

# Tragende Gründe



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## **zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Lisdexamfetamindimesilat (neues Anwendungsgebiet: ADHS, erwachsene Patienten)**

Vom 17. Oktober 2019

### **Inhalt**

<b>1. Rechtsgrundlage .....</b>	<b>2</b>
<b>2. Eckpunkte der Entscheidung .....</b>	<b>2</b>
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	3
2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Lisdexamfetamindimesilat (Elvanse Adult®) gemäß Fachinformation.....	3
2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	4
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	5
2.1.4 Kurzfassung der Bewertung .....	7
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....	8
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	8
2.4 Therapiekosten .....	8
<b>3. Bürokratiekosten .....</b>	<b>11</b>
<b>4. Verfahrensablauf .....</b>	<b>11</b>

## 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 folgenden 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

Der Wirkstoff Lisdexamfetamindimesilat hat am 18. März 2013 die Zulassung zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Kindern ab einem Alter von 6 Jahren erhalten und das Arzneimittel mit dem Handelsnamen Elvanse wurde am 1. Juni 2013 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Steuer (Lauer-Steuer) gelistet.

Für diesen Wirkstoff wurde zudem am 26. Februar 2019 eine Zulassung zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Erwachsenen erteilt und das neue Arzneimittel mit diesem Anwendungsgebiet (Handelsname: Elvanse Adult®) am 1. Mai 2019 in den Verkehr gebracht.

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Verfo am 30. April 2019 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. August 2019 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://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 Lisdexamfetamindimesilat 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 vorgetragene(n) 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 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Lisdexamfetamindimesilat 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**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Lisdexamfetamindimesilat (Elvanse Adult®) gemäß Fachinformation**

Elvanse Adult® wird im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Erwachsenen angewendet.

Elvanse Adult® ist nicht bei allen erwachsenen Patienten indiziert und bei der Entscheidung, dieses Arzneimittel einzusetzen, muss das Profil des Patienten berücksichtigt und eine umfassende Bewertung der Schwere und Chronizität der Symptome des Patienten, des Potenzials für Missbrauch, Fehlgebrauch oder Zweckentfremdung und des klinischen Ansprechens auf frühere medikamentöse Therapien zur Behandlung von ADHS durchgeführt werden.

Die Behandlung muss unter der Aufsicht eines Spezialisten für Verhaltensstörungen durchgeführt werden. Die Diagnose sollte auf einer vollständigen Anamnese und Untersuchung des Patienten entsprechend den aktuellen DSM-Kriterien oder ICD-Leitlinien basieren. Die Diagnose darf sich nicht allein auf das Vorhandensein eines oder mehrerer Symptome stützen. Bei Erwachsenen müssen die Symptome einer bereits seit der Kindheit bestehenden ADHS vorliegen und dies sollte rückblickend bestätigt werden (anhand von Behandlungsunterlagen des Patienten oder, falls keine verfügbar sind, durch geeignete strukturierte Instrumente oder Befragungen). Entsprechend der klinischen Beurteilung sollte eine ADHS von mindestens moderat ausgeprägter Schwere vorliegen, die sich in einer mindestens moderaten Funktionsbeeinträchtigung in zwei oder mehr Situationen äußert (wie zum Beispiel in der sozialen, akademischen und/oder beruflichen Leistungsfähigkeit) und die mehrere Aspekte des Lebens der betroffenen Person beeinflusst.

Die spezifische Ätiologie dieses Syndroms ist unbekannt. Ein spezifischer diagnostischer Test steht nicht zur Verfügung. Eine adäquate Diagnose erfordert die Berücksichtigung medizinischer und spezieller psychologischer, pädagogischer Quellen sowie des sozialen Umfeldes.

Eine therapeutische Gesamtstrategie umfasst in der Regel sowohl psychologische, pädagogische, verhaltens- und beschäftigungstherapeutische sowie soziale als auch pharmakotherapeutische Maßnahmen und zielt auf eine Stabilisierung des erwachsenen Patienten mit einem Verhaltenssyndrom ab, das durch folgende chronische Symptome in der Anamnese charakterisiert sein kann: kurze Aufmerksamkeitsspanne, Ablenkbarkeit, Impulsivität und Hyperaktivität.

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

## 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

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

- b) Erwachsene mit seit der Kindheit bestehenden Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) mit mindestens moderatem Schweregrad (mindestens moderate Funktionsbeeinträchtigung in zwei oder mehr Situationen und mehrere Aspekte des Lebens beeinflussend), die bisher nicht medikamentös behandelt wurden:

Atomoxetin oder Methylphenidat, im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie.

