ziel des Gesetzgebers zu erfüllen.</p>	<p>Das in § 35a SGB V von der Zulassungsprüfung nach dem Arzneimittelgesetz normierte abweichende Bewertungsprogramm und die darauf gründenden untergesetzlichen konkretisierenden Regelungen zur Bewertung des Zusatznutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen in der AM-NutzenV und dem 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA berechtigen nicht nur den G-BA, sondern auch das von ihm mit einer Nutzenbewertung gemäß § 35a Abs.2 SGB V beauftragte Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen eine für die spezifischen Anforderungen der Zulassungsprüfung angelegte und durchgeführte Studie darauf hin zu überprüfen und zu bewerten, ob sie den Anforderungen entspricht, die nach dem Regelungskontext des Versorgungsrechts der gesetzlichen Krankenversicherung an die Eignung für die vergleichende Nutzenbewertung von Arzneimitteln zu stellen sind. Daraus folgt, dass die Bindungswirkung der arzneimittelgesetzlichen Zulassung dort endet, wo der Bewertungsauftrag des G-BA in dem durch § 35a SGB V definierten Bereich beginnt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

5.8 Stellungnahme der Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie (DGKJP), BAG und BKJPP

Datum	23. September 2013
Stellungnahme zu	Lisdexamfetamindimesilat
Stellungnahme von	<i>Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie (DGKJP)</i> <i>Bundesarbeitsgemeinschaft der Leitenden Klinikärzte für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie e. V. (BAG)</i> <i>Berufsverband für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie in Deutschland e. V. (BKJPP)</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGKJP, BAG, BKJPP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das IQWiG hat den Nutzen von Lisdexamfetamindimesilat bewertet, das 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.</p> <p>Die kinder- und jugendpsychiatrischen Fachgesellschaften, die Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie (DGKJP), die Bundesarbeitsgemeinschaft der Leitenden Klinikärzte für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie e. V. (BAG) und der Berufsverband für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie in Deutschland e. V. (BKJPP) geben im Folgenden eine gemeinsame Stellungnahme zu dem Nutzenbewertungsverfahren von Lisdexamfetamindimesilat (2013-06-01-D-067) ab, da aus fachärztlicher Sicht Zweifel an der Nutzenbewertung des IQWiG aufgetreten sind.</p>	
<p>Die Stellungnahme gliedert sich in die Abschnitte 1) fehlende Relevanz der Vergleichsstudie Atomoxetin (ATX) vs. Lisdexamfetamin (LDX), da Anwendung außerhalb der Indikation / fehlendes therapeutisches Gesamtkonzept 2) fehlende Relevanz der Vergleichsstudie ATX vs. LDX, da zu kurze Studiendauer und 3) Fazit.</p>	
<p>1) Therapeutisches Gesamtkonzept</p>	

Stellungnehmer: DGKJP, BAG, BKJPP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das IQWiG vertritt in seiner Bewertung die Auffassung, dass in der zum Beleg des Zusatznutzens von Lisdexamfetamin (LDX) vorgelegten Vergleichsstudie die Behandlung mit LDX bzw. mit der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie Atomoxetin (ATX) außerhalb der Zulassung erfolgt sei.</p> <p>Das IQWiG begründet dies damit, dass im Rahmen der Studie keine zusätzlichen psychologischen, pädagogischen oder sozialen Therapiemaßnahmen erfolgt seien. Außerdem behauptet das IQWiG, dass die Fortführung einer vor Studienbeginn aufgenommenen Maßnahme in der Studie nur eingeschränkt möglich gewesen wäre.</p> <p>Daraus folgert das IQWiG, dass die in der Vergleichsstudie hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit verglichenen medikamentösen Interventionen nicht im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie angewandt worden seien. Da eine medikamentöse Therapie aber nur im Rahmen eines multimodalen Behandlungsplanes zugelassen sei, seien die Ergebnisse für das Verfahren der Nutzenbewertung nicht relevant.</p> <p>Aus Sicht der kinder- und jugendpsychiatrischen Fachgesellschaften ist diese Argumentation des IQWiG nicht nachvollziehbar, was im Folgenden begründet wird:</p>	<p>Ein therapeutisches Gesamtkonzept ist Anwendungsvoraussetzung sowohl von Lisdexamfetamindimesilat als auch von Atomoxetin und hätte auch schon bei der Vortherapie mit Methylphenidat durchgeführt werden müssen. Dies wurde im Rahmen des Studienkonzeptes jedoch nicht sichergestellt und inadäquat dokumentiert. Es kann daher nicht mit der erforderlichen Sicherheit festgestellt werden, dass die AM entsprechend der in der Zulassung festgesetzten Anwendungsvoraussetzung eingesetzt wurden. Die erforderliche hinreichende Dokumentation der Umsetzung des therapeutischen Gesamtkonzeptes war nicht gewährleistet. Die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bezieht sich jedoch auf eine Nutzenbewertung von Arzneimitteln im Rahmen ihrer Zulassung.</p>
<p>a) Unter einer therapeutischen Gesamtstrategie ist zu verstehen, dass der behandelnde Arzt zu Beginn und im weiteren Verlauf der Behandlung prüft, welche Therapiemodalität für den Patienten in der konkreten Behandlungssituation individuell jeweils am besten geeignet ist. Aus dem Fehlen bestimmter therapeutischer Modalitäten kann somit nicht</p>	<p>Laut Fachinformation sind Lisdexamfetamindimesilat und Atomoxetin nur im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie bzw. eines umfassenden Behandlungsprogramms zugelassen. In den entsprechenden Fachinformationen wird ausgeführt, dass diese Gesamtstrategie in der Regel psychologische, pädagogische und soziale sowie pharmakothe-</p>

Stellungnehmer: DGKJP, BAG, BKJPP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
auf das Fehlen einer therapeutischen Gesamtstrategie an sich geschlossen werden.	therapeutische Maßnahmen umfasst.
b) Eine multimodale Therapie der ADHS beinhaltet zwar, dass im Regelfall mehr als eine Therapiemodalität angewandt werden soll. Von den verschiedenen Therapiemodalitäten sind jedoch lediglich Aufklärung und Beratung der Eltern und des Patienten sowie des Erziehers bzw. Lehrers grundsätzlich anzuwenden. Diese Modalitäten werden auch unter dem Begriff der Psychoedukation zusammengefasst. Alle übrigen Therapiemodalitäten sind nicht obligater Bestandteil, sondern sollten im Rahmen einer individuellen therapeutischen Gesamtstrategie dann angewandt werden, wenn sie indiziert sind.	Siehe Antwort zu Abschnitt a) dieser Stellungnahme
c) Dies wird in den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie „Hyperkinetische Störungen“ im Abschnitt 4.2 „Hierarchie der Behandlungsentscheidungen und Beratung“ klar dargelegt ⁸ : „Grundlage der multimodalen Behandlung ist die Aufklärung und Beratung der Eltern und des Kindes/Jugendlichen (ab dem Schulalter), die immer durchgeführt wird. Die anderen Interventionen werden bei entsprechenden Indikationen durchgeführt.“	Siehe Antwort zu Abschnitt a) dieser Stellungnahme
d) Die multimodale Behandlung der hyperkinetischen Symptomatik kann folgende Interventionen umfassen: <ul style="list-style-type: none"> • Elternt raining und Interventionen in der Familie (einschl. Famili- 	Siehe Antwort zu Abschnitt a) dieser Stellungnahme

⁸ Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie P und P. Leitlinien zu Diagnostik und Therapie von psychischen Störungen im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter. Köln, Dt. Ärzte-Verl., 2007.

Stellungnehmer: DGKJP, BAG, BKJPP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>entherapie) zur Verminderung der Symptomatik in der Familie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interventionen im Kindergarten/ in der Schule (einschl. Platzierungs-Interventionen) zur Verminderung der Symptomatik im Kindergarten/ in der Schule • Kognitive Therapie des Kindes/Jugendlichen (ab dem Schulalter) zur Verminderung von impulsiven und unorganisierten Aufgabenlösungen (Selbstinstruktionstraining) oder zur Anleitung des Kindes/Jugendlichen zur Modifikation des Problemverhaltens (Selbstmanagement) • Pharmakotherapie zur Verminderung hyperkinetischer Symptome in der Schule (im Kindergarten), in der Familie oder in anderen Umgebungen • Außerdem können diätetische Behandlungen (oligoantigene Diät; Omega-3/Omega-6 Supplementierung) sowie Neurofeedback möglicherweise hilfreich sein. Weitere Studien sind jedoch notwendig, um die Wirksamkeit und die Indikation dieser Intervention genauer abschätzen zu können. 	
<p>e) Die Leitlinien der der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie sind in dieser Empfehlung konsistent mit allen weiteren relevanten evidenzbasierten nationalen und internationalen Leitlinien zur Behandlung der ADHS.^{9 10 11 12 13 14}</p>	<p>Siehe Antwort zu Abschnitt a) dieser Stellungnahme</p>

⁹ Seixas M, Weiss M, Muller U. Systematic review of national and international guidelines on attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of Psychopharmacology* 2011; **26**: 753–65.

Stellungnehmer: DGKJP, BAG, BKJPP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>f) Neuere systematische Reviews zeigen darüber hinaus sogar, dass mit den bisherigen Studien keine hinreichende Evidenz für die Wirksamkeit von Elternteraining¹⁵ bzw. für die Wirksamkeit eines Trainings sozialer Kompetenzen¹⁶, bzw. für nicht-pharmakologische Standardinterventionen, nämlich Verhaltenstherapie, Aufmerksamkeitstraining, Neurofeedback¹⁷ bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS nachgewiesen wurde.</p>	<p>Laut Fachinformation sind Lisdexamfetamindimesilat und Atomoxetin nur im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie bzw. eines umfassenden Behandlungsprogramms zugelassen. In den entsprechenden Fachinformationen wird ausgeführt, dass diese Gesamtstrategie in der Regel psychologische, pädagogische und soziale sowie pharmakotherapeutische Maßnahmen umfasst.</p>
<p>g) Die Behauptung des IQWiG, dass im Rahmen einer multimodalen Therapie zu jeder Therapiephase mehrere Therapiemodalitäten notwendig gleichzeitig anzuwenden sind, steht im Gegensatz zu den Emp-</p>	<p>Siehe Antwort zu Abschnitt f) dieser Stellungnahme</p>

¹⁰ National Institute for Health and Clinical Excellence. CG72 Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): full guideline. 2008. <http://www.nice.org.uk/CG072fullguideline>.

¹¹ Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of attention deficit and hyperkinetic disorders in children and young children: a national clinical guideline. Edinburgh, Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2009.

¹² Pliszka S. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2007; 46: 894–921.

¹³ Taylor E, Döpfner M, Sergeant J, et al. European clinical guidelines for hyperkinetic disorder -- first upgrade. Eur Child Adolesc Psychiatry 2004; 13 Suppl 1: I7–30.

¹⁴ Banaschewski T, Coghill D, Santosh P, et al. Long-acting medications for the hyperkinetic disorders. A systematic review and European treatment guideline. Eur Child Adolesc Psychiatry 2006; 15: 476–95.

¹⁵ Zwi M, Jones H, Thorgaard C, York A, Dennis JA. Parent training interventions for Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in children aged 5 to 18 years. Cochrane Database Syst Rev 2011; CD003018.

¹⁶ Storebø OJ, Skoog M, Damm D, Thomsen PH, Simonsen E, Gluud C. Social skills training for Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in children aged 5 to 18 years. Cochrane Database Syst Rev 2011; CD008223.

¹⁷ Sonuga-Barke EJS, Brandeis D, Cortese S, et al. Nonpharmacological Interventions for ADHD: Systematic Review and Meta-Analyses of Randomized Controlled Trials of Dietary and Psychological Treatments. Am J Psychiatry 2013; 170: 275–89.

Stellungnehmer: DGKJP, BAG, BKJPP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>fehlungen aller evidenzbasierten Leitlinien und den Schlussfolgerungen aus den Ergebnissen des aktuellen Forschungsstandes. Ein multimodales Therapiekonzept beinhaltet nicht, dass generell oder a priori festgelegte bestimmte Therapiebausteine angewandt werden sollten. Ein multimodales Therapiekonzept impliziert insbesondere auch nicht, dass eine medikamentöse Therapie in jedem Fall und zu jedem Zeitpunkt auch von nicht-pharmakologischen Therapiebausteinen begleitet sein muss. Im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie ist vielmehr zu prüfen, in welchem Umfang spezifische verhaltenstherapeutische Maßnahmen überhaupt indiziert sind und sinnvoll eingesetzt werden können.</p>	
<p>h) Im Rahmen eines multimodalen Therapieansatzes ist insbesondere auch das Ausmaß des zu erwartenden therapeutischen Effekts sowie der zu erwartende Zeitpunkt des Eintritts einer therapeutischen Wirkung für jede Maßnahme innerhalb einer therapeutischen Gesamtstrategie in Betracht zu ziehen.</p>	
<p>i) Es ist davon auszugehen, dass Aufklärung und Beratung während der klinischen Visiten der Vergleichsstudie in demselben Umfang erfolgten wie in der placebokontrollierten Studie zum Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von LDX^{18,19}. Die medikamentösen Interventionen in der Vergleichsstudie waren somit Teil eines multimodalen Interventionsset-</p>	<p>Es kann nicht mit der erforderlichen Sicherheit festgestellt werden, dass die Arzneimittel entsprechend der in der Zulassung festgesetzten Anwendungsvoraussetzung eingesetzt wurden. Die erforderliche hinreichende Dokumentation der Umsetzung des therapeutischen Gesamtkonzepts war nicht gewährleistet. Die Nutzenbewertung nach § 35a</p>

¹⁸ Coghill D, Banaschewski T, Lecendreux M, et al. European, randomized, phase 3 study of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013. doi:10.1016/j.euroneuro.2012.11.012.

¹⁹ Banaschewski T, Soutullo C, Lecendreux M, et al. Health-Related Quality of Life and Functional Outcomes from a Randomized, Controlled Study of Lisdexamfetamine Dimesylate in Children and Adolescents with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *CNS Drugs* 2013. doi:10.1007/s40263-013-0095-5.

Stellungnehmer: DGKJP, BAG, BKJPP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>tings, das neben der medikamentösen Therapie zumindest eine ausführliche Beratung enthielt. Aus einem Anteil von 21,8% der Studienteilnehmer der Vergleichsstudie LDX vs ATX mit einer vergangenen oder gegenwärtigen spezifischen nichtmedikamentösen Therapie kann nicht geschlossen werden, dass bei den übrigen 78% der Studienteilnehmer eine therapeutische Gesamtstrategie fehlte. Vielmehr belegen die Angaben hierzu, dass es auch im vorliegenden Trial Behandlungsansätze mit mehreren Modalitäten gleichzeitig gab, wenn diese indiziert waren.</p>	<p>SGB V bezieht sich jedoch auf eine Nutzenbewertung von Arzneimitteln im Rahmen ihrer Zulassung.</p>
<p>j) Darüber hinaus ist es von fundamentaler Bedeutung festzustellen, dass eine medikamentöse Zweitlinientherapie, so wie sie in der Vergleichsstudie LDX vs ATX untersucht wurde²⁰, bereits impliziert, dass zuvor die Indikation für eine medikamentöse Therapie bestanden hat und bei leitlinienkonformer Therapie bereits Psychoedukation erfolgt ist und die Indikation nicht-pharmakologischer Behandlungen bereits überprüft wurde. Eine medikamentöse Zweitlinientherapie ist daher notwendig als Ausdruck einer therapeutischen Gesamtstrategie anzusehen.</p>	<p>Siehe Antwort zu Abschnitt i) dieser Stellungnahme</p>
<p>k) Der Schweregrad der Symptomatik und der Grad der Beeinträchtigung sind im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zu berücksichtigen. Eine Einteilung der ADHS nach Schweregrad ist sinnvoll und von therapeutischer Relevanz. Die Leitlinien der Deutschen Gesell-</p>	

²⁰ Dittmann RW, Cardo E, Nagy P, et al. Efficacy and Safety of Lisdexamfetamine Dimesylate and Atomoxetine in the Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: a Head-to-Head, Randomized, Double-Blind, Phase IIIb Study. CNS Drugs 2013. doi:10.1007/s40263-013-0104-8.

Stellungnehmer: DGKJP, BAG, BKJPP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>schaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie „Hyperkinetische Störungen“²¹ stellen hierzu im Absatz 1.3 fest: „Generell lässt sich der Schweregrad an der Intensität der Symptomatik, an dem Grad der Generalisierung in verschiedenen Lebensbereichen (Familie, Kindergarten/Schule, Freizeitbereich), der Einschränkung des Funktionsniveaus in diesen Lebensbereichen sowie an dem Grad bemessen, in dem die Symptomatik nicht nur in fremdbestimmten Situationen (z.B. Schule, Hausaufgaben), sondern auch in selbst bestimmten Situationen (Spiel) auftritt.“</p>	
<p>l) Bei stark beeinträchtigten Patienten sollte im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie die Initiierung einer primären Pharmakotherapie geprüft werden. Die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und -Psychotherapie „Hyperkinetische Störungen“ stellen hierzu im Absatz 4.2 fest: „Eine primäre Pharmakotherapie ist meist dann indiziert, wenn eine stark ausgeprägte, situationsübergreifende hyperkinetische Symptomatik mit einer erheblichen Beeinträchtigung des Patienten oder seines Umfeldes und einer ausgeprägten Einschränkung der psychosozialen Anpassung (z.B. drohende Umschulung in Sonderschule, massive Belastung der Eltern-Kind-Beziehung) vorliegt.“²²</p>	<p>In Studie SPD489-317 sind keine entsprechenden Einschlusskriterien für bereits erfolgte oder durchgeführte psychologische, pädagogische oder soziale Maßnahmen definiert und es wird ausschließlich die Arzneimitteltherapie betrachtet. Im Rahmen der Studie bestand auch keine Möglichkeit einer Einleitung dieser Therapiestrategien. Eine diesbezügliche Beratung der Patienten bzw. deren Sorgeberechtigten wurde nicht vorgenommen oder nicht dokumentiert. Die Fortführung nicht-medikamentöser Begleittherapien (i.e. einer Verhaltenstherapie) war nur eingeschränkt während der Studie möglich, wenn diese Therapie bereits einen Monat vor Randomisierung begonnen wurde. Nur bei einem sehr geringen Anteil der Studienteilnehmer (8 %) wurde begleitend oder im Vorfeld (22 %) eine nicht-medikamentöse Maßnahme dokumentiert.</p>

²¹ Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie P und P. Leitlinien zu Diagnostik und Therapie von psychischen Störungen im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter. Köln, Dt. Ärzte-Verl., 2007

²² Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie P und P. Leitlinien zu Diagnostik und Therapie von psychischen Störungen im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter. Köln, Dt. Ärzte-Verl., 2007

Stellungnehmer: DGKJP, BAG, BKJPP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>m) Die Patienten in der Vergleichsstudie LDX vs. ATX hatten bei Einschluss in die Studie einen mittleren ADHS-RS IV-Gesamtscore von 42,6+/-6,1 (LDX-Arm) bzw. 41,9+/-6,7 (ATX-Arm)²³, was bedeutet, dass die Mehrzahl der Patienten eine mindestens mittelschwere Symptomatik aufwies. Das Ausmaß der Beeinträchtigung zeigt sich auch anhand des klinischen Gesamteindrucks bei Einschluss mit mittleren CGI-S-Werten von 5,0+/-0,8 (LDX-Arm) bzw. 5,0+/-0,7 (ATX-Arm). Es handelte sich demnach mehrheitlich um eine Patientenpopulation, bei der Kriterien für eine primäre Pharmakotherapie der ADHS erfüllt waren.</p>	<p>Siehe Antwort zu Abschnitt I) dieser Stellungnahme</p>
<p>n) Im Rahmen der therapeutischen Gesamtstrategie ist zu berücksichtigen, dass die derzeit beste Studienevidenz hinsichtlich klinischer Wirksamkeit für medikamentöse Therapien vorliegt (Stimulanzien bzw. Atomoxetin).</p>	
<p>o) Die Wirksamkeit der beiden in der Vergleichstherapie untersuchten medikamentösen Therapien ist durch umfangreiche und adäquat kontrollierte klinische Studien belegt.</p>	
<p>p) In die Vergleichsstudie LDX vs ATX wurden Patienten eingeschlossen, die bereits medikamentös mit MPH vorbehandelt waren, wobei das therapeutische Ansprechen auf MPH als klinisch unzureichend angesehen wurde. Die in der Vergleichsstudie untersuchten medikamentösen Interventionen entsprachen somit einer medikamentösen Zweitlinienthe-</p>	<p>Laut Fachinformation sind Lisdexamfetamindimesilat und Atomoxetin nur im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie bzw. eines umfassenden Behandlungsprogramms zugelassen. Ebenso sieht die Arzneimittel-Richtlinie in Anlage III, Nr. 44 einen Verordnungs Ausschluss für Stimulantien vor, es sei denn, es erfolgt eine Behandlung der ADHS</p>

²³ Dittmann RW, Cardo E, Nagy P, et al. Efficacy and Safety of Lisdexamfetamine Dimesylate and Atomoxetine in the Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: a Head-to-Head, Randomized, Double-Blind, Phase IIIb Study. CNS Drugs 2013. doi:10.1007/s40263-013-0104-8.

Stellungnehmer: DGKJP, BAG, BKJPP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>rapie. Dies entspricht der Zulassung von LDX (Elvanse®). Die Anwendung von ATX nach unzureichendem Ansprechen auf MPH ist leitliniengerechte Praxis. Die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie „Hyperkinetische Störungen“ stellen hierzu fest: „Atomoxetin kann bei Patienten wirksam sein, die nicht auf Methylphenidat ansprechen.“ Der Nutzen einer begleitenden oder alleinigen nichtmedikamentösen Intervention in dieser Therapiesituation ist nicht belegt. Der Wechsel von MPH bei unzureichendem klinischem Ansprechen auf ein Zweitlinienmedikament ist als Bestandteil einer sinnvollen therapeutischen Gesamtstrategie anzusehen.</p>	<p>im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie. In den entsprechenden Fachinformationen wird ausgeführt, dass diese Gesamtstrategie in der Regel psychologische, pädagogische und soziale sowie pharmakotherapeutische Maßnahmen umfasst. Es ist patientenindividuell zu entscheiden, welche Maßnahmen in Frage kommen. In Studie SPD489-317 sind jedoch keine entsprechenden Einschlusskriterien für bereits erfolgte oder durchgeführte psychologische, pädagogische oder soziale Maßnahmen definiert und es wird ausschließlich die Arzneimitteltherapie betrachtet.</p>
<p>q) Die Vergleichsstudie LDX vs ATX ist eine methodisch adäquate klinische Studie mit hoher komparativer Aussagkraft hinsichtlich der Wirksamkeit der untersuchten Wirkstoffe. Die Untersuchung möglicher therapeutischer Wirkungen parallel angewandter verhaltenstherapeutischer oder anderer psychosozialer Interventionen war, wie bei fast allen Zulassungsstudien, nicht Gegenstand der Studie. Selbst wenn bei allen Teilnehmern spezifische nichtmedikamentöse Begleitinterventionen während der medikamentösen Intervention durchgeführt worden wären, ist nicht anzunehmen, dass diese das Studienergebnis signifikant beeinflusst hätten, nämlich, dass eine Interaktion zwischen medikamentöser und nicht-medikamentöser Therapiebedingung aufgetreten wäre. Es gibt keinerlei wissenschaftliche Evidenz und kein wissenschaftliches Rational dafür, dass ein unterschiedlich starkes Zusammenwirken bestimmter medikamentöser Therapieoptionen mit nicht-pharmakologischen Therapiemaßnahmen anzunehmen wäre.</p>	<p>Die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bezieht sich auf eine Nutzenbewertung von Arzneimitteln im Rahmen ihrer Zulassung. Es kann nicht mit der erforderlichen Sicherheit festgestellt werden, dass die AM entsprechend der in der Zulassung festgesetzten Anwendungsvoraussetzung eingesetzt wurden.</p>

Stellungnehmer: DGKJP, BAG, BKJPP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
r) Im Übrigen widerspräche eine aus zwingenden methodischen Gründen zu standardisierende und in beiden Studienarmen gleichermaßen anzuwendende begleitende spezifische Verhaltenstherapie dem Grundsatz einer stets individuell festzulegenden therapeutischen Gesamtstrategie.	
2) Zu kurze Studiendauer	
Das IQWiG stellt fest, dass die Dauer der Vergleichsstudie mit einer Interventionsdauer von 9 Wochen für die Bewertung des Zusatznutzens von LDX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ATX nicht ausreicht. Das IQWiG begründet dies mit Anforderungen der EMA an Studien zum Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von Arzneimitteln zur Behandlung der ADHS und mit dem chronischen Verlauf der ADHS. Dazu ist Folgendes festzustellen:	
a) Die europäische Zulassung von LDX beruht im Wesentlichen auf der 7 Wochen dauernden Studie zum Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von LDX. ²⁴ Darüber hinaus wurde eine Europäische Langzeit-	Das in § 35a SGB V von der Zulassungsprüfung nach dem Arzneimittelgesetz normierte abweichende Bewertungsprogramm und die darauf gründenden untergesetzlichen konkretisierenden Regelungen zur Be-

²⁴ Coghill D, Banaschewski T, Lecendreux M, et al. European, randomized, phase 3 study of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. European Neuropsychopharmacol 2013. doi:10.1016/j.euroneuro.2012.11.012.