### 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 dagegensprechen.

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.

### Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie sind Methylphenidat und Atomoxetin.
- zu 2. Die ADHS-Behandlung erfolgt im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie, die nichtmedikamentöse Maßnahmen einschließt. Da Arzneimittel erst verordnet werden dürfen, wenn sich andere Maßnahmen als unzureichend erwiesen haben, kommen

weitere nichtmedikamentöse Maßnahmen als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.

- zu 3. Es liegen keine Beschlüsse zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln im Anwendungsgebiet ADHS bei erwachsenen Patienten vor.

Für Lisdexamfetamindimesilat im Anwendungsgebiet Kinder und Jugendliche mit ADHS liegt ein Beschluss zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vom 14. November 2013 vor.

Nach dem Beschluss des G-BA, zuletzt geändert am 05. Juli 2019, über gesetzliche Verordnungsausschlüsse bei der Arzneimittelversorgung und zugelassene Ausnahmen (Arzneimittelrichtlinie, Anlage III, zu Nr. 44) sind Stimulantien (z.B. Psychoanaleptika, Psychoenergetika und coffeinhaltige Mittel) von der Versorgung nach § 31 SGB V ausgeschlossen. Ausgenommen ist die Verordnung bei Erwachsenen ab einem Alter von 18 Jahren mit Hyperkinetischer Störung bzw. Aufmerksamkeitsdefizit / Hyperaktivitätsstörung (ADS / ADHS), sofern die Erkrankung bereits im Kindesalter bestand, 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. Diesbezüglich lässt sich feststellen, dass hinsichtlich der Auswahl der zur Verfügung stehenden Arzneimittel Atomoxetin und Methylphenidat die vorliegende Evidenz limitiert ist.

Für Patientenpopulation a), die bereits eine medikamentöse Therapie erhält bzw. in der Vergangenheit erhielt, können ggf. Erfahrungen aus dieser Vortherapie zu einer Bevorzugung einer der beiden Substanzen führen. Durch die Bestimmung einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von Atomoxetin und Methylphenidat wird dieser Sachlage Rechnung getragen. Bei der Berücksichtigung der Vortherapie kann die aktuelle Therapieentscheidung neben einem Wechsel auch die Fortführung oder Wiederaufnahme mit einem bereits eingesetzten Arzneimittel beinhalten.

Für Patientenpopulation b), die noch nicht medikamentös behandelt wurde, lassen sich keine Kriterien ableiten, die eine der Substanzen bevorzugen würden. Für Patienten werden daher beide Wirkstoffe als gleichermaßen zweckmäßige Therapiealternativen angesehen.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Lisdexamfetamindimesilat wie folgt bewertet:

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

*Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.*

b) Erwachsene mit seit der Kindheit bestehenden Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) mit mindestens moderatem Schweregrad (mindestens moderate Funktionsbeeinträchtigung in zwei oder mehr Situationen und

mehrere Aspekte des Lebens beeinflussend), die bisher nicht medikamentös behandelt wurden:

*Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.*

Begründung:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Lisdexamfetamindimesilat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden vom pharmazeutischen Unternehmer 5 RCTs vorgelegt. Mangels direkt vergleichender Studien wurden zwei adjustierte indirekte Vergleiche mit jeweils 2 RCTs durchgeführt. Mit Placebo als Brückenkomparator wurden Lisdexamfetamin und Atomoxetin (SPD489-403 und NCT00510276) sowie Lisdexamfetamin und Methylphenidat (NRP104.303 und NCT01259492) miteinander verglichen. Eine Studie mit Cross-over Design (SP489-316) wurde nicht zum indirekten Vergleich herangezogen, da keine geeignete Studie mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert wurde. Die jeweilige Anwendungsdauer bei den 4 eingeschlossenen Studien einschließlich der initialen Dosistitration lag zwischen 4 und 12 Wochen. Im vorgelegten Dossier ist die Aufteilung der Patientenpopulationen gemäß bestimmter zweckmäßiger Vergleichstherapie nicht erfolgt.

Die vorgelegten Studien sind nicht geeignet, um einen Zusatznutzen von Lisdexamfetamindimesilat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festzustellen, da weder für die Vortherapie ausreichend dokumentiert war, dass die Behandlung ein therapeutisches Gesamtkonzept umfasste, noch die Studien dies gewährleisteten. 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, Methylphenidat 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 und wenn sich andere Maßnahmen allein als unzureichend erwiesen haben. 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.