Stellungnehmer: DGKJP, BAG, BKJPP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>studie (489-326)^{25, 26} über den Zeitraum von 6 Monaten mit anschließender doppelblinder, randomisierter Zuteilung von Verum bzw. Placebo durchgeführt, die belegt, dass Wirksamkeit und Sicherheit einer Therapie mit LDX auch über diesen Zeitraum erhalten blieben²⁷. In der publizierten Literatur findet sich eine weitere Studie, die die therapeutische Langzeitwirkung und Sicherheit von LDX bei Jugendlichen nach einem Jahr bestätigt.²⁸</p>	<p>wertung des Zusatznutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen in der AM-NutzenV und dem 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA berechtigen nicht nur den G-BA, sondern auch das von ihm mit einer Nutzenbewertung gemäß § 35a Abs.2 SGB V beauftragte Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen eine für die spezifischen Anforderungen der Zulassungsprüfung angelegte und durchgeführte Studie darauf hin zu überprüfen und zu bewerten, ob sie den Anforderungen entspricht, die nach dem Regelungskontext des Versorgungsrechts der gesetzlichen Krankenversicherung an die Eignung für die vergleichende Nutzenbewertung von Arzneimitteln zu stellen sind. Daraus folgt, dass die Bindungswirkung der arzneimittelgesetzlichen Zulassung dort endet, wo der Bewertungsauftrag des G-BA in dem durch § 35a SGB V definierten Bereich beginnt.</p>
<p>b) Diese Ergebnisse spiegeln sowohl den bekannt schnellen Wirkeintritt sowie die anhaltende Wirkung von Stimulanzien bei der Therapie der ADHS wider. Insofern wird eine Studiendauer von 9 Wochen für den Vergleich von LDX mit ATX als völlig ausreichend angesehen, um gesicherte Aussagen zu dem therapeutischen Wirksamkeitsunterschied von LDX machen zu können. Die Analyse der Responder, definiert als CGI-I von 1 oder 2, sowie der zeitliche Verlauf der mittleren ADHD-RS IV Gesamtscores belegen, dass die maximale Wirkung im Mittel etwa 5 bis 6</p>	<p>Es handelt sich bei ADHS um eine chronische Erkrankung, die eine medikamentöse Behandlung über längere Zeit erfordern kann. Die im Dossier vorgelegte Studie SPD489-317 ist mit einer Behandlungsdauer von sechs Wochen bei stabiler Dosis zu kurz um das Langzeitansprechen und auch mittel- und langfristige unerwünschte Wirkungen zu erfassen. Somit ist die Studie insgesamt zu kurz um einen Zusatznutzen feststellen zu können. Weitere Studien zum Beleg des Zusatznutzens wurden nicht vorgelegt.</p>

²⁵ ClinicalTrials.gov. NCT00784654. 2013.<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00784654?term=489-326>

²⁶ Coghill DR, Banaschewski T, Lecendreux ML, et al. Maintenance of efficacy of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: randomized-withdrawal design. EUNETHYDIS 2nd International ADHD conference, Barcelona, Spain, 2012.www.shirecongressposters.com/247852

²⁷ Fachinformation Elvanse®

²⁸ Findling RL, Cutler AJ, Saylor K, et al. A Long-Term Open-Label Safety and Effectiveness Trial of Lisdexamfetamine Dimesylate in Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. J Child Adolesc Psychopharmacol 2013; 23: 11–21

Stellungnehmer: DGKJP, BAG, BKJPP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Wochen nach Beginn der Eindosierung erreicht war. Es entspricht klinischer Erfahrung, dass die therapeutische Wirkung von Stimulanzien in Bezug auf die ADHS-Kernsymptomatik nach dieser Zeit mit hinreichender Sicherheit beurteilt werden kann. Die Interventionsdauer von 9 Wochen in der Vergleichsstudie entspricht zudem der Behandlungsdauer von 6 bis 9 Wochen in den placebokontrollierten Studien zum Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von ATX. Die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie „Hyperkinetische Störungen“ stellen hierzu fest, dass „die maximale Wirksamkeit (von ATX) nach etwa 6 Wochen erreicht wird²⁹. Die Studiendauer war somit ausreichend um einen Unterschied in der Wirksamkeit zwischen LDX und der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufzuzeigen.</p>	
<p>c) Der Wirksamkeitsunterschied zwischen LDX und ATX blieb nach Erreichen des Wirksamkeitsmaximums bis zum Ende der Intervention in vollem Umfang erhalten. Die Ergebnisse der Langzeitstudien mit LDX und ATX ergeben keine Hinweise auf eine pharmakologische Toleranz. Insofern ist das Ergebnis der Vergleichsstudie als extrapolierbar anzusehen.</p>	
<p>d) Die vorhandene Wirksamkeitsevidenz aus direkten Vergleichsstudien von Stimulantien und Atomoxetin und aus Metaanalysen bestätigt die Ergebnisse der Vergleichsstudie LDX vs ATX. Langwirksames MPH</p>	

²⁹ Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie P und P. Leitlinien zu Diagnostik und Therapie von psychischen Störungen im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter. Köln, Dt. Ärzte-Verl., 2007.

Stellungnehmer: DGKJP, BAG, BKJPP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zeigte in einer direkten Vergleichsstudie eine überlegene Ansprechrate gegenüber ATX bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS³⁰. Metaanalysen bestätigen die Überlegenheit von MPH über Atomoxetin^{31, 32}. Die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie „Hyperkinetische Störungen“ stellen hierzu fest: „Die in den placebokontrollierten Studien ermittelten Effektstärken sind jedoch eher geringer als die von Methylphenidat, und direkte Vergleichsstudien zur Wirksamkeit von Methylphenidat bzw. von Amphetamin mit Atomoxetin weisen auf eine geringere Wirksamkeit hin“. Amphetamine sind Metaanalysen zufolge zudem auch etwas wirkungsstärker als MPH^{33, 34}.</p>	
3) Fazit	
<p>Gerade angesichts der Tatsache, dass bislang durch Amphetaminzubereitungen durch die Apotheke in der Second- oder Third-Line Therapie</p>	

³⁰ Newcorn JH, Kratochvil CJ, Allen AJ, et al. Atomoxetine and osmotically released methylphenidate for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder: acute comparison and differential response. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 721–30.

³¹ Banaschewski T, Coghill D, Santosh P, et al. Long-acting medications for the hyperkinetic disorders. A systematic review and European treatment guideline. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2006; 15: 476–95.

³² Faraone SV. Using Meta-analysis to Compare the Efficacy of Medications for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Youths. *P&T* 2009; 34: 678–94.

³³ Faraone SV, Buitelaar J. Comparing the efficacy of stimulants for ADHD in children and adolescents using meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2010; **19**: 353–64.

³⁴ Faraone, Stephen V. 2012. Understanding the Effect Size of Lisdexamfetamine Dimesylate for Treating ADHD in Children and Adults. *J Attention Dis* 16 (2) (February 1): 128–137.

Stellungnehmer: DGKJP, BAG, BKJPP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nach gescheiterter Methylphenidatbehandlung ein nicht unwesentliches Risiko von Fehldosierungen für die Patienten bestand, begrüßen die kinder- und jugendpsychiatrischen Fachgesellschaften die Einführung innovativer, wirksamer und sicherer Therapieoptionen mit Fertigarzneimitteln. Grundlage der Bewertung neuer Therapien ist dabei die Beurteilung der Evidenz zur Wirksamkeit und zu den Nebenwirkungen aus sorgfältig geplanten und durchgeführten klinischen Studien. Auf der anderen Seite ist jedoch festzustellen, dass eine relevante Subgruppe von Patienten mit den vorhandenen Therapieoptionen nur unzureichend behandelt werden kann. Die kinder- und jugendpsychiatrischen Fachgesellschaften erkennen an, dass zur Behandlung von ADHS zum Teil seit vielen Jahren bewährte Arzneimittel verfügbar sind. Auf der anderen Seite ist jedoch auch festzustellen, dass ein beträchtlicher Teil der Patienten mit den vorhandenen Therapieoptionen nur unzureichend behandelt werden kann.</p> <p>Die vorliegende Evidenz für einen Zusatznutzen von Lisdexamfetamin in der Zweitlinientherapie der ADHS wurde vom IQWiG fachlich nicht adäquat gewürdigt. Die Stellungnahme hat verdeutlicht, dass im Rahmen der hier diskutierten Studie bei vorbehandelten Patienten, entgegen der Ansicht des IQWiG die medikamentöse Therapie indikationsgerecht erfolgte und der vorgenommene Vergleich von Second-Line Alternativen zu Methylphenidat klinisch aussagekräftig und methodisch robust ist. Da die Nutzenbewertung des IQWiG von zum Teil falschen Prämissen ausgeht, verfehlt sie das Ziel einer rationalen Bewertung des therapeutischen Potenzials des untersuchten Arzneimittels als Second-Line Alternative in der Behandlung der ADHS.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

- 1) Banaschewski T, Coghill D, Santosh P, et al. Long-acting medications for the hyperkinetic disorders. A systematic review and European treatment guideline. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2006; 15: 476–95.
- 2) Banaschewski T, Soutullo C, Lecendreux M, et al. Health-Related Quality of Life and Functional Outcomes from a Randomized, Controlled Study of Lisdexamfetamine Dimesylate in Children and Adolescents with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *CNS Drugs* 2013. doi:10.1007/s40263-013-0095-5.
- 3) ClinicalTrials.gov. NCT00784654. 2013. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00784654?term=489-326>
- 4) Coghill D, Banaschewski T, Lecendreux M, et al. European, randomized, phase 3 study of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013. doi:10.1016/j.euroneuro.2012.11.012.
- 5) Coghill DR, Banaschewski T, Lecendreux ML, et al. Maintenance of efficacy of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: randomized-withdrawal design. EUNETHYDIS 2nd International ADHD conference, Barcelona, Spain, 2012. www.shirecongressposters.com/247852
- 6) Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, P und P. Leitlinien zu Diagnostik und Therapie von psychischen Störungen im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter. Köln, Dt. Ärzte-Verl., 2007.
- 7) Dittmann RW, Cardo E, Nagy P, et al. Efficacy and Safety of Lisdexamfetamine Dimesylate and Atomoxetine in the Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: a Head-to-Head, Randomized, Double-Blind, Phase IIIb Study. *CNS Drugs* 2013. doi:10.1007/s40263-013-0104-8. National Institute for Health and Clinical Excellence. CG72 Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): full guideline. 2008. <http://www.nice.org.uk/CG072fullguideline>.
- 8) Fachinformation Elvanse®
- 9) Faraone, Stephen V. 2012. Understanding the Effect Size of Lisdexamfetamine Dimesylate for Treating ADHD in Children and Adults. *J Attention Dis* 16 (2) (February 1): 128–137.
- 10) Faraone SV, Buitelaar J. Comparing the efficacy of stimulants for ADHD in children and adolescents using meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2010; 19: 353–64.
- 11) Faraone SV. Using Meta-analysis to Compare the Efficacy of Medications for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Youths. *P&T* 2009; 34: 678–94.
- 12) Findling RL, Cutler AJ, Saylor K, et al. A Long-Term Open-Label Safety and Effectiveness Trial of Lisdexamfetamine Dimesylate in Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2013; 23: 11–21
- 13) National Institute for Health and Clinical Excellence. CG72 Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): full guideline. 2008. <http://www.nice.org.uk/CG072fullguideline>.
- 14) Newcorn JH, Kratochvil CJ, Allen AJ, et al. Atomoxetine and osmotically released methylphenidate for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder: acute comparison and differential response. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 721–30.
- 15) Pliszka S. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007; 46: 894–921.

- 16) Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of attention deficit and hyperkinetic disorders in children and young children : a national clinical guideline. Edinburgh, Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2009.
- 17) Seixas M, Weiss M, Muller U. Systematic review of national and international guidelines on attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of Psychopharmacology* 2011; 26: 753–65.
- 18) Sonuga-Barke EJS, Brandeis D, Cortese S, et al. Nonpharmacological Interventions for ADHD: Systematic Review and Meta-Analyses of Randomized Controlled Trials of Dietary and Psychological Treatments. *Am J Psychiatry* 2013; 170: 275–89.
- 19) Storebø OJ, Skoog M, Damm D, Thomsen PH, Simonsen E, Gluud C. Social skills training for Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in children aged 5 to 18 years. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; CD008223.
- 20) Taylor E, Döpfner M, Sergeant J, et al. European clinical guidelines for hyperkinetic disorder -- first upgrade. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2004; 13 Suppl 1: 17–30.
- 21) Zwi M, Jones H, Thorgaard C, York A, Dennis JA. Parent training interventions for Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in children aged 5 to 18 years. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; CD003018.

5.9 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	<< 02.10.2013 >>
Stellungnahme zu	<< Lisdexamfetamindimesilat/Elvanse® >>
Stellungnahme von	<< Novartis Pharma GmbH >>

Präambel

Am 02.09.2013 hat der G-BA den IQWiG-Bericht – Nr. 186 (Dossierbewertung A13-24) Lisdexamfetamindimesilat – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V veröffentlicht.

Als betroffenes pharmazeutisches Unternehmen mit einem zugelassenen Produkt zur Behandlung von ADHS (Ritalin® und Ritalin® LA), sowie weiteren Arzneimitteln in der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, möchte die Novartis Pharma GmbH gemäß § 19, Kap. 5 G-BA VerfO zu folgenden allgemeinen Aspekten der o.g. Nutzenbewertung, wie unten im Weiteren ausgeführt, Stellung nehmen:

- 1) Eignung der Studie SPD489-317 zur Bewertung des Zusatznutzens

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Eignung der Studie SPD489-317 zur Bewertung des Zusatznutzens</u></p> <p>Für die vom pU eingeschlossene Studie SPD489-317 wird seitens des IQWiG attestiert, dass die</p> <p><i>[...] „Studie [...] für die Bewertung des Zusatznutzens von Lisdexamfetamin nicht geeignet“ ist.</i></p> <p>Begründet wird dies durch das IQWiG damit,</p> <p><i>[...] „dass in der Studie weder Lisdexamfetamin noch Atomoxetin gemäß der für Deutschland gültigen Zulassung angewendet wurden.“</i></p> <p>Die Behandlung mit Lisdexamfetamin bzw. mit Atomoxetin soll [...] „im Rahmen einer Gesamtstrategie“(1) [...] bzw. [...] „als Teil eines umfassenden Behandlungsprogramms“(2) [...] erfolgen. Die Gesamtstrategie, wie auch das umfassende Behandlungsprogramm umfassen dabei [...] „psychologische, pädagogische und soziale als auch und pharmakotherapeutische Maßnahmen“(1).</p>	

Stellungnehmer: Novartis

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die nicht erfolgte Anwendung im Rahmen der für Deutschland gültigen Zulassung begründet das IQWiG damit, dass</p> <p><i>[...]„Lisdexamfetamin und Atomoxetin ausschließlich als Arzneimitteltherapie betrachtet wurden, eine therapeutische Gesamtstrategie aber nicht adressiert wurde.“</i></p> <p>Die Novartis Pharma GmbH möchte darauf hinweisen, dass bei gleichzeitiger Betrachtung <u>aller</u> Einzelmaßnahmen einer Gesamtstrategie bzw. eines umfassenden Behandlungsprogramms wie psychologische, pädagogische, soziale und pharmakotherapeutische Maßnahmen eine methodisch einwandfreie Studie nicht gewährleistet werden kann, da jedes Bestandteil der Gesamtstrategie bzw. des umfassenden Behandlungsprogramms für sich genommen eine eigene Wirkung entfalten kann. Des Weiteren müsste auch eine Differenzierung dahingehend erfolgen, welche der Einzelmaßnahmen in welcher Reihenfolge bereits im Vorfeld der Arzneimitteltherapie erfolgt sind, wie lange diese gedauert haben und ob hier eine Response stattgefunden hat, da dies das Gesamtergebnis beeinflussen kann und dadurch einen Bias darstellt.</p> <p>Des Weiteren wird vom IQWiG kritisiert, dass die Dauer der Behandlung unter einer stabilen Dosis innerhalb der Studie SPD489-317 mit</p>	<p>Laut Fachinformation sind Lisdexamfetamindimesilat und Atomoxetin nur im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie bzw. eines umfassenden Behandlungsprogramms zugelassen. Ebenso sieht die Arzneimittel-Richtlinie in Anlage III, Nr. 44 einen Verordnungsausschluss für Stimulantien vor, es sei denn, es erfolgt eine Behandlung der ADHS im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie. In den entsprechenden Fachinformationen wird ausgeführt, dass diese Gesamtstrategie in der Regel psychologische, pädagogische und soziale sowie pharmakotherapeutische Maßnahmen umfasst. Es ist patientenindividuell zu entscheiden, welche Maßnahmen in Frage kommen.</p>

Stellungnehmer: Novartis

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>insgesamt 6 Wochen zu kurz sei, um in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden zu können.</p> <p><i>[...] „kann eine medikamentöse Behandlung von ADHS über eine längere Zeit erforderlich sein. Folglich ist die Studie SPD489-317 zu kurz, um den Zusatznutzen von Lisdexamfetamin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beurteilen zu können.“</i></p> <p>Die Novartis Pharma GmbH möchte darauf hinweisen, dass die vom pU durchgeführte Zulassungsstudie SPD489-317 durch die European Medicines Agency genehmigt wurde. Des Weiteren wird in § 18 Abs. 3 Kap. 5 VerfO G-BA geregelt, dass für die erstmalige Bewertung zum Zeitpunkt der Markteinführung grundsätzlich die Zulassungsstudien zugrunde zu legen sind. Nur soweit eine begründungsbedürftige Ausnahme („grundsätzlich“) vorliegt, kann der G-BA weitere Nachweise verlangen. Die frühe Nutzenbewertung muss also derart durchgeführt werden, dass aufgrund der Zulassungsstudien Aussagen über das Vorliegen eines mehr oder weniger wahrscheinlichen Zusatznutzens getroffen werden können.</p> <p>Auch eine Bezugnahme des IQWiG auf die Allgemeinen Methoden des</p>	<p>Das in § 35a SGB V von der Zulassungsprüfung nach dem Arzneimittelgesetz normierte abweichende Bewertungsprogramm und die darauf gründenden untergesetzlichen konkretisierenden Regelungen zur Bewertung des Zusatznutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen in der AM-NutzenV und dem 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA berechtigen nicht nur den G-BA, sondern auch das von ihm mit einer Nutzenbewertung gemäß § 35a Abs.2 SGB V beauftragte Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen eine für die spezifischen Anforderungen der Zulassungsprüfung angelegte und durchgeführte Studie darauf hin zu überprüfen und zu bewerten, ob sie den Anforderungen entspricht, die nach dem Regelungskontext des Versorgungsrechts der gesetzlichen Krankenversicherung an die Eignung für die vergleichende Nutzenbewertung von Arzneimitteln zu stellen sind. Daraus folgt, dass die Bindungswirkung der arzneimittelgesetzlichen Zulassung dort endet, wo der Bewertungsauftrag des G-BA in dem durch § 35a SGB V definierten Bereich beginnt.</p>

Stellungnehmer: Novartis

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Instituts</p> <p><i>[...]„Allgemeinen Methoden des Instituts [12] beschreiben, dass Kurzzeitstudien für die Evaluation von Interventionen zur Behandlung chronischer Erkrankungen in der Regel nicht für die vollständige Nutzenbewertung geeignet sind.“</i></p> <p>rechtfertigen keine pauschalisierte Absprache einer Bewertungsfähigkeit aufgrund der Einschätzung, dass keine vollständige Nutzenbewertung möglich sei.</p> <p>Die oben genannten Punkte sollte der G-BA berücksichtigen und im Weiteren eine entsprechende Bewertung des Zusatznutzens anhand der vorliegenden Daten – wenn auch nur befristet - vornehmen.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Shire. Fachinformation Elvanse® 30 mg/50 mg/70 mg Hartkapseln (März 2013). 2013.
2. Lilly. Fachinformation Strattera (Mai 2013). 2013.

5.10 Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH

Datum	05.09.2013
Stellungnahme zu	Lisdexamfetamindimesilat/ Elvanse®
Stellungnahme von	Lilly Deutschland GmbH <i>Werner-Reimers-Straße 2-4</i> <i>61352 Bad Homburg</i> <i>Martina Barwig, Matthias Lieb, Dr. Susanne Krämer</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Atomoxetin ist ein selektiver Noradrenalin- Wiederaufnahmehemmer, der als Nichtstimulanz für die Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) bei Kindern und Jugendlichen seit dem Jahr 2004 in Deutschland und zahlreichen anderen Ländern zum Einsatz kommt.</p> <p>Es besteht umfangreiche Literatur, die beschreibt, dass der Wirkeintritt, die Zeit zur Symptomverbesserung und Remission unter einer Atomoxetinbehandlung sich von denen einer Behandlung mit Stimulanzien, grundlegend unterscheidet.</p> <p>Ein erste signifikante Symptomverbesserungen können zwar schon nach 1 Woche gesehen werden (Kelsey 2004), allerdings kommt ein aktueller systematischer Review zu dem Schluss, dass die maximale Effektstärke oft erst nach 10-12 Wochen Atomoxetin-Therapie erreicht wird, während ein klinisches relevantes Ansprechen innerhalb von 3-4 Wochen beobachtet wird. (Bushe 2013)</p> <p>Noch bis zu 5 Monaten nach Behandlungsbeginn können Symptomverbesserungen eintreten. (Dickson 2011)</p> <p>Eine mögliche Erklärung für die längere Zeitdauer zur Erzielung der Verbesserung der ADHS-Kernsymptomatik können molekulare Effekte über die Transmitterwirkung (Erhöhung des Noradrenalin am synaptischen Spalt) hinaus sein. (Lempp T 2012)</p> <p>Ausgehend von dem Zeitverlauf der Wirkung von Atomoxetin ist ein Studiendesign mit einem direkten Vergleich zu Lisdexamfetamin über den Zeitraum von 6 Wochen kritisch zu hinterfragen.</p>	<p>Die im Dossier vorgelegte Studie SPD489-317 ist mit einer Behandlungsdauer von sechs Wochen bei stabiler Dosis zu kurz um das Langzeitansprechen und auch mittel- und langfristige unerwünschte Wirkungen zu erfassen.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Darüber hinaus sollte in Betracht gezogen werden, dass es sich bei ADHS um eine Entwicklungsstörung bestimmter Hirnareale und ihrer Konnektivitäten handelt (Bush 2011). Da es eine chronische Störung ist, muss die Behandlung in den meisten Fällen längerfristig angelegt werden (Fachinformationen z.B. Stattera).	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWIG Nut- zen- bewer- tung S. 13, Z. 21- 25	<p>Anmerkung:</p> <p>Die Tatsache, dass in der Studie SPD489-317 bis zu einem Drittel der Patienten nicht die laut Fachinformation empfohlene tägliche Erhaltungsdosis von Atomoxetin (etwa 1,2 mg / kg) erhielten, lässt nicht den Umkehrschluss zu, dass die Patienten eher unterdosiert waren. (Wehmeier 2009)</p> <p>Es gibt multiple Gründe, die Dosis bei individuellen Patienten nicht weiter zu erhöhen: ausreichende Wirkung mit niedrigerer Dosis erzielt, höhere Dosierungen werden nicht toleriert, Patient und/ oder Eltern lehnt/en höhere Dosierung ab, etc.</p> <p>Die Fachinformation erwähnt im speziellen die langsamen Metabolisierer (sogenannte CYP2D6 „poor metaboliser“), bei denen der behandelnde Arzt eine geringere Initialdosis und ein langsames Auftitrieren in Erwägung ziehen kann. Etwa 7% der Kaukasier weisen einen solchen Genotyp auf.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	

Stellungnehmer: Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Modul 1, S. 17, Z. 30-32	Anmerkung: Schläfrigkeit und Schlafstörungen: Patienten mit ADHS leiden verstärkt unter Schlafstörungen, was mit vermehrter Tagesmüdigkeit einhergehen kann (Cortese 2009). Obwohl Müdigkeit am Tag eine Nebenwirkung von Atomoxetin sein kann, kann es auch – insbesondere nach Anpassung der Einnahmezeitpunkte (Fachinformation) – zu einer Verbesserung der Schlafqualität führen und damit klinisch vorteilhaft sein (Sangal 2006). Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Bush, George. *Biol Psychiatry*. 2011 June 15; 69(12): 1160–1167. doi:10.1016/j.biopsych.2011.01.022. Cingulate, Frontal and Parietal Cor-tical Dysfunction in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder.
2. Bushe, Chris J and Nicola C Savill. *J Psychopharmacol*. Published online 25 February 2013 DOI: 10.1177/0269881113478475. Systematic review of atomoxetine data in childhood and adolescent attention-deficit hyperactivity disorder 2009–2011: Focus on clinical efficacy and safety.
3. Cortese, Samuele, Stephen V. Faraone, Eric Konofal, Michel Lecendreux. *J . Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 48:9, September 2009. DOI: 10.1097/CHI.0b013e3181ac09c9. Sleep in Children With Attention-Deficit/ Hyperactivity Disorder: Meta-Analysis of Subjective and Objective Studies
4. Dickson, Ruth A, Ellen Maki, Christopher Gibbins, Stephen W Gutkin, Atilla Turgay and Margaret D Weiss. *Child and Adolescent Psychia-try and Mental Health* 2011, 5:14. Time courses of improvement and symptom remission in children treated with atomoxetine for attention-deficit/hyperactivity disorder: analysis of Canadian open-label studies.
5. Fachinformation Strattera. Mai 2013.
6. Kelsey, Douglas K., Calvin R. Sumner, Charles D. Casat, Daniel L. Coury, Humberto Quintana, Keith E. Saylor, Virginia K. Sutton, Jill Gon-zales, Sandra K. Malcolm, Kory J. Schuh, and Albert J. Allen. *Pediatrics* 2004;114:e1. DOI: 10.1542/peds.114.1.e1. Once-Daily Atomoxe-tine Treatment for Children With Attention-Deficit/ Hyperactivity Disorder, Including an Assessment of Evening and Morning Behavior: A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial.
7. Lempp T, Toennes SW, Wunder C, Russe OQ, Möser CV, Kynast KL, Freitag CM, Niederberger E. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psy-chiatry*. 2013 Jan 10;40:221-8. doi: 10.1016/j.pnpbp.2012.08.012. Epub 2012 Aug 30. Altered gene expression in the prefrontal cortex of young rats induced by the ADHD drug atomoxetine.
8. Sangal, Bart R., Judith Owens, Albert J. Allen, Virginia Sutton, Kory Schuh, Douglas Kelsey. *SLEEP*, Vol. 29, No. 12, 2006. Effects of Atomoxetine and Methylphenidate on Sleep in Children With ADHD.
9. Wehmeier PM, Dittmann RW, Schacht A, Helsing K, Lehmkuhl G. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2009 Feb 9;3(1):5. doi: 10.1186/1753-2000-3-5. Morning and evening behavior in children and adolescents treated with atomoxetine once daily for attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): findings from two 24-week, open-label studies.

5.11 Stellungnahme des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	23.09.2013
Stellungnahme zu	Lisdexamfetamindimesilat/ Elvanse ®
Stellungnahme von	vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin <i>Dr. Ch.-Markos Dintsios, Dr. Andrej Rasch</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Am 2. September 2013 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für Lisdexamfetamindimesilat (Elvanse®) von Shire Deutschland GmbH zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Kindern ab einem Alter von 6 Jahren im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie, wenn eine zuvor erhaltene Behandlung mit Methylphenidat als klinisch unzureichend angesehen wurde, veröffentlicht. Die Bewertung von Lisdexamfetamindimesilat erfolgte im Vergleich zu Atomoxetin, ebenfalls im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie bzw. als Teil eines umfassenden Behandlungsprogrammes. Zusammenfassend kommt das IQWiG zum Ergebnis, dass keine geeignete Studie für eine Nutzenbewertung vorliegt und sich damit kein Beleg für einen Zusatznutzen ergibt. Der Hersteller sieht hingegen einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen in seinem Dossier.</p> <p>Nach Auffassung des IQWiG liegen zwei ausschlaggebende Gründe für das Fehlen eines Zusatznutzens vor: (i) Die vom Hersteller im Rahmen seines eingereichten Dossiers eingeschlossene Studie SPD489-317 ist ungeeignet für die Bewertung, weil sowohl Lisdexamfetamindimesilat als auch die zweckmäßige Vergleichstherapie Atomoxetin nicht gemäß der jeweiligen in Deutschland gültigen Zulassungen angewendet wurden (als Teil einer therapeutischen Gesamtstrategie); (ii) Die Studiendauer ist mit insgesamt 9 Wochen für eine chronische Erkrankung wie ADHS zu kurz. Das IQWiG geht detailliert auf den deutschen Zulassungsstatus ein und die in den Fachinformationen vorgesehene multimodale Therapie der ADHS, wonach in der Regel psychologische, pä-</p>	

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>dagogische und soziale Interventionen neben der Arzneimitteltherapie subsummiert werden. Es moniert ausdrücklich, dass die Umsetzung der obengenannten nichtmedikamentösen Maßnahmen bzw. deren Fortführung in der Studie SPD489-317 nur eingeschränkt möglich war.</p> <p>Es wird im Rahmen der frühen Nutzenbewertung durch das IQWiG eine vom Hersteller eingereichte Zulassungsstudie als nicht relevant eingestuft. Als ausschlaggebender Grund fungieren die Abweichung von der Vorgabe des GBA zur Prüfsubstanz sowie zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und die Studiendauer. Ein Grundsatz der evidenzbasierten Medizin lautet aber, bestverfügbare Evidenz zu berücksichtigen und nicht aus rein formalen Gründen (Zulassungsstatus und Studiendauer) vorab zu ignorieren. Es stellt sich die Frage, warum das IQWiG in solchen Konstellationen nicht die Evidenz aus den Zulassungsstudien in die Bewertung einfließen lässt, um anschließend die Relevanz zu diskutieren, sondern aus formalen Gründen ihre Eignung für die frühe Nutzenbewertung in Frage stellt. Darüber hinaus bleibt festzuhalten, dass der Frage nachgegangen werden muss, ob die in der entsprechenden Studie eingeschlossenen Patienten durch ihre Patienten-Karrieren nicht bereits im Rahmen ihrer Behandlung als optimiert angesehen werden sollten im Sinne einer bereits angewandten therapeutischen Gesamtstrategie und hinsichtlich der Studiendauer auch die Tatsache berücksichtigt werden muss, dass auf Basis der jeweiligen Zulassungsstudien die EMA Lisdexamfetamindimesilat die Zulassung zugesprochen hat. Im Weiteren wird auf beide Punkte detaillierter eingegangen.</p>	
<p>Hintergrund</p> <p>Im Rahmen seiner Nutzenbewertung hat das IQWiG einen medizinisch-fachlichen Berater (Wolfgang Rascher, Universitätsklinikum, Kinder- und Jugendmedizin, Erlangen) sowie einer Patientenvertreterin (Bürschgens, Herta; ADHS Deutschland e. V.) eingebunden. Die Fra-</p>	<p>Bezüglich der Beteiligung von Experten oder Patientenorganisationen sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht.</p> <p>Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverstand einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Einbindung von externen Personen die Nutzenbewertung des IQWiG in sach-</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gen an externe Personen und deren Antworten dienen der Meinungsbildung beim IQWiG und können dadurch die Ergebnisse der Nutzenbewertung durchaus beeinflussen, weil sie zwangsläufig ein subjektives Moment beinhalten. Aus diesem Grund und um das Transparenzgebot, das sich das IQWiG selbst auferlegt hat, einzuhalten, sollten sowohl die Fragen als auch die Antworten veröffentlicht werden, damit der pharmazeutische Unternehmer (pU) dazu Stellung nehmen kann. Außerdem wäre es wünschenswert, wenn in zukünftigen Verfahren mehrere Sachverständige beteiligt werden (z.B. per Delphi-Panel), um das potenzielle Risiko einzudämmen, die Nutzenbewertung auf ggf. verzerrte Einzelmeinungen aufzubauen. Die Einbeziehung medizinischer Fachgesellschaften sowie der Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen ist vor diesem Hintergrund zu fordern.</p>	<p>widriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.</p>
<p>2.1 Kurzfassung und 2.2 Fragestellung in Kombination mit 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen und 2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens sowie 2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse</p> <p>Analog zu anderen ähnlich gearteten Fällen gilt es nach Auffassung des vfa zu eruieren, ob die Patienten optimiert im Sinne der entsprechenden Zulassungen behandelt werden, unabhängig davon, ob dies aus den Studienangaben vorab erkennbar ist. In einem anderen Fall mit der Indikation Multiple Sklerose wurde auch vom IQWiG ursprünglich davon ausgegangen, dass die Patienten nicht optimiert behandelt worden sind, obwohl es sich um Patienten mit Karrieren von mehr als 7 oder 8 Jahren handelte und aus der Anhörung klar erkennbar war, dass diese Patienten im deutschen Versorgungskontext alle optimiert therapiert werden. Somit sollte zumindest in der Anhörung zu Lisdexamfetamin-dimesilat dem Hersteller die Gelegenheit gegeben werden, weitere In-</p>	<p>Ein therapeutisches Gesamtkonzept ist Anwendungsvoraussetzung sowohl von Lisdexamfetamin-dimesilat als auch von Atomoxetin und hätte auch schon bei der Vortherapie mit Methylphenidat durchgeführt werden müssen. Dies wurde im Rahmen des Studienkonzeptes jedoch nicht sichergestellt und inadäquat dokumentiert. Es kann daher nicht mit der erforderlichen Sicherheit festgestellt werden, dass die AM entsprechend der in der Zulassung festgesetzten Anwendungsvoraussetzung eingesetzt wurden. Die erforderliche hinreichende Dokumentation der Umsetzung des therapeutischen Gesamtkonzeptes war nicht gewährleistet. Die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bezieht sich jedoch auf eine Nutzenbewertung von Arzneimitteln im Rahmen ihrer Zulassung.</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>formationen, insofern vorhanden, hinsichtlich der in den Studien eingeschlossenen Patienten und deren Behandlung zur Verfügung zu stellen.</p> <p>Zu der Studiendauer bleibt anzumerken, dass im Rahmen des mit der PDCO und der EMA abgestimmten Studienprogramms für Lisdexamfetamindimesilat die CHMP Leitlinie unter Abschnitt 6.2.2 Long-term Trials 216 zwar Folgendes besagt: „Because of the chronic course of ADHD, in addition to the short-term trials demonstration of long-term efficacy has to be established in at least one well-designed study. This might be done by prolonging the time of double blind or by a randomised withdrawal design. In the latter design, all patients receive active treatment. Responders to treatment are subsequently randomized to continue the investigational drug or to placebo. Patients are followed by at least 6 months for maintenance of effect“. Dennoch sollte die Evidenz aus kürzeren Studien nach Auffassung des vfa nicht verworfen sondern kritisch diskutiert werden, da auch aus kürzeren Studien Evidenz generiert werden kann, auch wenn sie von ihrer Belastbarkeit her sicherlich schwächer ausfällt.</p>	<p>Es handelt sich bei ADHS um eine chronische Erkrankung, die eine medikamentöse Behandlung über längere Zeit erfordern kann. Die im Dossier vorgelegte Studie SPD489-317 ist mit einer Behandlungsdauer von sechs Wochen bei stabiler Dosis zu kurz um das Langzeitansprechen und auch mittel- und langfristige unerwünschte Wirkungen zu erfassen. Somit ist die Studie insgesamt zu kurz um einen Zusatznutzen feststellen zu können. Weitere Studien zum Beleg des Zusatznutzens wurden nicht vorgelegt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

5.12 Stellungnahme des Qualitätszirkels der Fachärzte für KJPP Unterfranken

Datum	21.September 2013
Stellungnahme zu	Lisdexamphetamindimesilat
Stellungnahme von	Qualitätszirkel der Fachärzte für KJPP Unterfranken

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Qualitätszirkel der Fachärzte für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie Unterfranken

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung ist eine die Lebensqualität erheblich und nachhaltig beeinträchtigende Erkrankung, die langfristige Folgen für die Entwicklung eines Menschen hat. Die wissenschaftliche Literatur hierzu ist sehr umfangreich und dem GBA sicher bestens bekannt. Eine Vielzahl von wissenschaftlich fundierten Studien im internationalen Schrifttum belegt eindrücklich, dass eine wirksame Behandlung die Folgen sekundärer Fehlentwicklungen erheblich reduzieren, zum Teil verhindern kann.</p> <p>Seit Jahrzehnten hat sich der Wirkstoff Methylphenidat zur Behandlung der ADHS bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen sehr bewährt. Die Effektstärken sind bemerkenswert groß, nichtsdestoweniger gibt es eine nicht geringe Anzahl von Patienten, die auf dieses Medikament nicht oder nicht ausreichend ansprechen.</p> <p>Lisdexamfetamin ist zur Behandlung der ADHS bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 6 Jahren indiziert und zugelassen, wenn das Ansprechen auf eine zuvor erhaltene Behandlung mit Methylphenidat als klinisch unzureichend angesehen wird.,</p>	
<p>Bisher stand als Wirkstoff in der zweiten Linie nur Atomoxetin zur Behandlung der Patienten zur Verfügung, bei denen Methylphenidat zu einem nicht ausreichenden Ansprechen geführt hat.</p> <p>Mit Lisdexamfetamin steht nun eine Alternative zur Verfügung, die darüber hinaus einen gegenüber den anderen in Frage kommenden Präparaten unterschiedlichen Wirkmechanismus hat. In der zentralen europäischen Phase-3-Zulassungsstudie wurde Lisdexamfetamin erfolgreich gegen Placebo und Methylphenidat geprüft, die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit wurde in einer 6 Monate dauernden Studie mit einer da-</p>	

Stellungnehmer: Qualitätszirkel der Fachärzte für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie Unterfranken

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>rauffolgenden doppelblinden, placebokontrollierten, randomisierten Absetzphase nachgewiesen. Die hohe Qualität der durch die Studien vorgelegten Evidenz hat die britische MHRA hervorgehoben. Die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen im Bericht Nr. 186, veröffentlicht am 02.09.2013 publizierte Nutzenbewertung hat aus rein formalen Gründen einen Zusatznutzen der Therapie mit Lisdexamphetamin ausgeschlossen. Wir Fachärzte für Kinder- und Jugendpsychiatrie, die wir als Niedergelassene die weitaus meisten Patienten mit ADHS versorgen, können diese formale Entscheidung aufgrund unserer klinischen Erfahrung nicht akzeptieren.</p>	
<p>Die ersten Erfahrungen in der Versorgungspraxis zeigen sehr wohl einen deutlichen Zusatznutzen. Es werden nur solche Patienten mit dieser Substanz behandelt, bei denen die bisherigen Behandlungsansätze keinen Erfolg zeigten. Wenn bei dieser Negativauswahl dennoch ein markanter Behandlungserfolg zu verzeichnen ist, wie eine Umfrage unter niedergelassenen Fachärzten bestätigt, dann ist die Entscheidung, der Substanz Lisdexamfetamin einen Zusatznutzen abzusprechen, unverständlich.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Qualitätszirkel der Fachärzte für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie Unterfranken

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p><i>Zur Studiendauer:</i> Die Wirksamkeit und die Sicherheit des Wirkstoffes Lisdexamfetamin wurden über einen Zeitraum von 6 Monaten dargestellt. Diese Dauer ist im Rahmen von Zulassungsstudien üblich. Die zitierte Vergleichsstudie STD489-317 gegen Atomoxetin hatte eine Dauer von 9 Wochen, was vollkommen ausreicht, um die Wirksamkeit einer Substanz zur Behandlung der ADHS darzustellen. Sicherheit und Wirksamkeit wurden in dem umfangreichen Studienprogramm methodisch sauber geprüft. Die Ablehnung eines Zusatznutzens durch das IQWiG für diese innovative Substanz ist nicht nachzuvollziehen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Der Zusatznutzen dieser Substanz kann nicht in Abrede gestellt werden.</p> <p>Zum „therapeutischen Gesamtkonzept“ Die Behauptung des IQWiG, dass ein therapeutisches Gesamtkonzept nicht zum Einsatz kam, ist nicht nachzuvollziehen. Eine kinder- und jugendpsychiatrische Behandlung erfolgt durch das Selbstverständnis des Faches <i>grundsätzlich</i> mit Hilfe mehrerer Therapiemodalitäten, Eltern werden bei kinder- und jugendpsychiatrischen Patienten <i>grundsätzlich</i> mit beraten, und Informationen werden von außerfamiliären Stellen ebenso eingeholt. Von den Kollegen, die an der Studie teilgenommen haben, ist uns bekannt, dass den Probanden</p>	<p>Es handelt sich bei ADHS um eine chronische Erkrankung, die eine medikamentöse Behandlung über längere Zeit erfordern kann. Die im Dossier vorgelegte Studie SPD489-317 ist mit einer Behandlungsdauer von sechs Wochen bei stabiler Dosis zu kurz um das Langzeitansprechen und auch mittel- und langfristige unerwünschte Wirkungen zu erfassen. Somit ist die Studie insgesamt zu kurz um einen Zusatznutzen feststellen zu können. Weitere Studien zum Beleg des Zusatznutzens wurden nicht vorgelegt.</p> <p>Ein therapeutisches Gesamtkonzept ist Anwendungsvoraussetzung sowohl von Lisdexamfetamindimesilat als auch von Atomoxetin und hätte auch schon bei der Vortherapie mit Methylphenidat durchgeführt werden müssen. Dies wurde im Rahmen des Studienkonzeptes jedoch nicht sichergestellt und inadäquat dokumentiert. Es kann daher nicht mit der erforderlichen Sicherheit festgestellt werden, dass die AM entsprechend der in der Zulassung festgesetzten Anwendungsvoraussetzung eingesetzt wurden. Die erforderliche hinreichende Dokumentation der Umsetzung des therapeutischen Ge-</p>

Stellungnehmer: Qualitätszirkel der Fachärzte für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie Unterfranken

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die vom IQWiG bemängelten Punkte sind zum einen die angeblich zu kurze Studiendauer sowie die Vermutung, dass kein „therapeutisches Gesamtkonzept“ zum Einsatz kam</p>	
	<p>durchaus nicht nur Fragebögen vorgelegt und Medikamente verabreicht wurden. Zudem erstaunt es, dass das IQWiG nicht-pharmakologische Behandlungen promotiert, die nur sehr geringe Evidenzgrade erfüllen (Sonuga Barke et al. 2013).</p>	<p>samtkonzepts war nicht gewährleistet. Die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bezieht sich jedoch auf eine Nutzenbewertung von Arzneimitteln im Rahmen ihrer Zulassung.</p>
	<p>Zusammenfassend muß konstatiert werden, dass die Entscheidung des IQWiG den klinischen Erfahrungen der Praxis der Patientenversorgung widerspricht und der Bedeutung des Medikaments nicht gerecht wird.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	

Literaturverzeichnis

Sonuga-Barke E et al. (2013): Nonpharmacological Interventions for ADHD: Systematic review and Meta-Analyses of Randomized Controlled Trials of Dietary and Psychological Treatments. Am J Psychiatry 3 (170): 275-289

Für den Qualitätszirkel der Fachärzte für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie Unterfranken:

Dr. med. K.-U. Oehler Facharzt für Kinder und Jugendpsychiatrie, Facharzt für Psychiatrie, Psychotherapie, Facharzt für Neurologie

Wirsbergstraße 10 97070 Würzburg

Univ.-Prof. Dr. med. G.-E. Trott Facharzt für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Facharzt für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, Luitpoldstraße 2-4 63739 Aschaffenburg

5.13 Stellungnahme der Gemeinschaftspraxis Gerhard Broer u.a., Höxter

Datum	23. September 2013
Stellungnahme zu	Elvase
Stellungnahme von	Gemeinschaftspraxis Kinderheilkunde und Jugendmedizin Gerhard Broer u.a., Höxter

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Gemeinschaftspraxis

Kinderheilkunde und Jugendmedizin

An der Kiliankirche 14
37671 Hötter
Tel.: 05271-97650 Fax: 05271-976540

Gerhard Broer

FA für Kinder- und Jugendmedizin
Psychotherapie

Dr. med. Katharina Kirchner
FÄ für Kinder- und Jugendmedizin
Praktische Ärztin, Allergologie

Dr. med. Beate Storkebaum
FÄ für Kinder- und Jugendmedizin

23. SEP. 2013

2647

B/B

19.09.13

GBA
Postfach 120606
D-10596 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss				
Original: STA-ÖTK				
Kopie: Schöningh				
Eingang: 23. Sep. 2013 Dr 23/9/13				UP
GF	M-VL	QS-V	AM	
P/O	Recht	FB-Med.	Verw.	

Betr. Stellungnahme bzgl. Elvanse

Sehr geehrte Damen und Herren,

seit über 20 Jahren versorge ich in unserer kinder- und jugendärztlichen Gemeinschaftspraxis Patienten mit Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätsstörungen (ADHS). Im Laufe dieser Zeit haben wir eine Menge Erfahrung bzgl. der Therapie dieser Pat. sammeln können.

Grundsätzlich behandeln wir diese Patienten nach den Richtlinien der multimodalen Therapie leitliniengerecht.

Dies besagt auch, dass wir in erster Linie bei notwendiger Medikation Methylphenidat und ggf. Atomoxifin verordnen.

Im Laufe der Jahre hat sich jedoch immer wieder gezeigt, dass es Patienten gibt, die auf o.g. Präparate nicht ansprechen oder bei denen o.g. Präparate neben anderen Maßnahmen keinen Erfolg zeigen.

So hatten wir seit Jahren bereits Patienten z.B. mit Amphetaminsäften, die allerdings außerhalb jeglicher Zulassung waren als individuellen Heilversuch behandelt.

Nun hatten wir lange auf die Zulassung eines Amphetaminpräparates gewartet.

Die Fa. Medice hatte 2012 für ihr Amphetaminpräparat Attentin eine Zulassung erhalten.

Leider zeigte es sich, dass gerade dieses Präparat für Jugendliche nicht glücklich ist, die gewünschten Ziele werden sehr oft nicht erreicht.

So hat es uns erfreut, dass ab Juni 2013 es endlich eine Zulassung für Elvanse existiert.

Gerade das System der Umwandlung in den aktiven Wirkstoff erst im Körper des Pat. sehen wir eine deutliche Verbesserung in der Behandlung der Kernsymptomatik des ADHS bei gleichzeitig besserer Verträglichkeit.

Selbstverständlich setzen wir dieses Präparat, wie auch in den Leitlinien empfohlen, erst als second-line ein.

Ein erster Überblick über die Erfolge zeigt sich schon jetzt. Insbesondere ist der Leidensdruck in den betroffenen Familien deutlich verringert, der Therapieerfolg ist beachtlich.

Ich widerspreche deshalb der Feststellung, dass ein Zusatznutzen durch Elvanse nicht zu sehen ist!

Mit freundlichem Gruß

Gerhard Broer

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

5.14 Stellungnahme Dr. Oberle Olgahospital Klinikum Stuttgart

Datum	23.09.2013
Stellungnahme zu	Dossierbewertung A13-24 (Elvanse)
Stellungnahme von	Dr. Oberle Olgahospital Klinikum Stuttgart

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Oberle

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Da die therapeutische Begleitung von Kindern und Jugendlichen, auch aufgrund der häufig schwierigen Rahmenbedingungen, z.T. recht komplex ist und wir den Eindruck haben, dass wichtige Aspekte in der Beurteilung nicht berücksichtigt wurden, die sich dann ergeben, wenn auch praktische Erfahrungen in der Betreuung dieser Patientengruppe vorliegen, wollen wir einige Anmerkungen anführen.</p> <p>Wir können nicht alle Informationen nachvollziehen und befürchten sowohl für die dadurch informierten Behandler, als auch bei den Betroffenen ein zusätzliches Verunsicherungspotential.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Oberle

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung: „...dass eine therapeutische Gesamtstrategie in der Regel psychologische, pädagogische und soziale Maßnahmen umfasst. Die Fachinformation von Lisdexamfetamin sieht darüber hinaus eine entsprechende pädagogische Betreuung als essenziell und psychosoziale Maßnahmen als im Allgemeinen notwendig an...“</p> <p>Kommentar: Dies ist inhaltlich korrekt bedeutet aber nicht, dass explizit eine Psychotherapie + Pädagogische Zusatzförderung + psychosoziale Maßnahme in Form von regelmäßig ausgewiesenen „Zusatzaktivitäten“ erfolgen muss, sondern kann auch in einer psychologischen Beratung der Eltern erfolgen, die dies dann im Alltag umsetzen, in der Einbeziehung und Unterstützung der zuständigen Pädagogen und in einer individuell angepassten Freizeitaktivität, in der für den Betroffenen ein Übungsfeld für das Sozialverhalten und das Selbstvertrauen ermöglicht wird. Diese individuell angepasste therapeutische Gesamtstrategie berücksichtigt die individuelle Situation und die begrenzt zur Verfügung stehenden Ressourcen. Damit wird, mit einem oft erheblichen Aufwand den angeführten Vorgaben genüge getan, ohne, dass dies immer als Therapien ausgewiesen wird. „...nur 21,8 % der Patienten hatten in ihrer Vergangenheit über-</p>	<p>Ein therapeutisches Gesamtkonzept ist Anwendungsvoraussetzung sowohl von Lisdexamfetamindimesilat als auch von Atomoxetin und hätte auch schon bei der Vortherapie mit Methylphenidat durchgeführt werden müssen. Dies wurde im Rahmen des Studienkonzeptes jedoch nicht sichergestellt und inadäquat dokumentiert. Es kann daher nicht mit der erforderlichen Sicherheit festgestellt werden, dass die AM entsprechend der in der Zulassung festgesetzten Anwendungsvoraussetzung eingesetzt wurden. Die erforderliche hinreichende Dokumentation der Umsetzung des therapeutischen Gesamtkonzeptes war nicht gewährleistet. Die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bezieht sich jedoch auf eine Nutzenbewertung von Arzneimitteln im Rahmen ihrer Zulassung.</p>

Stellungnehmer: Oberle

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>haupt eine nichtmedikamentöse ADHS- Behandlung erhalten und nur 8 % der Patienten haben ihre nichtmedikamentöse Therapie in der Studie fortgeführt“</p> <p>Kommentar:</p> <p>Auf dem Hintergrund der oben gemachten Ausführungen erscheinen diese Zahlen mehr als fragwürdig. Da es sich in der vorliegenden Studie ja um ein Patientenkollektiv handelt, bei dem aufgrund der unbefriedigenden Gesamtsituation eine Medikamentenumstellung erfolgt ist, ist kaum davon auszugehen, dass nicht auch weitergehende nicht medikamentöse Maßnahmen erfolgten, die eben nicht explizit ausgewiesen wurden und trotzdem unter Berücksichtigung der oben gemachten Ausführungen erfolgten.</p> <p>Dabei ist auch zu bedenken, dass Therapieplätze oft kurzfristig nicht verfügbar sind oder diese häufig erst dann sinnvoll werden, wenn die oben angeführten Maßnahmen im „psychologischen, pädagogischen und psychosozialen Bereich“ Anwendung gefunden haben.</p>	

Stellungnehmer: Oberle

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>„Über die Mängel sowohl bezüglich der Anwendung ... hinausgehend war die Studiendauer der vom pU eingeschlossenen Studie SPD489-317 mit insgesamt 9 Wochen Behandlungsdauer für die Bewertung des Zusatznutzens von Lisdexamfetamin zu kurz“</p> <p>Kommentar:</p> <p>Aufgrund der klinischen Erfahrungen, selbst mit dem verzögert wirkenden Atomoxitin, ist eine Beurteilung des Medikamenteneffektes nach > 2 Monaten möglich.</p> <p>Dies ist auch ein Zeitraum, nach dem die Betroffenen unsere Einschätzung zu den weiteren medikamentösen Therapiemaßnahmen erwarten.</p>	<p>Es handelt sich bei ADHS um eine chronische Erkrankung, die eine medikamentöse Behandlung über längere Zeit erfordern kann. Die im Dossier vorgelegte Studie SPD489-317 ist mit einer Behandlungsdauer von sechs Wochen bei stabiler Dosis zu kurz um das Langzeitansprechen und auch mittel- und langfristige unerwünschte Wirkungen zu erfassen. Somit ist die Studie insgesamt zu kurz um einen Zusatznutzen feststellen zu können. Weitere Studien zum Beleg des Zusatznutzens wurden nicht vorgelegt.</p>

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Lisdexamfetamindimesilat

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 8. Oktober 2013
von 11.43 Uhr bis 13.02 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Shire Deutschland GmbH**:

Herr Dr. Schulze
Herr Dr. Orzechowski
Herr Dr. Matz
Frau Grützmacher

Angemeldete Teilnehmer für die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)**:

Frau Prof. Dr. Gundert-Remy
Frau Dr. Pitzer

Angemeldeter Teilnehmer für die **Universität Heidelberg, Medizinische Fakultät Mannheim**:

Herr Prof. Dr. Dittmann

Angemeldete Teilnehmer für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)**:

Herr Dr. Wilken
Herr Temme

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie (DGKJP), BAG und BKJPP**:

Frau Dr. Poustka

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Novartis Pharma GmbH**:

Frau Freyer
Frau Dr. Löffler

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Lilly Deutschland GmbH**:

Frau Barwig
Frau Dr. Krämer

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Dintsios
Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11.43 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen zur Anhörung im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nach § 35a SGB V, Wirkstoff zur Behandlung von ADHS. Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist ein Stellungnahmeverfahren, das auf der Basis einer IQWiG-Dossierbewertung vom 29.08.2013 eingeleitet wurde. Das IQWiG ist, kurz gefasst, zu der Feststellung gekommen, dass es keine relevanten Studien für die Bewertung des Zusatznutzens sieht, weil im Wesentlichen eine nicht zulassungsgemäße Anwendung des Wirkstoffes insoweit erfolgt ist, als die zweckmäßige Vergleichstherapie, die die Einbindung in ein therapeutisches Gesamtkonzept fordert, hier nicht eingehalten worden sei. Dieses Fehlen des therapeutischen Gesamtkonzeptes in den entsprechenden Untersuchungen führt im Kern zu den Feststellungen des IQWiG.

Hierzu hat es eine Reihe von Stellungnahmen gegeben. Stellungnahmen im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens haben abgegeben: Shire Deutschland GmbH; die AkdÄ; die Kinder- und Jugendpsychiatrische Praxis, Dr. Hildebrandt, Bochum; Medice Arzneimittel Pütter GmbH; eine Privatperson; Dr. Winkler, Psychosomatik Saale Klinik; Professor Dittmann, Medizinische Fakultät Mannheim; der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie; die Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie; Novartis Pharma GmbH; Lilly Deutschland GmbH und der Verband der Forschenden Arzneimittelhersteller, schließlich die Kinder- und Jugendpsychiatrie Unterfranken, die Praxis Broer u. a. und Dr. Oberle, Olgahospital Klinikum Stuttgart.

Heute begrüßen wir Herrn Dr. Schulze, Herrn Dr. Orzechowski, Herrn Dr. Matz und Frau Grützmaker von Shire Deutschland, Frau Gundert-Remy und Frau Dr. Pitzer von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Herrn Professor Dittmann von der Universität Heidelberg, Medizinische Fakultät Mannheim, Herrn Wilken und Herrn Temme vom Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie, Frau Dr. Poustka von der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie, Frau Freyer und Frau Dr. Löffler von Novartis, Frau Barwig und Frau Dr. Krämer von Lilly sowie Herrn Dintsios und Herrn Rasch vom vfa.

Dann weise ich darauf hin, dass wir Wortprotokoll führen. Meine ganz herzliche Bitte zur Erleichterung der Arbeit des Stenografen wäre, dass Sie jeweils Ihren Namen und die Firma oder die entsendende Institution oder das Institut benennen, das Sie vertreten. Ich würde ganz herzlich darum bitten, dass Shire in Kenntnis des Umstandes, dass wir alle die Stellungnahmen gelesen haben, seine Dinge in komprimierter Form vorträgt und dass wir auf dieser Basis in einen Diskurs eintreten. Entschuldigung, dass wir eine Dreiviertelstunde Verspätung haben. Das liegt nicht daran, dass wir eine Kaffeepause gemacht haben, sondern wir hatten vorhin eine Anhörung zu einem Alkoholentwöhnungsmittel. Das hat sich ein bisschen länger hingezogen. – Wer möchte beginnen? – Dann beginnt Herr Schulze, bitte schön.

Herr Dr. Schulze (Shire Deutschland): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Ich vertrete die Firma Shire als Geschäftsführer in diesem laufenden Nutzenbewertungsverfahren. Mit mir zusammen sind in dem Team Frau Heike Grützmaker, die den Geschäftsbereich Neuroscience bei uns vertritt, und Herr Hans-Dieter Orzechowski. Herr Dr. Orzechowski ist Facharzt für klinische Pharmakologie und leitet unseren medizinischen Fachbereich. Herr Dr. Johannes Matz ist Leiter unserer Rechtsabteilung. Vielen Dank für die Einladung zur heutigen

Anhörung, in der wir unsere Position zu unserem Produkt Elvanse und die Beurteilung unseres Nutzendossiers durch das IQWiG gerne diskutieren möchten.

Aus verschiedenen Gründen ist die heutige Anhörung eine Besonderheit. Zum einen sind wir von Shire, das heißt auch jeder einzelne von uns, zum ersten Mal vor diesem Gremium und sehen dem mit der gebotenen Spannung und mit Respekt entgegen. Ich muss Ihnen sagen: Ich habe es mir nicht so groß vorgestellt. Ich muss meine Brille aufsetzen, sonst kann ich Sie am Vorstandstisch gar nicht erkennen. Wir hoffen natürlich, dass wir heute nicht zum letzten Mal vor diesem Gremium erscheinen.

Zum Zweiten besprechen wir heute ein Arzneimittel im Nutzenbewertungsverfahren, das bei Kindern zum Einsatz kommt. Das ist deswegen von Bedeutung, weil die jüngste, intensive und nicht nur in Fachkreisen geführte Diskussion zeigt, dass für Arzneimittelstudien an Kindern und Jugendlichen besondere Rahmenbedingungen gelten. Diese Studien müssen sehr behutsam, mit höchstem ethischem Anspruch und methodischer Akkuratess durchgeföhrt werden. Die Firma Shire hat aufgrund ihres Portfolios, das neben Neuroscience auch eine Geschäftseinheit für seltene Erkrankungen wie zum Beispiel das Hunter-Syndrom enthält, viel Erfahrung mit den spezifischen Herausforderungen der Durchführung von Arzneimittelstudien an pädiatrischen Patientenpopulationen. Diese Erfahrungen sind auch in das Studienprogramm mit Elvanse eingeflossen.

Zum anderen steht heute ein Arzneimittel zur Diskussion, das bei einer psychiatrischen Indikation bzw. einer Verhaltensstörung zum Einsatz kommt. Das bedingt Besonderheiten im methodischen Setup und in der Beurteilung der Daten, weil die Effektschätzer in der Regel auf Fremdbeobachtungen zurückgreifen und Instrumente zur Messung und Beurteilung der Wirkung und Sicherheit bzw. des Nutzens und Zusatznutzens sehr sorgfältig gewählt und bedient werden müssen.

Schließlich handelt es sich bei der Indikation ADHS um eine Störung, die sehr stark im Fokus der öffentlichen Aufmerksamkeit steht. Sie ist teilweise ins Kreuzfeuer ideologisch gefärbter Auseinandersetzungen geraten. Wir sehen die Diskussion über ADHS als „erfundene Krankheit“ sehr kritisch und teilen die berechnigte Sorge um eine zu frühe und zu einfache Medikalisation.

Unser Präparat ist jedoch ein Zweitlinienmedikament, das zum Einsatz kommt, wenn Patienten schon eine lange Krankheitsgeschichte hinter sich haben, bereits erfolglose Therapieversuche hinter sich haben, teilweise sogar polypragmatische medikamentöse Regimes durchlaufen haben. Deswegen folgen wir der Diskussion im Zusammenhang mit Elvanse nicht.

Shire hat am 1. Juni Elvanse mit dem Wirkstoff Lisdexamfetamin, kurz LDX, in den deutschen Markt eingeföhrt und zeitgleich ein Dossier beim Gemeinsamen Bundesausschuss eingereicht.

Dieser Einreichung ging ein Beratungsgespräch am 6. März dieses Jahres voraus, wo einvernehmlich mit dem G-BA Atomoxetin, Handelsname Strattera, als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt wurde. Dies erfolgte deshalb, weil Strattera das einzige in dieser Indikation zugelassene Präparat ist, das auch in der Zweitlinie, das heißt nach unzureichendem Ansprechen auf den Erstlinienwirkstoff Methylphenidat, angewendet werden darf und nach den Leitlinien auch angewendet werden soll.

Lisdexamfetamin gehört zur Substanzklasse der Stimulanzien und ist dementsprechend besonderen Rahmenbedingungen für die Anwendung und Verordnung unterworfen. Das Neue

und Innovative an unserem Präparat ist seine besonders hohe Effektstärke und seine Konfiguration als Prodrug, das heißt als inaktive Vorstufe, aus der erst im Körper des Patienten durch Metabolisierung an der Membran der Erythrozyten der aktive Wirkstoff hervorgeht. Die Folgen für Pharmakokinetik und Pharmakodynamik und damit für die Wirksamkeit und Sicherheit des Präparats sind erheblich.

Zum Ersten flutet Elvanse langsamer an und entwickelt seine Wirksamkeit gleichmäßiger als andere Stimulanzien. Das heißt, der sogenannte Kick, der für die missbräuchliche Anwendung von Stimulanzien von Bedeutung ist, bleibt im Falle von Elvanse aus. Elvanse wirkt sehr lange, nämlich für 13 Stunden kontinuierlich. Das bedeutet, dass auch die Nachmittagsphase, in der nicht nur Schularbeiten stattfinden, sondern auch soziale Interaktionen mit Gleichaltrigen, Spiele, Sport, Musikunterricht, bei nur einer morgendlichen Medikamenteneinnahme wirksam abgedeckt wird und die Kinder trotzdem in den Schlaf finden.

Zum anderen ist Elvanse in der Anwendung sehr unkompliziert. Das Präparat kann auf nüchternen Magen, mit sauren Fruchtsäften, Haferflocken, Milch oder sonst etwas eingenommen werden, ohne dass die Wirkung davon beeinflusst wird.

Elvanse wurde in einem dezentralen europäischen Zulassungsverfahren bei Kindern und Jugendlichen ab sechs Jahren bei ADHS im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zugelassen, wenn das Ansprechen auf den Erstlinienwirkstoff Methylphenidat als klinisch unzureichend angesehen wird. Das ist bei circa 30 Prozent der mit Methylphenidat behandelten Kindern der Fall. Hier liegt also ein echter medizinischer Bedarf vor.

Ungeachtet der besonderen von mir vorhin erwähnten Herausforderungen, die bestehen, wenn für Kinder bestimmte Arzneimittel entwickelt werden, hat Shire ein umfassendes Studienprogramm durchgeführt, bestehend aus insgesamt 13 Studien. Diese Studien mit höchsten Evidenzgraden, Grad 1B, belegen die hohe Wirksamkeit und Sicherheit von Lisdexamfetamin gegenüber Placebo, aber auch gegenüber einem aktiven Komparator wie Methylphenidat. Die Wirkung hält dabei auch langfristig an, ohne Gewöhnungseffekte. Die Anwendung in der Praxis bestätigt diese Studienergebnisse.

In der randomisierten kontrollierten Studie 317 – das ist die für die frühe Nutzenbewertung ausschlaggebende Studie – haben wir einen direkten Head-to-Head-Vergleich zwischen den aktiven Substanzen Lisdexamfetamin und Atomoxetin an 260 Kindern durchgeführt. Diese statistisch auf den Nachweis von Überlegenheit angelegte Studie hat ergeben, dass LDX einen klaren Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat, und zwar bei den patientenrelevanten Punkten Wirkung, time to response und Nebenwirkungen.

Das IQWiG hat in seiner Dossierbewertung vom 29. August argumentiert, dass Shire keine relevante Studie vorgelegt hätte, die zur Bewertung eines Zusatznutzens herangezogen werden könnte, wie eben bereits von Herrn Hecken ausgeführt. Es wird zum einen argumentiert, dass weder LDX noch die zweckmäßige Vergleichstherapie ATX zulassungsgemäß eingesetzt worden seien, zum anderen sei die Studiendauer mit neun Wochen zu kurz, um einen Zusatznutzen bewerten zu können.

Möglicherweise wird es Sie überraschen, dass wir von Shire die Auffassung des IQWiG nicht teilen, und zwar aus folgendem Grund. Die Einschätzung des IQWiG, die Studie 317 habe Elvanse und Strattera nicht zulassungsgemäß eingesetzt, weil nicht im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie, beruht unserer Einschätzung nach auf einem klaren Missverständnis dessen, was unter einer therapeutischen Gesamtstrategie bzw. einem umfassen-

den Behandlungskonzept im Falle von Strattera zu verstehen ist. Ein therapeutisches Gesamtkonzept, so wie es auch in den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie beschrieben wird, muss individuell auf jeden Patienten einzeln abgestimmt werden, aber die Auswahl der Bestandteile des Konzepts und deren zeitliche Abfolge muss durch den behandelnden Facharzt festgelegt werden.

Zur Aussage, die Studiendauer sei zu kurz, stelle ich fest: Es liegen Daten aus Langzeitstudien vor, die die Wirksamkeit und Sicherheit von LDX untersucht haben. Die Qualität dieser Studien ist von den Zulassungsbehörden sogar anerkennend erwähnt worden. Des Weiteren wissen wir aus vorliegender Evidenz recht genau, wann die Wirkung von LDX und ATX einsetzt. Es gibt auch keinen Hinweis darauf, dass eine längere Studiendauer im Hinblick auf den Nachweis eines Zusatznutzens weitere Erkenntnisse erbracht hätte.

Aus diesem Grund halten wir es nicht für sachgerecht, dass die beste verfügbare Evidenz, die durch die vorliegende Studie 317 in hoher methodischer Qualität belegt ist, nicht berücksichtigt worden ist – und zwar aufgrund zweier formaler Aspekte, die wir für nicht belastbar halten –, hier einfach ausgeblendet wird. Ich bin aber zuversichtlich, dass wir in der heutigen Diskussion über diese Punkte Klarheit erreichen können. Ich bin der Überzeugung, dass unsere Daten einen Zusatznutzen von Lisdexamfetamin für die jungen Patienten mit ADHS überzeugend darlegen. – Vielen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Einführung, Herr Schulze. – Sie sagen, die Fragestellung: „Hat es eine zulassungsgemäße Anwendung gegeben, und wie wird ein therapeutisches Gesamtkonzept definiert?“, ist auch in der Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft adressiert worden. Wenn ich es richtig sehe, sieht ebenso wie das IQWiG die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, dass bei beiden Substanzen eine nicht zulassungsgemäße Anwendung erfolgt sei und dass die vorgelegten Studien deshalb formal nicht geeignet wären. Meine Frage an die Arzneimittelkommission: Frau Pitzer, möchten Sie vielleicht drei, vier Takte dazu sagen, weil das in der Tat der Punkt ist, über den wir heute in erster Linie diskutieren müssen? – Bitte schön, Frau Pitzer.

Frau Dr. Pitzer (AkdÄ): Aus einer rein formalen Betrachtungsweise ist das sicherlich richtig, weil sowohl Atomoxetin als auch Lisdexamfetamin im Rahmen einer globalen Behandlungsstrategie zugelassen sind. Allerdings muss man inhaltlich sagen – wir haben das auch durch das Review von van den Oord et al. belegt –, dass es Untersuchungen gibt, dass bei einer gut kontrollierten medikamentösen Therapie im Zusammenspiel mit psychosozialen und verhaltenstherapeutischen Begleittherapien der zusätzliche Nutzen der psychosozialen Interventionen eher gering war, sodass man durchaus die unterschiedlichen Wirkungsweisen und Wirkstärken der vergleichbaren Medikamente heranziehen kann, um das auf eine Gesamtstrategie zu extrapolieren, auch unter dem Aspekt, dass es sicherlich schwierig ist, im Rahmen einer solchen formalisierten Studie die individuelle psychosoziale Therapie in einem vernünftigen zeitlichen Rahmen durchzuführen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Ich habe zwei, drei Anmerkungen zu Ihren Ausführungen, auch zu den Ausführungen der AkdÄ. Zunächst der Hinweis: Es geht nicht um ein formales Argument. Das müssen wir immer wieder sagen. Ich weiß auch, dass dieses Argument immer wieder

kommt. Es geht natürlich um eine inhaltliche Betrachtung. Ist die Studie also inhaltlich geeignet, Aussagen zur Anwendung Ihres Medikamentes und zum Zusatznutzen Ihres Medikamentes zu treffen? Das ist kein formales, sondern ein inhaltliches Kriterium; auch wenn man sagt, die Studiendauer ist gegebenenfalls zu kurz. Es ist ein inhaltliches Kriterium, denn man will wissen, wie sich dieses Medikament in der Langzeitbehandlung bei diesen Kindern auswirkt.

Zu der Metaanalyse, die von der AkdÄ herangezogen wird, um zu sagen, das ist zwar tatsächlich außerhalb der Zulassung, aber es hat für die Bewertung im Grunde genommen keine Bedeutung, muss man sagen: Diese Metaanalyse hat zwei große Probleme. Das eine Problem ist, die Metaanalyse bezieht Studien jeglichen Studiendesigns ein. Das heißt, sie macht eine Zusammenfassung von randomisierten Studien, unkontrollierten Studien, wirft die Arme aus diesen Studien zusammen, ohne sie entsprechend zu adjustieren. Im Grunde genommen ist das ein nicht adjustierter indirekter Vergleich, der methodisch überhaupt nicht belastbar ist.

Das zweite große Problem dieser Metaanalyse ist aber, diese Studien sind alle bei Patienten durchgeführt worden, die MPH bekommen haben. Das heißt, das sind genau diejenigen Patienten, die für eine Erstlinientherapie infrage kommen. Für die Fragestellung, die uns hier interessiert: „Welche Bedeutung hat das therapeutische Gesamtkonzept in der Zweitlinientherapie, also genau dann, wenn die Erstlinie, das MPH, versagt hat?“. Können die Metaanalyse und die zugrunde liegenden Studien überhaupt keine Aussagen treffen. Wenn man in die einzelnen randomisierten Studien bei dieser Patientengruppe schaut, dann macht es vielleicht Sinn, sich auf den aktuellen Bericht der AHRQ als einer amerikanischen HDA-Institution zu stützen. Die hat sich nämlich nicht nur einzelne Publikationen dieser Studie angeschaut, sondern alle Publikationen, die zu diesen Studien vorliegen. Die kommen durchaus zu Unterschieden – nicht bei allen Endpunkten, aber bei einigen Endpunkten –, dazu, dass die zusätzliche Verordnung von nicht medikamentösen Interventionen durchaus zu einem ergänzenden positiven Effekt führt. Die Metaanalyse, die von der AkdÄ zitiert wurde, ist aus diesen beiden Gründen aus unserer Sicht nicht geeignet, hier eine Aussage zu treffen.

Da Sie von Shire sagen, das wäre ein Missverständnis: Es ist offensichtlich ein Missverständnis Ihrer Seite unserer Darstellung. Wir haben nicht gesagt, nur eine Studie ist relevant, die bei 100 Prozent der Patienten eine bestimmte Intervention durchführt. Aber eine Studie muss vorsehen, dass bei diesen Patienten eine entsprechende Intervention durchgeführt werden kann, wenn es nach der Einschätzung Sinn macht. Das ist in Ihrer Studie aber untersagt worden. In Ihrer Studie ist untersagt worden, dass solche Therapien durchgeführt worden sind. Damit stellt sie sich gegen die Möglichkeit, eine solche Therapie, wenn sie als notwendig erachtet wird, auch tatsächlich durchzuführen.

Sie haben eben angeführt – auch in Ihrer Stellungnahme ist das ein ganz wesentlicher Punkt –, das sind Kinder mit einer teilweise langjährigen Krankheitsgeschichte. Im Median haben diese Kinder eine Erkrankungsdauer von 1,5 Jahren. Das ist im Median keine langjährige Krankheitsgeschichte. Sie haben nach Ihrer Range sogar Kinder mit einer Krankheitsgeschichte von 0 Jahren gehabt, also offensichtlich nur einem ganz kurzen Therapieversuch mit MPH. Das heißt, Sie haben ein sehr starkes Mischkollektiv. Sie können aus der Gesamtstudie überhaupt nicht ableiten, dass in der Vorgeschichte im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzeptes tatsächlich alle Versuche unternommen worden sind, auch nicht medika-

mentöse Verfahren durchzuführen. Das können Sie aus dieser Studie nicht ableiten, so ist die Studie auch nicht angelegt worden.

Insofern bleibt es auch nach dem Lesen Ihrer Stellungnahme bei unserer Einschätzung, zu sagen: Diese Studie ist nicht geeignet, für die tatsächliche Anwendungssituation, für die Ihr Medikament zugelassen ist, eine Aussage zu treffen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Kaiser. – Bitte schön.

Herr Dr. Orzechowski (Shire Deutschland): Ich möchte Herrn Kaiser in dem Punkt seines Vortrages, dass nicht medikamentöse Interventionen ausdrücklich ausgeschlossen waren, widersprechen. Tatsächlich ist es so, dass ausdrücklich erlaubt war, eine bereits eingeleitete Verhaltenstherapie in die medikamentöse Interventionsphase hinein fortzusetzen, mit der einzigen Einschränkung, dass neu begonnene, das heißt vier Wochen vor Eintritt in die Studie begonnene nicht medikamentöse Interventionen, in diesem Fall Verhaltenstherapien, tatsächlich ausgeschlossen waren, was allerdings aus unserer Sicht ganz klar methodisch begründet ist, um hier einen Verzerrungsfaktor auszuschließen.

Herr Kaiser hatte bereits darauf hingewiesen, dass wir uns hier in der Situation der medikamentösen Zweitlinientherapie nach dem unzureichenden Ansprechen auf die medikamentöse Erstlinientherapie mit Methylphenidat befinden. Es ist aus unserer Sicht nicht zielführend und wird am Ende den betroffenen Patienten auch nicht gerecht, den Aspekt der therapeutischen Gesamtstrategie in dieser Therapiesituation auf die Dauer der Intervention in dieser Studie zu verkürzen. Wir reden über eine neun Wochen dauernde medikamentöse Studie, betrachten aber junge Patienten, die eine chronische Störung haben, und müssen deswegen die gesamte Krankheitsvorgeschichte berücksichtigen, wenn wir von therapeutischer Gesamtstrategie sprechen. Das bedeutet in dieser Zweitliniensituation, dass die Entscheidung des Arztes, die medikamentöse Therapie für nicht ausreichend zu erachten und eine medikamentöse Folgetherapie einzusetzen, notwendigerweise Bestandteil der therapeutischen Gesamtstrategie ist.

Ich glaube, dass dieser Aspekt nicht genügend gewürdigt wurde. Die Leitlinien der Fachgesellschaft – wir reden über Patienten, die sich nicht nur in der medikamentösen Zweitliniensituation befinden, wir reden über ein Kollektiv, das im Mittel bei Einschluss in die Studie einen ADHS-Rating-Scale-IV Score – das ist das Standardmaß zur Bewertung der Ausprägung der klinischen Symptomatik – von etwa 42 hatte. Das bedeutet, wir haben ein stark betroffenes Kollektiv. Konkret: Diese Rating-Scale besteht aus 18 Items. 42 bedeutet, dass im Mittel die symptomatische Schwere mit 2, ausgeprägt, oder 3, besonders ausgeprägt, von dem behandelnden Studienarzt beurteilt wurde. Um das zu verdeutlichen, weise ich darauf explizit hin.

Die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie – die der deutschen Kinder- und Jugendärzte widerspricht dem nicht – differenziert durchaus in Anbetracht der Notwendigkeit der Einleitung einer primären Pharmakotherapie nach dem Schweregrad der Störung. Hier wird bei stark betroffenen Patienten explizit eine primäre Pharmakotherapie befürwortet. Wir befinden uns in der medikamentösen Zweitlinie. Das heißt, dieses Argument gilt in dieser Situation umso mehr. – Dies ist erst einmal mein Statement.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Direkt dazu, Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Zunächst einmal – das haben wir im Bericht auch beschrieben – ist es durchaus möglich gewesen, eine begonnene Therapie fortzusetzen. Was ich eben gesagt habe – darauf sind Sie nicht eingegangen –, war, dass in dieser Studie untersagt worden ist, eine Therapie neu zu beginnen, also dann eine Therapie durchzuführen, wenn es als begleitende Therapie notwendig ist, zusätzlich zu der Medikation, die Sie geben. Das ist in dieser Studie untersagt worden. Es ist den Patienten eben nicht freigestellt worden, was die optimale Therapie ist. Vielmehr sind sie zwangsläufig auf die alleinige medikamentöse Therapie festgelegt worden, sofern vorher keine andere Therapie durchgeführt worden ist. Das widerspricht auch Ihren Ansprüchen, die Sie in Ihrer Stellungnahme formulieren, dass die Therapien individuell gewählt werden sollten.

Zur Zulassung. Zur Wiederholung die konkreten Zahlen aus Ihrer Studie: Die konkreten Zahlen aus Ihrer Studie sind, dass die Kinder im Median eine Erkrankungsdauer von etwa 1,5 Jahren hatten, eben nicht viele Jahre. Eingeschlossen waren Kinder mit einer Erkrankungsdauer von 0 Jahren, „0,0“ steht in Ihrem Studienbericht, das heißt ganz kurzer Erkrankungsdauer. Sie können nicht davon ausgehen, dass bei all diesen Patienten in der Studie alle diese Dinge schon beraten worden sind, durchprobiert worden sind, es hat geklappt, oder es hat nicht geklappt. Von einer individuellen Optimierung der therapeutischen Gesamtstrategie können Sie in der Studie nicht ausgehen. Wenn die Zulassungsbehörde übrigens davon ausgehen würde, dass die Zweitlinientherapie als medikamentöse Therapie nur dann angewandt wird, wenn nur noch sie infrage kommt und eine andere begleitende Therapie nicht erforderlich ist, dann würde dieses Kriterium bei der Zweitlinientherapie gar nicht im Zulassungstext stehen. Selbstverständlich sieht die Zulassungsbehörde auch in der Zweitlinientherapie einen integralen Bestandteil der Behandlung. Das heißt, die Argumentation passt mit dem, was die Zulassungsbehörde auch für die Zweitlinientherapie formuliert, überhaupt nicht zusammen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Direkt dazu? – Bitte schön.

Herr Dr. Orzechowski (Shire Deutschland): Die Verkürzung auf Patienten mit einer kurzen Dauer der Erkrankung, also Zeitpunkt der Diagnosestellung, Einschluss in die Studie, ist eine Fokussierung auf eine kleine Subpopulation in dieser Population. Die Kürze der Dauer der Erkrankung schließt eine medikamentöse Therapie in einem frühen Stadium der Erkrankung keineswegs aus. Ich habe vorhin ausgeführt, dass die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie ausdrücklich die Einleitung einer medikamentösen Primärtherapie vorsehen, wenn die Symptomatik entsprechend ausgeprägt ist.

Zweitens ist die Entscheidung des Studienarztes, die medikamentöse Therapie durchzuführen, Ausdruck der therapeutischen Gesamtstrategie, die eben nicht fordert, dass zu jedem beliebigen Zeitpunkt in der individuellen Behandlung eines Patienten eine oder mehrere nicht medikamentöse Therapien in Verbindung mit der medikamentösen Intervention durchgeführt werden müssen. Es ist auch so – das werden vielleicht die ärztlichen Experten weiter erläutern –, dass man in der Situation der medikamentösen Zweitlinientherapie vernünftigerweise nicht erwarten kann, dass bei Versagen der Erstlinie eine nicht medikamentöse Therapie in Betracht gezogen wird. Stattdessen ist hier die medikamentöse Zweitlinientherapie die zielführende Fortsetzung einer bereits eingeleiteten medikamentösen Therapie.

Ich möchte ein methodisches Argument vortragen. Wir betrachten eine Intervention von neun Wochen, die wir – das ist das zweite Thema der heutigen Anhörung – als ausreichend be-

trachten, um eine Aussage über die langfristige Wirksamkeit machen zu können. Die Zulassung per Protokoll von weiteren nicht medikamentösen Maßnahmen beinhaltet das Potenzial von Störfaktoren und Verzerrungen des Studienergebnisses und widerspricht damit der Forderung des IQWiG nach größtmöglicher Ergebnissicherheit. Wir möchten weiterhin darauf hinweisen, dass nach dem IQWiG-Methodenpapier eine Studie Alltagsnähe aufzuweisen hat. Die Patienten dieser Studie wurden sozusagen aus der therapeutischen Realität rekrutiert, und es wurden bewusst keine weiteren Hürden und Einschränkungen in Form von zusätzlichen nicht medikamentösen Angeboten per Protokoll festgeschrieben, um genau diese Alltagsnähe und die Abbildung der therapeutischen Realität nicht künstlich zu verzerren.

Insofern denken wir, dass die Studie von ihrer methodischen Qualität her eine hohe Ergebnissicherheit aufweist. Entscheidend ist – auch hier zitiere ich das Methodenpapier des IQWiG – die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Therapierealität – die ist aus unserer Sicht absolut gegeben – und eben die Frage: Wie realistisch bilden die Studienbedingungen die Alltagsrealität tatsächlich ab? Auch hier würden wir sagen – hier verweise ich wiederum auf den *Barmer GEK Arzneimittelreport* von diesem Jahr –, dass, wenn man sich einmal die Zahl der psychotherapeutischen Zuweisungen anschaut, wir uns in unserer Studie tatsächlich grob im Rahmen dessen bewegen, was auch in der realen Welt gefunden wird.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Dr. Eyding.

Herr Dr. Eyding: Ich habe auch eine Frage an Shire. Mich wundert ein bisschen, dass Sie jetzt in den Vordergrund schieben, dass die Studie im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzeptes durchgeführt worden sei. In Ihrer Stellungnahme argumentieren Sie genau andersherum: Dadurch, dass die Zulassung nach der Studie den Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzeptes erfordert hätte, hätte die Studie gar nicht in diesem Rahmen durchgeführt werden können; daher sei es unlogisch, zu fordern, dass sie das erfüllen müsse. Sie sagen selber, wie ich das verstanden habe, dass das die Studie gar nicht gemacht haben kann, weil es erst später dazugekommen ist. Wenn ich mir Herrn Kaisers Argumente ansehe, dann kann ich auch nur sagen: Für die Studiendurchführung selber hat es erhebliche Einschränkungen gegeben. Vielleicht können Sie das nochmals kommentieren; denn ich bin etwas verwirrt, dass Sie jetzt sagen, das sei so geschehen, andererseits in der Stellungnahme aber argumentieren, es sei genau nicht geschehen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Wer möchte antworten? – Ja, bitte schön.

Herr Dr. Orzechowski (Shire Deutschland): Die Einschränkungen, die jetzt von zwei Seiten vorgetragen wurden, kann ich so nicht bestätigen. Wir haben – ich hatte darauf hingewiesen – die begleitende Verhaltenstherapie – es geht im Wesentlichen um Verhaltenstherapien – bei Einschluss der Patienten in diese Studie ausdrücklich zugelassen. Ich halte das für einen sehr wichtigen Punkt. Denn hätten wir das tatsächlich nicht gemacht, würde ich Ihnen ein Stück weit folgen und sagen: Hier ist eine Intervention, die Bestandteil der therapeutischen Gesamtstrategie dieses Patienten war, aus Studiengründen beendet worden, und wir greifen dann in die Alltagsnähe des Studienergebnisses ein. Das ist aber nicht passiert. Ich möchte wiederholt auf die Bedeutung der Tatsache hinweisen, dass wir hier eine medikamentöse Zweitlinientherapie haben und die medikamentöse Therapie in der Zweitlinie einen erheblichen Stellenwert besitzt und wir am Ende tatsächlich eine medikamentöse Intervention betrachten. Der Einfluss von nicht medikamentösen Interventionen auf die medikamentöse Intervention war nicht Gegenstand dieser Studie.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke. – Herr Eyding, eine Nachfrage.

Herr Dr. Eyding: Sie haben noch nicht Stellung dazu bezogen, dass Sie selber geschrieben haben, dass diese Studie das gar nicht hatte erfüllen können, weil es erst nachträglich hinzugekommen ist. Sie argumentieren in Ihrer Stellungnahme selbst, dass diese Studie das therapeutische Gesamtkonzept gar nicht hat abbilden können und auch nicht müssen, weil die Behörde das nicht verlangt hat und Ihnen erst im Nachgang, in der Formulierung des Zulassungstextes, aufoktroiert hat, dass es so stattfinden müsse, weswegen die Studie es gar nicht hat erfüllen können. Hier sehe ich einen Widerspruch in Ihrer Argumentation. Darauf sind Sie jetzt gar nicht eingegangen. Also würden Sie jetzt diesen Teil Ihrer Stellungnahme widerrufen und sagen: Diese Studie ist auf jeden Fall im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzeptes durchgeführt worden, oder nicht?

Herr Hecken (Vorsitzender): Wer antwortet? – Herr Schulze.

Herr Dr. Schulze (Shire Deutschland): Ich sehe keinen Widerspruch. Die Zulassung ist uns aufgrund des Studiendesigns der Zulassungsstudien erteilt worden, in denen offenbar ein anderes Verständnis dessen geherrscht hat, was unter einem therapeutischen Gesamtkonzept zu verstehen ist. Ansonsten hätte man uns nicht auf der Basis dieses Zulassungsdesigns genau diesen Zulassungstext hinterher gegeben.

Ich glaube, wir müssen uns genauer darüber unterhalten, wie ein solches therapeutisches Gesamtkonzept ausgestaltet ist. Denn ein Punkt, der in dieser Diskussion noch gar nicht zur Sprache gekommen ist, ist, welche Leistungen im Rahmen eines solchen therapeutischen Gesamtkonzeptes, also was den Patienten an nicht medikamentöser Zuwendung zugute kommt, bereits im ärztlichen Regelleistungsvolumen abgebildet sind und hier vielleicht deswegen nicht dokumentiert sind, aber aus der Sicht der behandelnden Fachärzte vielleicht als integraler Bestandteil selbstverständlich dazugehören.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Eyding, eine letzte Nachfrage.

Herr Dr. Eyding: Eine kurze Ergänzung. Dass sich die Zulassungstexte nicht unbedingt auf die Studien beziehen, haben wir schon oft gesehen. Das ist kein Argument, dass es so durchgeführt worden sein muss. Das erlebt man häufig genug.

Herr Hecken (Vorsitzender): Das werden wir am Ende zu werten haben. Insofern bringt uns das jetzt nicht unbedingt weiter. – Frau Nahnauer.

Frau Dr. Nahnauer: Irgendwie haben Sie mich jetzt total verwirrt. Ihre Zulassung geht nach Versagen von Methylphenidat. Methylphenidat selbst ist nur im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzeptes einzusetzen. Also müssten alle die, die Versager waren, schon ein therapeutisches Gesamtkonzept haben. Ansonsten würden Sie Ihren Zusatznutzen darauf aufbauen, dass in der Vortherapie ein hinterfragungswürdiges Therapiegesehen gewesen wäre. Was ist jetzt Ihr therapeutisches Gesamtkonzept? Der Fachinformation entnehme ich, dass es essenziell die pädagogische Betreuung ist. Ist das etwas, was Sie in der Studie auch untersucht haben, war das etwas, was in der Vortherapie war? Wieso haben Sie eingeschlossen, wer nicht entsprechend vortherapiert war? Das muss man ja auch so sehen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Wer macht es?

Herr Dr. Orzechowski (Shire Deutschland): Ich weiß nicht, ob ich Ihre Frage vollständig verstanden habe. Ich versuche sie mit einem einfachen Statement zu beantworten. Die Behandlung mit MPH als medikamentöse Erstlinientherapie war Bestandteil einer therapeutischen Gesamtstrategie. Die Folgetherapie mit LDX bzw. mit Atomoxetin in dieser Population ist notwendigerweise auch Ausdruck einer therapeutischen Gesamtstrategie, nämlich derselben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Nahnauer, hat sich Ihre Verwirrung gelegt, oder ist sie größer geworden?

Frau Dr. Nahnauer: Eigentlich ist sie größer geworden. Denn dann haben sie doch eine Gesamtstrategie.

Herr Hecken (Vorsitzender): Meine ich auch. Wir arbeiten gemeinsam an der Klarheit.

(Herr Dr. Schulze (Shire Deutschland): Vielleicht kann ich noch einen kleinen Beitrag dazu leisten!)

– Gerne, Herr Schulze, wenn es der Verwirrung dient.

Herr Dr. Schulze (Shire Deutschland): Vielleicht können wir die Verwirrung etwas beseitigen. – Die Verordnungsrichtlinien für Stimulanzien sehen bereits für den Einsatz von Methylphenidat in der medikamentösen Erstlinie vor, dass die Substanz erst eingesetzt wird, wenn nicht medikamentöse Maßnahmen allein nach der Einschätzung des behandelnden Facharztes keinen überzeugenden Erfolg erbracht haben. Dieselbe Überlegung muss durch den Facharzt in der medikamentösen Zweitlinie wiederum angestellt werden. Insofern ist das unserer Einschätzung nach Ausdruck eines therapeutischen Gesamtkonzepts.

Frau Dr. Nahnauer: Ich glaube, wir brechen hier ab. Denn es wird nicht besser. Das habe ich Ihnen gerade als Frage gestellt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Haben Sie eine weitere Frage, Frau Nahnauer? – Herr Schaaber, bitte.

Herr Schaaber: Ich finde das jetzt auch nicht besonders klar, ehrlich gesagt. Herr Schulze, ich weiß nicht, ob ich Ihre Äußerung dahin gehend verstehen kann: Wenn der Arzt in der Zweitlinientherapie festgestellt hat, mit anderen therapeutischen Maßnahmen alleine komme er nicht weiter, dann gibt er Ihr Medikament und lässt die Verhaltenstherapie sein. Ist es das, was Sie sagen wollten? Das wäre jetzt sozusagen der erste Teil meiner Frage. Vielleicht antworten Sie erst einmal darauf.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Schulze.

Herr Dr. Schulze (Shire Deutschland): Ich glaube, die anwesende Fachärzteschaft wäre sicherlich eher qualifiziert, Ihre Frage zu beantworten. Ich habe nur gesagt, dass der Arzt in diesem Falle erneut die Entscheidung treffen muss, wie das therapeutische Gesamtkonzept für den Patienten ausgestaltet werden muss, um den individuellen Charakteristika bei diesen einzelnen Patienten Rechnung zu tragen. Das kann eine medikamentöse Zweitlinientherapie sein, wenn der Arzt das für den erfolgversprechendsten Ansatz hält. Es kann aber genauso gut eine nicht medikamentöse Intervention oder eine Kombination aus mehreren Bestandteilen eines therapeutischen Gesamtkonzepts sein.

Herr Schaaber: Es gibt offensichtlich unterschiedliche Interpretationen, was angezeigt ist. Meine eigentliche Frage war aber dahinter stehend: Wie viel Prozent der Kinder haben in der Studie, die Sie durchgeführt haben, zu Studienbeginn eine andere, eine nicht medikamentöse Therapie bekommen, und wie viel Prozent haben sie fortgeführt? Aus meiner Sicht ist schon ein wichtiges Thema, ob nur Medikamente gegeben worden sind oder ob parallel weitere Strategien verfolgt wurden.

Herr Dr. Orzechowski (Shire Deutschland): Ich möchte zu Ihrer Frage, ob der Arzt eine bestehende nicht medikamentöse Intervention zwangsläufig beendet, wenn die Entscheidung für eine medikamentöse Zweitlinientherapie getroffen wurde, mit Verweis auf das Studienprotokoll beantworten, das vorgesehen hat, dass eine Verhaltenstherapie, die begleitend zur medikamentösen Ersttherapie durchgeführt wurde, selbstverständlich weitergeführt werden konnte. Das heißt, der Switch auf die medikamentöse Zweitlinie war nicht mit der Auflage verbunden, diese Verhaltenstherapie zu beenden.

Herr Hecken (Vorsitzender): Können wir diese Frage vielleicht konkret beantworten?

(Herr Schaaber: Ja, denn das war nicht meine Frage!)

21,8 Prozent hatten eine nicht medikamentöse Vortherapie, und nur 8 Prozent haben die während der Studie fortgeführt. Ist das korrekt? Das habe ich gerade hier irgendwo gesehen. Das IQWiG hat es aufgeschrieben, aber es ist aus dem wiedergegeben, was Sie vorgelegt haben. Sind die Zahlen korrekt? Denn das ist die Frage, die gestellt worden ist: In wie vielen Fällen ist von dieser Option Gebrauch gemacht worden, und wie realistisch war die Fortführung? Dann sage ich, ein Fünftel hat sie überhaupt nur gehabt, und von diesem Fünftel sind am Ende 8 Prozent übrig geblieben, die es parallel fortgeführt haben. Ist diese Zahl richtig?

Herr Dr. Orzechowski (Shire Deutschland): Die Zahl ist richtig. Sie ist aber tatsächlich so zu verstehen, dass etwa 40 Prozent der Patienten, die vor Studienbeginn eine Verhaltenstherapie hatten, diese während der medikamentösen Zweitlinienintervention fortgeführt haben. 8 Prozent ist möglicherweise suggestiv. 8 Prozent von 21 Prozent sind etwa 40 Prozent. Das heißt, ein ganz erheblicher Prozentsatz derer, die bereits verhaltenstherapeutisch vortherapiert waren, haben die Verhaltenstherapie weiterhin erhalten.

Herr Hecken (Vorsitzender): Wobei die 8 Prozent für mich selbstverständlich nicht suggestiv sind, sondern bezogen auf die 21 Prozent sind es 40 Prozent. Es ist auch nicht suggestiv, wenn ich sage, 21 Prozent ist relativ wenig, die mit einer solchen Vortherapie letztlich hineinkamen. 40 Prozent ist viel von relativ wenig.

Herr Dr. Orzechowski (Shire Deutschland): Sind 22 Prozent wenig? Darüber kann man sicherlich lange diskutieren.

Herr Hecken (Vorsitzender): Klar, wollen wir aber nicht.

Herr Dr. Orzechowski (Shire Deutschland): Die Frage ist: Bildet das die Realität ab? Dazu verweise ich auf den *Barmer GEK Arzneimittelreport*, dessen Zahl psychotherapeutischer Interventionen tatsächlich in dieser Größenordnung liegt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Dittmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Dittmann (Universität Heidelberg, Medizinische Fakultät Mannheim): Ich komme vom ZI Mannheim. Ich bin der Principal Investigator dieser Studie – um das noch einmal klar für alle bekannt zu machen – und war schon zu Beginn an der Entwicklung des Designs beteiligt. Ich möchte hier betonen, dass das Design dieser Studie nach meiner Kenntnis intensiv mit der EMA und der PDCO im Rahmen eines Paediatric Investigation Plan so abgestimmt worden ist, wie es da steht.

Eine zweite Bemerkung zu dem therapeutischen Gesamtkonzept. Therapeutisches Gesamtkonzept bedeutet nicht, auch nicht nach den Leitlinien, dass es sich um Verhaltenstherapie, ja oder nein, dreht, sondern verschiedene andere Elemente beinhaltet, die – so würde ich es einmal nennen – zu einem kinder- und jugendpsychiatrischen oder pädiatrischen Betreuungsprogramm gehören und die Psychoedukation, Elternberatung, Unterstützung usw. beinhalten. Ich möchte betonen, dass es im Rahmen dieser Studie oder aller anderen Studien selbstverständlich dazugehört, Patienten nicht nur Medikamente zu verordnen und Outcomes zu erheben, sondern sich intensiv mit diesen Patienten und den Eltern zu befassen. Eine Visite dauert in der Regel etwa zwei Stunden. Visiten finden im Rahmen dieser Studie wöchentlich statt. Das ist eine Betreuungsintensität, die in der Realität der Versorgung im Feld nicht stattfindet oder kaum stattfindet, sehr selten stattfindet. Ich möchte also ein bisschen in den Blick rücken, dass im Rahmen dieser Studie durchaus wesentliche Elemente eines therapeutischen Gesamtkonzeptes zum Tragen gekommen sind. Dies entspricht dem Vorgehen in den üblichen Zulassungsstudien, in denen gegen Placebo geprüft wird. – Danke.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Dittmann. – Herr Rodewyk.

Herr Dr. Rodewyk: Aus der Sicht eines selbst betroffenen Vaters kann ich sagen, das ist genau der Punkt. Wir warten heute fast ein Dreivierteljahr auf einen Kinderpsychotherapeutenplatz. Das können Sie in einer solchen Situation kaum jemandem zumuten. Von daher ist die Elternedukation und die Einbeziehung der Eltern, der Bereich, dass die zum Sport geschickt werden, dass mit den Lehrern gesprochen wird, ein ganz großer Bereich, wo, wenn das so aufwendig gemacht worden ist, mehr gemacht worden ist, als es im normalen Leben in einer Praxis realistisch erscheint.

Ich habe noch eine ganz andere Frage. Bei der AkdÄ war bei der Auswertung Ihrer Studie der Gewichtsverlust von 20 Prozent aufgefallen. Da ist für mich die Frage: Die Kinder, die mit Methylphenidat vorbehandelt worden sind, sind schon nicht unbedingt die ganz kräftigen, die haben schon Gewicht verloren. Gab es eine Auswaschphase, haben die Kinder nach dem Methylphenidat wieder zugenommen und haben dann unter Ihrem Medikament abgenommen, oder war es so, dass die quasi von dem Methylphenidat aus noch weiter heruntergegangen sind? Denn da wären 20 Prozent sehr viel. Denn Herr Schulze hat eben gesagt, Nebenwirkungen gebe es eigentlich gar keine.

Herr Hecken (Vorsitzender): Wer möchte antworten? – Grundsätzlich hat immer der pU die Möglichkeit, als Erster zu antworten. Aber wenn Sie es beantworten wollen, können Sie das gerne machen.

Herr Prof. Dr. Dittmann (Universität Heidelberg, Medizinische Fakultät Mannheim): Zu der Frage Gewicht. Wie vorhin schon erwähnt wurde, war der Zeitraum, in dem die Patienten vorbehandelt waren, sehr variabel. Was ich sagen kann, ist, dass die Patienten unterschied-

lich Gewicht verloren haben, aber nicht 20 Prozent. Vielmehr wurde bei 20 Prozent der Patienten eine Gewichtsabnahme oder Veränderung nach unten als unerwünschtes Ereignis berichtet. Die faktische Reduzierung über die neun Wochen betrug im LDX-Arm im Mittel 1,3 kg und unter Atomoxetin 0,15 kg. Das entspricht aber dem, was wir von anderen Stimulanzien auch kennen oder erwarten würden.

Herr Hecken (Vorsitzender): Beantwortet das die Frage klar und eindeutig? 1 kg ist etwas anderes als 20 Prozent. – Herr Carl, bitte.

Herr Dr. Carl: Ich habe zwei Fragen. Zum einen geht es mir um die Höhe der Dosis des Methylphenidats beim Umsetzen auf das neue Medikament. Es wurde wegen Unwirksamkeit bei einem Großteil der Patienten abgesetzt und umgesetzt. Wie war bei diesen Patienten die durchschnittliche Höhe des Methylphenidats?

Herr Dr. Orzechowski (Shire Deutschland): Die durchschnittliche Dosis des Methylphenidats vor Einschluss in die Studie, als die Entscheidung getroffen wurde, auf ATX bzw. auf LDX zu switchen, ist mir nicht Erinnerungswürdig. Das müsste ich nachsehen. Mir ist aber Erinnerungswürdig, dass im Rahmen der Vorbehandlung bei etwa der Hälfte der Patienten mit MPH mehrfache Dosisanpassungen durchgeführt wurden. Das heißt, es wurde nicht einfach eine möglicherweise unzureichende MPH-Dosis angesetzt, um dann festzustellen, das reicht nicht, um dann unzureichendes Ansprechen zu konstatieren, sondern ein großer Anteil der Patienten wurde dosismäßig adaptiert oder optimiert.

Herr Dr. Carl: Ich fand sehr wichtig, Herr Dittmann, dass Sie deutlich gemacht haben, dass ein psychosoziales Gesamtkonzept bei der Verordnung von Stimulanzien bei ADHS-Patienten nicht unbedingt erfordert, dass spezifische GKV-sonderfinanzierte operationalisierte Maßnahmen verordnet oder durchgeführt werden müssen im Sinne von operationalisierten Behandlungsprogrammen oder im Sinne von Verhaltenstherapie oder im Sinne von Verordnung von Ergotherapie als spezifische Maßnahmen, sondern dass im Allgemeinen unter einem psychosozialen Gesamtkonzept bei der Behandlung dieser Patienten auf Ärzteseite genau das, was Sie geschildert haben, eine Rolle spielt, wovon unsereins bei Kinder- und Jugendpsychiatern ausgehen muss oder gern ausgehen würde – ich glaube auch, dass es so ist –, dass man sich um Familie, Schule und Sportverein und Integration, soziale Beeinflussung und alle diese Dinge kümmert. Nur ist die Frage: Ist das in der Studie in der Weise dokumentiert worden, also diese Art des Gesamtkonzeptes? Zum Zweiten. Um welche spezifischen Maßnahmen handelt es sich bei den 21,8 Prozent, die vor Beginn der Studie offenbar eine spezifische Maßnahme im Sinne von Verhaltenstherapie eingebracht haben?

Herr Hecken (Vorsitzender): Wer beantwortet? – Ja, bitte schön.

Herr Dr. Orzechowski (Shire Deutschland): Es handelt sich um eine Studie zur medikamentösen Intervention in der Zweitliniensituation. Insofern war die Frage nach der Art der verhaltenstherapeutischen Intervention, die möglicherweise vorher bestanden hat, nicht Gegenstand der Studie, sondern die Vorgeschichte wurde erhoben, von den Eltern erinnert berichtet. Tatsächlich ist es so – um Ihre Frage doch konkret zu beantworten –, dass die Art der verhaltenstherapeutischen Interventionen, so sie denn angewandt wurden, im Grunde das gesamte Spektrum abdecken, was wiederum bestätigt, dass am Ende die Ärzte, die diese Patienten nicht nur in der Studie, sondern auch in der Vorgeschichte behandelt haben, of-

fensichtlich schon sehr individuelle Behandlungskonzepte verfolgt haben. Da haben nicht alle die gleiche kognitive Verhaltenstherapie bekommen. Da waren Ergotherapien und viele andere verhaltenstherapeutische Modalitäten darunter. Es gibt eine ganz lange Liste mit sehr unterschiedlichen, offenbar individuellen Maßnahmen, die dort ergriffen wurden.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Dittmann, zur Ergänzung. Vielleicht können Sie noch etwas zu der eben von Herrn Carl gestellten Frage zur Eingangsdosierung und zur möglichen Dosierungssteigerung sagen. Ich weiß nicht, ob Ihnen noch Daten oder Voreinstellungen erinnerlich sind.

Herr Prof. Dr. Dittmann (Universität Heidelberg, Medizinische Fakultät Mannheim): Die Vorfrage bezog sich auf die Vorbehandlung mit Methylphenidat. Ich bin nicht sicher, ob die Dosierungen tatsächlich erhoben wurden, weil das nicht Gegenstand der Studie war. Der Ausgangspunkt war vielmehr – Stichwort: realitätsnah –, dass nach einer Reihe von Kriterien, die in den Ein- und Ausschlusskriterien definiert waren, der Vorbehandler zu dem Entschluss gekommen war, dass es eine unzureichende Methylphenidatwirkung gab. Das war sozusagen die Eingangsbedingung für diese Studie. Ich habe nicht den ganzen Datenbericht gehabt und kann mich nicht erinnern, dass irgendwo Milligrammangaben zur Methylphenidatvorbehandlung da waren.

Der zweite Gesichtspunkt – jetzt bin ich ein bisschen aus dem Tritt gekommen – bezog sich –

Herr Hecken (Vorsitzender): – auf die 21,8 Prozent.

Herr Prof. Dr. Dittmann (Universität Heidelberg, Medizinische Fakultät Mannheim): Hier ist eine ähnliche Antwort zu geben. Diese Bedingungen waren nicht Gegenstand der Studie, sondern es ging um den Vergleich der beiden medikamentösen Behandlungen. Die Erhebung war, wenn ich es richtig erinnere, relativ kurz, eine Frage an die Eltern: „Hat es Vorbehandlungen gegeben, welche Vorbehandlungen bestehen zurzeit?“, und man hat die Beschreibung, die Begrifflichkeiten der Eltern gesammelt. Es waren sicher viele Patienten dabei, die nicht unbedingt bei den Ärzten vorbehandelt waren, die die Studien durchgeführt haben. Auch das war nicht primär Gegenstand und wurde unter dem Aspekt: „Verändert sich eine psychosoziale verhaltenstherapeutische Behandlung im Laufe der Studienlaufzeit oder nicht?“ erhoben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Das heißt, diese 21,8 Prozent beruhen auf einer Selbsteinschätzung oder einer Selbstangabe, einem Selbstbericht, und davon sind es am Ende 40 Prozent, die es durchgetragen haben, oder in absoluten Zahlen 8 von 21 Prozent.

(Herr Prof. Dr. Dittmann (Universität Heidelberg, Medizinische Fakultät Mannheim): So ist es zu verstehen!)

Herr Dr. Carl: Herr Dittmann, Sie würden zustimmen, wenn man sagt, es wurde in 100 Prozent dieser Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, ein unstrukturiertes ärztliches Gesamtkonzept durchgeführt, weil das üblich und routinemäßig immer so ist, aber es wurde bei der Darstellung der Methoden in dieser Weise nicht differenziert in der Studie dokumentiert?

Herr Prof. Dr. Dittmann (Universität Heidelberg, Medizinische Fakultät Mannheim): Ich kann vielleicht nicht eine absolute Aussage machen. Ich kann nicht für 100 Prozent der Fälle garantieren. Aber ich würde davon ausgehen, dass das für die weit überwiegende Zahl der Fälle so gehandhabt worden ist, weil es für uns als Kinder- und Jugendpsychiater und Pädiater üblich ist, sicher individuell variierend, für jede Familie etwas anders, und sicher auch vom einzelnen Untersucher abhängig etwas unterschiedlich. Jeder hat sein persönliches Vorgehen und seine Maßnahme, die er mehr oder weniger betont.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Eyding, bitte, direkt dazu.

Herr Dr. Eyding: Ich habe eine Nachfrage zur Dokumentation. Ist dokumentiert, was gemacht worden ist, zusätzlich zu den verhaltenstherapeutischen Maßnahmen? Ich glaube, das ist noch nicht beantwortet worden.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ich habe es so verstanden, dass es nicht dokumentiert worden ist, sondern dass nur erhoben worden ist, ob es eine verhaltenstherapeutische oder sonstige Maßnahme gab. Berichtigen Sie mich bitte, wenn ich Sie falsch verstanden habe. Es ist nur gefragt worden: Gibt es aus einer Kaskade von möglichen Dingen, die beginnen können mit Hilfestellungen für Eltern etc. pp., etwas, was vorher getan worden ist? Das ist in 21,8 Prozent der Fälle bejaht worden, und davon sind 40 Prozent bis zum Ende fortgeführt worden.

Herr Prof. Dr. Dittmann (Universität Heidelberg, Medizinische Fakultät Mannheim): Das ist richtig. Wir würden im Verlauf der Studie neu beginnende Maßnahmen erheben. Wenn jemand lege artis eine intensive Verhaltenstherapie nach drei oder vier Wochen neu beginnen würde und das aus klinischer Sicht für den Patienten hochrelevant und wichtig wäre, müssten wir den aus der Studie herausnehmen. Ich weiß nicht, ob es solche Fälle gegeben hat. Aber das war das Prinzip.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Eyding, bitte.

Herr Dr. Eyding: Es ging mir nicht nur um die Frage, was vor dem Beginn der Studie, sondern auch, was im Laufe der Studie tatsächlich noch gemacht worden ist. Es geht um diese beiden Aspekte. Wenn ich Sie jetzt richtig verstanden habe, war ausgeschlossen, dass die Verhaltenstherapie während der Studie neu begonnen werden konnte. Aber über die anderen Sachen ist sozusagen nichts dokumentiert, was während der Studie gemacht worden ist und was vor der Studie gemacht worden ist. Ist das richtig?

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Poustka hat sich dazu gemeldet. Das Ganze soll aber nicht in einem Kreuz-und-quer-Dialog enden. Wir haben noch eine Reihe von Wortmeldungen. Bitte, Frau Poustka.

Frau Dr. Poustka (DGKJP): Es geht letztendlich wirklich um das therapeutische Gesamtkonzept: War es da, oder war es nicht da? Ich glaube, es gibt immer noch Irrtümer darüber, was das eigentlich ist. Bei uns in den deutschen Leitlinien haben wir verschiedene Interventionen, die dazu gehören. Es ist ein Kann und kein Muss, dass die angewendet werden. Das Einzige, wo ein Muss drinsteht – es wird immer durchgeführt –, ist bei der Psychoedukation, das heißt bei der Aufklärung, der Beratung der Patienten, der Familien, der Eltern und der Lehrer. In dem Moment, wo ein Medikament gegeben worden ist – das hier ist ein Zweitlini-

enmedikament –, hat eine Psychoedukation nach unseren Regeln stattgefunden. Damit gibt es ein therapeutisches Gesamtkonzept. Daran ist überhaupt nicht zu rütteln.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Rodewyk.

Herr Dr. Rodewyk: Eine Frage an Herrn Dittmann. Wenn Sie die Dosis der Methylphenidatvorbehandlung nicht wissen – in der Regel fängt man unretardiert an und steigt auf retardiert um –: Waren die Kinder schon auf einer retardierten Form, oder waren sie zum Teil noch in der unretardierten Phase zum Zeitpunkt der Umstellung, wo die Ineffektivität der Methylphenidatbehandlung gesehen wurde?

Herr Prof. Dr. Dittmann (Universität Heidelberg, Medizinische Fakultät Mannheim): Das kann ich nicht klar mit Ja oder Nein beantworten. Es wird solche und solche Patienten gegeben haben. Ich kann mich nur wiederholen, auch wenn es ein bisschen redundant ist: Es war nicht Zielsetzung, das zu erfassen, zu untersuchen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Vielleicht kann ich doch noch etwas zur Aufklärung beitragen, ob man davon ausgehen kann, dass das therapeutische Gesamtkonzept in dieser Studie durchgeführt worden ist oder nicht. Die Behauptung ist, weil es eine Zweitlinientherapie ist und die Erstlinientherapie damit verknüpft ist, kann man davon ausgehen, dass es durchgeführt worden ist. Eben wurde es schön auf den Punkt gebracht: Psychoedukation ist zwingend, wird bei 100 Prozent durchgeführt. In Ihrer Studie – da sind die Dinge doch erfasst worden – war genau bei 1 Prozent der Kinder der Fall, dass die Eltern angegeben haben, dass eine Psychoedukation durchgeführt worden ist. Man muss davon ausgehen, es ist eine multinationale Studie. Ich will gar nicht infrage stellen, dass in deutschen Zentren möglicherweise etwas gemacht worden ist. Aber in der Studie ist weder sichergestellt worden, dass in der Erstlinientherapie begleitend entsprechend behandelt worden ist, noch ist sichergestellt worden, dass, wenn man es in der Erstlinientherapie nicht gemacht hat, es wenigstens in der Zweitlinientherapie gemacht worden ist. Das heißt, es sind alles bloße Vermutungen, die dadurch entstehen, dass Sie sagen: Es ist Zweitlinientherapie, das wird man schon gemacht haben. Das lässt sich durch Daten überhaupt nicht stützen. Die Daten zeigen eher das Gegenteil.

Herr Hecken (Vorsitzender): Dazu Herr Dittmann.

Herr Prof. Dr. Dittmann (Universität Heidelberg, Medizinische Fakultät Mannheim): Die 1 Prozent, die Sie nennen, beziehen sich auf die Erhebung, wenn ich es richtig im Kopf habe – ich sage das mit einer Einschränkung –, auch auf die gleiche Zahl wie die 20 Prozent Verhaltenstherapie. Das bezieht sich auf die Zeit vorher und sagt nichts dazu, was während der Studie gemacht worden ist – um das noch einmal klarzustellen.

Ich möchte noch etwas anderes ergänzen. Wenn in einer solchen tabellarischen Auflistung, was gemacht worden ist, der Begriff Psychoedukation auftaucht, müssen Sie davon ausgehen, dass ein Großteil der Eltern nicht weiß, was Psychoedukation ist, und das auch nicht so angeben kann. Dann wird es auch nicht so dokumentiert. Dass sie beraten werden, dass sie Informationen bekommen usw., was ich vorhin beschrieben habe, können Eltern – das wäre meine Auffassung –, so nicht dokumentieren. Insofern sagt uns die kleine Zahl von

1 Prozent, auf die Zeit vorher bezogen, überhaupt nicht, was in dieser Beziehung stattgefunden hat oder nicht stattgefunden hat.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser dazu.

Herr Dr. Kaiser: Jetzt sind wir wirklich am Kern des Problems. Selbstverständlich geht es um die Vorzeit in dieser Auflistung mit den 1 Prozent. Aber das ist genau die Argumentation des pharmazeutischen Unternehmers, der sagt: Weil es eine Zweitlinientherapie ist, ist sichergestellt, dass das durchgeführt worden ist. Ich folge Ihnen, dass das keine zu 100 Prozent genaue Angabe ist. Wenn da 95 Prozent oder 85 Prozent stehen würde, würde ich sagen: Das wird schon in die Richtung gehen, dass die allermeisten das bekommen haben. Hier steht auch nicht: 30 Prozent. Hier steht: 1 Prozent. Es sind auch Angaben zu anderen Dingen, also ganz offene Fragen an die Eltern. Das sind 2 Prozent. Man kann in dieser multinationalen Studie gerade nicht davon ausgehen, dass in der Vorbehandlung das durchgeführt worden ist. Es ist in der Studie gerade nicht vorgesehen, dass das international in allen Zentren strukturiert durchgeführt worden ist. Das mag lokal durchgeführt worden sein. Aber es ist in der Studie überhaupt nicht vorgesehen worden, dass es ein solches Angebot gibt. Andere Studien zu solchen Interventionen gibt es, zum Beispiel die MTA-Studie, die genau das strukturiert gemacht hat. Das heißt, es wäre möglich gewesen. Aber das ist in dieser Studie eben nicht vorgesehen worden. Das muss man einfach konstatieren. Alles andere sind Behauptungen, die durch Daten nicht gestützt, sondern durch die Daten widerlegt sind.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Kaiser. – Dazu Herr Dittmann.

Herr Prof. Dr. Dittmann (Universität Heidelberg, Medizinische Fakultät Mannheim): Erst einmal sind es Informationen zurzeit vorher. Das sagt uns nichts dazu, was während der Studie gemacht worden ist, einverstanden. Das war nicht Gegenstand der Studie, wurde nicht erhoben, wurde nicht dokumentiert. Wir können aber – ich wiederhole mich – davon ausgehen, dass so, wie von mir beschrieben, agiert worden ist.

Zweiter Punkt. MTA-Studie als Vergleich. Die MTA-Studie hat nicht bei allen Armen so etwas wie ein Gesamtkonzept angeboten, sondern nur in einem einzigen Arm eine superintensive psychosoziale/verhaltenstherapeutische Behandlung angeboten, um diese im Vergleich zu medikamentöser Behandlung und Treatment as usual zu untersuchen. Diese Studie hat 20 Millionen gekostet, vom NAMH gefördert, und hatte in einem einzigen Arm diese aufwendige Behandlung. Das Ergebnis war leider enttäuschend. Diese Behandlung hat, wenigstens nach statistischer Erhebung, überhaupt keinen statistisch signifikanten Zusatznutzen für die Gesamtpopulation gebracht. Das muss man zur Information derjenigen, die damit nicht so vertraut sind, vielleicht nochmals sagen.

Also: Diese Studie hier hatte eine ganz andere Zielsetzung, hatte nicht zum Ziel, den Teileffekt von psychosozialer/verhaltenstherapeutischer Behandlung zu erheben, sondern das waren Rahmenbedingungen, die sicher relativ begrenzt überhaupt nur dokumentiert wurden, aber aus den vorgenannten Gründen.

Die MTA-Studie ist eigentlich eher ein Argument, das die Bedeutung von psychosozialen/verhaltenstherapeutischen Maßnahmen eher relativiert. Es korrespondiert mit neueren Metaanalysen, dass die Effektstärken – jetzt kommen wir auf ein anderes Gebiet – der psy-

chosozialen und sonstigen Nonpharmamaßnahmen deutlich geringer sind als die aller medikamentösen Maßnahmen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Jetzt haben Sie es ja eigentlich auf den Punkt gebracht. Sie haben gesagt: Egal wie das therapeutische Gesamtkonzept ist, wir wollten testen, wie die Chemie wirkt. Das andere könnte dann möglicherweise verzerren oder was auch immer. Deshalb haben wir das therapeutische Gesamtkonzept, wenn es vorhanden war, billigend in Kauf genommen, haben es aber nicht in irgendeiner Form fokussiert. Wir sind damit jenseits dessen gegangen, was zulassungskonform ist, haben damit aber möglicherweise unverfälschte Ergebnisse. Ich will einfach nur noch einmal in Erinnerung rufen, was Herr Kaiser sagt, das auch mittlerweile übel aufstößt; Sie haben es jetzt auch relativ klar gesagt. Man kann nicht einfach argumentieren, indem man sagt: Wir sind in der Zweitlinientherapie, in der Erstlinie wird schon alles ordentlich gelaufen sein, und das ist dann letztlich übertragen worden. Wenn die Zahlen so sind, wie er sie hier vorgetragen hat und man sagt: „1 Prozent, 2 Prozent, 5 Prozent sind dann mit entsprechenden anderen Maßnahmen im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzeptes hier reingegangen“, dann ist das eine Basis, die letztlich von Ihnen vielleicht billigend in Kauf genommen oder sogar gewollt worden ist, weil man dann eben sieht, wie der Wirkstoff ohne Verzerrungspotenziale wirkt. Man kann aber nicht ernsthaft argumentieren, dass man weiß, dass in der Erstlinie alles so toll gelaufen ist und man in der Zweitlinie nicht mehr darauf zu schauen brauchte. Man kann nicht einfach sagen: Das wird dann schon alles gut sein. Es war von den Zahlen her jedenfalls nicht so, wie Sie beschreiben. – Frau Faber, bitte

Frau Dr. Faber: Nur zu der letzten Bemerkung. Aber vorab: Sie sagten, dass Eltern vielleicht nicht wissen, was Psychoedukation ist. Vorher haben Sie strapaziert, dass Sie sich sehr an der Realversorgung orientiert haben. Ich kann nur hoffen, dass Sie sich in der Studie auch an der Realsprache der Patienten und ihrer Eltern orientiert haben. Aber das nur vorab.

Ich möchte noch etwas fragen. Ich weiß nicht, ob ich das richtig verstanden habe. Sie haben ja gesagt, Sie waren der Leiter der Studie. Sie haben aber etwas später gesagt, Sie hätten keinen Einblick in die Zahlendokumentationen der Studie gehabt. Habe ich das richtig verstanden?

Herr Prof. Dr. Dittmann (Universität Heidelberg, Medizinische Fakultät Mannheim): Beides nicht ganz richtig verstanden, würde ich sagen. Zum Letzten. Ich glaube, die Dokumentation über diese Studie hat ungefähr 2.000 Seiten. Ich weiß es nicht einmal genau. Dieses Dokument, in dem jede einzelne Zahl, jeder einzelne Messwert steht, habe ich nicht gehabt. Ich habe aber den Final Report der Studie sorgfältig bearbeitet, redigiert und reviewed, und in diesem Report ist nach meiner Erinnerung keine Information über die Milligrammdosierungen der Vorbehandlung drin. Das war meine Aussage vorhin.

Zu der Psychoedukation noch einmal. Es ist schon fast eine Unterstellung, dass wir nicht mit der Sprache unserer Patienten und deren Eltern sprechen. Die Dokumentation in einem Erhebungsbogen kann dieses Wort Psychoedukation erhalten. Mein Hinweis war, dass Eltern oder eine ganze Reihe von ihnen möglicherweise nicht wissen werden, was das heißt. Wenn sie gefragt werden: „Haben Sie Psychoedukation gehabt?“, dann werden viele das nicht beantworten können.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Faber.

Frau Dr. Faber: Es war genau meine Sprache, dass man ja so etwas den Eltern vielleicht verständlich machen müsste; sonst bekommt man eben keine Antworten.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Dintsios, bitte.

Herr Dr. Dintsios (vfa): Wenn ich Herrn Kaiser richtig verstanden habe, dann geht er davon aus, dass es im Rahmen einer internationalen Multicenter-Studie durchaus in dem richtigen deutschen Versorgungskontext diese Ko-Interventionen gibt, auch wenn sie nicht strukturiert dokumentiert werden. Dann stellt sich für mich die Frage, ob es methodisch nicht Sinn machen würde, sich das einmal von den Auswertungen her vorab anzuschauen, spezifisch für die Zentren, die aus Deutschland Daten liefern, und zwar unabhängig davon, ob die Ergebnisse signifikant sein werden oder nicht. Dann könnte man daraus vielleicht zumindest eine gewisse Evidenz generieren. Insofern ich das Argument von Herrn Kaiser nachvollziehe, stellt sich für mich die Frage, wieso man so etwas beim Hersteller nicht nachgefragt hat.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser direkt, um zu negieren, dass jetzt gesagt wird, dass Sie etwas gesagt hätten, was Sie nicht gesagt haben, jedenfalls nach meinem Verständnis.

Herr Dr. Kaiser: Genau. Ich habe nicht gesagt: Es wird schon alles richtig gegangen sein. Ich habe gesagt: selbst wenn man unterstellt, dass in Deutschland so behandelt wird. – Das ist eine etwas andere Konnotation.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Nell.

Herr Dr. Nell: Wir hätten abschließend noch Fragen zu den Patientenzahlen. Wir haben uns die Zahlen natürlich auch einmal angesehen und kommen mit unseren Daten auf etwas höhere Zahlen, wenn wir Ihrer Herleitung folgen, die wir uns auch angeschaut haben. Ich habe eine Frage zu den 30 Prozent. Sie beschreiben ja mit 30 Prozent den Anteil, der unzureichend auf die Behandlung mit Methylphenidat angesprochen hat. Das hatten Sie, Herr Schulze, auch einleitend erwähnt. Dann zitieren Sie ein paar – ich glaube: fünf – Literaturstellen. Jetzt finde ich aber unter anderem bei der Literaturstelle Döpfner: Na ja, das sind Patienten, die minimal verbessert sind. – Da kann man auch noch einmal nachsehen: Minimal und unzureichend, ist das jetzt nur rein sprachlich ein Unterschied, oder wie ist das? Dann haben wir natürlich auch weiter geschaut bei den 30 Prozent. Mich würde auch interessieren, wie die dann behandelt wurden. Wenn ich auf Atomoxetin schaue, finde ich die natürlich nicht. Vielleicht könnten Sie kurz noch einmal etwas zu der Herleitung sagen.

Herr Dr. Schulze (Shire Deutschland): Den Anteil der Patienten, die auf Methylphenidat unzureichend ansprechen, haben wir deswegen auf 30 Prozent geschätzt, weil wir nach einer Literaturrecherche verschiedene Angaben gefunden haben. Diese reichen von 24,2 Prozent bis 33,7 Prozent. Jetzt ist natürlich die Frage, wie das klinisch Unzureichende entsprechend definiert wird. Wir haben es so aufgefasst – die Literatur ermöglicht auch diese Interpretation –, dass nach einer Behandlung trotzdem noch belastende Symptome aufgetreten sind, also in dem Sinne dann durch den behandelnden Arzt die Einschätzung erfolgte, dass unzureichendes Ansprechen vorgelegen hat. Wie wurden die dann behandelt? Natürlich entweder mit Atomoxetin, oder sie wurden – auch in Anbetracht der Ermangelung einer bis dahin verfügbaren Alternative – dann vielleicht trotzdem mit Methylphenidat weiterbehandelt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Beantwortet das die Frage, Herr Nell? Ja. – Haben wir weitere Fragen? Das ist nicht der Fall. – Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer noch einmal Gelegenheit zu einer kurzen abschließenden Bewertung des Diskussionsprozesses in den letzten anderthalb Stunden geben. Bitte schön, Herr Schulze.

Herr Dr. Schulze (Shire Deutschland): Vielen Dank, Herr Hecken. – Den Diskussionsprozess hier habe ich als ausgesprochen engagiert erlebt. Ich habe festgestellt, dass in dieser großen Runde ein sehr, sehr starkes Interesse an diesem Thema herrscht. Ich denke, es sind auch einige Argumente zum Tragen gekommen, die untermauern, dass Lisdexamfetamin im Rahmen der Studie 317 zulassungsgemäß zur Anwendung gekommen ist.

Ich möchte zusammenfassend sagen: Wir haben mit Lisdexamfetamin ein Produkt in Verkehr gebracht, bei dem wir gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie mit sehr hoher Evidenz einen Zusatznutzen nachgewiesen haben. Wir haben eigentlich das gemacht, was immer gefordert wird, nämlich eine direkte Head-to-Head-Vergleichs-Studie, gepowert auf Superiority, also nicht nur auf Non-Inferiority. Wir haben diese Studie also mit hoher Ergebnissicherheit durchgeführt. Sie spiegelt auch die Versorgungsrealität wider, wie der Vergleich mit dem *BARMER GEK Arzneimittelreport* nahelegt, der in diesem Jahr publiziert worden ist. Zudem haben wir hier jetzt für einen wirklich hohen medizinischen Bedarf eine Behandlungsalternative angeboten, die für die gesetzliche Krankenversicherung nicht mit zusätzlichen Kosten verbunden ist. Aus diesem Grunde lautet mein Appell: Bitte schauen Sie sich die vorliegende Evidenz an.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. Wir fanden das auch sehr spannend, wobei ich sagen will, dass wir bei dem Thema vorher genauso engagiert diskutiert haben. Wir beschäftigen uns also schon sehr intensiv mit den Bewertungsverfahren, weil selbstverständlich auch ein Anspruch der Patientinnen und Patienten besteht, dass wir hier sehr sorgfältig prüfen, ob es einen Zusatznutzen gibt oder nicht, und selbstverständlich ein solcher Anspruch auch beim pU und bei allen anderen Betroffenen besteht. Deshalb herzlichen Dank für die Diskussion und auch für die hier neu vorgetragenen Argumente. Wir werden das zu wägen haben und am Ende hoffentlich ein sachgerechtes und evidenzbasiertes Urteil fällen. – Danke schön.

Schluss der Anhörung: 13.02 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2013-B-022 Lidexamfetamindimesilat

Stand: Februar 2013

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien der VerFO

Lisdexamfetamin (Handelsname Elvanse®) 2013-B-002 zur Behandlung von ADHS

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerFO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	<i>siehe Übersicht II</i> Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet:
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	Nicht angezeigt
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Beschluss zur AM-RL / Anlage III zu: Nr. 44. Stimulantien, z. B. Psychoanaleptika, Psychoenergetika, coffeinhaltige Mittel
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>siehe systematische Literaturrecherche</i>
Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.	Nicht angezeigt
[...] vorzugsweise eine Therapie, [...] die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat.	Nicht angezeigt

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Lisdexamfetamin N06BA12 Elvanse®	Elvanse® ist im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Kindern ab einem Alter von 6 Jahren indiziert, wenn das Ansprechen auf eine zuvor erhaltene Behandlung mit Methylphenidat als klinisch unzureichend angesehen wird.
Atomoxetin N06BA09 Strattera®	<p>STRATTERA® ist zur Behandlung der Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung (ADHS) bei Kindern ab 6 Jahren und bei Jugendlichen als Teil eines umfassenden Behandlungsprogramms angezeigt. Die Behandlung muss von einem Arzt begonnen werden, der über ein entsprechendes Fachwissen in der Behandlung von ADHS verfügt. Eine Diagnose sollte gemäß der DSM-IV-Kriterien oder ICD-10-Richtlinien erfolgen.</p> <p><u>Weitere Informationen zur sicheren Anwendung des Arzneimittels:</u></p> <p>Ein umfassendes Behandlungsprogramm schließt typischerweise psychologische, pädagogische und soziale Maßnahmen ein. Es dient der Stabilisierung von Kindern mit einem Verhaltenssyndrom, das folgende chronische Symptome in der Vorgeschichte umfassen kann: kurze Aufmerksamkeitsspanne, Ablenkbarkeit, emotionale Labilität, Impulsivität, mäßige bis starke Hyperaktivität, gering ausgeprägte neurologische Symptome und abnorme EEG-Befunde. Das Lernen kann, muss aber nicht, beeinträchtigt sein.</p> <p>Eine Arzneimittelbehandlung ist nicht bei allen Kindern mit diesem Syndrom notwendig und die Entscheidung über die Anwendung des Arzneimittels muss auf einer sehr sorgfältigen Beurteilung des Schweregrads und der Persistenz der Symptomatik im Verhältnis zum Alter des Kindes basieren.</p>
Dexamfetamin N06BA02 Attentin®	<p>Therapierefraktäre Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS), die auf eine ausreichend lange Behandlung mit Methylphenidat und Atomoxetin in maximaler und verträglicher Dosis nicht anspricht, bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren.</p> <p>Attentin® ist im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren indiziert, wenn andere medikamentöse und nicht-medikamentöse therapeutische Maßnahmen nicht ausreichend wirksam sind.</p> <p>Die Behandlung muss unter Aufsicht von einem Spezialisten für Verhaltensstörungen bei Kindern durchgeführt werden. Die Diagnose sollte anhand der DSM-IV Kriterien oder der Richtlinien in ICD-10 gestellt werden und auf einer vollständigen Anamnese und Untersuchung des Pati-</p>

	<p>enten basieren. Die Diagnose darf sich nicht allein auf das Vorhandensein eines oder mehrerer Symptome stützen.</p> <p>Die spezifische Ätiologie dieses Syndroms ist unbekannt. Ein spezifischer diagnostischer Test existiert nicht. Eine adäquate Diagnose erfordert die Berücksichtigung medizinischer und spezieller psychologischer, pädagogischer Quellen und des sozialen Umfeldes.</p> <p>Eine therapeutische Gesamtstrategie umfasst in der Regel sowohl psychologische, pädagogische, soziale als auch pharmakotherapeutische Maßnahmen und zielt auf eine Stabilisierung von Kindern mit einem Verhaltenssyndrom ab, das durch folgende Symptome charakterisiert sein kann: chronische kurze Aufmerksamkeitsspanne in der Anamnese, Ablenkbarkeit, emotionale Labilität, Impulsivität, mäßige bis starke Hyperaktivität, geringfügige neurologische Anzeichen und abnormales EEG.</p> <p>Die Lernfähigkeit kann unter Umständen beeinträchtigt sein.</p> <p>Eine Behandlung mit Attentin® ist nur bei wenigen Kindern mit ADHS indiziert, und der Entscheidung zur Anwendung dieses Arzneimittels muss eine sehr sorgfältige Einschätzung der Schwere und Dauer der Symptome des Kindes in Bezug auf sein Alter vorausgehen.</p> <p>Eine entsprechende pädagogische Einstufung ist essentiell und psychosoziale Maßnahmen sind im Allgemeinen notwendig. Wenn sich andere therapeutische Maßnahmen allein als unzureichend erwiesen haben, muss die Entscheidung, ein Stimulanz zu verordnen, auf Basis einer strengen Einschätzung der Schwere der Symptome des Kindes beruhen.</p>
<p>Methylphenidat N06BA04 Medikinet®</p>	<p>Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störung (ADHS)</p> <p>Methylphenidat ist im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Kindern ab einem Alter von 6 Jahren indiziert, wenn sich andere therapeutische Maßnahmen allein als unzureichend erwiesen haben. Die Behandlung muss unter Aufsicht eines Spezialisten für Verhaltensstörungen bei Kindern durchgeführt werden. Die Diagnose sollte anhand der DSM-IV Kriterien oder der Richtlinien in ICD-10 gestellt werden und auf einer vollständigen Anamnese und Untersuchung des Patienten basieren. Die Diagnose darf sich nicht allein auf das Vorhandensein eines oder mehrerer Symptome stützen.</p> <p>Die spezifische Ätiologie dieses Syndroms ist unbekannt. Ein spezifischer diagnostischer Test existiert nicht. Eine adäquate Diagnose erfordert die Berücksichtigung medizinischer und spezieller psychologischer, pädagogischer Quellen und des sozialen Umfeldes.</p> <p>Eine therapeutische Gesamtstrategie umfasst in der Regel sowohl psychologische, pädagogische, soziale als auch pharmakotherapeutische Maßnahmen und zielt auf eine Stabilisierung von Kindern mit einem Verhaltenssyndrom ab, das durch folgende Symptome charakterisiert sein kann: chronische kurze Aufmerksamkeitsspanne in der Anamnese, Ablenkbarkeit, emotionale Labilität, Impulsivität, mäßige bis starke Hyperaktivität, geringfügige neurologische Anzeichen und abnormales EEG. Die Lernfähigkeit kann unter Umständen beeinträchtigt sein.</p> <p>Eine Behandlung mit Methylphenidat ist nicht bei allen Kindern mit ADHS indiziert, und der Entscheidung zur Anwendung dieses Arzneimittels muss eine sehr sorgfältige Einschätzung der Schwere und Dauer der Symptome des Kindes in Bezug auf sein Alter vorausgehen.</p> <p>Eine entsprechende pädagogische Einstufung ist essentiell und psychosoziale Maßnahmen sind im Allgemeinen notwendig. Wenn sich andere therapeutische Maßnahmen allein als unzureichend erwiesen haben, muss die Entscheidung, ein Stimulanz zu verordnen, auf Basis einer strengen Einschätzung der Schwere der Symptome des Kindes beruhen. Die Anwendung von Methylphenidat sollte immer in Übereinstimmung mit der zugelassenen Indikation und den Verschreibungs-/Diagnose-Leitlinien erfolgen.</p>

Synoptische Evidenzübersicht zur Ermittlung der zwVT:

Inhalt

Indikation für die Recherche:	209
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:	209
Systematische Recherche:	209
Literatur:	219

Indikation für die Recherche:

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

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien: Lisdexamfetamindimesilat, Atomoxetin, Dexamfetamin

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten Leitlinien zur Indikation „ADHS bei Kindern und Jugendlichen“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 22.01.2013 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. auf den Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), Leitlinien.de (ÄZQ), AWMF, GIN, IQWiG, NGC, TRIP, DAHTA, NIHR HSC. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Es wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 407 Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Davon wurden 8 Quellen eingeschlossen und in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen.

Abkürzungen

AMP	Amphetamin
ER	Extended release
MPH	Methylphenidat

Leitlinien

Die für die Fragestellung relevanten Leitlinien wurden in 2 Übersichtsarbeiten zusammengefasst, deren Ergebnisse im Folgenden dargestellt sind. Um Ergänzungen in Bezug auf die Evidenzbasis der Empfehlungen sowie zu unerwünschten Nebenwirkungen durchführen zu können, wurde außerdem ein Einzelabgleich mit den Originaltexten der Leitlinien durchgeführt³⁶.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Guidelines and recommendations for ADHD in children and adolescents. Ottawa, Ontario: CADTH, 2011.

Zusammenfassung der Empfehlungen von 8 internationalen Leitlinien zur Medikation von Kindern und Jugendlichen (<18 Jahre) mit ADHS. Drei dieser Leitlinien wurden als evidenzbasiert eingestuft, bei 5 weiteren Leitlinien waren die Empfehlungen nicht oder nur teilweise mit Evidenz belegt. Nicht alle dieser Leitlinien machen Empfehlungen in Bezug auf die Therapie für vorbehandelte Kinder und Jugendliche mit ADHS.

Table 2: Evidence-based Guidelines for ADHD

Organization	Year of Publication	Title of Publication
<i>Major National Guidelines</i>		
SIGN ²	2009	<i>Management of Attention Deficit and Hyperkinetic Disorders in Children and Young People: A National Clinical Guideline</i>
NICE ³	2009	<i>Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Diagnosis and Management of ADHD in Children, Young People and Adults</i>
Royal Australasian College of Physicians ⁴	2009	<i>Australian Guidelines on Attention Deficit Hyperactivity Disorder</i>
<i>Additional Guidelines</i>		
CADDRA ⁵	2011	<i>Canadian ADHD Practice Guidelines (3rd Edition)</i>
CPS (Feldman et al) ⁸	2009	<i>Extended-release Medications for Children and Adolescents with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder</i>
AACAP ¹¹	2007	<i>Practice Parameter for the Assessment and Treatment of Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder</i>
AACAP (Gleason et al) ⁶	2007	<i>Psychopharmacological Treatment for Very Young Children: Contexts and Guidelines</i>
European Society of Child and Adolescent Psychiatry (Banaschewski et al)	2006	<i>Long-acting Medications for the Hyperkinetic Disorders: A Systematic Review and European Treatment Guideline</i>

AACAP = American Academy of Child & Adolescent Psychiatry; CADDRA = Canadian ADHD Resource Alliance; CPS = Canadian Paediatric Society; NICE = National Institute for Health and Clinical Excellence; SIGN = Scottish Intercollegiate Guidelines Network

Empfehlungen von SIGN (2009) in Bezug auf vorbehandelte Patienten:

- Should one psychostimulant (MPH, dexamfetamine) fail to be effective, the other should be considered. If one psychostimulant is not tolerated because of adverse effects, atomoxetine should be considered. (Grade A.)
- Atomoxetine is recommended in children where psychostimulant medication is not appropriate, not tolerated, or is ineffective. (Grade A.)

Hinweis zur Evidenzgradierung: Grade A: at least one meta-analysis, systematic review, or good quality randomized controlled trial (RCT), and directly applicable to the target population.

There is no evidence that atomoxetine is superior to stimulants in the management of core symptoms of ADHD/HKD. A meta-analysis compared atomoxetine and psychostimulants, and found lower effect sizes for atomoxetine. One systematic review directly comparing psychostimulants and atomoxetine identified five studies, of which four examined methyl-phenidate.

³⁶ Die Leitlinien der AACAP wurden nicht im Volltext geprüft, da ihr Erscheinungsdatum außerhalb des Recherchezeitraums liegt.

In two studies comparing immediate release methylphenidate with atomoxetine, the two medications were of comparable efficacy. In the two studies comparing modified release methylphenidate with atomoxetine, the methylphenidate preparation was superior.

Two trials have been published since this review. One compared twice daily immediate release methylphenidate with atomoxetine, finding atomoxetine to be 'non-inferior' to methylphenidate and one which found a benefit of modified release methylphenidate over atomoxetine.

Empfehlungen der Australian Guideline on ADHD (2009) in Bezug auf vorbehandelte Patienten:

- Atomoxetine should be considered for children and adolescents with severe ADHD who do not respond to or are intolerant of stimulant medication, or in whom stimulant medication is contraindicated. (Grade B.)

Hinweis zur Evidenzgradierung: Grade B: Body of evidence can be trusted to guide practice in most situations.

Empfehlungen von NICE (2009) in Bezug auf vorbehandelte Patienten:

- Consider atomoxetine if MPH has been tried and has been ineffective at the maximum tolerated dose, or if intolerant to low or moderate doses of MPH.

Hinweis zur Evidenzgradierung: Individual recommendations were not assigned a level for the supporting evidence on which they were based or a strength of recommendation. Therefore, it is not clear to what extent each recommendation is based on evidence or expert opinion.

Empfehlungen von CADDRA (2011) in Bezug auf vorbehandelte Patienten:

- If the patient does not respond to any of the first line medications, augmentation strategies or (off label) use of second line medications such as bupropion, clonidine, guanfacine, modafinil or imipramine may be helpful, but a specialist referral should be made. In the rapidly changing field of ADHD, treatment with new medications with different side effect profiles and possibly differential effectiveness in particular patients is becoming possible.

Hinweis zur Evidenzgradierung: Individual recommendations are not assigned a level for the supporting evidence on which they were based, or a strength of recommendation. Therefore, it is not clear to what extent each recommendation is based on evidence or expert opinion.

Empfehlungen von AACAP (2007)³⁶ in Bezug auf vorbehandelte Patienten:

- Atomoxetine may be considered as the first-line agent for ADHD in individuals with an active substance abuse problem, comorbid anxiety, or tics.

Hinweis zur Evidenzgradierung: Individual recommendations are not assigned a level for the supporting evidence and therefore, it is not clear to what extent each recommendation is based on evidence or expert opinion.

Zusammenfassung der Empfehlungen durch die CADTH:

Atomoxetine is a long-acting non-stimulant treatment alternative that is generally considered a third-line treatment alternative after methylphenidate and amphetamine stimulants, except in the presence of certain comorbidities.

In diesem Leitlinien-Review werden ebenfalls die Empfehlungen der Leitlinien von NICE (2009), SIGN (2009), AACAP (2007) und CADDRA (2011) aufgearbeitet. Ergänzend zu den oben gemachten Angaben zeigt die Abbildung 1 die in den Leitlinien empfohlenen Therapieoptionen für den Einsatz der untersuchten Wirkstoffe.

Siehe auch:

Seixas M, Weiss M, Müller U. Systematic review of national and international guidelines on attention-deficit hyperactivity disorder. *J Psychopharmacol* 2012; 26 (6): 753-65.

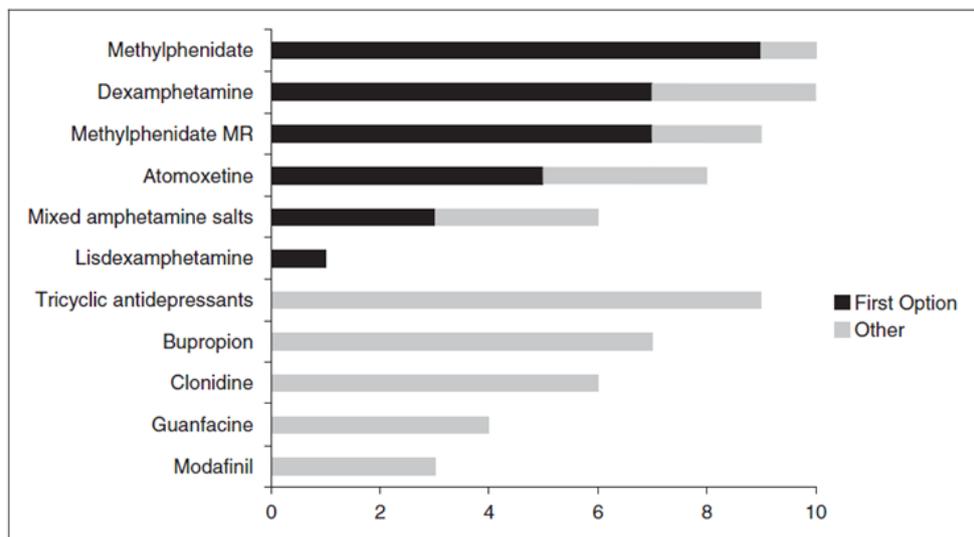


Abbildung 1: Empfehlungen zu Therapieoptionen nach Wirkstoff

In Bezug auf **psychosoziale Interventionen** kommt der Leitlinien-Review zu folgendem Schluss:

- There is clear disagreement among guidelines regarding specific psychosocial interventions for treatment of ADHD (vgl. Abb. 2 im Anhang).
- However, the majority of guidelines agree on the need for particular forms of psychosocial intervention including psychoeducation, individual education programmes with appropriate adaptations as needed, parent training and support for caregivers.
- All guidelines recommend that optimal management of ADHD should always include some form of psychosocial intervention with or without medication.

Kaiser Permanente ADHD Guideline Development Team. Child/adolescent attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD)

Empfehlungen in Bezug auf vorbehandelte Patienten:

- If two or more first-line stimulant formulations are contraindicated, not tolerated, or ineffective, the second-line nonstimulant treatment atomoxetine or guanfacine is an option (Evidence-based: C**).

Hinweis zur Evidenzbasierung: ***There is fair evidence that atomoxetine is efficacious in reducing core symptoms of ADHD. Long-term placebo-controlled or open-*

<p>clinical practice guideline. Oakland (CA): Kaiser Permanente Care Management Institute, 2009.</p>	<p><i>label follow-up studies demonstrating efficacy or overall safety have not been conducted on atomoxetine in children or adolescents with ADHD.</i></p> <p><i>Therefore, atomoxetine is included as the second-line treatment option. In addition, warnings on hepatotoxicity and suicidality from atomoxetine exist. In 2005, the FDA directed Eli Lilly (Lilly) to include a boxed warning on the label for Strattera on an increased risk of suicidal thinking in children and adolescents. See BOXED WARNING in Appendix G in the original guideline document. In February 2007, the FDA directed the manufacturers of all drug products approved for the treatment of ADHD to include in the product labeling information on possible cardiovascular risks and risks of adverse psychiatric symptoms associated with the medications, and to advise patients of precautions that can be taken. See Appendix G in the original guideline document. Patients and caregivers should be instructed to recognize the signs and symptoms of liver dysfunction, as well as of cardiovascular and psychiatric adverse events. Liver function tests can also be considered for children or adolescents prescribed atomoxetine.</i></p>
<p>Dobie C et al. - Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). Diagnosis and management of attention deficit hyperactivity disorder in primary care for school-age children and adolescents. Bloomington (MN): Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI), 2012.</p>	<p>Empfehlungen in Bezug auf vorbehandelte Patienten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Response to one stimulant does not predict response to the others. If a child is a non-responder to one stimulant, it is advisable to attempt a second or third trial with other stimulants. • Absolute contraindications to the use of psychostimulants include psychosis, certain cardiovascular conditions, or previous untoward reactions to stimulant medication. <p><i>Anmerkung FBMed: Es handelt sich um eine evidenzbasierte Leitlinie. Den einzelnen Empfehlungen wurden jedoch keine LoE oder GoRs zugeordnet.</i></p>

Informationssynthesen

	<p>Es wurden keine systematischen Reviews oder Metaanalysen identifiziert, in denen Ergebnisse zu vorbehandelten Kindern und Jugendlichen berichtet werden. Teilweise waren diese in der Studienpopulation inkludiert, die Ergebnisse werden aber nicht entsprechend berichtet.</p>
--	--

ANHANG

Association	AAP (2000, 2001)	NZ (2001)	DGPPN (2003)	ESCAP (2004, 2006)	BAP (2006)	AACAP (2002, 2007)	DGKJP (2007)	NICE (2008)	SIGN (2009)	CADDRA (2011)
Individual interventions	0	0	+	+	0	0	+	+	0	+
Group interventions	0	+	+	+	0	0	+	+	0	0
Family-based interventions	0	0	0	+	0	0	+	+	+	+
School-based interventions	+	0	0	+	+	0	+	+	+	+
Occupational interventions	0	0	0	0	+	0	0	0	0	+
Behavioural parent training	+	0	0	+	0	0	+	+	+	+
Behavioural management	0	+	0	+	0	0	+	+	0	+
Psychoeducation	+	0	+	+	+	+	+	+	+	+
Family therapy	0	0	0	0	0	0	+	0	0	+
Social skills training	0	0	0	+	0	-	0	+	0	+
Cognitive therapy	-	0	0	0	0	0	+	0	0	0
CBT	-	0	0	+	0	-	+	+	0	+
Supportive therapy	0	0	0	+	+	0	0	0	0	+
Self-help	0	0	0	+	0	0	+	+	+	+
Counselling	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+
Cognitive remediation	0	0	0	Academic skills	0	0	+	0	0	Academic skills
Carer support	+	+	0	+	0	0	0	0	+	+
Other therapies	Play therapy not recommended	Dietary interventions supervised by dietician and at parents' request. Optometric vision training, sensory integrative training, chiropractic manipulation, tinted lenses, megavitamins, herbal remedies and biofeedback not recommended (-)	0	Elimination and restriction diets not routinely recommended (-)	0	Dietary modification and EEG biofeedback not recommended (-)	Dietary modification, and EEG biofeedback	Elimination and restriction diets not recommended; omega-3 and omega-6 fatty acid supplements not routinely recommended (-)	Avoidance of case-specific food additives (+); omega-3 and omega-6 fatty acid supplements, iron supplements, zinc supplements, antioxidants, Bach flower remedies, homeopathy, massage therapy and neurofeedback (all -)	Anger management; interpersonal therapy; expressive arts therapy; play therapy.
Multimodal interventions	+	0	+	+	0	+	+	+	+	+

0, no recommendation found; +, explicit favourable recommendation; -, negative recommendation; C&A- child and adolescent. CBT, cognitive behavioural therapy; EEG, electroencephalography **AAP 2000**, American Academy of Pediatrics, Committee on Quality Improvement Subcommittee on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (2000) Clinical Practice Guideline: Diagnosis and evaluation of the child with attention-deficit/hyperactivity disorder; **AAP 2001**, American Academy of Pediatrics, Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (2001) Clinical Practice Guideline: Treatment of the school-aged child with attention-deficit/hyperactivity disorder; **Zealand Guidelines for the Assessment and Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder**; **DGPPN 2003**, Ebert D, Krause J, Roth-Sackenheim C (2003) ADHS im Erwachsenenalter Leitlinien auf der Basis eines Expertenkonsensus mit Unterstützung der DGPPN; **ESCAP 2004**, Taylor E, Döpfner M, Sergeant J, Asherson P, Banaschewski T, Buitelaar J, Coghill D, Danckaert M, Rothenberger A, Sonuga-Barke E, Steinhausen HC, Zuddas A (2004) European clinical guidelines for hyperkinetic disorder - first upgrade; **ESCAP 2006**, Banaschewski T, Coghill D, Santosh P, Zuddas A, Asherson P, Buitelaar J, Danckaerts M, Döpfner M, Faraone SV, Rothenberger A, Sergeant J, Steinhausen HC, Sonuga-Barke EJ, Taylor E (2006) Long-acting medications for the hyperkinetic disorders. A systematic review and European treatment guideline; **BAP 2006**, Nutt DJ, Fone K, Asherson P, Bramble D, Hill P, Matthews K, Morris KA, Santosh P, Sonuga-Barke E, Taylor E, Weiss M, Young S; British Association for Psychopharmacology (2006) Evidence-based guidelines for management of attention deficit/hyperactivity disorder in adolescents in transition to adult services and in adults: recommendations from the British Association for Psychopharmacology; **DGKJP 2007**, Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie (2007) Hyperkinetische Störungen (90) In Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie (eds), Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von psychischen Störungen im Säuglings-, Kinder- und Jugendalter. 3. überarbeitete Auflage; **AACAP 2002**, Greenhill LL, Pliszka S, Dulcan MK, Bernet W, Arnold V, Beitchman J, Benson RS, Bukstein O, Kinlan J, McClellan J, Rue D, Shaw JA, Stock S; American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (2002) Practice Parameter for the Use of Stimulant Medications in the Treatment of Children, Adolescents and Adults; **AACAP 2007**, Pliszka S; American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP) Work Group on Quality Issues (2007) Practice Parameter for the Assessment and Treatment of Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder; **NICE 2008**, National Institute for Health and Clinical Excellence (2008) Attention deficit hyperactivity disorder - Diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults. NICE clinical guideline 72; **SIGN 2009**, Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2009) Management of attention deficit and hyperactivity disorders in children and young people - A national clinical guideline; **CADDRA 2011**, Canadian Attention Deficit Disorder Resource Alliance (2011) Canadian ADHD Practice Guidelines, Third Edition.

Abbildung 2: Zusammenfassung der Leitlinien-Empfehlungen zu psychosozialen Interventionen (Quelle: Seixas 2012)

Aussagen zu unerwünschten Nebenwirkungen von Atomoxetin

NICE_2009

Safety and adverse effects

Common adverse effects associated with atomoxetine include abdominal pain, nausea and vomiting, decreased appetite with associated weight loss, dizziness and slight increases in heart rate and blood pressure (Wolraich et al., 2007). These effects are normally transient and may not require discontinuation of treatment. Very rarely, liver toxicity, manifested by elevated hepatic enzymes and bilirubin with jaundice, has been reported. Pharmacological treatment has been reported. Seizures are a potential risk for atomoxetine (Eli Lilly and Company Ltd, 2008). Suicide-related behaviour (suicide attempts and suicidal ideation) has been reported in patients treated with atomoxetine. In double-blind clinical trials, suicide-related behaviours occurred at a frequency of 0.44% in atomoxetine-treated patients (6 out of 1,357 patients treated, one case of attempted suicide and five of suicidal ideation).

The age range of children experiencing these events was 7 to 12 years. There were no events in the placebo group (n 851). It should be noted that the number of adolescent patients included in the clinical trials was low (Eli Lilly and Company Ltd, 2008).

SIGN_2009

Adverse effects of atomoxetine include nausea and appetite reduction, dry mouth, insomnia, constipation and mood swings. These adverse effects are similar to those seen with psychostimulants and diminish over the first few months of treatment. Unlike psychostimulants, somnolence is commonly seen with atomoxetine. Atomoxetine is suggested to be less likely to cause sleep problems in comparison to psychostimulants, but there are no data delineating this from the somnolent adverse effect of the medication. Table 3 describes management options for adverse effects.

In one non-controlled, open label study atomoxetine did not cause growth restriction at two years despite initial reductions in growth velocity.

Disturbance of hepatobiliary function has been reported in adults and children treated with atomoxetine with a very small number of the hepatic events directly attributable to the medication.

Small but significant heart rate and blood pressure increases were found in RCTs. These changes were greater in individuals identified as being poor metabolisers of atomoxetine, as are some other adverse effects (decreased appetite, reduced weight gain). Post-marketing reports included several cases of prolonged QT interval and described concern about atomoxetine and risk of seizures.

Isolated cases of sudden death have been reported in individuals taking atomoxetine treatment at usual doses. These individuals were described as having structural cardiac abnormalities or other serious heart problems.

Suicidal ideation was significantly more frequent in paediatric ADHD/HKD patients treated with atomoxetine compared to those treated with placebo in a meta-analysis conducted by the manufacturer. There have been no suicides attributed to atomoxetine treatment.

Table 3: Management of adverse effects of atomoxetine

Side effects	Management options
Anorexia, nausea, weight loss, growth concerns	Gastrointestinal effects may be temporary during first few days of treatment. Administer medication with food. Consider dose reduction. Monitor height and weight using centile charts. Provide dietetic advice; caloric augmentation.
Jaundice, signs of liver disease or biliary obstruction	Stop medication immediately and seek specialist help.
Self harm or suicidal ideation	Monitor for suicidal ideation, clinical worsening of mood and unusual changes in behaviour. New onset of suicidal behaviour should prompt discontinuation of medication pending further assessment.
Somnolence	Administer at a different time of day or reduce dose.
Dysphoria, agitation	Reduce dose and monitor effect.
Tachycardia, hypertension	Investigate and consider discontinuation or dose reduction.
Syncope suspected to have cardiac origin	Stop medication immediately and seek specialist advice.

Quelle: SIGN_2009

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library am 22.01.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	MeSH descriptor: [Attention Deficit Disorder with Hyperactivity] explode all trees	1386
#2	"attention deficit hyperactivity disorder":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1189
#3	"hyperkinetic syndrome":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	31
#4	"ADHD":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1250
#5	MeSH descriptor: [Child] explode all trees	35
#6	MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees	68885
#7	MeSH descriptor: [Pediatrics] explode all trees	454
#8	child:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	61733
#9	children or adolescent* or youth or pediatric*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	117589
#10	#1 or #2 or #3 or #4	1856
#11	#5 or #6 or #7 or #8 or #9	117610
#12	#12 and #10 from 2008 to 2013	418

#12: 18 Cochrane Reviews, 20 Other Reviews, 8 Technology Assessments in Datenbank aufgenommen

MEDLINE (PubMed) am 22.01.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	Search "attention deficit disorder with hyperactivity"[MeSH Terms]	17730
#2	Search (((("attention deficit hyperactivity disorder"[Title/Abstract]) OR "attention deficit hyperactivity disorders"[Title/Abstract]) OR "hyperkinetic syndrome"[Title/Abstract]) OR "adhd"[Title/Abstract])	15917
#3	Search (#1) OR #2	22266
#4	Search (("child"[MeSH Terms]) OR "adolescent"[MeSH Terms]) OR "pediatrics"[MeSH Terms]	2276902
#5	Search (((child*[Title/Abstract]) OR adolescent*[Title/Abstract]) OR "youth"[Title/Abstract]) OR pediatric*[Title/Abstract]	1092608
#6	Search (#4) OR #5	2573471
#7	Search (#3) AND #6	17981
#8	Search (#3) AND #6 Filters: Publication date from 2008/01/01 to 2012/12/31	6392
#10	Search (#3) AND #6 Filters: Systematic Reviews; Meta-	301

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
	Analysis; Publication date from 2008/01/01 to 2012/12/31	
#11	Search (HTA[Title/Abstract] OR technology assessment*[Title/Abstract] OR technology report*[Title/Abstract] OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract] OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract]) Filters: Publication date from 2008/01/01 to 2013/12/31	58378
#12	Search (#21) AND #10 Filters: Publication date from 2008/01/01 to 2013/12/31	225
#13	Search (#12) OR #10 Filters: Publication date from 2008/01/01 to 2013/12/31	361

MEDLINE (PubMed) nach Leitlinien am 22.01.2013

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	Search "attention deficit disorder with hyperactivity"[MeSH Terms]	17730
#2	Search (((("attention deficit hyperactivity disorder"[Title/Abstract] OR "attention deficit hyperactivity disorders"[Title/Abstract] OR "hyperkinetic syndrome"[Title/Abstract] OR "adhd"[Title/Abstract]	15917
#3	Search (#1) OR #2	22266
#4	Search (("child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms] OR "pediatrics"[MeSH Terms]	2276902
#5	Search (((child*[Title/Abstract] OR adolescent*[Title/Abstract] OR "youth"[Title/Abstract] OR pediatric*[Title/Abstract]	1092608
#6	Search (#4) OR #5	2573471
#7	Search (#3) AND #6	17981
#8	Search (#3) AND #6 Filters: Publication date from 2008/01/01 to 2012/12/31	6392
#10	Search (#3) AND #6 Filters: Practice Guideline; Guideline; Publication date from 2008/01/01 to 2012/12/31	8
#11	Search guideline*[Title]	44568
#12	Search (#11) AND #8	21
#13	Search ((#10) OR #12	27

Darüber hinaus wurde in den HTA- und Leitliniendatenbanken Leitlinien.de (ÄZQ), AWMF, GIN, IQWiG, NGC, TRIP, DAHTA, NIHR HSC per Handsuche sowie durch eine freie Internetsuche nach aktuellen Publikationen mit den Suchbegriffen „attention deficit“, „hyperkinetic disorder“, „Attention deficit hyperactivity disorder“ und „ADHD“ in verschiedenen Variationen gesucht.

Nach Dublettenkontrolle ergab die Recherche insgesamt 407 Quellen.

Literatur:

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Guidelines and recommendations for ADHD in children and adolescents. Ottawa, Ontario: CADTH, 2011. http://www.cadth.ca/media/pdf/RC0290_ADHD_Children_Adolescents_overview.pdf, Zugriff am 22.01.2013.

Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Resource Alliance (CADDRA). Canadian ADHD Practice Guidelines (CAP Guidelines), Third Edition. 2011. <http://www.caddra.ca/cms4/pdfs/caddraGuidelines2011.pdf>, Zugriff am 22.01.2013.

Dobie C, Donald WB, Hanson M, Heim C, Huxsahl J, Karasov R, Kippes C, Neumann A, Spinner P, Staples T, Steiner L, Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). Diagnosis and management of attention deficit hyperactivity disorder in primary care for school-age children and adolescents. Bloomington (MN): Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI), 2012. https://www.icsi.org/guidelines_more/catalog_guidelines_and_more/catalog_guidelines/catalog_behavioral_health_guidelines/adhd/, Zugriff am 22.01.2013.

Kaiser Permanente ADHD Guideline Development Team. Child/adolescent attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) clinical practice guideline. Oakland (CA): Kaiser Permanente Care Management Institute, 2009. <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=33564>, Zugriff am 22.01.2013.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): Diagnosis and Management of ADHD in children, young people and adults. (CG72). Stand: September 2008. London: NICE, 2009. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12061/42060/42060.pdf>, Zugriff am 21.01.2013.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of attention deficit and hyperkinetic disorders in children and young people. (sign112). Stand: Oktober 2009. Edinburgh, SIGN, 2009. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign112.pdf>, Zugriff am 22.01.2013.

Seixas M, Weiss M, Muller U. Systematic review of national and international guidelines on attention-deficit hyperactivity disorder. J Psychopharmacol 2012; 26 (6): 753-65.

The Royal Australasian College of Physicians. Australian Guidelines on Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) (Draft). Stand: Juni 2009. http://www.nhmrc.gov.au/files_nhmrc/publications/attachments/ch54_draft_guidelines.pdf, Zugriff am 24.01.2013.