Aus den Unterlagen zu den Lisdexamfetamin-Studien NRP104.303, SPD489-316 und SPD489-403 sowie der Atomoxetin-Studie NCT00510276 und der Methylphenidat-Studie NCT01259492 geht nicht hervor, dass eine therapeutische Gesamtstrategie gefordert oder im Rahmen der Behandlung angeboten wurde. Frühere oder geplante Maßnahmen im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie wurden nicht dokumentiert. Zudem gab es im Rahmen der Studiendurchführung bezüglich der therapeutischen Maßnahmen zum Teil Einschränkungen.

Die Behandlung wurde demnach nicht gemäß Zulassung im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie bzw. eines umfassenden Behandlungsprogramms durchgeführt. Die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bezieht sich jedoch auf eine Nutzenbewertung von Arzneimitteln im Rahmen ihrer Zulassung. Auch die zweckmäßige Vergleichstherapie sieht die Anwendung von Atomoxetin und Methylphenidat im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzepts vor. Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde somit nicht umgesetzt.

Zudem handelt es sich bei ADHS um eine chronische Erkrankung, die eine medikamentöse Behandlung über längere Zeit erfordern kann. Die im Dossier vorgelegten Studien zu Lisdexamfetamin mit einer Gesamtbehandlungsdauer von vier bis zehn Wochen (einschließlich der Dosistitriationsphasen) waren zu kurz um das Langzeitansprechen und auch mittel- und langfristige unerwünschte Wirkungen zu erfassen. Somit sind die Studien insgesamt zu kurz um einen Zusatznutzen feststellen zu können.

Zusammenfassend konnten die vorgelegten adjustierten indirekten Vergleiche 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.

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Lisdexamfetamindimesilat. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Erwachsenen im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientenpopulationen unterschieden:

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

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Atomoxetin und Methylphenidat, bei der auch die mögliche Fortführung oder Wiederaufnahme mit einem bereits eingesetzten Arzneimittel zu prüfen und darzustellen ist, im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer nimmt für den Nachweis des Zusatznutzens zwei adjustierte indirekte Vergleiche von jeweils zwei Studien über den Brückenkomparator Placebo vor. Die eingeschlossenen Studien sind jedoch nicht für die Nutzenbewertung geeignet, da die Anwendung der Arzneimittel in den Studien nicht zulassungskonform erfolgte, die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt wurde und die Studiendauer für die Beurteilung eines Zusatznutzes zu kurz ist. Somit wurden im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers keine Belege für einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erbracht.

In der Gesamtschau ist daher für Patientenpopulation a) ein Zusatznutzen nicht belegt.

Patientenpopulation b) Erwachsene mit seit der Kindheit bestehenden Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) mit mindestens moderatem Schweregrad (mindestens moderate Funktionsbeeinträchtigung in zwei oder mehr Situationen und mehrere Aspekte des Lebens beeinflussend), die bisher nicht medikamentös behandelt wurden.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Atomoxetin oder Methylphenidat, im Rahmen einer therapeutischen bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer nimmt für den Nachweis des Zusatznutzens zwei adjustierte indirekte Vergleiche von jeweils zwei Studien über den Brückenkomparator Placebo vor. Die eingeschlossenen Studien sind jedoch nicht für die Nutzenbewertung geeignet, da die Anwendung der Arzneimittel in den Studien nicht zulassungskonform erfolgte, die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt wurde und die Studiendauer zu kurz ist. Somit wurden im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers keine Belege für einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erbracht.

In der Gesamtschau ist daher für Patientenpopulation b) ein Zusatznutzen nicht belegt.

## **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 zugrunde. Demnach ergibt sich eine Anzahl von ca. 73.000 Patienten für das Anwendungsgebiet von Lisdexamfetamindimesilat bei Erwachsenen. Diese Anzahl wird vom IQWiG als unsicher eingeschätzt.

Der pharmazeutische Unternehmer geht von einer ADHS-Prävalenzrate von 0,4 % bei Erwachsenen aus, was eine Anzahl von 243.364 gesetzlich krankenversicherten Erwachsenen mit ADHS ergibt. Auf Basis einer aktuellen Versorgungsstudie wurde von einem Anteil von 30 % Erwachsener ADHS-Patienten ausgegangen, die für eine medikamentöse Behandlung grundsätzlich zur Verfügung stehen. Aus der Publikation geht allerdings nicht hervor, ob diese Patienten vorbehandelt oder nicht vorbehandelt sind, weshalb auf eine Unterscheidung der Teilpopulationen verzichtet wurde. Somit ergibt sich eine GKV-Zielpopulation (bestehend aus Teilpopulation A + B) von 73.009 Patienten. Als Unsicherheit ist zu berücksichtigen, dass der Anteil medikamentös behandelter Patienten (30 %) lediglich die Altersgruppe zwischen 30 und 50 Jahren umfasst. Des Weiteren wurde die Einschränkung des Anwendungsgebietes auf einen mindestens moderaten Schweregrad der Symptomatik nur auf Basis der Medikationsquote berücksichtigt.

## **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Lisdexamfetamindimesilat darf nur durch einen Spezialisten für Verhaltensstörungen bei Erwachsenen (Fachärztin/Facharzt für Nervenheilkunde, für Neurologie und / oder Psychiatrie oder für Psychiatrie und Psychotherapie, Fachärztin/Facharzt für psychosomatische Medizin und Psychotherapie, ärztliche Psychotherapeuten gemäß Bedarfsplanungs-Richtlinie) erfolgen. In therapeutisch begründeten Fällen können bei fortgesetzter Behandlung in einer Übergangsphase bis maximal zur Vollendung des 21. Lebensjahres Verordnungen auch von Spezialisten für Verhaltensstörungen bei Kindern und Jugendlichen vorgenommen 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 besonders zu dokumentieren, 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.

Sowohl für die Untersuchungen vor Behandlungsbeginn als auch für die laufende Überwachung stehen behördlich genehmigte Schulungsmaterialien zur Verfügung.

## **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Oktober 2019).

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich

vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

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 ist.

Für Atomoxetin werden Anfangsdosierungen von 40 mg täglich empfohlen. Die Dosis wird entsprechend der klinischen Wirksamkeit und Verträglichkeit auftitriert. Für die Kostenberechnung wurde die empfohlene Erhaltungsdosis von 80 – 100 mg täglich gewählt und abgebildet.

Die empfohlene Anfangsdosis von Methylphenidat beträgt 20 mg einmal täglich. Im Ermessen des Arztes kann auch mit einer Anfangsdosis von 10 mg / Tag begonnen werden. Als untere Grenze für die Kostenberechnung wurde die empfohlene Dosis von 20 mg festgelegt. Die Tageshöchstdosis von 80 mg stellt die obere Grenze dar.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Lisdexamfetamin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Atomoxetin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Methylphenidat	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstage	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Lisdexamfetamin	30 mg – 70 mg	30 mg – 70 mg	1 x 30 mg – 1 x 70 mg	365	365 x 30 mg – 365 x 70 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstage	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Atomoxetin	80 mg - 100 mg	80 mg - 100 mg	1 x 80 mg - 1 x 100 mg	365	365 x 80 mg - 365 x 100 mg
Methylphenidat	20 mg - 80 mg	20 mg - 80 mg	1 x 20 mg - 2 x 40 mg	365	365 x 20 mg - 730 x 40 mg

### Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Lisdexamfetamin 30 mg	30 HKP	109,73 €	1,77 €	0,00 €	107,96 €
Lisdexamfetamin 70 mg	30 HKP	120,29 €	1,77 €	0,00 €	118,52 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Atomoxetin 80 mg	56 HKP	158,34 €	1,77 €	6,99 €	149,58 €
Atomoxetin 100 mg	56 HKP	158,34 €	1,77 €	6,99 €	149,58 €
Methylphenidat 20 mg <sup>2</sup>	56 HKP	48,46 €	1,77 €	2,96 €	43,73 €
Methylphenidat 40 mg <sup>2</sup>	56 HKP	89,87 €	1,77 €	6,24 €	81,86 €
Abkürzungen: HKP = Hartkapseln					

Stand Lauer-Tab: 1. Oktober 2019

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt 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 Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen

<sup>2</sup> Festbetrag

(z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

### **3. Bürokratiekosten**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 27. November 2018 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 30. April 2019 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Lisdexamfetamindimesilat beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 30. April 2019 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 30. Juli 2019 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. August 2019 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. August 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 9. September 2019 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 8. Oktober 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 17. Oktober 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	27. November 2018	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

AG § 35a	3. September 2019	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. September 2019	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	17. September 2019 1. Oktober 2019	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	8. Oktober 2019	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	17. Oktober 2019	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 17. Oktober 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken