



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

**Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a SGB V**

Lisdexamfetamindimesilat

Vom 17. Oktober 2019

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Bürokratiekosten	12
4. Verfahrensablauf	12
5. Beschluss	14
6. Anhang.....	19
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	19
B. Bewertungsverfahren	23
1. Bewertungsgrundlagen.....	23
2. Bewertungsentscheidung	23
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	23
2.2 Nutzenbewertung	23
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	23
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	23
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	23
2.2.4 Therapiekosten.....	23
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	24
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	25
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	29
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	30
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	30
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	31
5.1 Stellungnahme der Shire Deutschland GmbH, jetzt Teil der Takeda Group31	

5.2	Stellungnahme von Dr. Astrid Neuy-Lobkowicz, niedergelassene Fachärztin	60
5.3	Stellungnahme der Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG	67
5.4	Stellungnahme von Prof. Dr. Andreas Reif (Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie Universitätsklinikum Frankfurt).....	72
5.5	Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie e. V.	78
5.6	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. 90	
5.7	Stellungnahme von Prof. Dr. med. Alexandra Philipsen.....	96
5.8	Stellungnahme des Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie e.V.	104
5.9	Stellungnahme von Dr. Lothar Imhof	112
D.	Anlagen	119
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	119
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	139

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 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-Taxe (Lauer-Taxe) 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) 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 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 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ 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.

¹ 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 gewährleisten. 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-Hyperaktivitätsstörungen (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-Hyperaktivitätsstörungen (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-Hyperaktivitätsstörungen (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
Zu bewertendes Arzneimittel				
Lisdexamfetamin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
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/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
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
Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
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 (Apotheken abgabepreis)	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 ²	56 HKP	48,46 €	1,77 €	2,96 €	43,73 €
Methylphenidat 40 mg ²	56 HKP	89,87 €	1,77 €	6,24 €	81,86 €
Abkürzungen: HKP = Hartkapseln					

Stand Lauer-Taxe: 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 (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen,

² Festbetrag

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 Lidexamfetamindimesilat 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 Lidexamfetamindimesilat 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

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
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

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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. Oktober 2019 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 15. August 2019 (BAnz AT 30.10.2019 B1), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Lisdexamfetamindimesilat gemäß dem Beschluss vom 14. November 2013 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Lisdexamfetamindimesilat

Beschluss vom: 17. Oktober 2019
In Kraft getreten am: 17. Oktober 2019
BANz AT 11.11.2019 B5

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 26. Februar 2019):

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

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- c) 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:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Lisdexamfetamindimesilat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- d) 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:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Atomoxetin oder Methylphenidat, im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Lisdexamfetamindimesilat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:³

- 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:

³ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A19-40) sofern nicht anders indiziert.

Es wurden keine geeigneten Daten vorgelegt.

- 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:

Es wurden keine geeigneten Daten vorgelegt.

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

Patientenpopulation a) und b)

Erwachsene mit seit der Kindheit bestehenden Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) mit mindestens moderatem Schweregrad mit oder ohne vorherige medikamentöse Behandlung:

ca. 73.000 Patienten

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.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- 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:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Lisdexamfetamindimesilat	1.313,51 € - 1.441,99 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Atomoxetin	974,94 €
Methylphenidat	285,03 € - 1.067,10 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2019)

- 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:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Lisdexamfetamindimesilat	1.313,51 € - 1.441,99 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Atomoxetin	974,94 €
Methylphenidat	285,03 € - 1.067,10 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

- II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 17. Oktober 2019 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 17. Oktober 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

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 – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Lisdexamfetamindimesilat
(neues Anwendungsgebiet: ADHS, erwachsene Patienten)**

Vom 17. Oktober 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. Oktober 2019 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 15. August 2019 (BAnz AT 30.10.2019 B1), wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Lisdexamfetamindimesilat gemäß dem Beschluss vom 14. November 2013 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Lisdexamfetamindimesilat

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 26. Februar 2019):

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

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- 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:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Lisdexamfetamindimesilat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

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:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Atomoxetin oder Methylphenidat, im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Lisdexamfetamindimesilat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:*

- 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:

Es wurden keine geeigneten Daten vorgelegt.

- 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:

Es wurden keine geeigneten Daten vorgelegt.

* Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A19-40) sofern nicht anders indiziert.



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

Patientenpopulation a und b

Erwachsene mit seit der Kindheit bestehenden Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) mit mindestens moderatem Schweregrad mit oder ohne vorherige medikamentöse Behandlung:

ca. 73 000 Patienten

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 zwölf 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.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Lisdexamfetamindimesilat	1 313,51 € – 1 441,99 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Atomoxetin	974,94 €
Methylphenidat	285,03 € – 1 067,10 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2019)

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:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Lisdexamfetamindimesilat	1 313,51 € – 1 441,99 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Atomoxetin	974,94 €
Methylphenidat	285,03 € – 1 067,10 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt



II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 17. Oktober 2019 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 17. Oktober 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 30. April 2019 ein Dossier zum Wirkstoff Lisdexamfetamindimesilat eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. August 2019 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 Patienten-gruppen"

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



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Lisdexamfetamindimesilat (neues Anwendungsgebiet: ADHS, erwachsene Patienten)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Lisdexamfetamindimesilat
- **Handelsname:** Elvanse Adult®
- **Therapeutisches Gebiet:** Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Erwachsenen (Psychische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Shire Deutschland GmbH, jetzt Teil der Takeda Group

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.05.2019
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.08.2019
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.08.2019
- **Beschlussfassung:** Mitte Oktober 2019
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2019-05-01-D-452)

Modul 1

(PDF 433,87 kB)

Modul 2

(PDF 452,49 kB)

Modul 3

(PDF 1,13 MB)

Modul 4

(PDF 6,33 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 1,28 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Lisdexamfetamindimesilat (Elvanse Adult®):

Elvanse Adult wird im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Erwachsenen angewendet. (siehe Abschnitt 4.1 der Fachinformation)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Lisdexamfetamindimesilat (neues Anwendungsgebiet: ADHS, erwachsene P 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.

Stand der Information: November 2018

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.08.2019 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 416,20 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.08.2019
 - Mündliche Anhörung: 09.09.2019
- Bitte melden Sie sich bis zum 02.09.2019 per **E-Mail** an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 155,50 kB)

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. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.08.2019** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Lisdexamfetamindimesilat - 2019-05-01-D-452*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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 09.09.2019 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 02.09.2019 unter 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 Oktober 2019). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als **RSS-Feed**

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 9.09.2019 um 13:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Lisdexamfetamindimesilat**

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

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Shire Deutschland GmbH, jetzt Teil der Takeda Group	22.08.2019
Dr. Neuy-Lobkowicz	18.08.2019
MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG	19.08.2019
Prof. Dr. Andreas Reif (Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie Universitätsklinikum Frankfurt)	22.08.2019
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie	22.08.2019
vfa - Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.08.2019
Prof. Dr. med. Alexandra Philippsen (Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Universitätsklinikum Bonn)	22.08.2019
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	22.08.2019
Dr. Lothar Imhof	22.08.2019

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Shire Deutschland GmbH, jetzt Teil der Takeda Group						
Temme, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Kerum, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Kruse, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Eheberg, Hr.	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG						
Kilian, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie						
Banaschewski, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
vfa - Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Kumpf, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.						
Wilken, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fink, Fr.	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der Shire Deutschland GmbH, jetzt Teil der Takeda Group

Datum	22.08.2019
Stellungnahme zu	Lisdexamfetamindimesilat/Elvanse Adult®
Stellungnahme von	Shire Deutschland GmbH, jetzt Teil der Takeda Group

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH, jetzt Teil der Takeda Group

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Elvanse Adult® ist seit 26. Februar 2019 zugelassen im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Erwachsenen (Shire 2019).</p> <p>Lisdexamfetamindimesilat (LDX) ist in der Handelsform Elvanse® außerdem seit 18. März 2013 zugelassen „[...] im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Kindern ab einem Alter von 6 Jahren [...], wenn das Ansprechen auf eine zuvor erhaltene Behandlung mit Methylphenidat als klinisch unzureichend angesehen wird“. Der Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) erfolgte am 14.11.2013 (Vorgangsnummer 2013-06-01-D-067) (G-BA 2013; Shire 2018).</p> <p>Das von der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführte Beratungsgespräch fand am 3. Dezember 2018 statt. Zur Bewertung des Zusatznutzens hat der G-BA für das vorliegende Anwendungsgebiet folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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: <p>A.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen und Zusammenfassung des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH, jetzt Teil der Takeda Group

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>B. Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Atomoxetin (ATX) und Methylphenidat (MPH), bei der die mögliche Fortführung oder Wiederaufnahme mit einem bereits eingesetzten Arzneimittel zu prüfen und darzustellen ist, im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie.</p> <p>C.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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: <p>Atomoxetin (ATX) oder Methylphenidat (MPH), im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie (Shire Deutschland GmbH 2019).</p> <p>Die Shire Deutschland GmbH (Shire) hat Elvanse Adult® am 1. Mai 2019 in den Verkehr gebracht und fristgerecht zum 30. April 2019 ein auf Basis der vorliegenden Evidenz erstelltes Dossier eingereicht. Zur Bewertung des medizinischen Nutzens wurden Daten aus insgesamt drei randomisierten kontrollierten Studien (RCT) (NRP104.303, SPD489-316 und SPD489-403) präsentiert, in denen Lisdexamfetamin gegenüber Placebo verglichen wird. Außerdem dargestellt wurden eine RCT, in der Atomoxetin gegenüber Placebo (NCT00510276) verglichen wird und eine weitere RCT, die Methylphenidat mit Placebo vergleicht (NCT01259492). Mangels direkt vergleichender Studien wurde der Zusatznutzen auf Basis von zwei adjustierten indirekten Vergleichen nach Bucher et al. (Lisdexamfetamin versus Atomoxetin und Lisdexamfetamin versus Methylphenidat) auf Basis der oben benannten RCTs abgeleitet (Bucher 1997).</p>	

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH, jetzt Teil der Takeda Group

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat das beim G-BA eingereichte Dossier begutachtet und seine Dossierbewertung am 1. August 2019 veröffentlicht. In dieser Bewertung verneint das IQWiG den angestrebten Nachweis des Zusatznutzens von Lisdexamfetamin gegenüber der vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie, da keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Lisdexamfetamin im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie vorgelegt worden seien.</p> <p>Das IQWiG begründet diese Einschätzung u.a. damit, dass die Studiendauer in allen fünf dargestellten RCT unterhalb von sechs Monaten liege und damit zu kurz sei, um Aussagen über einen Zusatznutzen treffen zu können.</p> <p>Darüber hinaus seien weder Lisdexamfetamin, noch Atomoxetin und Methylphenidat, in den im Dossier vorgelegten Studien zulassungsgemäß eingesetzt worden. So gehe aus den jeweiligen Studienunterlagen beispielsweise nicht hervor, dass eine therapeutische Gesamtstrategie gefordert oder im Rahmen der Behandlung angeboten wurde. Daraus ergibt sich aus Sicht des IQWiG kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lisdexamfetamin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen sei damit nicht belegt.</p> <p>Die Shire Deutschland GmbH, jetzt Teil der Takeda Group, nimmt im Folgenden zu der Nutzenbewertung des IQWiG zu Elvanse Adult® (Lisdexamfetamindimesilat) im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Stellung.</p> <p>Die Stellungnahme gliedert sich wie folgt:</p>	

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH, jetzt Teil der Takeda Group

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Teil 1 (Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten)</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Kurzer Überblick• Einleitung zur Stellungnahme• These: Es wurden geeignete Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Lisdexamfetamindimesilat (LDX) vorgelegt:• <i>Das Studiendesign der dargestellten Studien resultiert aus den methodischen Anforderungen zur Generierung hoher und umfassender Evidenz ohne dabei die Patientenindividualität und die klinischen Gegebenheiten bei der Behandlung der ADHS unberücksichtigt zu lassen. Diese im Austausch mit den Behörden entwickelten und die Zulassung begründenden Studien aufgrund einer vermeintlich fehlenden therapeutischen Gesamtstrategie von den Fragestellungen nach § 35a SGB V auszuschließen, ist nicht angemessen.</i>• <i>Die in die Studien eingeschlossenen Patienten wurden im Rahmen der in Studien hoher Evidenz gegebenen Anforderungen und Möglichkeiten zulassungsgemäß bezüglich der patientenindividuellen Dosistitration behandelt.</i>• <i>Die Studiendauer war angemessen, um die zum Nachweis eines Zusatznutzens nötige Evidenz zu generieren.</i>• <i>Der vom G-BA festgesetzten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) wurde soweit im Rahmen des indirekten Vergleichs möglich, gefolgt.</i> <p>Fazit: Auch wenn keine im Rahmen einer frühen Nutzenbewertung in Deutschland bevorzugten direkt vergleichenden Studien zur Verfügung</p>	

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH, jetzt Teil der Takeda Group

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>standen, sind die vorgelegten Daten in ihrer Summe und vor dem Hintergrund des hohen medizinischen Bedarfs zur Bewertung des Zusatznutzens von Lisdexamfetamindimesilat (LDX) geeignet. Auf Grundlage der vorliegenden Daten ergibt sich für LDX gegenüber der zVT ATX und MPH in der Behandlung von Erwachsenen mit ADHS ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.</p> <p><u>Teil 2 (Stellungnahme zu spezifischen Aspekten)</u></p> <p>Kurzer Überblick:</p> <ul style="list-style-type: none">• ADHS ist eine psychische Erkrankung, die nicht nur im Kindes- und Jugendalter auftreten, sondern auch ins Erwachsenenalter persistieren kann. Die Erkrankung kann die gesamte Lebensspanne der Patienten betreffen und geht teilweise mit massiven Beeinträchtigungen im sozialen und beruflichen Bereich einher (AWMF 2018; Fayyad 2007; Schmidt 2011; Sibley 2016).• Die medikamentösen Behandlungsoptionen für Erwachsene mit ADHS waren bisher auf das Stimulanz Methylphenidat (MPH) und das Nicht-Stimulanz Atomoxetin (ATX) beschränkt. Aus der Literatur und aus der Erfahrung mit der medikamentösen Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit ADHS ist bekannt, dass bestimmte Patienten weder auf MPH noch auf ATX zufriedenstellend ansprechen (Elliott 2017; Hodgkins 2012a; Newcorn 2009). Eine Studie zur Versorgung erwachsener ADHS-Patienten kam zu dem Schluss, dass diese derzeit unterversorgt sind (Bachmann 2017). Somit sind wirksame Alternativen für die ärztliche Praxis und die betroffenen Patienten von immenser Bedeutung. Mit Elvanse Adult® steht nun eine effektive Behandlungsalternative mit	

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH, jetzt Teil der Takeda Group

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>einfacher Anwendung zur Verfügung.</p> <ul style="list-style-type: none">• Im vorgelegten Dossier zur Nutzenbewertung wurden mangels direkt vergleichender Studien zur Ableitung des Zusatznutzens von LDX gegenüber den zVTen ATX und MPH zwei adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher et al. mit dem Brückenkomparator Placebo vorgelegt (Studie SPD489-403 [LDX] versus Studie NCT00510276 [ATX] und Studie NRP104.303 [LDX] versus Studie NCT01259492 [MPH]) (Bucher 1997). In der Gesamtschau zeigte LDX bezogen auf die Verbesserung des Gesundheitszustandes sowohl gegenüber der zVT ATX als auch gegenüber der zVT MPH einen numerischen Vorteil. Das Nicht-Erreichen der Signifikanzschwelle im indirekten Vergleich ist möglicherweise auf die geringe statistische Power zurückzuführen.• Des Weiteren unterstützen aktuelle Metaanalysen den bevorzugten Einsatz von LDX in der Behandlung von adulter ADHS. Die 2018 publizierte Netzwerk-Metaanalyse von Cortese et al. empfiehlt Amfetamine aufgrund ihrer überlegenen Wirksamkeit bezüglich der ADHS-Kernsymptomatik als Medikamente der ersten Wahl für die Behandlung der ADHS bei Erwachsenen (Cortese 2018). Da LDX das einzige in Deutschland zugelassene Amfetamin für die Behandlung adulter ADHS ist, lässt sich diese Empfehlung hier direkt auf LDX übertragen. Ebenso zeigten Stuhec et al. 2019 in einem Wirksamkeitsvergleich verschiedener pharmakologischer Behandlungsoptionen für ADHS im Erwachsenenalter, dass explizit LDX eine hohe Effektstärke besitzt, MPH hingegen eine moderate Effektstärke bezüglich einer Verbesserung der ADHS-Kernsymptome (Stuhec 2019). Somit bietet LDX bei	

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH, jetzt Teil der Takeda Group

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>vergleichbarem Nebenwirkungsprofil eine durchschnittlich höhere Effektstärke als MPH. Damit unterstützen diese beiden Metaanalysen den beanspruchten Vorteil von LDX gegenüber MPH.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der patientenrelevante Endpunkt Responder Rate auf der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen Rating Scale (ADHD-RS) für Erwachsene (Reduktion des Scores um $\geq 30\%$) misst eine klinisch signifikante Verbesserung der Kernsymptomatik der ADHS. Im adjustierten indirekten Vergleich von LDX gegenüber der zVT MPH mit dem Brückenkomparator Placebo zeigte sich in Bezug auf eine Reduktion des Gesamtscores der ADHD-RS um $\geq 30\%$ ein numerischer Vorteil von LDX gegenüber MPH (RR = 1,33 [0,92; 1,93]). • Die patientenrelevanten Clinical Global Impression (CGI) Skalen bieten sowohl eine zusammenfassende und praxisrelevante Einschätzung des Schweregrads der individuellen psychischen Erkrankung eines Patienten und seines Gesamtzustands (CGI-S Skala) als auch der Verbesserung des Schweregrads der Erkrankung und des Gesamtzustands des Patienten im zeitlichen Verlauf (CGI-I Skala) durch den Arzt. Im adjustierten indirekten Vergleich von LDX gegenüber der zVT MPH mit dem Brückenkomparator Placebo zeigte sich für den Anteil der Patienten mit einen CGI-I Score der Kategorien 1 oder 2, d.h. einer sehr starken bzw. einer starken Verbesserung, ein numerischer Vorteil für LDX (RR = 1,22 [0,76; 1,95]). Im adjustierten indirekten Vergleich von LDX gegenüber der zVT ATX mit dem Brückenkomparator Placebo zeigte sich in Bezug auf die Änderung des CGI-S Scores ein numerischer, aber nicht 	

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH, jetzt Teil der Takeda Group

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>statistisch signifikanter Vorteil von LDX gegenüber ATX (SMD = -0,42 [-0,94; 0,11]).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Behavior Rating Inventory of Executive Function- Adult Version (BRIEF-A) erfasst exekutive Beeinträchtigungen im Alltagsverhalten der Betroffenen. Eine Verbesserung bezüglich der exekutiven Funktionen ist offensichtlich direkt patientenrelevant. Zudem konnte gezeigt werden, dass Erwachsene mit ADHS und Beeinträchtigung der exekutiven Funktionen im Vergleich zu Erwachsenen mit ADHS ohne Beeinträchtigung der exekutiven Funktionen einen signifikant niedrigeren sozioökonomischen Status sowie ein niedrigeres Bildungsniveau und niedrigeren beruflichen Erfolg aufweisen. Im adjustierten indirekten Vergleich von LDX gegenüber der zVT ATX mit dem Brückenkomparator Placebo zeigte sich in Bezug auf die Veränderung zur Baseline im BRIEF-A GEC T-Score auch wieder ein numerischer Vorteil von LDX gegenüber ATX (SMD = -0,34 [-0,88; 0,19]). • Unterstützend wurden im Dossier die Ergebnisse für die patientenrelevanten Endpunkte der Placebo-kontrollierten Studien NRP104.303, SPD489-316 und SPD489-403 dargestellt. Diese zeigten eine statistisch signifikante Überlegenheit von LDX gegenüber der Kontrollgruppe für Endpunkte zur Verbesserung des Gesundheitszustandes sowie der Lebensqualität. • Auf Grundlage der vorliegenden Daten ergibt sich für LDX gegenüber der zVT ATX und MPH in der Behandlung von Erwachsenen mit ADHS ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. 	

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH, jetzt Teil der Takeda Group

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung zur Stellungnahme</p> <p>ADHS ist eine psychiatrische Erkrankung, die nicht nur im Kindes- und Jugendalter auftreten, sondern auch ins Erwachsenenalter persistieren kann. Die Erkrankung kann die gesamte Lebensspanne der Patienten betreffen und geht teilweise mit massiven Beeinträchtigungen im sozialen und beruflichen Bereich einher (AWMF 2018; Fayyad 2007; Schmidt 2011; Sibley 2016).</p> <p><u>Klarer Nutzen von LDX in der Versorgung</u></p> <p>Die medikamentösen Behandlungsoptionen für Erwachsene mit ADHS waren bisher auf das Stimulanz MPH und das Nicht-Stimulanz ATX beschränkt. Das Prodrug-Stimulanz LDX stellt eine dringend benötigte alternative Therapieoption bei adulten Patienten mit ADHS dar, die bisher nicht behandelt wurden, und ebenso bei Patienten, bei denen MPH und / oder ATX sich bereits als klinisch unzureichend erwiesen hatten und die in Folge dessen ihre Therapie wechseln bzw. modifizieren möchten oder müssen (Elliott 2017; Hodgkins 2012a; Newcorn 2009). LDX bietet folgende Vorteile:</p> <ul style="list-style-type: none">• eine hohe und früh einsetzende Wirksamkeit,• eine lange und gleichmäßig über den Tag anhaltende Wirkdauer,• eine unkomplizierte Anwendung,• ein geringeres Missbrauchsrisiko sowie• ein Stimulanz-typisches Nebenwirkungsprofil <p>(Banaschewski 2008; Cassidy 2015; Coghill 2014; Hodgkins 2012b; Jasinski 2009; Sembower 2013; Shire Deutschland GmbH 2019; Wigal 2010).</p> <p>Es gibt eindeutige Hinweise darauf, dass bestimmte erwachsene</p>	<p>Es wurden keine geeigneten Studien vorgelegt, die einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Versorgung belegen. Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH, jetzt Teil der Takeda Group

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patientengruppen besonders stark von LDX im Vergleich zu den bisher existierenden Therapieoptionen profitieren können. Dazu zählen insbesondere <i>nicht vorbehandelte Erwachsene</i>, die eine (leitliniengerechte) Stimulanztherapie benötigen und bei denen eine Ganztagesabdeckung bei morgendlicher Einmalgabe entscheidend ist. Die zugelassenen MPH-Retardpräparate wirken demgegenüber kürzer und müssen für eine Abdeckung bis in den Abend hinein zweimal eingenommen werden (Medice Pharma 2018b). Eine zweimalige Einnahme ist ein Risiko für die Compliance, weswegen die S3-Leitlinie langwirksame Präparate mit Einmalgabe empfiehlt (AWMF 2018). Das Gleiche gilt für <i>mit MPH vorbehandelte Erwachsene</i>, bei denen die Wirkdauer bis zum Mittag/Nachmittag nicht ausreicht und die keine zweite Einnahme am Tag gewährleisten können. Darüber hinaus ist es intuitiv verständlich, dass diejenigen <i>vorbehandelten Erwachsenen</i>, die mit MPH zuvor als Jugendliche keine oder keine ausreichende Symptomverbesserung (z.B. in Bezug auf Konzentration/Selbstorganisation/ Impulskontrolle oder Arbeitsleistung) erreichen konnten, besonders von Elvanse Adult[®] profitieren können. Aufgrund der deutlich geringeren Effektstärke auf die Kernsymptomatik stellt ATX in dieser Therapiesituation keine leitliniengerechte Alternative dar (AWMF 2018). Des Weiteren können Patienten von LDX profitieren, bei denen mit MPH nicht tolerierbare Nebenwirkungen auftreten. Die Nebenwirkungsprofile der Stimulanzien MPH und LDX sind im Allgemeinen zwar vergleichbar, können aber patientenindividuell unterschiedlich sein. Für Erwachsene, bei denen mit ATX nicht tolerierbare Nebenwirkungen auftreten und für die MPH aufgrund benötigter langer Wirkdauer nicht in Frage kommt, kann LDX ebenfalls eine sehr wichtige und effektive Therapiealternative sein.</p> <p>LDX zeigt gegenüber Placebo eine statistisch signifikante Verbesserung der Symptomatik der ADHS und der Lebensqualität der Patienten (Shire</p>	

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH, jetzt Teil der Takeda Group

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Deutschland GmbH 2019).</p> <p>Unter einer Behandlung mit LDX konnte eine Verbesserung der ADHS-Symptome bereits nach einer Therapiedauer von einer Woche nachgewiesen werden (Shire Deutschland GmbH 2019). ATX hingegen ist durch eine Latenzzeit von sechs bis acht Wochen bis zum Eintritt der vollen Wirkung charakterisiert. Dies schließt den Einsatz bei einer drängenden Problematik oder in krisenhaften Situationen aus und kann die Patientencompliance beeinträchtigen (Banaschewski 2008).</p> <p>In einem systematischen Review, welcher 14 Studien für Kinder und Jugendliche und eine Studie für Erwachsene einschloss, fanden die Autoren eine Variationsbreite der Wirkdauer von acht Stunden bei MPH mit verzögerter Wirkstofffreisetzung und 14 Stunden bei LDX (Brams 2010). Die Autoren schlossen daraus, dass von den untersuchten Wirkstoffen LDX über die längste Wirkdauer verfügt. Die nachweislich lange Wirkdauer von LDX von 14 Stunden bei Erwachsenen mit ADHS und die kontinuierliche Freisetzung nach der Einmalgabe am Morgen ermöglicht den Patienten eine zuverlässige Symptomkontrolle über die Arbeitszeit hinaus und bis in die Familienzeit hinein (Wigal 2010).</p> <p>Elvanse Adult® ist in der Anwendung unkompliziert, da es mit einer nur einmal morgendlichen Einnahme eine ganztägige Abdeckung über 14 Stunden erreicht, was mit den zugelassenen MPH-Präparaten eine zweimalige Einnahme erfordern würde. Dies und der Vorteil, dass es mit oder ohne gleichzeitige Nahrungsaufnahme eingenommen werden kann, fördert die Therapieadhärenz des Patienten (AWMF 2018; Shire 2019) .</p> <p>Studiendaten untermauern das geringe Missbrauchs- und Suchtpotenzial von LDX, das wahrscheinlich auf die Prodrug-Technologie zurückzuführen ist. Diese hat eine verzögerte Freisetzung</p>	

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH, jetzt Teil der Takeda Group

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>des aktiven Metaboliten mit einem langsameren Anfluten zur Folge (Coghill 2014). Das Plasmaprofil des aktiven Wirkstoffes bleibt bei intranasaler, intravenöser und oraler Einnahme weitgehend unverändert, wodurch sich das Risiko eines potentiellen Missbrauchs verringert (Jasinski 2009). Studiendaten und Post-Market Surveillance-Daten (Überwachung nach dem Inverkehrbringen) zeigen, dass die Miss- und Fehlgebrauchsraten von LDX nicht höher sind als bei anderen Stimulanzien und sogar unterhalb der Rate von retardiertem MPH liegen (Crunelle 2018; Ermer 2011; Sembower 2013).</p> <p>LDX weist ein für Stimulanzien typisches Nebenwirkungsprofil auf (Medice Pharma 2018b; Novartis Pharma 2018; Shire 2019). Die Verträglichkeit von LDX und MPH ist somit vergleichbar. In den Studien zu LDX (NRP104.303, SPD489-316 und SPD489-403) traten sehr wenige Studienabbrüche auf Basis von unerwünschten Ereignissen (UE) auf. Maximal 6,3 % der Patienten in den LDX-Armen brachen die Therapie wegen UE ab (Shire Deutschland GmbH 2019). Bei ADHS-Patienten, die im Studiensetting mit ATX behandelt wurden, wurden Abbruchraten von knapp 50 % beobachtet (Cunill 2013).</p> <p>Damit kann Elvanse Adult® den Bedarf an einer alternativen, effektiven und unkompliziert anwendbaren Behandlungsoption decken.</p> <p>Es wurden geeignete Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Lisdexamfetamindimesilat (LDX) vorgelegt.</p> <p><i>Das Studiendesign der dargestellten Studien resultiert aus den methodischen Anforderungen zur Generierung hoher und umfassender Evidenz ohne dabei die Patientenindividualität und die klinischen Gegebenheiten bei der Behandlung der ADHS unberücksichtigt zu lassen. Diese im Austausch mit den Behörden entwickelten und die Zulassung begründenden Studien aufgrund</i></p>	

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH, jetzt Teil der Takeda Group

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>einer vermeintlich fehlenden therapeutischen Gesamtstrategie von den Fragestellungen nach § 35a SGB V auszuschließen, ist nicht angemessen.</i></p> <p>Das IQWiG hält die im Dossier dargestellten Studien zu LDX (NRP104.303, SPD489-316 SPD489-403) sowie die Studien zu ATX (NCT00510276) und MPH (NCT01259492) für die Ableitung eines Zusatznutzens für ungeeignet, da aus den Studienunterlagen nicht hervorgehe, dass die in der Fachinformation und in der Arzneimittelrichtlinie geforderte therapeutische Gesamtstrategie adäquat umgesetzt sei.</p> <p>Eine universelle Definition einer therapeutischen Gesamtstrategie (inklusive konkreter Vorgaben hinsichtlich spezifischer Behandlungsschritte in einer bestimmten zeitlichen Abfolge) existiert nach unserer Kenntnis nicht und wird entsprechend auch in den in der Zulassung festgesetzten Anwendungsvoraussetzungen nicht gefordert (Shire 2019).</p> <p>Schon der Bedeutung des Worts „Strategie“ entsprechend verlangt eine „therapeutische Gesamtstrategie“ nicht, dass für alle Patienten und zu jedem Zeitpunkt der Behandlung immer alle verfügbaren oder auch nur einzelne therapeutische Maßnahmen obligatorisch einzusetzen sind.</p> <p>Die Behandlung der Patienten im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie erfolgt patientenindividuell und ohne die explizite Vorgabe konkreter Maßnahmen. Der behandelnde Arzt prüft zu Beginn und im weiteren Verlauf der Behandlung, welche Therapiemodalität für den Patienten in der jeweiligen Behandlungssituation individuell jeweils am besten geeignet ist.</p> <p>Entsprechend haben auch die Zulassungsbehörden auf Basis der</p>	<p>Die Zulassung von Lisdexamfetamin sieht eine Anwendung im Rahmen einer Gesamtstrategie vor. In der Fachinformation zu Elvanse® Adult ist folgende Definition zu finden: „Die therapeutische Gesamtstrategie umfasst in der Regel sowohl psychologische, pädagogische, verhaltens- und beschäftigungstherapeutische sowie soziale als auch pharmakotherapeutische Maßnahmen“. Es ist patientenindividuell zu entscheiden, welche Maßnahmen in Frage kommen.</p> <p>Frühere oder geplante Maßnahmen im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie wurden in den vorgelegten Studien nicht dokumentiert. Zudem gab es im Rahmen der Studiendurchführung bezüglich der therapeutischen Maßnahmen zum Teil Einschränkungen.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH, jetzt Teil der Takeda Group

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>hier vorgelegten Studien die Zulassung erteilt, ohne dass in den Studien einzelne Elemente einer Gesamtstrategie gefordert oder obligatorisch eingesetzt worden wären (Shire Deutschland GmbH 2019).</p> <p>Der von den Behörden gesetzte Verweis auf die therapeutische Gesamtstrategie spiegelt die wichtige Anforderung wider, dass sich die Versorgung der Patienten nicht allein auf die Medikamentengabe beschränken dürfe, sondern eine langfristige Begleitung des Patienten unter Inbetrachtung mehrerer therapeutischer Optionen zu erfüllen ist.</p> <p>Die in den vorgelegten Studien eingesetzten und studierten medikamentösen Therapien sind (in Absprache mit den Zulassungsbehörden!) für sich untersucht worden, im Kontext der je individuellen therapeutischen Gesamtstrategie und der je individuellen Krankheits- und Behandlungsgeschichten, ohne Vorgaben für weitere parallel zu wählende therapeutische Maßnahmen. So wurde sowohl der Individualität der Patienten Rechnung getragen als auch eine unverzerrte Aussage über die relative Wirksamkeit und Verträglichkeit der eingesetzten Medikamente ermöglicht.</p> <p>Bei den Patienten, die in die Studien eingeschlossen wurden, handelt es sich ausschließlich um Erwachsene mit zum Teil langer Krankheitsvorgeschichte. Das Alter zu Krankheitsbeginn der in die Studie eingeschlossenen Patienten lag im Median bei fünf Jahren (Studie 316, Studie 403) bzw. kleiner sieben Jahre (Studie 303) (Shire Deutschland GmbH 2019). Die Krankheitsdauer lag im Median bei 30 Jahren (Studie 403). Es gibt also auch keinen Hinweis darauf, dass bspw. nur Patienten eingeschlossen wurden, die am Anfang ihrer multimodalen Behandlung stehen.</p>	<p>vor. Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde somit nicht umgesetzt.</p>

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH, jetzt Teil der Takeda Group

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vor diesem Hintergrund ist es nicht angemessen, die von den Zulassungsbehörden akzeptierten Studien aufgrund einer vermeintlich nicht umgesetzten therapeutischen Gesamtstrategie inhaltlich nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von LDX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie heranzuziehen.</p> <p><i>Die in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden im Rahmen der in Studien hoher Evidenz gegebenen Anforderungen und Möglichkeiten zulassungsgemäß bezüglich der patientenindividuellen Dosistitration behandelt.</i></p> <p>Das IQWiG merkt an, dass die in den jeweiligen Fachinformationen geforderten patientenindividuellen Dosistitrationen nicht in allen Studien adäquat umgesetzt wurden.</p> <p>Die Fachinformation von Elvanse Adult® fordert eine „sorgfältige Dosistitration zu Beginn der Behandlung“ (Shire 2019). Nach unserer Kenntnis war dies in den Studien zu Lisdexamfetamin (SPD489-403) und Atomoxetin (NCT00510276) gegeben. Die Dosistitrationen fanden auf die jeweils patientenindividuell optimale Dosis statt.</p> <p>Die Zulassungsbehörde hat die Studie SPD489-403 vollumfänglich akzeptiert. Das Gleiche gilt für die anderen dargestellten Studien. Um möglichst hohe Evidenz in Studien gewinnen zu können, ist es nötig, die Varianz einzelner Parameter zu einem gewissen Grad einzuschränken, um bspw. die Wirksamkeit des zu untersuchenden Medikaments möglichst unverzerrt betrachten zu können (Saturni 2014). Dies gilt auch für die Dosierung der Studienmedikation. Des Weiteren muss berücksichtigt werden, dass die Dosistitration beide Arme des adjustierten indirekten Vergleichs betrifft, so dass eine Verzerrung zugunsten einer der beiden Seiten des indirekten</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH, jetzt Teil der Takeda Group

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vergleichs unwahrscheinlich ist.</p> <p><i>Die Studiendauer war angemessen, um die zum Nachweis eines Zusatznutzens nötige Evidenz zu generieren.</i></p> <p>Nach Ansicht des IQWiG ist die Studiendauer der dargestellten Studien für die Bewertung eines Zusatznutzens zu kurz, um den Zusatznutzen bei einer chronischen Erkrankung wie der ADHS zu beurteilen. Das IQWiG verlangt mindestens Sechs-Monats-Daten.</p> <p>Dem ist entgegenzuhalten, dass die Zulassungsbehörden mit der Erteilung der Zulassung auch kürzere Behandlungszeiträume als ausreichend für die Bewertung des Nutzens der jeweiligen medikamentösen Therapien ansehen (Shire Deutschland GmbH 2019).</p> <p>Zudem wurde das Langzeitansprechen auf LDX in der Verlängerungsstudie NRP104.304 erfasst (Shire Deutschland GmbH 2019). Das Wirkungsprofil von LDX blieb über zwölf Monate konstant:</p> <p>Die Verbesserung hinsichtlich der Kernsymptomatik der ADHS um ca. 60 % (gemessen mittels Veränderung zur Baseline im ADHD-Gesamtscore) erreichte ein Plateau nach ca. vier Wochen und blieb über zwölf Monate erhalten.</p> <p>Auch die Verbesserung hinsichtlich des Schweregrads der Erkrankung und des Gesamtzustands des Patienten (gemessen mittels Anteil der Patienten mit der CGI-I Kategorie „sehr stark verbessert“ (CGI-I Wert 1) und „stark verbessert“ (CGI-I Wert 2)) erreichte ein Plateau nach ca. vier Wochen und blieb über zwölf</p>	<p>Bei ADHS handelt es sich 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 Dosistitrationsphasen) waren zu kurz um das Langzeitansprechen und auch mittel- und langfristige unerwünschte Wirkungen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu erfassen. Somit sind die Studien insgesamt zu kurz um einen Zusatznutzen feststellen zu können.</p>

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH, jetzt Teil der Takeda Group

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Monate erhalten (zum Zeitpunkt der letzten gültigen Messung lag der Anteil an Patienten mit CGI-I Wert 1 oder 2 bei 84,1 %).</p> <p>Somit ist eine Studiendauer von vier Wochen bereits ausreichend, um zuverlässige Aussagen über das längerfristige Wirkungsprofil von LDX zu machen.</p> <p>Auch für Atomoxetin konnte gezeigt werden, dass die klinische Wirksamkeit über die Studiendauer von 25 Wochen stabil blieb (Adler 2014). Ebenso konnte für Methylphenidat belegt werden, dass sich die klinische Wirksamkeit und Verträglichkeit bei einem Beobachtungszeitraum von bis zu einem Jahr nicht wesentlich verbesserte oder verschlechterte (Ginsberg 2014; Huss 2014). Es gibt also keine Gründe dafür anzunehmen, dass eine Extrapolation der relativen Wirksamkeit und Sicherheit zwischen LDX und ATX aus den ersten Monaten nicht möglich wäre.</p> <p>Elvanse® wird bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland seit 2013 eingesetzt, hier unterscheiden sich Kurzzeit- und Langzeitsicherheitsprofil von LDX nicht (Shire 2018).</p> <p>Es gibt keine biologisch-medizinische Rationale, dass sich das Sicherheitsprofil beim Eintritt in das Erwachsenenalter ändert. Erfahrungen mit dem Produkt bei Patienten, die Elvanse® in das Erwachsenenalter hinein nutzen zeigen, dass es zu keinen Abweichungen im Nebenwirkungsprofil kommt.</p>	

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH, jetzt Teil der Takeda Group

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Auch bei MPH unterscheiden sich das Nebenwirkungsprofil der für Erwachsene zugelassenen Präparate nicht von dem Nebenwirkungsprofil der für Kinder zugelassenen Präparate (Medice Pharma 2018a, 2018b).</p> <p>Zusammenfassend gibt keinen Hinweis darauf, dass eine längere Studiendauer im Hinblick auf den Nachweis des Zusatznutzens weitere Erkenntnisse erbracht hätte.</p> <p><i>Der vom G-BA festgesetzten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) wurde soweit im Rahmen des indirekten Vergleichs möglich, gefolgt.</i></p> <p>Mangels direkt vergleichender Studien zur Ableitung des Zusatznutzens von Lisdexamfetamin gegenüber den zweckmäßigen Vergleichstherapien wurden zwei indirekte Vergleiche, Lisdexamfetamin (Studie SPD489-403) versus Atomoxetin (NCT00510276) und Lisdexamfetamin (Studie SPD489-303) versus Methylphenidat (NCT01259492)) vorgelegt. Die Unterteilung der Patienten in die beiden Teilpopulationen ist im Rahmen des indirekten Vergleichs für die Bewertung des Zusatznutzens nachrangig, da in beiden Teilpopulationen ATX beziehungsweise MPH die relevanten Therapieoptionen darstellen. Die Wahl zwischen beiden Therapieoptionen muss in beiden Teilpopulationen die Eignung der Patienten, auch bezüglich der bisherigen Therapie, berücksichtigen. Dementsprechend muss bei allen eingeschlossenen Patienten davon ausgegangen werden, dass durch den Einschluss in die Studie sowohl der Wechsel als auch</p>	<p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden zwei Patientenpopulationen definiert:</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH, jetzt Teil der Takeda Group

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>das Beibehalten der Therapieoption patientenindividuell berücksichtigt wurden.</p> <p>In den publizierten Studien NCT00510276 und NCT01259492 waren beide Teilpopulationen, d.h. medikamentös vorbehandelte Erwachsene und medikamentös nicht vorbehandelte Erwachsene, untrennbar dargestellt. Somit war nur ein indirekter Vergleich möglich, der die beiden Subpopulationen nicht weiter auftrennt. Da die zweckmäßigen Vergleichstherapien der beiden Subpopulationen nicht grundlegend verschieden, sondern überlappend sind, wurden unterstützend die Ergebnisse des Vergleichs von Lisdexamfetamin versus Placebo für medikamentös vorbehandelte und medikamentös nicht vorbehandelte Erwachsene im Rahmen von Subgruppenanalysen dargestellt. Ein Hinweis auf eine Effektmodifikation konnte hierbei nicht identifiziert werden.</p> <p>Fazit</p> <p>Für die psychische Erkrankung ADHS bei Erwachsenen besteht in der aktuellen Versorgung ein hoher Bedarf an einer alternativen, effektiven und unkompliziert anwendbaren Behandlungsoption. Elvanse Adult® kann diesen Bedarf decken und kann für bestimmte Gruppen von Patienten die einzige Therapiealternative darstellen.</p> <p>Auch wenn keine im Rahmen einer frühen Nutzenbewertung in Deutschland bevorzugten direkt vergleichenden Studien zur Verfügung standen, sind die vorgelegten Daten in ihrer Summe und vor dem Hintergrund des hohen medizinischen Bedarfs zur Bewertung des Zusatznutzens von Lisdexamfetamindimesilat (LDX) geeignet.</p> <p>Auf Grundlage der vorliegenden Daten ergibt sich für LDX gegenüber</p>	<p>gleichermaßen zweckmäßige Therapiealternativen angesehen.</p> <p>Im vorgelegten Dossier ist die Aufteilung der Patientenpopulationen gemäß bestimmter zweckmäßiger Vergleichstherapie nicht erfolgt.</p> <p>Die zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH, jetzt Teil der Takeda Group

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der zVT ATX und MPH in der Behandlung von Erwachsenen mit ADHS ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Die Netzwerk-Metaanalyse von Cortese et al. sowie die Metaanalyse von Stuhec et al. unterstützen die überlegene Wirksamkeit von LDX gegenüber der zVT.</p> <p>Die Shire Deutschland GmbH bedauert sehr, dass keine inhaltliche Bewertung der vorgelegten Daten durch das IQWiG vorgenommen wurde, da hierdurch dem G-BA die Möglichkeit zur inhaltlichen Bewertung entzogen wurde. Die Shire Deutschland GmbH bittet deshalb den G-BA um eine Nachforderung der inhaltlichen Bewertung.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH, jetzt Teil der Takeda Group

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)
S. 3, Tabelle 2	<p><u>Anmerkung:</u> Das IQWiG gibt in Tabelle 2 die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie wider.</p> <p><u>Hinweis:</u> Der Festlegung zur zVT durch den G-BA wurde im vorgelegten Dossier grundsätzlich gefolgt.</p> <p>Wie im Beratungsgespräch weist Shire aber erneut auf die spezifische Gruppe von Patienten hin, die bereits als Kinder oder Jugendliche mit Lisdexamfetamindimesilat unter dem Handelsnamen Elvanse® behandelt wurden. Elvanse® ist im Kinder- und Jugendlichenalter im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von 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.</p> <p>Für diese bereits als Kinder oder Jugendliche zulassungskonform nach klinisch unzureichendem Ansprechen auf Methylphenidat mit Elvanse® behandelten Patienten („Elvanse-vorbehandelt“), deren Symptome und unzureichendes Ansprechen auch nach dem 18. Lebensjahr fortbestehen, stellt die medikamentöse Therapie mit</p>	<p>Im vorgelegten Dossier ist die Aufteilung der Patientenpopulationen gemäß bestimmter zweckmäßiger Vergleichstherapie nicht erfolgt.</p>

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH, jetzt Teil der Takeda Group

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>Atomoxetin folglich die einzig mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie dar.</p> <p>Studien belegen, dass ca. 32 bis 43 Prozent der behandelten Kinder- und Jugendlichen nur unzureichend auf Methylphenidat ansprechen (Shire 2018). Es ist aus medizinischer Perspektive nicht zu erwarten, dass sich das unzureichende Ansprechen mit dem 18. Geburtstag plötzlich ändert. Gestützt wird das ferner dadurch, dass selbst unter klinisch optimierten Bedingungen der Anteil der Erwachsenen, der nur unzureichend auf MPH anspricht, noch bei 24 Prozent liegt (Arnold 2000; Hodgkins 2012a; Shire 2018; Spencer 2005).</p>	
S. 13, Z. 7-9	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Das IQWiG merkt an, dass der pU für den indirekten Vergleich bereits in den Einschlusskriterien den Brückenkomparator Placebo festgelegt hat, ohne dies zu begründen. Studien mit anderen möglichen Brückenkomparatoren seien so nicht identifizierbar.</p> <p><u>Stellungnahme:</u></p> <p>Shire korrigiert, dass hier Placebo als Brückenkomparator festgelegt wurde, da dies auch der Komparator in den Studien zu LDX ist.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Shire bittet den G-BA um Streichung dieses Kommentars.</p>	Der Einwand hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH, jetzt Teil der Takeda Group

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>S. 21 Z. 28-33; S. 22, Z. 1-10</p>	<p><u>Anmerkung:</u> Das IQWiG merkt an, dass die Herleitung der Größe der Zielpopulation rechnerisch nachvollziehbar, methodisch jedoch nur teilweise nachvollziehbar sei. Unter anderem schreibt das IQWiG: „Einerseits können durch den Einbezug der ICD-10-Diagnoseziffer F98.8 in die Analyse von Bachmann et al. (2017) auch Erwachsene ohne ADHS eingeschlossen worden sein.“ Aus der Bachmann et al. Publikation geht hervor, dass 22 % der ADHS-Diagnosen in der Altersgruppe 0 – 69 Jahre auf den diagnostischen Kode F98.8 entfielen. Ohne Berücksichtigung des Kodes lag die ADHS-Gesamthäufigkeit bei Erwachsenen im Alter zwischen 18 – 69 Jahren bei 0,2 % im Jahr 2009 sowie bei 0,3 % im Jahr 2014. Die ICD-10-Diagnoseziffer F98.8 „Sonstige näher bezeichnete Verhaltens- und emotionale Störungen mit Beginn in der Kindheit und Jugend“ umfasst neben der Kategorie Aufmerksamkeitsstörung ohne Hyperaktivität mit Beginn in der Kindheit und Jugend (F98.80) auch die Kategorie „Sonstige näher bezeichnete Verhaltens- und emotionale Störungen mit Beginn in der Kindheit und Jugend, Daumenlutschen, Exzessive Masturbation, Nägelkauen, Nasebohren“ (F98.88).</p>	<p>Die Erläuterungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH, jetzt Teil der Takeda Group

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>Da aus der Publikation der prozentuale Anteil der Diagnosen auf Basis der beiden Kategorien des diagnostischen Kodes F98.8 nicht hervorgeht, kann keine entsprechende Herleitung der Größe der Zielpopulation unter Ausschluss des Kodes F98.88 „Sonstige näher bezeichnete Verhaltens- und emotionale Störungen mit Beginn in der Kindheit und Jugend, Daumenlutschen, Exzessive Masturbation, Nägelkauen, Nasebohren“ vorgenommen werden. Da es sich bei der Bachmann et al. Publikation um die aktuellste verfügbare Publikation hinsichtlich erwachsener ADHS-Patienten in Deutschland handelt, wurde die Prävalenzraten von 0,4 % inklusive der oben beschriebenen Unsicherheit herangezogen.</p> <p><u>Stellungnahme:</u></p> <p>Im vorgelegten Dossier zur Nutzenbewertung von Elvanse Adult® wurden die Unsicherheiten und transnationalen Unterschiede im Rahmen der Prävalenzschätzung der adulten ADHS beschrieben. Aufgrund methodischer Unterschiede bezüglich Stichproben, Erhebungsmethoden, Falldefinitionen und regionalen Reichweiten von Studien können Abweichungen und somit Unter- bzw. Überschätzungen bei Prävalenzangaben entstehen.</p> <p>Neuere Publikationen weisen sogar auf eine niedrigere Fallzahlen hin: So beziffert eine kürzlich erschienene Studie zur Versorgung ambulanter GKV-Patienten mit ADHS im Freistaat Bayern eine Diagnoseprävalenz von 0,1 % für das Jahr 2012 (Thome 2019).</p>	

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH, jetzt Teil der Takeda Group

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)
	<u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Shire bittet den G-BA die Ausführungen des IQWiG zu den methodischen Limitationen und Unsicherheiten der Bachmann et al. Studie zu streichen, da diese im vorgelegten Dossier beschrieben und diskutiert wurden.	

Literaturverzeichnis

1. Adler L., Tanaka Y., Williams D. et al. 2014. *Executive Function in Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder During Treatment With Atomoxetine in a Randomized, Placebo-Controlled, Withdrawal Study*. *Journal of clinical psychopharmacology* 34 (4), S. 461–466.
2. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie (DGKJP), Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V. (DGPPN) et al. 2018. *Langfassung der interdisziplinären evidenz- und konsensbasierten (S3) Leitlinie "Aufmerksamkeitsdefizit- / Hyperaktivitätsstörung (ADHS) im Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalter": AWMF-Registernummer 028-045*. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/028-045I_S3_ADHS_2018-06.pdf, abgerufen am: 18.02.2019.
3. Arnold L. E. 2000. *Methylphenidate vs. amphetamine: Comparative review*. *Journal of Attention Disorders* 3 (4), S. 200–211.
4. Bachmann C. J., Philipsen A. und Hoffmann F. 2017. *ADHD in Germany: Trends in Diagnosis and Pharmacotherapy*. *Deutsches Arzteblatt international* 114 (9), S. 141–148.
5. Banaschewski T., Coghill D., Santosh P. et al. 2008. *Langwirksame Medikamente zur Behandlung der hyperkinetischen Störungen: Eine systematische Übersicht und europäische Behandlungsleitlinien*. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie* 36 (2), S. 81-107.
6. Brams M., Moon E., Pucci M. et al. 2010. *Duration of effect of oral long-acting stimulant medications for ADHD throughout the day*. *Current Medical Research and Opinion* 26 (8), S. 1809–1825.
7. Bucher H. C., Guyatt G. H., Griffith L. E. et al. 1997. *The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials*. *Journal of Clinical Epidemiology* 50 (6), S. 683–691.
8. Cassidy T. A., Varughese S., Russo L. et al. 2015. *Nonmedical Use and Diversion of ADHD Stimulants Among U.S. Adults Ages 18-49: A National Internet Survey*. *Journal of Attention Disorders* 19 (7), S. 630–640.
9. Coghill D. R., Caballero B., Sorooshian S. et al. 2014. *A systematic review of the safety of lisdexamfetamine dimesylate*. *CNS drugs* 6, S. 497–511.
10. Cortese S., Adamo N., Del Giovane C. et al. 2018. *Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis*. *The Lancet Psychiatry* 5 (9), S. 727–738.
11. Crunelle C. L., van den Brink W., Moggi F. et al. 2018. *International Consensus Statement on Screening, Diagnosis and Treatment of Substance Use Disorder Patients with Comorbid Attention Deficit/Hyperactivity Disorder*. *European addiction research* 24 (1), S. 43–51.
12. Cunill R., Castells X., Tobias A. et al. 2013. *Atomoxetine for attention deficit hyperactivity disorder in the adulthood: a meta-analysis and meta-regression*. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 22 (9), S. 961–969.
13. Elliott G. R., Blasey C., Rekshan W. et al. 2017. *Cognitive Testing to Identify Children With ADHD Who Do and Do Not Respond to Methylphenidate*. *Journal of Attention Disorders* 21 (14), S. 1151–1160.
14. Ermer J. C., Dennis K., Haffey M. B. et al. 2011. *Intranasal versus oral administration of lisdexamfetamine dimesylate: a randomized, open-label, two-period, crossover, single-*

- dose, single-centre pharmacokinetic study in healthy adult men. *Clinical drug investigation* 31 (6), S. 357–370.
15. Fayyad J., Graaf R. de, Kessler R. et al. 2007. *Cross-national prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder*. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science* 190 (n.a.), S. 402–409.
 16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013. *Tragende Gründe zum 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*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2558/2013-11-14_AM-RL-XII_Lisdexamfetamin_TrG.pdf, abgerufen am: 18.02.2019.
 17. Ginsberg Y., Arngrim T., Philipsen A. et al. 2014. *Long-term (1 year) safety and efficacy of methylphenidate modified-release long-acting formulation (MPH-LA) in adults with attention-deficit hyperactivity disorder: a 26-week, flexible-dose, open-label extension to a 40-week, double-blind, randomised, placebo-controlled core study*. *CNS drugs* 28 (10), S. 951–962.
 18. Hodgkins P., Shaw M., Coghill D. et al. 2012a. *Amphetamine and methylphenidate medications for attention-deficit/hyperactivity disorder: complementary treatment options*. *European Child & Adolescent Psychiatry* 21 (9), S. 477–492.
 19. Hodgkins P., Shaw M., McCarthy S. et al. 2012b. *The Pharmacology and Clinical Outcomes of Amphetamines to Treat ADHD: Does Composition Matter?* *CNS drugs* 26 (3), S. 245–268.
 20. Huss M., Ginsberg Y., Tvedten T. et al. 2014. *Methylphenidate Hydrochloride Modified-Release in Adults with Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial*. *Advances in therapy* 31 (1), S. 44–65.
 21. Jasinski D. R. und Krishnan S. 2009. *Human pharmacology of intravenous lisdexamfetamine dimesylate: abuse liability in adult stimulant abusers*. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)* 23 (4), S. 410–418.
 22. Medice Pharma 2018a. *Fachinformation Medikinet® 5mg /10mg / 20mg Tabletten: Stand: Mai 2018*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 03.07.2019.
 23. Medice Pharma 2018b. *Fachinformation Medikinet® adult (Methylphenidathydrochlorid) 5 mg / 10 mg / 20 mg / 30 mg / 40 mg / 50 mg / 60 mg: Stand: März 2018*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 19.02.2019.
 24. Newcorn J. H., Sutton V. K., Weiss M. D. et al. 2009. *Clinical responses to atomoxetine in attention-deficit/hyperactivity disorder: the Integrated Data Exploratory Analysis (IDEA) study*. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 48 (5), S. 511–518.
 25. Novartis Pharma 2018. *Fachinformation Ritalin® Adult 10 mg / 20 mg / 30 mg / 40 mg / 60 mg Hartkapseln: Stand: Dezember 2018*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 11.03.2019.
 26. Saturni S., Bellini F., Braidò F. et al. 2014. *Randomized Controlled Trials and real life studies. Approaches and methodologies: a clinical point of view*. *Pulmonary pharmacology & therapeutics* 27 (2), S. 129–138.
 27. Schmidt S. und Petermann F. 2011. *ADHS über die Lebensspanne – Symptome und neue diagnostische Ansätze*. *Zeitschrift für Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie* 59 (3), S. 227–238.
 28. Sembower M. A., Ertischek M. D., Buchholtz C. et al. 2013. *Surveillance of Diversion and Nonmedical Use of Extended-Release Prescription Amphetamine and Oral Methylphenidate in the United States*. *Journal of addictive diseases* 32 (1), S. 26–38.

29. Shire Deutschland GmbH 2019. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Lisdexamfetamindimesilat Modul 2, 3A, 4A*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3062/2019-04-30_%20Modul4A_Lisdexmafetamindimesilat.pdf, abgerufen am: 08.08.2019.
30. Shire Pharmaceutical Ireland Limited (Shire) 2018. *Fachinformation Elvanse® (Lisdexamfetamindimesilat) 20 mg / 30 mg / 40 mg / 50 mg / 60 mg / 70 mg Hartkapseln: Stand Oktober 2018*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 18.02.2019.
31. Shire Pharmaceutical Ireland Limited (Shire) 2019. *Fachinformation Elvanse Adult® 30 mg / 50 mg / 70 mg Hartkapseln: Stand: März 2019*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 26.04.2019.
32. Sibley M. H., Mitchell J. T. und Becker S. P. 2016. *Method of adult diagnosis influences estimated persistence of childhood ADHD: a systematic review of longitudinal studies*. *The Lancet Psychiatry* 3 (12), S. 1157–1165.
33. Spencer T., Biederman J., Wilens T. et al. 2005. *A Large, Double-Blind, Randomized Clinical Trial of Methylphenidate in the Treatment of Adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder*. *Biological Psychiatry* 57 (5), S. 456–463.
34. Stuhec M., Lukić P. und Locatelli I. 2019. *Efficacy, Acceptability, and Tolerability of Lisdexamfetamine, Mixed Amphetamine Salts, Methylphenidate, and Modafinil in the Treatment of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis*. *The Annals of pharmacotherapy* 53 (2), S. 121–133.
35. Thome J., Behnke K., Gleitz M. et al. 2019. *Qualität und Struktur der ambulanten Versorgung von erwachsenen Patienten mit ADHS (Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung)*. *Psychiatrische Praxis* 2019, S. n.n.
36. Wigal T., Brams M., Gasior M. et al. 2010. *Randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study of the efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: novel findings using a simulated adult workplace environment design*. *Behavioral and Brain Functions: BBF* 6 (n.a.), S. 34.

5.2 Stellungnahme von Dr. Astrid Neuy-Lobkowitz, niedergelassene Fachärztin

Datum	<< 18.8.2019 >>
Stellungnahme zu	<< Elvanse/ Lisdexamphetamin >>
Stellungnahme von	<< Dr. Astrid Neuy-Lobkowitz, niedergelassene Fachärztin >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Astrid Neuy-Lobkowitz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ich Dr. Astrid Neuy-Lobkowitz, bin seit 30 Jahren niedergelassen als Fachärztin für psychosomatische Medizin. Seit über 25 Jahren ist meine Praxisbesonderheit ADHS im Erwachsenenalter. Ich verfüge seit langem über eine intensive Erfahrung mit der medikamentösen Behandlung der ADHS. Aus diesem Grund möchte ich eine Stellungnahme durch das IQWiG zu der Neueinführung von Elvanse adult abgeben.</p> <p>-In der praktischen Anwendung konnte sich LDX bereits seit der Zulassung 2013 im Kinder- und Jugendbereich in meiner Praxis bewähren, da ich auch Jugendliche behandle für die Elvanse als Second line Medikament seit dieser Zeit zugelassen war. Die Daten der Zulassungsstudien konnten in der breiten Anwendung nachgewiesen werden. Bezogen auf die Bewertung des IQWiG „Zu kurze Behandlungsdauer“ (Seite 8) der LDX-Studien (unter 6 Monaten) ist zu sagen, das ADHS eine Erkrankung mit weitreichenden Folgen ist und eine Studie, die über 6 Monate mit Placebo behandelt, wäre nicht im Sinne des mittel – bis schwer betroffenen ADHS- Patienten. Desweiteren ist die relativ kurze Dauer von RTC allgemein anerkannt und bei Zulassungsstudien üblich.</p> <p>- Damit eine differenzierte und auf den ADHS Patienten abgestimmte Behandlung möglich ist, ist LDX neben Methylphenidat (MPH) nötig. Dafür spricht auch eine Studie, die zeigte das ein Teil der Patienten von LDX profitieren, wohingegen</p>	<p>Bei ADHS handelt es sich 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 Dosistitutionsphasen) 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.</p> <p>Im Folgenden werden keine geeigneten Studien genannt, die einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie belegen. Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis</p>

Stellungnehmer: Dr. Astrid Neuy-Lobkowitz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ein anderer Teil von MPH oder beiden Substanzklassen profitiert (1).</p> <p>Der ADHS Patient profitiert besonders von der langen Wirksamkeit über 14h von LDX (2), welches dem Patienten eine zuverlässige Symptomkontrolle über den ganzen Tag ermöglicht, sodass auch das Familienleben am Abend bewältigt werden kann. Erwachsene müssen auch abends zuhause noch auf die Wirkung der Medikation zurück greifen können, denn ihr Arbeitstag endet nicht einfach nach Feierabend. Hier ist die familiäre Arbeit zu bewältigen, Erziehungsaufgaben, ebenso wie die Partnerschaft, erfordern Konzentration, Gefühlskontrolle und Selbstorganisation. Genau dies fällt ADHS-Patienten schwer, wenn die Medikation in ihrer Wirkung nachlässt.</p> <p>Zudem lässt sich die Therapie mit LDX gut planen, da eine geringe inter- und intraindividuelle Variabilität von LDX belegt wurde (3).</p> <p>Unterstützend bei der Behandlung eines ADHS Patienten ist auch, dass die Patienten von weniger Rebound unter LDX berichten, was auf die Prodrug Technologie zurückzuführen ist. Gegenüber anderen Formulierungen wird der Wirkstoff D-Amfetamin erst in den Erythrozyten aktiviert und nach und nach kontinuierlich freigesetzt. Die lange Halbwertszeit und die kontinuierliche Freisetzung über den Tag nach einer Einmalgabe (4) kann einen erheblichen Vorteil in Bezug auf die Lebensqualität bedeuten. Gerade ADHS-Patienten haben eine schlechte</p>	<p>genommen.</p>

Stellungnehmer: Dr. Astrid Neuy-Lobkowitz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Medikamentencompliance, weil sie durch die Kernsymptomatik wie Vergesslichkeit und mangelnde Selbstorganisation oft nicht in der Lage sind daran zu denken nach dem Mittagessen eine zweite Tablette einzunehmen.</p> <p>Ein weiterer Vorteil von Elvanse ist, dass der Patient keinen plötzlicher Kick in der Wirkwahrnehmung und im Laufe des Tages keine plötzliche Abschwächung der Wirkung erlebt. Neben dem fehlenden Rebound kann so auch das Risiko des Missbrauchs verringert werden. In Studien konnte nachgewiesen werden, dass das Plasmaprofil des aktiven Wirkstoffes bei intranasaler, intravenöser und oraler Einnahme weitgehend unverändert bleibt (5, 6). Diese Vorteile bewirken einen klaren Zusatznutzen von LDX.</p> <p>- Eine Metaanalyse empfiehlt nach einem Vergleich der Wirkung und Sicherheit verschiedener pharmakotherapeutischer Behandlungsoptionen im ADHS-Bereich das besonders amphetamin-haltige Substanzen, wie LDX, für die Behandlung der ADHS bei Erwachsenen (7). Zudem zeigte eine Studie eine höhere Effektstärke von LDX im Erwachsenenalter, hingegen MPH eine moderate Effektstärke (8). Bezogen auf die Bewertung des IQWiG „Nicht zulassungsgemäße Anwendung von Lisdexamfetamin, Atomoxetin und Methylphenidat / fehlende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie“ (Seite 9) kann die Netzwerk-Metaanalyse als weiteres Mittel dienen, die vorhandenen pharmakotherapeutischer Behandlungsoptionen im ADHS-Bereich zu vergleichen auch wenn keine direkt-vergleichenden Studien vorliegen. Dr. Astrid Neuy-Lobkowitz</p>	<p>Die eingeschlossenen Studien waren zu kurz um das Langzeitsprechen und auch mittel- und langfristige unerwünschte Wirkungen zu erfassen. Somit sind die eingeschlossenen Studien u.a. zu kurz um einen <u>Zusatznutzen</u> feststellen zu können.</p>

Stellungnehmer: Dr. Astrid Neuy-Lobkowitz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

1. Hodgkins et al. 2012
2. Wigal et al. 2010
3. Adler et al. 2013
4. Ermer et al. 2010
5. Jasinski and Krishnan 2008
6. Ermer et al. 2011
7. Cortese et al. 2018
8. Stuhec et al. 2018

5.3 Stellungnahme der Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG

Datum	19.08.2019
Stellungnahme zu	Lisdexamfetamin / Elvanse Adult / 2019-05-01-D-452
Stellungnahme von	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Peter-Carsten Kilian, Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Beantragung der Berücksichtigung von Versorgungsaspekten bei der Festsetzung eines Zusatznutzens</p> <p>Bei der Bewertung eines Arzneimittels sollte auch geprüft werden, in wie weit Versorgungsaspekte zu einem Mehrwert führen können.</p> <p>Elvanse Adult ist zugelassen im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von Aufmerksamkeits-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Erwachsenen.</p> <p>Als Vergleichstherapien wurden das Stimulanz Methylphenidat (MPH) und das Nicht-Stimulanz Atomoxetin (ATX) festgesetzt.</p> <p>Aus Tabelle 4-81 (Modul 4A) geht beispielsweise hervor, dass etwa 20% der mit MPH-behandelten Patienten nicht auf eine Therapie mit MPH ansprechen.</p> <p>Für die Patienten, die aus Sicht des behandelnden Arztes weiterhin mit einem Stimulanz therapiert werden sollten und/oder für die eine Behandlung mit Atomoxetin nicht in Frage kommt, stellt Elvanse Adult die einzige zugelassene medikamentöse Versorgungsalternative dar. Somit ergibt sich aus Sicht des Patienten und auch aus Sicht des behandelnden Arztes ein therapeutischer Mehrwert ("Zusatznutzen aus Versorgungsaspekten").</p> <p>Die sich daraus ergebende eindeutige klinische Relevanz von Elvanse Adult für den deutschen Versorgungskontext gilt es, im weiteren Gesamtverlauf zu würdigen und die Versorgung des deutschen Marktes nicht alleine durch Formalien zu gefährden.</p> <p>Der Vorgang zeigt, dass neben der derzeit angewendeten Methodik zur</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Peter-Carsten Kilian, Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Nutzenbewertung eines Arzneimittels auch Versorgungsaspekte berücksichtigt werden müssen, um einen gesamtheitlichen Zusatznutzen zu ermitteln.	
<p>Stellenwert von MPH bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit ADHS</p> <p>Aufgrund der vergleichsweise günstigen Nutzen-Risiko-Relation stellt MPH für die medikamentöse Behandlung der ADHS den therapeutischen Goldstandard dar (1: Kemmerich, R, 2017). Dieser Umstand wird nicht zuletzt auch durch die Ergebnisse der COMPAS-Studie unterstrichen (EudraCT: 2006-000222-31). Diese kontrollierte, randomisierte, placebo-kontrollierte, doppel-blinde Multicenterstudie (4-armig, 2x2 faktoriell) hat zum Ziel gehabt, die Wirksamkeit und Wirkfaktoren einer störungsspezifischen Gruppenpsychotherapie im Vergleich zu einer medikamentösen Behandlung mit MPH und Placebo bei erwachsenen ADHS-Patienten zu überprüfen. Die Patienten erhielten MPH und Placebo über einen Zeitraum von 12 Monaten. Im Ergebnis hat diese Studie gezeigt, dass MPH im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie auch nach einjähriger Behandlung einer alleinigen nicht-pharmakologischen Therapie überlegen ist. Gleichzeitig sprachen jedoch einige Patienten nicht auf die Intervention an (2: Philipsen, A, 2015). Daraus ergibt sich wie bereits oben beschrieben die Notwendigkeit weiterer medikamentöser Therapieoptionen für den deutschen Versorgungskontext.</p>	Die Erläuterungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.4 Stellungnahme von Prof. Dr. Andreas Reif (Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie Universitätsklinikum Frankfurt)

Datum	20.08.2019
Stellungnahme zu	Lisdexamfetamindimesilat / Elvanse Adult
Stellungnahme von	Andreas Reif

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Andreas Reif

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 1. August wurde die IQWiG-Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zu Lisdexamfetamindimesilat (Elvanse Adult®) auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) veröffentlicht. Hierzu möchte ich, als in der Therapie erwachsener, an ADHS leidender Patienten klinisch und wissenschaftlich (u.a. Koordination des EU-H2020 Projektes „Comorbid Conditions of ADHD“, grant agreement No 667302) erfahrener Psychiater wie folgt Stellung nehmen.</p>	
<p>In der Tat werden die vom G-BA geforderten Nachweise für einen Zusatznutzen vom Hersteller nicht wie verlangt vorgelegt. Dies bezieht sich einerseits auf die Forderung nach Langzeitstudien (mindestens sechs Monate), da es sich bei ADHS um eine chronische Erkrankung handle, andererseits darauf, dass in den Studien die pharmakologische Therapie nicht zulassungsgemäß durchgeführt worden sei (da die Verordnung von Stimulantien im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie bzw. eines umfassenden Behandlungsprogramms angewendet werden muss). Beide Forderungen sind jedoch kritisch zu sehen und müssen diskutiert werden.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Es liegen mittlerweile zwei Netzwerk-Metaanalysen vor (Cortese et al., 2018 [1]; Stuhec et al., 2019 [2]), die eine größere Effektstärke von LDX im Vergleich zu MPH oder ATX belegen. Auch gibt es Hinweise aus durchaus großen Studien, dass MPH-Nonresponder von einer LDX-Therapie profitieren (Grebla et al.,</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Andreas Reif

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>2019 [3]) und auch gibt es Belege (Zimovetz et al., 2018 [4]), dass die Behandlung mit LDX kosteneffektiver ist als die mit anderen Substanzen.</p> <p>Zusammengefasst sehe ich einen Wert von LDX in der Therapie erwachsener Patienten, die an ADHS leiden. Aktuell sind für diese Patienten, die ca. 3% der erwachsenen Bevölkerung ausmacht (Fayyad et al., 2017 [5]) und mit erheblichen negativen Folgen und Komorbiditäten einhergeht, lediglich zwei Wirkstoffe zugelassen. Aus ärztlicher Sicht ist ein breiteres Portfolio ganz besonders für MPH-Nonresponder dringend erforderlich, und LDX würde in dieser Hinsicht die Therapiemöglichkeiten deutlich erweitern. Aufgrund dessen spreche ich mich für eine positive Nutzenbewertung der Substanz aus.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Andreas Reif

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)
S. 8, Zeile 14ff.	<p>Anmerkung: Im Hinblick auf die Dauer der Studien ist festzuhalten, dass die Effekte von Stimulantien meist sehr kurzfristig, innerhalb von Tagen, zu beobachten sind. Ob sich differentielle Effekte in der Langzeittherapie dann bereits in einer Sechs-Monats-Studie (wie gefordert) im Gegensatz zu einer 3-Monats-Studie (wie vorgelegt) zeigen, darf bezweifelt werden. Hier wären noch deutlich längere Follow-Ups im Bereich von Jahren notwendig, die sich nicht mehr im Kontext von RCTs abbilden lassen, sondern lediglich durch naturalistische Designs wie beispielsweise Registerstudien.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Streichung dieses Passus.</p>	<p>Bei ADHS handelt es sich 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 Dosistitutionsphasen) waren zu kurz um das Langzeitanprechen und auch mittel- und langfristige unerwünschte Wirkungen zu erfassen. Somit sind die Studien insgesamt zu kurz um einen Zusatznutzen feststellen zu können.</p>
S. 9, Zeile 3ff	<p>Anmerkung: eines umfassendes Behandlungsplans im Rahmen ist auf den ersten Blick überzeugend, bei genauerer Betrachtung jedoch nicht durch Daten gestützt, da für diese in der Zulassung genannte Einschränkung letztlich keine durch Studien begründete Belege finden lassen; vielmehr spricht aus dieser Forderung eine eher diffuse Stigmatisierung psychopharmakologischer Medikation. Die bislang größte Studie, die Pharmako- und Psychotherapie in einem 2 x 2-Design überprüfte (was dem gefordertem Design am nächsten kommt; (COMPAS-Studie; Philipsen et al., 2015 [6])),</p>	<p>Die Zulassung von Lisdexamfetamin sieht eine Anwendung im Rahmen einer Gesamtstrategie vor. In der Fachinformation zu Elvanse[®] Adult ist folgende Definition zu finden: „Die therapeutische Gesamtstrategie umfasst in der Regel sowohl psychologische, pädagogische, verhaltens- und beschäftigungstherapeutische sowie soziale als auch pharmakotherapeutische Maßnahmen“. Es ist patientenindividuell zu entscheiden, welche Maßnahmen in Frage kommen.</p> <p>Frühere oder geplante Maßnahmen im Rahmen einer</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Andreas Reif

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>zeigte gerade keinen Unterschied zwischen üblichem klinischen Management und einer spezifischen Psychotherapie, wenn ein Stimulans gegeben wurde. Diese Evidenz allerdings wird nicht berücksichtigt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Streichen dieses Passus.</p>	<p>therapeutischen Gesamtstrategie wurden in den vorgelegten Studien nicht dokumentiert. Zudem gab es im Rahmen der Studiendurchführung bezüglich der therapeutischen Maßnahmen zum Teil Einschränkungen.</p> <p>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.</p>

Literaturverzeichnis

1. Cortese, S., et al., *Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis*. Lancet Psychiatry, 2018. 5(9): p. 727-738.
2. Stuhec, M., P. Lukic, and I. Locatelli, *Efficacy, Acceptability, and Tolerability of Lisdexamfetamine, Mixed Amphetamine Salts, Methylphenidate, and Modafinil in the Treatment of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis*. Ann Pharmacother, 2019. 53(2): p. 121-133.
3. Grebla, R., et al., *Examining the heterogeneity of treatment patterns in attention deficit hyperactivity disorder among children and adolescents in the Texas Medicaid population: modeling suboptimal treatment response*. J Med Econ, 2019. 22(8): p. 788-797.
4. Zimovetz, E.A., et al., *A cost-effectiveness analysis of lisdexamfetamine dimesylate in the treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder in the UK*. Eur J Health Econ, 2018. 19(1): p. 21-35.
5. Fayyad, J., et al., *The descriptive epidemiology of DSM-IV Adult ADHD in the World Health Organization World Mental Health Surveys*. Atten Defic Hyperact Disord, 2017. 9(1): p. 47-65.
6. Philipsen, A., et al., *Effects of Group Psychotherapy, Individual Counseling, Methylphenidate, and Placebo in the Treatment of Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Randomized Clinical Trial*. JAMA Psychiatry, 2015. 72(12): p. 1199-210.

5.5 Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie e. V.

Datum	21.08.2019
Stellungnahme zu	Lisdexamfetamindimesilat/Elvanse Adult®
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie e. V. Reinhardtstraße 27B 10117 Berlin

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Tobias Banaschewski/ Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Sehr geehrte Damen und Herren,</p> <p>für die Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie und als Koordinator der interdisziplinären und evidenzbasierten S3-Leitlinie „ADHS im Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalter“ möchte ich gerne eine Stellungnahme zur IQWiG Bewertung des Wirkstoffs Lisdexamfetamin (LDX) zur Behandlung adulter ADHS abgeben.</p> <p>Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V von Lisdexamfetamindimesilat zur Behandlung der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung bei Erwachsenen zu dem Schluss, dass sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lisdexamfetamin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergäbe, somit ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt sei. Das IQWiG begründet seine Schlussfolgerung damit, dass 1) alle 5 vom pU vorgelegten RCTs nicht für Ableitung eines Zusatznutzens</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen und Zusammenfassung des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>geeignet seien, da a) alle 5 RCTs eine zu kurze Behandlungsdauer mit dem jeweiligen Wirkstoff gegenüber Placebo aufwiesen, 2) eine nicht zulassungsgemäße Anwendung von Lisdexamfetamin, Atomoxetin und Methylphenidat erfolgt sei, da diese nicht gemäß Zulassung im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie bzw. eines umfassenden Behandlungsprogramms mit in der Regel zusätzlichen psychologischen, pädagogischen, verhaltens- und beschäftigungstherapeutischen sowie sozialen Maßnahmen kombiniert worden seien, und 3) eine patientenindividuelle Dosistitration nicht in allen Studien erfolgt sei.</p> <p>Aus Sicht der DGKJP ist die Begründung des IQWiG aus den folgenden Gründen nicht stichhaltig:</p> <p>Ad 1) Ein Nachweis der Wirksamkeit kann durch die längerfristig gleichbleibenden Wirkungsprofile (Erreichen eines Plateaus) von LDX, ATX und MPH auf kürzeren Studien basieren (LDX: vier Wochen (Studie 303) bzw. zehn Wochen (Studie 403); ATX: zwölf Wochen; MPH: neun Wochen). Die Versorgungsdaten zur Sicherheit und Verträglichkeit von LDX bestätigen die Vergleichbarkeit des Kurzzeit-</p>	<p>Bei ADHS handelt es sich 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 Langzeitsprechen und auch mittel- und langfristige unerwünschte Wirkungen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu erfassen. Somit sind die Studien insgesamt zu kurz um einen Zusatznutzen feststellen zu können.</p>

Stellungnehmer: Prof. Tobias Banaschewski/ Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>und Langzeit-Sicherheitsprofils von LDX. Zudem konnte in der Verlängerungsstudie NRP104.304 die Wirksamkeit und Sicherheit über zwölf Monate nachgewiesen werden. Dabei blieb die Verbesserung hinsichtlich der Kernsymptomatik der ADHS über den Zeitraum erhalten. Die Studiendauer von vier Wochen ist somit ausreichend, um eine zuverlässige Aussage über das längerfristige Wirkungsprofil von LDX zu machen. Das Wirkungsprofil von Atomoxetin konnte ebenfalls über 25 Wochen nachgewiesen werden (z.B. Adler et al, 2014) und die Wirksamkeit von MPH über einen Zeitraum von bis zu einem Jahr nachgewiesen werden (z.B. Ginsberg et al., 2014; Huss et al., 2014). Es gibt keinen Hinweis darauf, dass eine längere Studiendauer im Hinblick auf den Nachweis des Zusatznutzens weitere Erkenntnisse erbracht hätte.</p> <p>Ad 2) LDX zeigte eine Verbesserung des Gesundheitszustandes sowohl gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ATX als auch gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie MPH einen numerischen Vorteil. Meta-Analysen können bei nicht-vorhandenen Head-to-head Studien eine robuste und belastbare Informationsquelle sein. Mehrere aktuelle methodisch sauber aufbereitete Meta-Analysen unterstützen den Einsatz von LDX als erste Wahl in der Behandlung</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p> <p>Es wurden keine geeigneten Studien vorgelegt, die einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Versorgung belegen. Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Tobias Banaschewski/ Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>von adulter ADHS. So empfehlen die Autoren der im letzten Jahr publizierten Netzwerk-Metaanalyse von Cortese et al. (2018) vor allem Amphetamin-haltige Substanzen für die Behandlung der ADHS bei Erwachsenen. Da LDX die einzige in Deutschland zugelassene Amphetamin-haltige Substanz für die Behandlung adulter ADHS ist, lässt sich diese Empfehlung hier direkt auf LDX übertragen.</p> <p>Ebenso hat die Meta-Analyse von Stuhec et al. (2019) in einem Wirksamkeitsvergleich verschiedener pharmakologischer Behandlungsoptionen für ADHS im Erwachsenenalter für LDX eine hohe Effektstärke, hingegen für MPH eine moderate Effektstärke gefunden. Daher bietet LDX bei einem ähnlichen Nebenwirkungsprofil eine durchschnittlich höhere Effektstärke als MPH. Das Nicht-Erreichen der Signifikanzschwelle im indirekten Vergleich nach Bucher et al. ist demnach auf die geringe statistische Power zurückzuführen. Im adjustierten indirekten Vergleich von LDX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie MPH mit dem Brückenkomparator Placebo zeigte sich in Bezug auf eine Reduktion des Gesamtscores der ADHD-RS um $\geq 30\%$ ein ausgeprägter numerischer Vorteil von LDX gegenüber MPH (RR = 1,33 [0,92; 1,93]). Diese Daten sind gerade bei nicht-vorhandenen Head-to-head Studien eine robuste und belastbare</p>	

Stellungnehmer: Prof. Tobias Banaschewski/ Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Informationsquelle, die einen klaren Zusatznutzen von LDX signalisieren. Abgesehen von der direkten Wirksamkeit auf die Kernsymptomatik, zeigt die Datenlage zu LDX zudem, dass sich auch die Funktionalität der erwachsenen Patienten erheblich unter LDX verbessert (Adler et al., 2013). Funktionalität im Alltag wird von Patienten oft als noch wichtiger eingeschätzt als die Kernsymptomatik.</p> <p>Ad 3) In den Studien zu LDX (SPD489-403) und Atomoxetin (NCT00510276) fanden Dosistitrationen auf die jeweils patientenindividuell optimale Dosis statt. Die Zulassungsbehörde hat die Studie SPD489-403 vollumfänglich akzeptiert.</p> <p>Weiter ist zu berücksichtigen, dass</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) dass ein nicht unerheblicher Anteil der Patienten (ca 20%) besser von Amphetamin-haltigen Substanzen profitiert, ein anderer Teil (ca 20%) besser von MPH profitiert (Hodgkins et al., 2012). Somit besteht für den Anteil, der nachweislich besser von Amphetamin-haltigen Substanzen profitiert, ein klarer Zusatznutzen für LDX, welches das einzige in Deutschland zugelassene Amphetamin im Erwachsenenbereich ist. 2) dass LDX gegenüber anderen Amfetamin-Formulierungen durch 	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p> <p>Die Ausführungen des Stellungnehmers zu weiteren Punkten werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>die sog. Prodrug Technologie noch einen weiteren klaren Zusatznutzen bietet. So wird der Wirkstoff erst in den Erythrozyten aktiviert und nach und nach kontinuierlich freigesetzt. Ein abrupter Wirkungseintritt wird damit weitgehend umgangen. Durch die Prodrug-Technologie bleibt das Plasmaprofil des aktiven Wirkstoffes bei intranasaler, intravenöser und oraler Einnahme weitgehend unverändert, wodurch sich das Risiko eines potentiellen Missbrauchs verringert (Jasinski & Krishnan, 2009; Ermer et al., 2011). Das Missbrauchsrisiko für LDX wird in aktueller Literatur daher als vergleichsweise gering eingeschätzt (Crunelle et al., 2018).</p> <p>3) dass eine lange Halbwertszeit und die kontinuierliche Freisetzung über den Tag nach einer Einmalgabe am Morgen einen erheblichen Vorteil in Bezug auf die Lebensqualität bedeuten und u.a. vor Stigmatisierung am Arbeitsplatz schützen kann. Die nachweislich lange Wirkdauer von 14 Stunden (Wigal et al., 2010) ermöglicht den Patienten eine zuverlässige Symptomkontrolle über die Arbeitssituation hinaus, so dass auch das Familienleben verbessert werden kann.</p> <p>4) dass durch eine geringere inter- und intraindividuelle</p>	

Stellungnehmer: Prof. Tobias Banaschewski/ Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>pharmakokinetische Variabilität (Wigal et al., 2010; Ermer et al., 2010) sich die Therapie mit LDX zuverlässiger planen und umsetzen lässt.</p> <p>Zusammenfassend sprechen die wissenschaftlichen Daten, aktuelle nationale und internationale Leitlinien zur Behandlung von adulter ADHS, sowie die jahrelange praktische Erfahrung aus dem Kinder- und Jugendbereich für einen deutlichen therapeutischen Zusatznutzen von LDX in der Behandlung von erwachsenen Patienten mit ADHS.</p> <p>Die neue Leitlinie, die unter der Mitarbeit von mehr als 30 Fachgesellschaften und Verbänden entstand und mit dem S3-Niveau den höchsten wissenschaftlichen Ansprüchen entspricht, empfiehlt daher den Einsatz von LDX als Erstlinientherapie für die Behandlung von ADHS (Banaschewski et al., 2018). Die Studienlage, wie auch der Expertenkonsens, belegen klar die Wirksamkeit von LDX in der Behandlung von ADHS. Diese Therapieoption ist neben Methylphenidat (MPH) notwendig, um das Krankheitsbild effizient und differenziert behandeln zu können.</p>	<p>Die Zusammenfassung wird zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Tobias Banaschewski/ Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ebenso empfiehlt die britische NICE Leitlinie (NICE, 2018), die unter Experten ebenso wie die deutsche Leitlinie als in höchstem Maße wissenschaftlich evidenzbasiert angesehen wird, explizit den Einsatz von LDX als Erstlinien-Therapie für die Behandlung von Erwachsenen mit ADHS. Der Behandler sollte beide Optionen (LDX und MPH) bedenken und im Falle eines unzureichenden Ansprechens auf die eine Substanzklasse nach 6 Wochen auf die andere wechseln. Dieses Vorgehen ist sinnvoll, da, wie oben erwähnt, nicht alle Patienten gleich gut auf beiden Substanzen ansprechen. Ein nicht unerheblicher Anteil der Patienten profitiert besser von Amphetamin-haltigen Substanzen, wie LDX, ein anderer von MPH (Hodgkins et al., 2012). Somit besteht für den Anteil, der nachweislich besser von Amphetamin-haltigen Substanzen profitiert, ein klarer Zusatznutzen für LDX, welches das einzige in Deutschland zugelassene Amphetamin im Erwachsenenbereich ist. Optimale Symptomkontrolle kann bei diesen Patienten nur durch ein Amphetamin-haltiges Präparat erreicht werden und darf den Patienten nicht vorenthalten werden.</p> <p>LDX ist bereits seit 2013 im Kinder- und Jugendbereich</p>	

Stellungnehmer: Prof. Tobias Banaschewski/ Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zugelassen und hat sich in diesem Bereich praktisch bewährt. Für die DGKJP und als nationaler Principal Investigator im Rahmen der Zulassungsstudien im Kinder- und Jugendbereich möchte ich betonen, dass die Studiendaten in der breiten Anwendung repliziert werden konnten. Die Versorgung der Patienten konnte durch diese Behandlungsoption deutlich verbessert werden. Daher sollten auch erwachsene Patienten mit ADHS die Möglichkeit bekommen von diesem Präparat und seinen Vorteilen zu profitieren.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Adler, L., Tanaka, Y., Williams, D., Trzepacz, P. T., Goto, T., Allen, A. J., . . . Upadhyaya, H. P. (2014). Executive function in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder during treatment with atomoxetine in a randomized, placebo-controlled, withdrawal study. *J Clin Psychopharmacol*, *34*(4), 461-466.
2. Adler, L. A., Dirks, B., Deas, P., Raychaudhuri, A., Dauphin, M., Saylor, K., & Weisler, R. (2013). Self-Reported quality of life in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and executive function impairment treated with lisdexamfetamine dimesylate: a randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled, parallel-group study. *BMC Psychiatry*, *13*, 253.
3. Banaschewski T, Bauer M, Bea M, Döpfner M, Gelb M, Grosse KP et al. (2017). Langfassung der interdisziplinären evidenz- und konsensbasierten (S3) Leitlinie „Aufmerksamkeitsdefizit- / Hyperaktivitätsstörung (ADHS) im Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalter“. AWMF-Registernummer 028-045: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/028-045.html>
4. Cortese, S., Adamo, N., Del Giovane, C., Mohr-Jensen, C., Hayes, A. J., Carucci, S., . . . Cipriani, A. (2018). Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry*, *5*(9), 727-738.
5. Crunelle, C. L., van den Brink, W., Moggi, F., Konstenius, M., Franck, J., Levin, F. R., . . . Matthys, F. (2018). International Consensus Statement on Screening, Diagnosis and Treatment of Substance Use Disorder Patients with Comorbid Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *Eur Addict Res*, *24*(1), 43-51.
6. Ermer, J., Homolka, R., Martin, P., Buckwalter, M., Purkayastha, J., & Roesch, B. (2010). Lisdexamfetamine dimesylate: linear dose-proportionality, low intersubject and intrasubject variability, and safety in an open-label single-dose pharmacokinetic study in healthy adult volunteers.
7. Ermer, J. C., Dennis, K., Haffey, M. B., Doll, W. J., Sandefer, E. P., Buckwalter, M., . . . Martin, P. T. (2011). Intranasal versus oral administration of lisdexamfetamine dimesylate: a randomized, open-label, two-period, crossover, single-dose, single-centre pharmacokinetic study in healthy adult men. *Clin Drug Investig*, *31*(6), 357-370.
8. Ginsberg, Y., Arnglim, T., Philipsen, A., Gandhi, P., Chen, C. W., Kumar, V., & Huss, M. (2014). Long-term (1 year) safety and efficacy of methylphenidate modified-release long-acting formulation (MPH-LA) in adults with attention-deficit hyperactivity disorder: a 26-week, flexible-dose, open-label extension to a 40-week, double-blind, randomised, placebo-controlled core study. *CNS Drugs*, *28*(10), 951-962.
9. Hodgkins, P., Shaw, M., Coghill, D., & Hechtman, L. (2012). Amphetamine and methylphenidate medications for attention-deficit/hyperactivity disorder: complementary treatment options. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, *21*(9), 477-492.
10. Huss, M., Ginsberg, Y., Tvedten, T., Arnglim, T., Philipsen, A., Carter, K., . . . Kumar, V. (2014). Methylphenidate hydrochloride modified-release in adults with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Adv Ther*, *31*(1), 44-65.
11. Jasinski, D. R., & Krishnan, S. (2009). Human pharmacology of intravenous lisdexamfetamine dimesylate: abuse liability in adult stimulant abusers. *J Psychopharmacol*, *23*(4), 410-418.
12. NICE guideline "Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management (2018); <https://www.nice.org.uk/guidance/ng87/resources/attention-deficit-hyperactivity-disorder-diagnosis-and-management-pdf-1837699732933>
13. Stuhec, M., Lukic, P., & Locatelli, I. (2019). Efficacy, Acceptability, and Tolerability of Lisdexamfetamine, Mixed Amphetamine Salts, Methylphenidate, and Modafinil in the Treatment of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Pharmacother*, *53*(2), 121-133.
14. Wigal, T., Brams, M., Gasior, M., Gao, J., Squires, L., Giblin, J., & Study, G. (2010). Randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study of the efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: novel findings using a simulated adult workplace environment design. *Behav Brain Funct*, *6*, 34.

5.6 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.08.2019
Stellungnahme zu	Lisdexamfetamindilmesilat (Elvanse Adult®)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. August 2019 eine vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Lisdexamfetamindimesilat (Elvanse Adult®) von Shire Deutschland GmbH, jetzt Teil der Takeda Group, aufgrund einer Erweiterung des Anwendungsgebiets veröffentlicht.</p> <p>Lisdexamfetamindimesilat (Elvanse Adult®) ist zugelassen im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Erwachsenen. Für den Einsatz des Arzneimittels gilt zugleich eine Reihe von Voraussetzungen hinsichtlich des Profils, der Symptome und der Vorbehandlung des Patienten.</p> <p>Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheidet der G-BA zwei Patientengruppen. Für (A) Erwachsene, die bereits eine Arzneimitteltherapie erhalten haben, legt der 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, fest.</p> <p>Für (B) Erwachsene, die bisher nicht medikamentös behandelt wurden, legte der G-BA die Wirkstoffe Atomoxetin oder</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Methylphenidat im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie fest.</p> <p>Das IQWiG folgt in seiner Bewertung der Aufteilung in beide Patientengruppen und sieht insgesamt einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Die beiden vom Hersteller vorgelegten adjustierten indirekten Vergleiche gegen Atomoxetin und Methylphenidat stuft das IQWiG als ungeeignet ein, da die Behandlungsdauer von unter sechs Monaten als zu kurz eingestuft wird. Zugleich sei in keiner Studie die Einbindung in die therapeutische Gesamtstrategie gewährleistet.</p>	
<p>Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie intransparent</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.7 Stellungnahme von Prof. Dr. med. Alexandra Philipsen

Datum	21.08.2019
Stellungnahme zu	Lisdexamfetamindimesilat (LDX)/Elvanse , IQWiG Bericht Nr. 801 Nutzenbewertung
Stellungnahme von	Prof. Dr. med. Alexandra Philipsen Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Universitätsklinikum Bonn Venusberg-Campus 1 D-53127 Bonn

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Alexandra Philipsen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das Verfahren zur Nutzenbewertung von Lisdexamfetamindimesilat (LDX, Elvanse Adult) wurde am 01.05.2019 begonnen und das Ergebnis am 01.08.2019 veröffentlicht. Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung gibt nun 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 Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen.</p> <p>Ich möchte im Folgenden als seit 2002 in dem Bereich ADHS im Erwachsenenalter tätige Ärztin und Wissenschaftlerin sowie als Mitglied der Steuergruppe bei der Erstellung der S3-Leitlinie „ADHS bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen“ Stellung nehmen.</p> <p>2011 wurde erstmals ein Methylphenidat (MPH)-haltiges Arzneimittel mit verzögerter Wirkstofffreisetzung (Medikinet adult) für die Behandlung der ADHS im Erwachsenenalter zugelassen. 2013 folgte die Zulassung von Atomoxetin (Strattera), einem</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Alexandra Philipsen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer. 2014 wurde dann ein weiteres MPH-haltiges Präparat Ritalin adult auch mit verzögerter Freisetzung des Wirkstoffs zugelassen.</p> <p>Damit standen dem Behandler in Deutschland zur Verordnung bei Erwachsenen mit ADHS bis zur Zulassung von LDX 2019 nur drei zugelassene Arzneimittel zur Verfügung. Im Gegensatz dazu liegt für die Verordnung im Kindesalter ein breiteres zugelassenes Portfolio an Wirkstoffen und Zubereitungen (MPH, ATX, Guanfaxin, Dexamfetamin, LDX) vor.</p> <p>Auch international stehen längst mehr Arzneimittel für die genannte Indikation zur Verfügung.</p> <p>Nun wurde im Februar 2019 LDX als eine neue pharmakologische Therapieoption zur Behandlung der ADHS auch im Erwachsenenalter (im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie) zugelassen. Damit erweitern sich die pharmakologischen Therapiemöglichkeiten. Die Pharmakotherapie stellt bei schwerer (und fakultativ auch bei moderater) ADHS die Behandlung erster Wahl nach den S3-Leitlinien dar. Unabhängig vom Zulassungsstatus werden in den genannten Leitlinien Methylphenidat, Atomoxetin, Guanfacin und Amfetamin empfohlen.</p>	
Die Nutzenbewertung durch das IQWiG, die die Vorgaben des G-BA zur Frage zweckmäßiger Vergleichstherapien zum Maßstab	Der Zusatznutzen von Lisdexamfetamindimesilat wurde wie folgt bewertet:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nimmt, fällt negativ hinsichtlich eines Zusatznutzens von LDX im Vergleich zu den verfügbaren pharmakologischen Behandlungsmöglichkeiten mit Atomoxetin und Methylphenidat bei Erwachsenen aus.</p> <p>Diese Einschätzung beruht hauptsächlich darauf, dass</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Keine Vergleichsstudien bei Erwachsenen mit ADHS vorliegen 2) Die Behandlungsdauer unter den geforderten 6 Monaten liegt 3) Keine differenzierte Aussage zur Wirksamkeit zu den folgenden zwei Patientengruppen getroffen werden kann <p>A. Erwachsene mit einer seit der Kindheit bestehenden mindestens moderaten ADHS, die bereits eine Arzneimitteltherapie erhalten haben.</p> <p>B. Erwachsene mit einer seit der Kindheit bestehenden mindestens moderaten ADHS, die noch nicht medikamentös behandelt wurden.</p>	<p>c) <u>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:</u> <i>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</i></p> <p>d) <u>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:</u> <i>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</i></p>
<p>Ad 1)</p> <p>Direkte Vergleichsstudien, in denen LDX mit den etablierten Behandlungen mit MPH oder ATX evaluiert wird, sind in der Literatur in der Tat bis dato (letzte Datenbankrecherche 21.08.2019) nicht vorhanden.</p> <p>Aus diesem Grunde wird in den S3-Leitlinien zur ADHS auch klar ein Forschungsbedarf im Bereich vergleichender Pharmakastudien (Head- to- Head) der bei ADHS angewendeten</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Alexandra Philipsen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Medikamente sowie der Bedarf an Langzeitstudien formuliert, auch von Patienten ohne Medikation.</p> <p>In einer jüngsten Veröffentlichung fand sich ein anhaltender Effekt einer kontrollierten Medikationsverordnung mit einem Stimulans (in dem Fall MPH) auch noch in der größtenteils medikationsfreien Nachbeobachtungszeit 18 Monate später (Lam et al. JAMA Network Open, 2019), was den grundsätzlichen Benefit einer pharmakologischen Behandlung bei ADHS im Erwachsenenalter, der einer psychotherapeutischen Behandlung im Hinblick auf die Kernsymptome überlegen ist, unterstreicht.</p> <p>Interessanterweise fanden sich in einer methodisch sehr hochwertigen Netzwerk Metaanalyse ein etwas günstigeres Wirksamkeits-Sicherheits-Verhältnis für Amfetamine bei Erwachsenen mit ADHS im Vergleich zu ATX und MPH (bei Kindern wurde MPH als diesbezüglich am günstigsten benannt, Cortese et al. Lancet Psychiatry, 2018).</p> <p>Betont werden muss die zunehmende Evidenz eines individuellen Ansprechens auf die unterschiedlichen Wirkstoffe und eine individuelle unterschiedliche Verträglichkeit (vgl. personalisierte Medizin), die sich in randomisiert kontrollierten Studien (wie Head-to-Head Studien) im Gruppenvergleich d.h. über Mittelwerte nicht abbilden lassen. D.h. ob ein Patient/eine Patientin von bspw. LDX oder MPH besser profitiert hätte oder LDX oder MPH besser hinsichtlich von unerwünschten Arzneimittelwirkungen vertragen hätte, lässt sich daraus nicht ableiten. Hierzu sind lediglich Cross-over Designs geeignet. Daten aus Registerstudien können im</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Alexandra Philipsen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>naturalistischen Design hier zusätzlich Evidenzen liefern.</p> <p><u>Im klinischen Alltag</u> zeigen sich durchaus ein individuelles Ansprechen und eine individuelle Verträglichkeit auf ATX, MPH oder LDX. Diese Beobachtung ist allerdings bisher im Erwachsenenalter nicht daten-basiert.</p> <p>Für das Kindesalter sei hier bspw. auf die vorliegende Literatur verwiesen, die bei gleicher Wirksamkeit von LDX und MPH einen individuellen Unterschied in der Verträglichkeit ergibt (Ramvedt et al. 2014).</p> <p>Berücksichtigt werden sollte zudem der individuelle Alltag eines Patienten/einer Patientin, der eine einmalige oder zweimalige Medikamenteneinnahme ermöglicht oder erschwert. Hier bietet LDX unter den Stimulanzien den Vorteil der einmaligen morgendlichen Einnahme (Medikinet adult wird morgens und mittags nach Fachinformation eingenommen). Für Ritalin adult wird zwar eine einmalige morgendliche Gabe nach Fachinformation empfohlen, allerdings zeigt sich im klinischen Alltag, dass die Wirkdauer häufig nicht den gesamten Tag abdeckt und damit eine 2xmalige Einnahme erforderlich sein kann.</p> <p>Ad 2) Behandlungsdauer</p> <p>Nach Datenlage (Philipsen et. JAMA Psychiatry 2015) findet sich die Reduktion der ADHS Symptomatik unter einer Medikation (hier auch unter nicht-pharmakologischer Behandlung) nach 12</p>	<p>Bei ADHS handelt es sich 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</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Alexandra Philipsen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Wochen und bleibt dann über die Dauer eines Jahres stabil.</p> <p>Insofern ist zwar die Forderung nach längerfristigen Studien grundsätzlich zu begrüßen (wie auch dies in den S3-Leitlinien gefordert wird), allerdings vor allem im Hinblick auf mögliche psychosoziale Adaptationsprozesse / Veränderungen. Eine Symptomreduktion lässt sich bereits nach 12 wöchiger Behandlungsdauer (und kürzer) sehr gut abbilden.</p> <p>Ad Vorbehandlung der ADHS im Erwachsenenalter (A,B)</p> <p>Hier darf erwähnt werden, dass der Anteil vorbehandelter Patienten/innen mit ADHS anhaltend gering ist (siehe auch hier Philipsen et al. 2015, hier 18%). Allerdings wird sich dies in den nächsten Jahren aufgrund erhöhter Awareness verändern.</p> <p>Zusammenfassend schließe ich mich zwar den Schlussfolgerungen des IQWiG basierend auf der Datenlage an. Gleichzeitig sehe ich aber klinisch einen Benefit und damit einen für den Patienten individuellen Zusatznutzen durch die Erweiterung des Behandlungs-Portfolios in Hinblick auf Anwendung (Anzahl der erforderlichen Einnahmen) und individuelle Verträglichkeit und Ansprechen.</p>	<p>(einschließlich der Dosistitratonsphasen) waren zu kurz um das Langzeitansprechen und auch mittel- und langfristige unerwünschte Wirkungen zu erfassen. Somit sind die Studien insgesamt zu kurz um einen <u>Zusatznutzen</u> feststellen zu können.</p>

Literaturverzeichnis (alphabetisch)

Cortese S, Adamo N, Del Giovane C, Mohr-Jensen C, Hayes AJ, Carucci S, Atkinson LZ, Tessari L, Banaschewski T, Coghill D, Hollis C, Simonoff E, Zuddas A, Barbui C, Purgato M, Steinhausen HC, Shokraneh F, Xia J, Cipriani A. Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2018 Sep;5(9):727-738. doi:10.1016/S2215-0366(18)30269-4. Epub 2018 Aug 7. PubMed PMID: 30097390; PubMed Central PMCID: PMC6109107.

Lam AP, Matthies S, Graf E, Colla M, Jacob C, Sobanski E, Alm B, Rösler M, Retz W, Retz-Junginger P, Kis B, Abdel-Hamid M, Müller HHO, Lücke C, Huss M, Jans T, Berger M, Tebartz van Elst L, Philipsen A; Comparison of Methylphenidate and Psychotherapy in Adult ADHD Study (COMPAS) Consortium. Long-term Effects of Multimodal Treatment on Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms: Follow-up Analysis of the COMPAS Trial. *JAMA Netw Open*. 2019 May 3;2(5):e194980. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.4980.

Philipsen A, Jans T, Graf E, Matthies S, Borel P, Colla M, Gentschow L, Langner D, Jacob C, Groß-Lesch S, Sobanski E, Alm B, Schumacher-Stien M, Roesler M, Retz W, Retz-Junginger P, Kis B, Abdel-Hamid M, Heinrich V, Huss M, Kornmann C, Bürger A, Perlov E, Ihorst G, Schlander M, Berger M, Tebartz van Elst L; Comparison of Methylphenidate and Psychotherapy in Adult ADHD Study (COMPAS) Consortium. Effects of Group Psychotherapy, Individual Counseling, Methylphenidate, and Placebo in the Treatment of Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2015 Dec;72(12):1199-210. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2015.2146. Erratum in: *JAMA Psychiatry*. 2016 Jan;73(1):90.

Ramtvedt BE, Aabech HS, Sundet K. Minimizing adverse events while maintaining clinical improvement in a pediatric attention-deficit/hyperactivity disorder crossover trial with dextroamphetamine and methylphenidate. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2014 Apr;24(3):130-9. doi: 10.1089/cap.2013.0114.

5.8 Stellungnahme des Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie e.V.

Datum	22.08.2019
Stellungnahme zu	Lisdexamfetamindimesilat/Elvanse Adult®
Stellungnahme von	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.

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) zur Behandlung von Erwachsenen mit ADHS 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 vorgelegten RCT mit Lisdexamfetamin sowie mit Atomoxetin bzw. Methylphenidat seien 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 pU wäre möglich gewesen:</p> <p><u>Einbettung in therapeutische Gesamtstrategie</u></p> <p>Das IQWiG hält die Lisdexamfetamin-Studien NRP104.303, SPD489-316 und SPD489-403 sowie die Atomoxetin-Studie NCT00510276 und die Methylphenidat-Studie NCT01259492 für die Bewertung des Zusatznutzens für ungeeignet, da aus Ihnen nicht hervorgeht, dass eine therapeutische Gesamtstrategie gefordert oder im Rahmen der Behandlung angeboten wurde. Daher sei in den 5 RCT die Intervention jeweils nicht gemäß der Fachinformation eingesetzt worden und damit auch die vom G-BA vorgegebene zweckmäßige Vergleichstherapie in den RCT mit</p>	<p>Die Zulassung von Lisdexamfetamin sieht eine Anwendung im Rahmen einer Gesamtstrategie vor. In der Fachinformation zu Elvanse® Adult ist folgende Definition zu finden: „Die therapeutische Gesamtstrategie umfasst in der Regel sowohl psychologische, pädagogische, verhaltens- und beschäftigungstherapeutische sowie soziale als auch pharmakotherapeutische Maßnahmen“. Es ist patientenindividuell zu entscheiden, welche Maßnahmen in Frage kommen.</p> <p>Frühere oder geplante Maßnahmen im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie wurden in den vorgelegten Studien nicht dokumentiert. Zudem gab es im Rahmen der Studiendurchführung bezüglich der</p>

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Methylphenidat oder Atomoxetin nicht umgesetzt, weswegen die Studien zum Beleg eines Zusatznutzens nicht geeignet seien.</p> <p>Aus Sicht des BPI ist die Argumentation, die Studien können nicht verwendet werden, da eine Einbettung der medikamentösen Therapie in eine laut Zulassung geforderte therapeutische Gesamtstrategie im Design nicht erkennbar sei, nicht begründet. Die in den vorgelegten Studien untersuchten Therapien sind im Rahmen der Anforderungen zur Generierung bestmöglicher und unverzerrter Evidenz für sich untersucht worden, ohne jedoch erkennbar patientenindividuelle Bedarfe und therapeutische Strategien außer Acht zu lassen.</p> <p>Würde die Forderung des IQWiG nach dem Angebot weiterer Maßnahmen erfüllt, so würden sich zusätzliche therapeutische Angebote, die durch die Randomisierung ja jeweils in beiden Armen 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 hinsichtlich des Zusatznutzens nicht auch auf Ebene der Basislinie bewerten lassen könnten, die der Wirklichkeit der Regelversorgung entspricht.</p> <p><u>Studiendauer</u></p> <p>Nach Ansicht des IQWiG ist die Studiendauer der im Dossier dargestellten Studien für die Bewertung des Zusatznutzens von</p>	<p>therapeutischen Maßnahmen zum Teil Einschränkungen.</p> <p>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.</p> <p>Bei ADHS handelt es sich um eine chronische Erkrankung, die eine medikamentöse Behandlung über längere Zeit erfordern kann. Die im Dossier vorgelegten Studien zu Lisdexamfetamin mit</p>

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>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 vier bis 12 Wochen möglich ist.</p> <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</p>	<p>einer Gesamtbehandlungsdauer von vier bis zehn Wochen (einschließlich der Dosistitutionsphasen) waren zu kurz um das Langzeitsprechen und auch mittel- und langfristige unerwünschte Wirkungen zu erfassen. Somit sind die Studien insgesamt zu kurz um einen <u>Zusatznutzen</u> feststellen zu können.</p> <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>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 den Zulassungsbehörden für die Zulassungsentscheidung berücksichtigten Zulassungsstudien mit einer Dauer von vier bis 12 Wochen aus formalen Gründen aus der Bewertung ausschließt, verkürzt das IQWiG die zu beurteilende Evidenz in fragwürdiger 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><u>Methodische Hürden bei psychischen Erkrankungen</u></p> <p>Zudem ist es aus Sicht des Verbandes weiterhin wünschenswert, dass die besonderen Anforderungen an klinische Studien zur Generierung unverzerrter Aussagen über medikamentöse Therapien im Wechselspiel mit der Patientenindividualität im klinischen Alltag wie oben beschrieben im besonderen</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Therapiegebiet der psychiatrischen Erkrankungen umfassender berücksichtigt werden. Die Etablierung neuer Therapieoptionen, die bisher ungedeckte Bedarfe der Patienten in Deutschland decken können, darf nicht aufgrund rein methodischer Aspekte ausgebremst werden.	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.9 Stellungnahme von Dr. Lothar Imhof

Datum	22.08.2019
Stellungnahme zu	Lisdexamfetamindimesilat/Elvanse Adult®
Stellungnahme von	Dr. Lothar Imhof

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Lothar Imhof

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Antwort auf IQWIG-Bewertung</u></p> <p>Sehr geehrte Damen und Herren,</p> <p>mit mehr als 30jähriger Erfahrung in der Behandlung von Kinder- und Jugendlichen und auch Erwachsenen und nach mehr als 15-jähriger Leitung des Qualitätszirkels (QZ) „ADHS im Erwachsenenalter“ der KV Schleswig-Holstein möchte ich gerne eine Stellungnahme zur Bewertung des Wirkstoffs Lisdexamphetamin (LDX) zur Behandlung adulter ADHS durch das IQWIG abgeben und damit den therapeutischen Zusatznutzen von LDX in der Behandlung von erwachsenen Patienten mit ADHS betonen.</p> <p>Dabei gehe ich von der Definition Evidenz-basierter-Medizin von David Sackett aus dem Jahre 1996 aus, nach der „die Praxis der EBM ... die Integration individueller klinischer Expertise mit der bestmöglichen externen Evidenz aus systematischer Forschung“ bedeutet. Jeder Arzt verfügt über eine interne Evidenz, die aus seinen Erfahrungen resultiert und die er mit der bestmöglichen externen Evidenz in Einklang zu bringen versucht. „Externe klinische Evidenz kann individuelle klinische Erfahrung zwar ergänzen, aber niemals ersetzen. Es ist gerade diese individuelle Expertise, die entscheidet, ob die externe Evidenz überhaupt auf den einzelnen Patienten anwendbar</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Dr. Lothar Imhof

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ist und, wenn das zutrifft, wie sie in die Entscheidung integriert werden kann.“(1)</p> <p>In diesem Sinne möchte ich den Zusatznutzen von LDX anhand zweier exemplarischer Fallbeispiele erläutern, entsprechend meiner internen Evidenz sowie den Erfahrungen aus dem QZ.</p> <p>9. Eine 54-jährige gelernte Fernmeldetechnikerin und Telekomangestellte kommt 2013 in die Praxis mit schwersten Schlafstörungen, extremer Tagesmüdigkeit, depressive Episoden und Angstzuständen. Nach genauer Exploration entsteht der V.a. das Vorliegen eines ADHS, das sich anamnestisch, klinisch und testpsychologisch beweisen lässt. Es erfolgt die Ersteinstellung mit Methylphenidat (zusätzlich zu Antidepressiva), das eine gute Wirkung auf die Kernsymptomatik hat, sich zunächst aber nur schwer so einstellen lässt, dass die Wirkung über den ganzen Arbeitstag gleichmäßig zur Verfügung steht. Nach einigen Monaten kommt es zum Auftreten eines großflächigen, kleinfleckigen Exanthems an beiden Beinen, das mit einem extremen Juckreiz einhergeht. Nach dem probeweisen Absetzen des MPH geht es zurück und blüht mit dem Wiedersetzen erneut auf. Die Umstellung auf ein anderes MPH bringt keine Verbesserung. Der</p>	<p>Die Fallbeispiele und Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Dr. Lothar Imhof

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Juckreiz ist so quälend, das die Pat. die Medikation abbrechen möchte. Die Umstellung auf LDX wird von der Pat.“als kleine Offenbarung“ erlebt. Die gute Wirkung auf die Kernsymptomatik und die sehr gute Verträglichkeit werden ergänzt um eine längere und gleichmäßigere Wirkung über den Tag und eine deutliche Stabilisierung des Affektes. Ohne die Möglichkeit einer Umstellung auf LDX wären wiederholte und schließlich dauerhafte Arbeitsunfähigkeit sowie Frühberentung die absehbaren Folgen gewesen.</p> <p>Das Fallbeispiel soll zeigen, dass LDX einen klaren Zusatznutzen bietet durch die sog. Prodrug Technologie. Die kontinuierliche Freisetzung über den Tag, eine lange Halbwertszeit und die nachweislich lange Wirkdauer von 14 Stunden (2) nach einer Einmalgabe am Morgen kann einen erheblichen Vorteil in Bezug auf die Lebensqualität bedeuten.</p> <p>Zusätzlich hat die Affinität von LDX zum Noradrenalin-Rezeptor einen immer wieder zu beobachtenden stimmungsstabilisierenden Effekt, der sich unter der Therapie mit MPH oft nur durch die zusätzliche Gabe von Atomoxetin (ATX) erreichen lässt. Die dabei entstehenden Tagestherapiekosten unterscheiden sich dann nur unwesentlich von den Kosten für LDX.</p>	

Stellungnehmer: Dr. Lothar Imhof

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• Eine 43-jährige Medizinisch-technische-Angestellte, die in der Umweltanalytik arbeitet, kommt nach einem stationären Aufenthalt auf Anraten des behandelnden psychologischen Psychotherapeuten in die Praxis nachdem während des Krankenhausaufenthaltes ein ADHS diagnostiziert worden war. Sie habe weder für ihr Abitur noch für ihre Berufsausbildung und Weiterqualifikation jemals gelernt, sondern alles nur auf dem allerletzten Drücker mit Ach und Krach geschafft. Die Patientin hatte über Jahrzehnte als Selbstmedikation des ADHS einen massiven Substanzkonsum betrieben mit Alkohol, Cannabis, Benzodiazepinen (BZD) und phasenweise immer wieder mit Amphetaminen. Von allem konnte sie sich selbstständig „befreien“, außer von den Benzodiazepinen. Jetzt bestand das klinische Problem darin, einerseits eine adäquate Therapie des ADHS zu beginnen und andererseits die Abhängigkeit zu überwinden, wobei das eine ohne das andere nicht gelingen wird, wie die Biographie der Pat zeigt. Es erfolgte eine Einstellung mit Methylphenidat bei deutlicher und anhaltender Reduktion der BZD-dosis. Dennoch hatte die Pat. große Schwierigkeiten im Wechsel von anflutender Wirkung und Rebound eine befriedigende und nicht zu Mehrkonsum von MPH „einladende“ Einstellung zu finden. Es erfolgte die Umstellung auf Elvanse 30 mg/Tag. Die Wirkung	

Stellungnehmer: Dr. Lothar Imhof

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>wurde als gleichmäßig empfunden, die Stimmung stabilisierte sich, Phasen von Aufregung einerseits und Niedergeschlagenheit andererseits blieben aus, die weitere Reduktion des BZD wurde problemlos möglich, eine Verlangen nach Amphetaminen verspürte die Pat. nicht.</p> <p>Zusätzlich zu den bereits genannten Vorteilen, kann die Prodrug-Technologie von LDX das Risiko eines potentiellen Missbrauchs verringern, da das Plasmaprofil des aktiven Wirkstoffes bei intranasaler, intravenöser und oraler Einnahme weitgehend unverändert bleibt (3, 4). Das Missbrauchsrisiko für LDX wird in aktueller Literatur als vergleichsweise gering eingeschätzt (5).</p> <p>Der Zusatznutzen ist allein deshalb evident, weil es, anders als im Kinder- und Jugendbereich, für erstdiagnostizierte, erwachsene und GKV-versicherte Pat. kein langwirksames MPH mit einem geringem sofort verfügbaren Anteil gibt.</p> <p>Die neue S3- Leitlinie empfiehlt den Einsatz von LDX als Erstlinientherapie für die Behandlung von ADHS (6). Die Studienlage, wie auch der Expertenkonsens belegen klar die eindeutige Wirksamkeit von LDX in der Behandlung von ADHS. Diese Therapieoption ist neben Methylphenidat (MPH) notwendig, um das Krankheitsbild effizient und differenziert behandeln zu können.</p> <p>Die wissenschaftlichen Daten und die jahrelange</p>	<p>Auch die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Dr. Lothar Imhof

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>praktische Erfahrung aus dem Kinder- und Jugendbereich sprechen alle für einen Zusatznutzen von LDX.</p> <p>Referenzen:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS Was ist Evidenz-basierte Medizin und was nicht? Munch Med Wochenschr 1997;139(44):644-5. Übersetzung: M. Perleth, Hannover.2. Wigal et al. 2010, Behavioral and Brain Functions3. Jasinski and Krishnan 2008, Journal of Psychopharmacology4. Ermer et al. 2011, Clin Drug Investig5. Crunelle et al. 2018, Eur Addict Res6. AWMF S3 Leitlinie zur Behandlung von ADHS im Kindes, Jugend- und Erwachsenenalter (2018)	

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Lisdexamfetamindimesilat

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 9. September 2019
von 13.05 Uhr bis 14.12 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG:**

Herr Kilian

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

Herr Eheberg

Frau Dr. Kerum

Frau Dr. Kruse

Herr Temme

Angemeldete Teilnehmer des **Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI):**

Frau Fink

Herr Dr. Wilken

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie e. V. (DGKJP):**

Herr Prof. Dr. Banaschewski

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Herr Kumpf

Beginn der Anhörung: 13:05 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA, frühe Nutzenbewertung Lisdexamfetamindimesilat zur Behandlung von ADHS bei Erwachsenen. Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 30. Juli 2019, die Ihnen bekannt ist und zu der wir Stellungnahmen von Shire, jetzt Teil der Takeda Group, von Herrn Professor Banaschewski für die Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie, von Frau Professor Dr. Alexandra Philipsen, Klinik für Psychiatrie und Physiotherapie des Universitätsklinikums in Bonn, von Herrn Professor Dr. Andreas Reif, Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Uniklinik in Frankfurt, von Dr. Neuy-Lobkowicz, niedergelassene Ärztin, von Herrn Dr. Lothar Imhof, ebenfalls niedergelassener Arzt, von MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG, vom vfa und vom BPI bekommen haben.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, weil wir Wortprotokoll führen und wir deshalb auch protokollieren müssen, wer da ist. Dazu gleich der verfahrensleitende Hinweis: Wenn Sie gleich das Wort ergreifen, dann nennen Sie bitte jeweils Namen sowie entsendendes Unternehmen oder Fachgesellschaft. Für Shire müssten Herr Eheberg, Frau Dr. Kerum, Frau Dr. Kruse und Herr Temme da sein – jawohl. Dann müsste Herr Professor Dr. Banaschewski da sein – jawohl –, weiter Herr Kilian für Medice – jawohl –, Frau Fink und Herr Dr. Wilken für den BPI – jawohl – und schließlich die Herren Kumpf und Dr. Rasch für den vfa. – Damit haben wir alle abgefragt und alle registriert, die da sind. Seien Sie uns herzlich willkommen!

Ich werde zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht noch einmal die wesentlichen Fragen und die wesentlichen Punkte, die sich aus seiner Sicht nach der Dossierbewertung des IQWiG stellen, darzustellen. Danach würden wir in eine muntere Frage-und-Antwort-Runde eintreten. – Wer möchte das machen? – Herr Temme, bitte schön.

Herr Temme (Shire): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Wir freuen uns auf die muntere Fragerunde. – Sehr geehrte Damen und Herren! Wir möchten uns beim G-BA für die Einladung zu dieser Anhörung bedanken. Wir hoffen, dass wir Ihnen wichtige Aspekte der Nutzenbewertung darstellen und den therapeutischen Wert von Elvanse Adult weiter klären können, um Sie bei der sachgerechten Beurteilung zu unterstützen.

Zunächst möchte ich Ihnen das Shire-Team vorstellen. Zu meiner Linken sitzt Frau Dr. Astrid Kruse; sie ist bei uns Leiterin der Medizin für die Neuroscience. Links von ihr sitzt Frau Dr. Sabine Kerum, Leiterin des Geschäftsbereiches Neuroscience bei Shire Deutschland. Zu meiner Rechten sitzt Herr Eheberg; er hat uns als externer Berater durch den Prozess der Dossiererstellung begleitet. Ich selbst bin Leiter des Bereiches Market Access und Public Affairs bei Shire Deutschland.

Ich möchte im Folgenden kurz auf zwei Themen eingehen, erstens auf die psychiatrische Erkrankung ADHS und den Stellenwert von Elvanse Adult für die Patienten und zweitens auf die Datenlage zur Bewertung des Zusatznutzens von Elvanse Adult.

Zum ersten Thema: Es herrscht ein verzerrtes Bild der Erkrankung ADHS in allen Teilen der Gesellschaft vor, und zwar bezüglich zweier Aspekte. Diese Verzerrung bedeutet vor allem

für die Patienten, für ihr soziales und ihr familiäres Umfeld und auch für die behandelnden Ärzte einen großen Nachteil. Erstens wird ADHS häufig als rein pädiatrische Erkrankung angesehen. Dies entspricht aber nicht der Realität; denn bei einem erheblichen Teil der Patienten reicht die Erkrankung ins Erwachsenenalter hinein.

Zweitens werden, so wie bei anderen neuropsychiatrischen Erkrankungen auch, die Symptome der ADHS oft kleingeredet, und die Belastung durch sie für die betroffenen Patienten wird nicht anerkannt. Es handelt sich bei der ADHS jedoch um eine psychische Erkrankung mit zunehmend erforschten neurobiologischen und genetischen Komponenten und mit teils gravierenden Auswirkungen auf die Lebensqualität. Die Patienten haben eine reduzierte Aufmerksamkeitsspanne, spüren eine dauerhafte innere Unruhe und handeln oft impulsgesteuert. Defizite in der Selbststrukturierung und der Arbeitsorganisation sind die Regel. Die soziale Funktionsfähigkeit der Patienten ist eingeschränkt. Ungeplante Schwangerschaften, Scheidungen, ein niedriger Bildungsabschluss, häufiger Arbeitsplatzwechsel, Arbeitslosigkeit und auch Suchterkrankungen treten signifikant häufiger auf als in der Vergleichsbevölkerung. All das beruht nicht auf mangelndem Ehrgeiz oder mangelndem Willen der Patienten, sondern es liegt schlicht und ergreifend eine Fehlregulation vor allem des Neurotransmitters Dopamin vor. Deshalb kann eine pharmakologische Behandlung für einige Patienten so wichtig und wirksam sein.

Die medikamentösen Optionen für Erwachsene mit ADHS waren bisher auf zwei Wirkstoffe beschränkt, auf das Stimulans Methylphenidat, kurz MPH, und auf das Nicht-Psychostimulans Atomoxetin, kurz ATX. Aus der Literatur und aus langjähriger klinischer Erfahrung mit der medikamentösen Behandlung von Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit ADHS ist bekannt, dass bestimmte Patienten weder auf MPH noch auf ATX zufriedenstellend ansprechen. Auch die jüngste Versorgungsstudie von Bachmann et al. kam zu dem Schluss, dass erwachsene ADHS-Patienten derzeit unterversorgt sind. Wirksame Alternativen für die ärztliche Praxis und die Patienten sind also dringend notwendig.

Elvanse Adult stellt hier eine wichtige, hoch wirksame und sichere Behandlungsalternative dar, die entsprechend auch in den nationalen und internationalen Leitlinien empfohlen wird. Der Wirkstoff Lisdexamfetamin, kurz LDX, gehört zur Substanzklasse der Stimulanzien. Das Neue und Innovative an LDX ist seine besonders hohe Effektstärke und seine Wirkentfaltung als Prodrug. Prodrug bedeutet, dass der aktive Wirkstoff erst im Körper des Patienten durch Metabolisierung aus der inaktiven Vorstufe hervorgeht. Das hat einen erheblichen Einfluss auf die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik und damit auf die Wirksamkeit und Sicherheit des Präparates. Im Einzelnen bietet LDX aufgrund des Prodrug-Prinzips folgende Vorteile für die Patienten und ihre Ärzte: eine hohe und schnell einsetzende Wirksamkeit, eine lange und gleichmäßig über den Tag anhaltende Wirkdauer, eine unkomplizierte Anwendung durch nur einmal tägliche Einnahme, ein geringes Missbrauchspotenzial sowie ein stimulantientypisches Nebenwirkungsprofil.

Der wichtigste Vorteil in der Versorgung ist jedoch übergreifend. Neben den Patienten, die unter einer Behandlung mit LDX ihre Erkrankung besser beherrschen können als mit den bestehenden Therapieoptionen, gibt es auch Patienten, die auf MPH und auf ATX überhaupt nicht zufriedenstellend ansprechen. Für diese Patienten gibt es nun endlich eine sehr gute Behandlungsoption mit dem beschriebenen positiven Profil.

Vor diesem Hintergrund haben wir von Shire im letzten Jahr sowohl von Patienten als auch von behandelnden Ärzten viele Anfragen bekommen, wann Elvanse Adult endlich verfügbar sein wird. Das spiegelt nicht zuletzt auch die guten Therapieerfahrungen wider, die die Ärzte bei der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit LDX gemacht haben. Mit Elvanse Adult können nun Patienten, die bereits vor ihrem 18. Geburtstag nach unzureichendem Ansprechen auf MPH erfolgreich mit LDX behandelt wurden, auch mit Erreichen der Volljährigkeit besser weiterbehandelt werden; denn nach den uns bekannten Erfahrungen aus der klinischen Praxis ändert der 18. Geburtstag für den Einzelnen zwar Vieles, das individuelle Ansprechen auf bestimmte Medikamente üblicherweise aber nicht.

Nun möchte ich den Punkt Datenlage zur Bewertung des Nutzens bzw. Zusatznutzens von Elvanse Adult weiter ausführen. Es liegen keine direkt vergleichenden Studien vor, die im Rahmen einer frühen Nutzenbewertung in Deutschland bevorzugt werden. Die Gesamtheit der vorliegenden Evidenz zeigt allerdings aus unserer Sicht klar den Nutzen von Elvanse Adult für Patienten und Ärzte. Das Studiendesign der dargestellten Studien ist das Ergebnis einer Abwägung: Auf der einen Seite stehen die methodischen Anforderungen zur Generierung von qualitativ hochwertiger Evidenz mit einem klaren standardisierten Behandlungsschema, um unverzerrte Aussagen über die relative Wirksamkeit von zwei Interventionen zu erreichen. Auf der anderen Seite stehen die Anforderungen, die mit der Berücksichtigung der Patientenindividualität einhergehen. Die dargestellten Studien wurden als gelungener Kompromiss zwischen diesen beiden wichtigen Zielen im Austausch mit den Behörden zur Begründung der Zulassung entwickelt. Diese von den Fragestellungen nach § 35 SGB V auszuschließen, ist aus unserer Sicht nicht angemessen.

Die Gesamtheit der von uns vorgelegten Evidenz zeigt aus unserer Sicht einen klaren Zusatznutzen von Elvanse Adult für Patienten und Ärzte im Gefüge der zugelassenen Therapien. Dies wird weiter durch die umfassende Metaanalyse unterstützt, die 2018 im *Lancet* veröffentlicht wurde, und durch die klaren Empfehlungen in den nationalen und internationalen Leitlinien. Das Thema „Umsetzung der therapeutischen Gesamtstrategie“ wurde bereits in der ersten Nutzenbewertung zum Wirkstoff sehr ausführlich diskutiert. Wir bleiben auch jetzt bei unserem Standpunkt, dass eine therapeutische Gesamtstrategie im Rahmen von klinischen Studien nicht bedeutet, dass für alle Patienten und zu jedem Zeitpunkt der Behandlung immer alle verfügbaren oder auch nur einzelne therapeutische Maßnahmen obligatorisch einzusetzen sind. Die Behandlung der Patienten im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie erfolgt vielmehr patientenindividuell und ohne die explizite Vorgabe konkreter Maßnahmen. Die in den vorgelegten Studien untersuchten medikamentösen Therapien sind in Absprache mit den Zulassungsbehörden für sich betrachtet worden, im Kontext der jeweils individuellen therapeutischen Gesamtstrategie und des individuellen Krankheits- und Behandlungsverlaufs, und zwar ohne Vorgaben für weitere parallel zu wählende therapeutische Maßnahmen. So wurde sowohl der Individualität der Patienten Rechnung getragen als auch eine unverzerrte Aussage über die relative Wirksamkeit und Verträglichkeit der eingesetzten Medikamente ermöglicht.

Wir bedauern sehr, dass unsere Daten, wie schon beim Bewertungsverfahren für Elvanse zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit ADHS bei der Beurteilung des Nutzens und Zusatznutzens von Elvanse Adult erneut keine Berücksichtigung gefunden haben.

Noch einmal kurz zusammengefasst: Erwachsene Patienten mit ADHS sind derzeit unterversorgt. Elvanse Adult bietet durch das Prodrug-Prinzip viele Vorteile, wie eine hohe

Wirksamkeit, eine lange Abdeckung des Tages, gute Verträglichkeit und eine nur einmal tägliche Einnahme, die gut in den Patientenalltag integrierbar ist. Es ist erkennbar, dass Elvanse Adult aufgrund all dieser Vorteile einen großen Beitrag dazu leistet, die Versorgungslücke bei erwachsenen Patienten mit ADHS zu schließen. Es gibt Hinweise darauf, dass bestimmte Patientengruppen im Vergleich zu den bisher existierenden Therapieoptionen besonders stark von LDX profitieren können. Nach unserer Überzeugung liegen Daten vor, die in ihrer Gesamtheit die Bewertung des Zusatznutzens von Elvanse Adult erlauben. Wir haben die große Hoffnung, dass der G-BA diese noch in seine Bewertung einfließen lassen wird. – Ich bedanke mich für Ihre Aufmerksamkeit und stehe Ihnen jetzt gerne für Ihre Fragen und zur weiteren Diskussion zur Verfügung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Temme, für diese Einführung. – Ich hätte die erste Frage an Herrn Professor Banaschewski. Ich kann sie stellvertretend an ihn richten, weil auch Professor Philipsen und Professor Reif in ihren schriftlichen Stellungnahmen in eine ähnliche Richtung argumentiert haben.

Als erstes Problem ist hier die Studiendauer angesprochen worden: Sind die vorliegenden Daten aus den Studien ausreichend, um eine zuverlässige Beurteilung vornehmen zu können? Wir haben hier Daten über vier bis zwölf Wochen; üblicherweise sagen wir, sechs Monate. Dazu hätte ich gerne noch einmal eine Aussage. Sie schreiben in Ihrer Stellungnahme, dass das durchaus ausreichend sein könne.

Die zweite Frage hat Herr Temme gerade auch angesprochen: Wie haben wir uns bei ADHS eine therapeutische Gesamtstrategie vorzustellen? Das war ja auch einer der wesentlichen Kritikpunkte des IQWiG, das eben gesagt hat, aus den Studien gehe nicht hervor, dass eine therapeutische Gesamtstrategie bei Einschluss in die Studie gefordert oder im Rahmen der Behandlung angeboten wurde. Dann wird bemängelt, dass es vielfältige Einschränkungen bezüglich der medikamentösen Begleitbehandlung gegeben habe. Damit seien weder die Intervention gemäß Zulassung angewendet noch die für den Vergleich zweckmäßige Vergleichstherapie adäquat umgesetzt worden. Gerade haben wir kurz gehört, es gebe da keine Gesamtstrategie, sondern das Maß und der Umfang der Behandlung würden patientenindividuell festgelegt. – Das ist einer der entscheidenden Punkte, und dazu würde ich gerne von Ihnen etwas hören. Sie hatten es ja schon geschrieben, aber wir müssen es noch einmal protokollieren.

Herr Prof. Dr. Banaschewski (DGKJP): Ich weise darauf hin, dass ich auch die S3-Leitlinien zu ADHS koordiniert habe – das sind Leitlinien zur Diagnostik und Behandlung bei ADHS im Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalter – und dass ich ferner in dem European Network of Hyperkinetic Disorders intensiv mit internationalen Kollegen meinen Schwerpunkt bei der Erforschung der neurobiologischen Grundlagen der ADHS als auch der Evaluation von Diagnostik und Therapie habe.

Zu Ihrer ersten Frage: Es besteht international klarer Konsens, dass auch Studien mit einer Studiendauer von vier bis zwölf Wochen grundsätzlich geeignet sein können, die Wirksamkeit und Kurzfristverträglichkeit der medikamentösen Therapie zu evaluieren. Wenn das nicht möglich gewesen wäre, hätte zum Beispiel die EMA bei der Zulassungsstudie diesem Design nicht zugestimmt. Dass man damit die Wirksamkeit evaluieren kann, ist insbesondere dann klar, wenn im Laufe der Wochen ein Wirksamkeitsplateau erreicht wird.

Wenn man gegen Atomoxetin vergleicht, ist eine Studiendauer von vier Wochen gegebenenfalls zu kurz; da ist eine Dauer von sechs Wochen notwendig.

Anders sieht es aus, wenn man die Langfristverträglichkeit der Medikamente evaluiert. Dafür braucht man sicherlich längere Studien. Wir haben selber zur Langfristsicherheit der Stimulanzientherapie im Rahmen eines von der EU geförderten Projektes an 800 versus 800 Patienten das Auftreten von Adverse Events verglichen; es waren nicht ganz 800 pro Gruppe. Dies konnte bestätigen, dass auch bei langfristiger Anwendung von Stimulanzien keine weiteren Risiken auftreten, die nicht schon in der Kurzfristtherapie ersichtlich werden. Im Gegenteil, einige Adverse Events sinken hinsichtlich Frequenz und Intensität im Laufe der Zeit ab.

Zu Ihrer ersten Frage also zusammenfassend: Die Datenlage ist nicht nur nach meiner Meinung, sondern auch nach den Autoren der S3-Leitlinie, die von über 30 Fachgesellschaften konsentiert worden ist, gegeben. Das wurde zusammen mit der AWMF gemacht. Ich möchte darauf hinweisen, dass NICE, das National Institute of Clinical Excellence, das den höchsten Standard überhaupt hat, für die methodische Evaluation von Therapien LDX, also Lisdexamfetamin, als first-line Treatment zur Behandlung der Erwachsenen empfiehlt. Das IQWiG hat hier eine sehr singuläre Position, die aus meiner Sicht und auch der meiner Kollegen – dies möchte ich für die DGKJP hier zur Kenntnis geben – aus sehr formalen Gründen heraus mit dem Argument, es sei keine therapeutische Gesamtstrategie verfolgt worden, die Studienbeurteilung gänzlich negiert.

Therapeutische Gesamtstrategie ist ein arges Missverständnis; dies wird noch einmal deutlich, wenn man die aktuellen Leitlinien weltweit zur Kenntnis nimmt. Obligatorisch ist jeweils eine Psychoedukation; das ist der erste Schritt der Therapie. Das zieht sich vom Kindesalter durch bis ins Erwachsenenalter. Es ist aber keinesfalls so, dass alle Patienten einer psychotherapeutischen Behandlung bedürften, bevor eine medikamentöse Therapie angezeigt ist. Das ist ein ganz wesentlicher Punkt. In den NICE-Leitlinien steht es sogar noch krasser, dass eine Psychotherapie zur Behandlung der Kernsymptomatik gar nicht mehr indiziert ist, weil nämlich in Metaanalysen gezeigt wurde, zum Beispiel 2013 von Sonuga-Barke im *American Journal of Psychiatry*, dass bei verblindeter Beurteilung der Psychotherapie die Effektstärke bei null liegt, die Psychotherapie in Bezug auf die Kernsymptomatik also nicht sicher wirksam ist. Dies ist noch eine positive Formulierung. Das heißt nicht, dass die Psychotherapie bei Patienten mit ADHS nicht aufgrund von komorbider Symptomatik sinnvoll sein kann; aber sie ist keineswegs sinnvoll und keineswegs kostenökonomisch gerechtfertigt zur Behandlung der Kernsymptomatik der ADHS, die in Impulsivität, Hyperaktivität und Unaufmerksamkeit besteht; das vorweg.

Wir haben uns in den deutschen Leitlinien dazu noch etwas moderater artikuliert, indem wir gesagt haben: In Abhängigkeit von dem Schweregrad der Symptomatik sollte man natürlich Patienten mit einer leichten Symptomatik nicht sofort medikamentös behandeln. Aber das ist anders für moderate und schwere Symptomatik. Bei Erwachsenen mit ADHS ist international eine Psychotherapie gar nicht empfohlen und angezeigt. – Soweit dazu.

Ich möchte noch abschließend erwähnen, dass die Metaanalysen, die bereits angesprochen worden sind, so die Network meta analysis in *Lancet*, publiziert von Cortese – ich habe da auch mitgearbeitet – und ebenso Veröffentlichungen von vielen Kollegen klar gezeigt haben, dass Lisdexamfetamin wie auch Methylphenidat die Therapien der Wahl sind. Man muss

allerdings dann die schon genannte Überlegung hinzuziehen, dass etwa 90 Prozent der Patienten auf Methylphenidat oder Lisdexamfetamin ansprechen, 20 Prozent der Patienten aber präferenziell auf Methylphenidat und 20 Prozent der Patienten präferenziell auf Dexamfetamin. Daher muss man sagen, dass zumindest für diese Patienten ein eindeutiger, klarer Zusatznutzen gegeben ist. Schlussendlich sollte man auch daran denken, dass es Metaanalysen gibt, die zeigen, dass Lisdexamfetamin nicht nur tendenziell, sondern signifikant eine höhere Effektstärke besitzt als Dexamfetamin und Methylphenidat, wengleich es aus meiner Sicht nun auch nicht rechtfertigt, dass man prinzipiell alle Patienten mit Lisdexamfetamin behandeln sollte. Das wäre verkehrt und kostenökonomisch nicht sinnvoll. – Soweit erst einmal dazu meine Antwort.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Banaschewski. – Ich schaue jetzt in die Runde. – Fragen! – Wer möchte? – Bitte schön, Frau Biester.

Frau Biester: Ich fühlte mich jetzt auch indirekt gerade angesprochen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ziemlich direkt sogar, nicht nur indirekt: singulärer Bewertungsstandard.

Frau Biester: Dazu äußere ich mich jetzt nicht explizit, sondern versuche etwas klarzustellen. Wir haben in der Dossierbewertung nicht gesagt, dass alle Patienten eine Psychotherapie hätten haben sollen, damit man die Studien dann für die Bewertung des Zusatznutzens hätte heranziehen können. Wir haben vielmehr gesagt, dass keine Gesamtstrategie in den Studien erkennbar war. Hinsichtlich dessen, was eine Gesamtstrategie ist, halten wir uns auch daran, was Sie zum Beispiel in der S3-Leitlinie ebenfalls beschrieben haben: Da ist von einem multimodalen therapeutischen Gesamtkonzept die Rede, davon, dass grundsätzlich eine umfassende Psychoedukation angeboten werden soll. In den Studien ist davon nichts zu finden. Entweder war es sogar verboten, oder es gibt einfach keine Informationen; dies vielleicht zur Richtigstellung. Das hatten wir, wie Sie schon sagten, im letzten Verfahren schon ausgiebig diskutiert; das war der gleiche Grund.

Vielleicht dann noch zu folgendem Punkt: Dazu, dass es einen klaren Nutzen gibt, findet sich auch in den Stellungnahmen immer wieder, dass immer im Vergleich zu Placebo gesprochen wird. Es geht hier aber nicht um den Vergleich mit Placebo, sondern mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ich frage mich, warum der Punkt, wenn es einen so klaren Zusatznutzen gibt, das dann in seinen vorgelegten Daten nicht zeigen konnte.

Vielleicht noch ein Punkt zu Cortese et al. Ich habe da nicht so herausgelesen, dass Lisdexamfetamin das Mittel der Wahl wäre. Auch hier – vielleicht zunächst einmal in Klammern – sind es auch nur 12-Wochen-Studien, die die Autoren einschließen konnten. Das heißt, das Studiendauerproblem ist dort das gleiche. Ansonsten ist Lisdexamfetamin in dem Wirkstoffklassenblock Amphetamin untersucht worden. Außerdem sind Post-hoc-Analysen vorgenommen worden, um zu gucken, um sich zwischen Lisdexamfetamin und den anderen Amphetaminen Unterschiede zeigen. Da hat sich bei Kindern etwas gezeigt, sodass die Autoren einfach unsicher waren, was sie dann für Lisdexamfetamin überhaupt noch schlussfolgern können. So klar ist das nicht bei Cortese, glaube ich.

Herr Prof. Dr. Banaschewski (DGKJP): Darf ich dazu ergänzen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich wollte Ihnen gerade das Wort geben.

Herr Prof. Dr. Banaschewski (DGKJP): Danke schön. – Erstens. Sie sagen, ich hätte moniert, dass Sie gefordert hätten, dass bei sämtlichen Patienten eine Psychotherapie erfolgen sollte. Das habe ich nicht getan. Ich möchte nur noch einmal präzisieren, was ich sagen wollte.

Der erste Punkt: Sie fordern eine multimodale Gesamtstrategie. Wenn Sie spezifizieren möchten, worin sie besteht, sagen Sie: Psychoedukation sollte bei allen Patienten erfolgen. Sie haben damals bei dem Verfahren zur Kinderzulassung sehr wohl gefordert, dass zunächst eine Psychotherapie nach Leitlinien hätte erfolgen sollen. – Ich habe deshalb dargelegt, dass eine Psychotherapie gar nicht Bestandteil der Leitlinien ist. Wenn Sie also konkretisieren, worin die multimodale Gesamtstrategie besteht, dann könnten Sie höchstens anmerken wollen, dass nicht ersichtlich sei, inwiefern bei den Patienten eine Psychoedukation erfolgt sei, bevor diese eine medikamentöse Therapie erhalten haben.

Ich kann jetzt nicht alle einzelnen Studien durchgehen. Aber wissen Sie, worin eine Psychoedukation besteht? Man erklärt und erläutert das Erkrankungsbild. Es ist bei Patienten, die in eine Studie eingeschlossen werden, absolut unwahrscheinlich, dass dies nicht erfolgt ist; man müsste da zu diesem Punkt noch einmal Stellung nehmen. Der Verweis, dass mit einer irgendwie gearteten ominösen multimodalen Gesamtstrategie ein anderes Outcome erzeugt worden wäre, ist – Entschuldigung für diese Bezeichnung, aber ich möchte es klar benennen – absurd. Das wird international so gesehen.

Der zweite Punkt: Sie haben vollkommen Recht, dass man sagen muss, der Zusatznutzen müsse nicht gegen Placebo gezeigt werden, sondern er müsse gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie gezeigt werden. Nun, gegenüber Atomoxetin gibt es einen klaren Zusatznutzen; das zeigen alle Studien. Gegenüber Methylphenidat kann man nicht grundsätzlich sagen, dass die Effektstärken für Dexamfetamin deutlich höher seien. Allerdings hatte ich darauf hingewiesen, dass zumindest für einen Teil der Betroffenen auch hier die Analysen und Metaanalysen einen klaren Zusatznutzen zeigen. Ich habe nicht behauptet, dass es für alle Patienten so wäre, dass sie mit Lisdexamfetamin besser behandelt würden als mit Methylphenidat. Aber für einen signifikanten Teil ist dies der Fall.

Ihr Argument, dass in der Cortese-Arbeit nur Amphetamine, nämlich Dexamfetamin und Lisdexamfetamin, zusammengenommen worden wären und man von daher den Zusatznutzen von Lisdexamfetamin nicht hätte zeigen können, ist auch etwas an den Haaren herbeigezogen, mit Verlaub gesagt, weil nämlich andere Metaanalysen sehr wohl zeigen, dass Lisdexamfetamin höhere Effektstärken hat als Dexamfetamin.

Das heißt, wenn ich diese verschiedenen Aspekte zusammennehme, müssten Sie entweder sagen, dass, sofern Ihre Beurteilung richtig ist, die Beurteilung der sämtlichen anderen Komitees der Leitlinien, und zwar nicht nur der deutschen Leitlinien, sondern auch der von NICE, und sämtlicher Wissenschaftler absurd wäre, weil das nämlich nicht konsistent ist. Entweder gibt es einen Zusatznutzen zumindest für einen Teil der Patienten, oder Sie sollten Ihre Punkte bitte in die nächsten Leitlinienerneuerungen einbringen, um dann den Irrtum der Wissenschaftler aufzudecken. – An dieser Stelle höre ich auf, damit ich nicht zu emotional werde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist auch gut. Ich bin der unparteiische Vorsitzende, auch der Gesamtfirma hier, und versuche das jetzt einmal auf ein wissenschaftliches Maß zurückzuführen. Erster Punkt: Wenn Sie von der Absurdität der Forderung nach einer multimodalen Gesamtstrategie sprechen, dann müssen Sie das zunächst einmal an die EMA adressieren; denn sie fordert das in der Zulassung. Dann ist schon die Zulassung absurd, weil sie an dieser Bedingung festhält.

Zweiter Punkt. Wenn ich das, was Frau Biester eben gesagt hat, richtig verstanden habe, steht da doch irgendwo im Rahmen der S3-Leitlinie, bei der Sie eingangs gesagt haben, dass Sie der Koordinator wären, dass eine Gesamtstrategie anzuwenden ist. Wenn Sie sagen, dass die Bewertung der zitierten Arbeit durch Frau Biester so völlig an den Haaren herbeigezogen ist, dann frage ich mich: Wieso hat der pharmazeutische Unternehmer daraus keinen Zusatznutzen abgeleitet? Das hat er ja nicht. Also rate ich doch ein bisschen zur Mäßigung, damit wir uns über die Fragestellungen unterhalten können, die hier im Raume stehen.

Die entscheidende Fragestellung ist – darum ist es auch nicht gegangen –: Was ist eine multimodale Gesamtstrategie? Die steht ja auch in Ihren Leitlinien. Wenn Sie sagen, sie bestehe eben nur in Psychoedukation, und Psychoedukation sei nichts anderes, als dass ich mit irgendjemandem über die Krankheit spreche, dann nehmen wir das zur Kenntnis. Ich hatte unter einer multimodalen Gesamtstrategie eben auch weitere Komponenten verstanden, die nicht zwangsläufig in Psychotherapie bestehen, sondern die vielleicht auch schon mal darin bestehen könnten, sich darüber Gedanken zu machen, welche möglicherweise anderen, hier auch bereits erwähnten Wirkstoffklassen in Betracht kommen, oder darüber, was es sonst sein kann. Nur mit dem Patienten über die Krankheit zu sprechen, das hat mit Strategie nichts zu tun; das sind für mich ein Patientengespräch und eine Aufklärung. Dann müssen wir diesen Irrtum aufklären. Dann braucht aber Frau Biester an den Veranstaltungen Ihrer Leitlinienkommission nicht teilzunehmen; denn da geht es nicht darum, einen Irrtum der Wissenschaft aufzuklären. Da würde ich dann nur sagen: Multimodale Gesamtstrategie besteht darin, dass ich mit dem Patienten über seine Krankheit spreche. So haben Sie es ja gerade dargestellt.

Aber so trivial ist es ja nun offensichtlich nicht. Ansonsten könnte ich die Leitlinien auch schreiben; das will ich mir nicht anmaßen. Ich hatte erwartet, dass nach dem – wir haben uns sehr sorgfältig auf dieses Verfahren vorbereitet –, was wir so gelesen haben, ein bisschen mehr als Psychoedukation dahintersteht. Aber, bitte schön, darüber können wir jetzt sprechen. Ich habe das einfach nur gesagt, damit wir wieder auf den Boden der Tatsachen kommen. Dann diskutieren wir. – Herr Temme, bitte.

Herr Temme (Shire): Ich bin kein so großer Experte für die Durchführung einer multimodalen Behandlungsstrategie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich auch nicht, aber ich merke, dass das hier multimodal offenbar wie Kraut und Rüben durcheinandergeht und dass da offenbar kein hinreichender Konsens besteht, was das überhaupt ist.

Herr Temme (Shire): Nach meinem sehr eng zusammengefassten Verständnis ist es zumindest die Aufforderung, nicht nur medikamentös zu behandeln, sondern eben die

medikamentöse Behandlung in ein Konzept aus möglichen weiteren Therapien einzubetten und die Angemessenheit weiterer Strategien permanent zu bewerten.

Ich möchte jetzt kurz dazu kommen, inwiefern das in den Studien umgesetzt wurde. Nach meiner Kenntnis ist in einzelnen der Studien in der Tat eingeschränkt worden, was weiter passiert, was ich persönlich nach dem, was ich vorhin eingangs in Bezug darauf sagte, was man mit einer Studie erreichen möchte, für völlig nachvollziehbar halte, indem nämlich gesagt wurde: Eine Psychotherapie als ein mögliches Element einer Behandlungsstrategie konnte nicht in allen Studien einfach während der Studie begonnen werden. Es ist meines Erachtens auch sinnvoll, wenn man eine achtwöchige Studie hat, mit der man den relativen Effekt eines Medikaments erforschen möchte, dass man nicht nach vier Wochen eine Psychotherapie beginnt, weil dies einfach nur das Rauschen erhöhen und die Aussagekraft der Studie zu der Wirksamkeit des Medikaments im Vergleich zu dem anderen Medikament oder zum Scheinmedikament reduzieren würde. Das wurde in manchen Studien insofern so eingeschränkt. Ich denke auch, dass man das nachvollziehbar begründen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Eheberg.

Herr Eheberg (Shire): Ich möchte zu zwei Punkten etwas sagen, zum einen zu der Gesamtstrategie, zum anderen zu dem Nachweis oder zu der Evidenz im Dossier. Zur Gesamtstrategie möchten wir noch einmal unterstreichen, dass in den Studien die Möglichkeit bestanden hat, eine Gesamtstrategie zu haben, und dass diese eben nicht einem strikten Algorithmus folgt, sodass es dementsprechend auch nicht möglich ist, hier an dieser Stelle quasi diesen auf alle Patienten zu übertragen, wie das für eine klinische Studie im RCT notwendig wäre. Es gibt auch keine Evidenz dafür – das hat Herr Professor Banaschewski schon gut dargestellt –, dass diese verschiedenen Maßnahmen tatsächlich einen Einfluss haben oder wirklich über die Kohorten, über Gruppenvergleiche hinweg einen Einfluss haben. Dementsprechend sehen wir hier durchaus: Das wird adäquat umgesetzt, auch wenn hier „multimodal“ für jeden Patienten in diesem Punkt etwas anderes bedeuten muss.

Der andere Punkt betrifft den indirekten Vergleich. Wir haben natürlich die Kritik daran zur Kenntnis genommen und haben dies auch in den verschiedenen Publikationen erwähnt, die den Vorteil von Lisdexamfetamin gegenüber den Mitwettbewerbern gezeigt haben. Selbstverständlich haben wir uns aber im Rahmen des AMNOG-Verfahrens auf die im AMNOG-Verfahren üblichen Herangehensweisen bei nicht direkter Evidenz konzentriert, haben also Vergleiche nach Bucher vorgelegt. Sie sind beide methodisch sauber ausgearbeitet und basieren auf einer Selektion von sehr vielen Studien. Wir haben über 70 Studien gescreent, um zu schauen: Welches sind die geeignetsten Partner, kann man sie zusammenfassen oder nicht? Die beiden Vergleiche, die wir genommen haben – einer gegen ATX, einer gegen MPH – sind die beste Evidenz, die auch HTA-konform ist, die wir in diesem Zusammenhang vorstellen können. Das schmälert nicht die Evidenz, die es jenseits des HTA an dieser Stelle gibt; aber das ist eben die Basis. Deswegen zeigen wir auch den nicht quantifizierbaren Zusatznutzen der Überlegenheit auf, die wir an allen Effektivitätspunkten gesehen haben. Das ist eine numerische Überlegenheit. Aber in allen Evidenzpunkten, die wir im Rahmen dieser indirekten Vergleiche untersuchen konnten, konnten wir einheitlich immer einen sehr positiven Effektschätzer für Lisdexamfetamin und vergleichsweise enge Konfidenzintervalle sehen, sodass das auch

kein auf einem wirklich rein statistischen Streumaß basierender Effekt ist. Insofern kommen wir zu der Schlussfolgerung, dass wir sehr wohl eine Evidenz haben, die einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen rechtfertigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Eheberg. – Jetzt habe ich Frau Biester und dann Herrn Banaschewski.

Frau Biester: Ich möchte auf Ihre drei Punkte zu sprechen kommen; ich fange von hinten an. Zum einen war der Umstand, dass Sie einen indirekten Vergleich und keinen direkten Vergleich vorgelegt haben, gar nicht Gegenstand der Kritik in der Dossierbewertung. Das heißt, es ist kein Argument, was wir angeführt haben, dass die Datenbasis für einen Zusatznutzen nicht ausreichend sei. Trotzdem möchte ich kurz etwas dazu sagen, wenn Sie äußern, Ihre Ergebnisse haben eine deutliche Überlegenheit gezeigt: In Ihrem indirekten Vergleich gibt es überhaupt keine statistisch signifikanten Ergebnisse. Da frage ich, woher Sie die Überlegenheit holen.

Das andere, was Sie gesagt hatten, war, dass ein strenger Algorithmus nicht patientenindividuell sei; da stimme ich Ihnen zu. Aber einen strengen Algorithmus würde ja kein Mensch verlangen, sondern eben, dass patientenindividuell gemäß dem behandelt wird, was der Patient braucht. Das kann man in Studien durchaus machen. Die KOMPASS-Studie, die Sie auch in der Stellungnahme zitiert hatten, zeigt das zum Beispiel. Das heißt, das verstehe ich auch nicht: Man könnte im Protokoll beschreiben, wie man das macht, und dann ist das einfach Gegenstand der Studie.

Zu dem ersten Punkt, den Herr Temme ansprach, dass es in einer achtwöchigen Studie einfach stören würde, wenn man irgendwann nach vier Wochen etwas anderes ansetzt und das Grundrauschen erhöht wird: Das mag sein, aber dann haben Sie mit Ihrer Studie ein anderes Ziel, als den Zusatznutzen zu zeigen. Es mag sein, dass das für die Zulassung selber adäquat ist; darum geht es hier aber auch nicht. Ihre Studien haben einfach ein anderes Ziel, und Sie versuchen, das jetzt für den Zusatznutzen irgendwie hinzubiegen. Das funktioniert aber nicht, weil entscheidende Punkte fehlen.

Vielleicht nur noch eine Frage, die ich stellen möchte: Warum haben Sie denn, nachdem wir dies 2013 für Kinder schon ausführlich diskutiert haben und jetzt, sechs Jahre später, die Kritikpunkte eigentlich wieder genau die gleichen sind, keine Studie aufgesetzt, die ein halbes Jahr dauert und genau das untersucht? Dafür hatten Sie doch Zeit. – Das verstehe ich nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eheberg, Sie hatten sich eben bei den ersten Punkten gemeldet. – Dann kommen Sie dran, Herr Banaschewski.

Herr Eheberg (Shire): Ich möchte nur ganz kurz etwas klarstellen. Es wurde nicht bemängelt, dass wir keinen direkten Vergleich haben; das habe ich Ihnen auch nicht in den Mund gelegt. Vielmehr war die Frage, ob wir unsere Evidenz nicht vorgeprüft hätten; dann hätten wir die andere Evidenz. Da habe ich gesagt: Nein, wir haben das natürlich anhand der Bucher-Methodik gemacht, die an dieser Stelle adäquat ist.

Ja, wir sehen keine signifikanten Vorteile – dazu sind die Streumaße zu groß –; aber wir sehen doch durchaus sehr deutliche Tendenzen in der Effektivität zugunsten von Lisdexamfetamin, sodass wir an dieser Stelle in beiden indirekten Vergleichen, sowohl dem

gegenüber MPH als auch dem gegenüber ATX, Ergebnisse erkennen, beides konsistent zu der Evidenz, die wir außerhalb des HTA-Verfahrens über die Wirkstoffe kennen, wobei es signifikante Ergebnisse aus Netzwerkmetaanalysen und bayesianischen Verfahren gibt. Insofern empfinden wir diese Herangehensweise und die Zusammenfassung des Zusatznutzens hier durchaus als adäquat und treffend.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Möchten Sie etwas zu der Frage sagen, wieso man keine Studie gemacht hat? – Brauchen Sie nicht, können Sie im Zweifel auch gar nicht.– Okay. Herr Banaschewski, dann sind Sie dran.

Herr Prof. Dr. Banaschewski (DGKJP): Ich möchte nochmals zu dem Aspekt multimodale Gesamtstrategie kommen. Also, zum Ersten ist es sicherlich – da haben Sie Recht, Herr Hecken – von der EMA gefordert worden. Die Zulassungsstudie ist aber auch akzeptiert worden, weil aus Sicht der EMA die multimodale Gesamtstrategie umgesetzt worden war, damals bei Kindern und Jugendlichen, was heute nicht Gegenstand ist.

Ich möchte aber darauf hinweisen, dass eine multimodale Gesamtstrategie beinhaltet, dass die Probleme, die die ADHS-Patienten haben und die ja nicht nur in der Kernsymptomatik bestehen, sondern auch in vielfältigen komorbiden Problemen, in funktionellen Beeinträchtigungen, wie eingangs dargelegt wurde, dass diese individuell unterschiedlichen Beeinträchtigungen ebenfalls adressiert werden. Da kann es sehr wohl sein, dass man beispielsweise eine depressive Symptomatik mitbehandeln muss, dass man im Schulumfeld, wenn ich das jetzt einmal für Kinder sehe, Adjustierungen vornehmen muss, dass man begleitende Lese-Rechtschreib-Schwäche behandeln muss usw. usf. Aber es geht doch hier um die Behandlung der ADHS-Kernsymptomatik, was ein wesentlicher Teil der ADHS ist. Bei der ADHS-Kernsymptomatik hat sich gezeigt, dass es keine Wirksamkeit von irgendeiner Form – – Entschuldigung, ich hätte es jetzt falsch gesagt. Ich möchte es so sagen: Irgendeine Wirksamkeit von Psychotherapie konnte bei verblindeter Beurteilung nicht gezeigt werden. Deshalb sind die Algorithmen nun so, dass nach der Psychoedukation – – Herr Hecken, natürlich können Sie sagen, es ist jetzt ein bisschen banal, wenn man nur über das Störungsbild aufklärt. Aber es geht ja auch darum, dass man neben der Aufklärung auch sagt, wie die Eltern oder wie der Patient damit umgehen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Oh, Entschuldigung, ich habe das nicht gesagt, sondern ich habe nur wiederholt, was Sie gesagt haben. Sie haben gesagt, Psychoedukation ist banal, mit dem Patienten über das Krankheitsbild zu sprechen. Wir führen ja Wortprotokoll.

Herr Prof. Dr. Banaschewski (DGKJP): Okay, nein...

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das war wörtlich Ihre Formulierung. Ich würde mir als Jurist niemals anmaßen, so über medizinische Sachverhalte zu sprechen.

Herr Prof. Dr. Banaschewski (DGKJP): Dann muss ich mich revidieren; danke, dass Sie den Finger in die Wunde gelegt haben. Ich möchte sagen, dass die Psychoedukation im Wesentlichen darin besteht, über das Krankheitsbild und auch über den Umgang mit dem Krankheitsbild aufzuklären. Es ist aber nicht so, dass die Psychoedukation das Ausmaß der Kernsymptomatik in irgendeiner Weise reduziert. Das ist nicht der Fall. Wenn wir uns darauf einigen können, haben wir meines Erachtens einen guten Konsens.

Nun, dass man das aber erst mal macht und dass damit möglicherweise auch einige Patienten, die nur eine leichte Symptomatik haben, dann nicht mehr unbedingt behandlungsbedürftig sind, ist okay. Nur reden wir ja jetzt über die Patienten, die auch eine Indikation zu einer medikamentösen Behandlung haben, bei denen die Psychoedukation nicht ausreicht. Da gibt es, für Erwachsene zumindest, keine weiteren therapeutischen Optionen. Natürlich muss man überlegen, welches Medikament man nimmt. Da lautet die Empfehlung für Erwachsene wie für Kinder, dass die ganze Gruppe der Stimulanzien Medikamente der ersten Wahl sind. Jetzt kann man natürlich mit einem gewissen Recht sagen: Ja, für die gesamte Gruppe gibt es keinen Zusatznutzen. Aber ich habe, glaube ich, im Namen der DGKJP darauf hingewiesen, dass es eine große Untergruppe von Patienten gibt, die schlechter auf Methylphenidat respondieren als auf Amphetamin oder Lisdexamfetamin und umgekehrt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Kann man sie irgendwie abgrenzen? Sie hatten ja von etwa jeweils 20 Prozent gesprochen.

Herr Prof. Dr. Banaschewski (DGKJP): Leider nicht, es gibt keine Prädiktoren dafür. Das ist das Problem, das wir haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Danke schön. – Fragen? – Bitte schön, Frau Biester.

Frau Biester: Ich möchte weniger fragen, sondern noch eine Ergänzung äußern: Sicherlich ist die Kernsymptomatik ein wichtiger Endpunkt, aber nicht der einzige; es geht auch um Nebenwirkungen. Es reicht nicht, nur über Symptome zu sprechen; man muss auch über die Nebenwirkungen sprechen. Meines Erachtens ist das Suchtpotenzial ein großer Punkt, der wahrscheinlich auch nur in langfristigen Studien untersucht werden kann. – Dies nur noch einmal zum Thema Studiendauer und dazu, worum es gehen sollte.

Herr Prof. Dr. Banaschewski (DGKJP): Ich hatte ja eingeräumt, dass man die Langfristsicherheit – das war ja von der EMA auch so gesehen worden – untersuchen muss; dann wurde gezeigt, dass bei zweijähriger Dauer der Studie im Rahmen einer Observational Study keine neuen Nebenwirkungen gegenüber denen erkennbar sind, die bestehen. Die bestehenden Nebenwirkungen sind Blutdrucksteigerung, durchschnittlich für die Gesamtgruppe irrelevant, aber für etwa 10 Prozent der behandelten Patienten relevant bei Stimulanzien, kein Unterschied von Dexamfetamin inklusive Lisdexamfetamin zu Methylphenidat. Es geht also um Blutdruck- und Pulssteigerung sowie Appetitminderung, was insbesondere bei Kindern auch mit einer leichten Wachstumsverzögerung einhergehen kann. Das sind die wesentlichen Punkte.

Die Stimulanzien sind die mit am besten untersuchten Substanzen, nicht nur in der Psychiatrie, sondern in der gesamten Medizin. Man hat insbesondere den Aspekt der Suchtentwicklung sehr kritisch angeschaut. Es gab einige Metaanalysen, die gezeigt haben, dass eine Behandlung mit Methylphenidat das Risiko für die Entwicklung einer Substanzmissbrauchsstörung absenkt. Das ist auch durch die großen skandinavischen Registerstudien bestätigt worden, wie Sie vielleicht wissen. Allerdings konnte dies, wenn man nur die randomisierten kontrollierten Studien metaanalysiert, nicht gezeigt werden; da

gab es keinen Unterschied zwischen Behandelten und nicht Behandelten. Aber die Registerstudien zeigen klar einen Vorteil.

Sie zeigen ferner einen klaren Vorteil für Verkehrssicherheit, für das Unfallrisiko, was ja bei ADHS-Patienten, wie Sie wissen, erheblich erhöht ist. Man schätzt, dass etwa die Hälfte aller schweren Verkehrsunfälle, die durch ADHS-Patienten im Straßenverkehr verursacht werden, verhindert werden können, wobei das von dem Land abhängt, in dem man es untersucht. Dazu gibt es Studien sowohl in den USA als auch in Skandinavien. Das sind auch wiederum diese Registerstudien.

Kurz gesagt: Ich gebe Ihnen vollkommen recht, dass man sich natürlich die Nebenwirkungen anschauen muss. Naturgemäß sagt uns eine sechswöchige Studie nichts darüber aus, was nach zwei Jahren auftritt. Aber die ADDUCE-Studien zeigen, dass es da keine neuen Nebenwirkungen gibt. Die Frage, die Sie an mich richten würden, warum dann der Antragsteller das nicht alles eingebracht hat, kann ich Ihnen nicht beantworten; da müssten Sie ihn fragen, ebenso zu dem Punkt, warum die Cortese-Studie nicht als stärkerer Beleg dafür hergenommen wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Banaschewski. – Frau Dr. Kerum hatte sich gemeldet, ebenso Frau Wenzel-Seifert. Ich kann sagen, die blutdrucksteigernde Wirkung ist bei mir auch eingetreten, ohne den Wirkstoff eingenommen zu haben, Appetitlosigkeit ist noch nicht eingetreten; ich esse noch weiter Plätzchen. – Frau Dr. Kruse bitte und dann Frau Wenzel-Seifert.

Frau Dr. Kruse (Shire): Ich würde sehr gerne auf zwei Punkte eingehen, die Frau Biester gesagt hat, weil sie mir auch am Herzen liegen. Zum einen geht es um das Nebenwirkungsprofil. Das haben wir in den Studien erfasst und dokumentiert, und wir haben in allen Studien gesehen, dass es sich hier um ein stimulanziertypisches Nebenwirkungsprofil handelt. Es gab also keine neuen Nebenwirkungen, die wir in unseren Studien entdeckt haben. Zudem ist das Produkt für Kinder in Deutschland seit 2013 auf dem Markt. Auch hier haben wir keine Nebenwirkungen zu verzeichnen, die uns zu einer weiteren Untersuchung anregen würden. Ebenso ist das Produkt Elvanse für Erwachsene seit 2007 auf dem amerikanischen Markt; auch hier ist das Nebenwirkungsprofil absolut stimulanziertypisch.

Auf Ihren zweiten Punkt, das Missbrauchsrisiko, möchte ich sehr gerne eingehen. Bei Lisdexamfetamin handelt es sich um ein Prodrug. Herr Temme ist schon am Anfang seiner Einführung darauf eingegangen. Prodrug heißt, dass dieses Lisdexamfetamin durch Hydrolyse in den Erythrozyten erst einmal zu dem wirksamen Amphetamin gespalten wird. Dadurch kommt es zu einem sehr langsamen Anfluten dieses Stimulanzwirkstoffes. Das heißt, es gibt hier keinen Kick, wie man das bei anderen Stimulanzen kennt, dass das genommen wird und der Patient sofort merkt: Jetzt geht es los. Das findet hier sehr sanft statt. Darum haben wir auch gesehen, dass in Studien das Plasmaprofil des aktiven Wirkstoffs unverändert bleibt, unabhängig davon, ob man es nasal, intravenös oder oral einnimmt. Mit Lisdexamfetamin kann man sich nicht denjenigen Kick geben, der ansonsten durch Stimulanzen hervorgerufen werden kann. Von daher gehen wir bei unserem Präparat von einem geringeren Missbrauchspotenzial aus und konnten das auch in den Studien bestätigen. Wir konnten kein Missbrauchspotenzial erhöhter Art feststellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Kruse. – Frau Wenzel-Seifert und Herr Eheberg.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Noch einmal zurück zur Zulassung bzw. zum Einsatz von Lisdexamfetamin bei den Erwachsenen. Bei den Kindern gab es in der Zulassung eine Einschränkung, dass Lisdexamfetamin nur bei denjenigen eingesetzt werden soll, bei denen Methylphenidat unzulänglich wirksam war. Bei den Erwachsenen findet sich diese Einschränkung nicht. Daher ist meine erste Frage, warum es diese Einschränkung da eigentlich nicht gibt, ob es da irgendwelche Überlegungen gibt, warum das nicht notwendig ist.

Sie haben in Ihren Stellungnahmen aber auch ausgeführt, dass der überwiegende Teil der Patienten, der hierfür infrage kommt, Patienten sind, die bereits in ihrer Kindheit behandelt worden sind. Ist es dann vielleicht doch eine Überlegung, dass die Vorbehandlung mit Methylphenidat nicht gewirkt hat, die jetzt hier auch eine Rolle spielt? Ich hätte gerne einmal kommentiert, wer da eigentlich infrage kommt und welche Rolle die Wirksamkeit von Methylphenidat in der Vorbehandlung spielt. Die meisten dürften ja, wenn sie von Kindheit an behandelt worden sind, bereits irgendwann einmal mit Methylphenidat behandelt worden sein. Oder sind das nur Patienten, die schon als Kinder auf Lisdexamfetamin umgestellt worden sind und jetzt weiterbehandelt werden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte, wer kann? – Herr Banaschewski oder Frau Kruse?

(Herr Prof. Dr. Banaschewski [DGKJP]: Ich denke, Frau Kruse, weil es ja ihre Studien betrifft!)

– Frau Kruse.

Frau Dr. Kruse (Shire): Eine Vorbehandlung bei Erwachsenen mit Amphetaminen, also mit MPH, haben wir in unseren Studien hier nicht großartig ausgeschlossen. Natürlich kann es so gewesen sein, dass sie vorher behandelt worden sind. Aber wie Herr Professor Banaschewski bereits gesagt hat, gibt es doch einen großen Teil, der ungefähr bei 20 Prozent liegt, die auch nicht auf dieses Präparat angesprochen haben. Für sie kommt dann ein anderes Stimulanz gut infrage. Bei den Amphetaminen haben wir hier gesehen, dass die Wirksamkeit von Lisdexamfetamin auch bei sogenannten naiven Patienten ausgesprochen gut war, und so waren auch die Studien teilweise konzipiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Wenzel.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Dann ist die Frage auch nicht beantwortbar, warum man das nicht eingeschränkt hat, Ich fand nur, dass sich das aufdrängt, weil die Patienten vermutlich, wenn sie bereits seit ihrer Kindheit behandelt worden sind, es irgendwann einmal bekommen haben und sich dann die Frage schon gestellt hat. Das ist eine Einschränkung für die Kindheit, sodass man sich fragt: Ändert sich denn das, wenn sie erwachsen werden? Ist es sinnvoll, dann erneut einen Versuch zu machen? Spielt dieses Kriterium dann noch eine Rolle?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Dr. Kerum, bitte.

Frau Dr. Kerum (Shire): Zu Ihrer Frage, warum bei Erwachsenen nicht zusätzlich diese Einschränkung erfolgte: Es ist ja eher so, dass Deutschland mit dieser Einschränkung für die Kinder- und Jugendzulassung das Ausnahmeland ist. In anderen Ländern ist Elvanse auch bei Kindern und Jugendlichen ein Firstline-Produkt, und es ist unseres Erachtens eher so zu sehen, dass sich das BfArM bei der Erwachsenenzulassung eben dieser internationalen Meinung für eine Firstline-Therapie angeschlossen hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ist das eine BfArM-Zulassung? – Ach so. Okay. – Frau Wenzel.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich darf vielleicht trotzdem noch einmal Herrn Banaschewski fragen, inwieweit das bei ihm eine Rolle spielt. Es wird ja auch ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko bei beiden Altersgruppen diskutiert. Bei den Kindern hat es sich nicht so gezeigt, aber je älter Erwachsene werden, desto größer könnte das ja dann doch mal eine Rolle spielen. Überlegen Sie das, oder beziehen Sie das mit ein? Sehen Sie das tatsächlich auch als Firstline hier?

Herr Prof. Dr. Banaschewski (DGKJP): Danke für die Frage. – Aus Sicht der DGKJP haben wir uns sehr gewundert, dass damals für die Kinder und Jugendlichen eine Secondline-Indikation angestrebt wurde. Das hat sicherlich auch verschiedene Gründe, die aber nicht wissenschaftlich begründet sind. Um es noch einmal klar zu sagen: Es gibt letztlich, global gesehen, keinen Unterschied zwischen Amphetamin und Methylphenidat, außer auf der Gruppenebene, sowohl was die Wirksamkeit als auch was die Nebenwirkungen betrifft. Dexamfetamin hat auch kein höheres Risiko für das Auftreten kardiovaskulärer unerwünschter Ereignisse.

Letztendlich würde man – das spiegelt sich auch in den Leitlinienempfehlungen wider, die wir geben und die auch andere internationale Fachgesellschaften geben – natürlich sinnvollerweise dasjenige Präparat geben, wenn man es vorher nicht beurteilen kann, das auch kostengünstiger wäre. Das heißt, in der klinischen Praxis wird der Niedergelassene vermutlich zunächst einen Methylphenidat-Behandlungsversuch machen, einfach weil es günstiger ist. Aber wenn man den Preis außer Acht ließe, wäre es genauso gerechtfertigt, mit Lisdexamfetamin zu starten, vor allem, wenn man die Wirksamkeit und die Verträglichkeitsdaten sowohl für Kinder und Jugendliche als auch für Erwachsene heranzieht. – Beantwortet das Ihre Frage ungefähr? – Nein? Entschuldigung, vielleicht können Sie es noch einmal präzisieren?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Wenzel.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Es ist okay; ich habe das jetzt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Herr Eheberg.

Herr Eheberg (Shire): Ich wollte noch zwei Aspekte adressieren, die von Frau Biester aufgebracht worden sind. Zum Ersten geht es um die Langzeitsicherheit; das haben wir auch schon diskutiert. Dazu haben wir sehr wohl Daten vorgelegt. Es gibt ja eine Verlängerungsstudie, die über zwölf Monate untersucht. Sie hat man nicht in den indirekten

Vergleich nehmen können, aber sie zeigt ein konstantes Bild der Nebenwirkungen für das hier in Rede stehende Präparat.

Zum Zweiten wollte ich auch noch einmal adressieren, dass nicht nur die Sicherheit und Verträglichkeit betrachtet werden, sondern auch die Lebensqualität. Dafür haben wir auch wiederum aus unseren Studien Daten vorliegen und können wir zeigen, dass in den untersuchten Lebensqualitätsfragebögen, mit dem AIM-A vor allem, über alle Domänen eine deutliche Verbesserung vorliegt. Wir konnten auch diese nicht mit in den indirekten Vergleich hineinnehmen, weil dazu die Möglichkeit auf der Seite der anderen Studie fehlte. Aber aufgrund dessen kann man sagen: Bei dem Patienten sieht man durchaus eine deutliche Verbesserung und kein Abnehmen in der Sicherheit; zumindest in den Studien, die wir vorgelegt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Biester.

Frau Biester: Was Sie jetzt nicht dazu gesagt haben, ist aber ganz entscheidend, nämlich der Fakt, dass das keine vergleichende Studie ist. Diese Verlängerung sind zwölf Monate; ich nehme an, dass sie von dieser 304er-Studie sprechen. Das ist keine vergleichende Studie. Das hilft nichts, um eine Aussage zum Zusatznutzen zu treffen.

Vielleicht kann ich an der Stelle noch etwas zu dem sagen, was Sie, Frau Kruse, zu den Nebenwirkungen geäußert hatten: Es geht nicht ausschließlich darum, ob neue Nebenwirkungen aufgetreten sind, sondern ob im Vergleich zur Kontrollgruppe, die es aber in Ihren Studien nicht gibt, überhaupt etwas aufgetreten ist. Das will man wissen. Es ist unerheblich, ob es bei Lidexamfetamin die gleichen Nebenwirkungen wie bei Methylphenidat oder sonst irgendwo sind. Es geht um den Unterschied. Die Patienten müssen diese Nebenwirkungen erst einmal durchleben, und insofern will man natürlich wissen: Wo sind mehr und wo sind weniger Nebenwirkungen? Ihre Studien machen keine Aussagen dazu.

Herr Prof. Dr. Banaschewski (DGKJP): Darf ich eine kurze Anmerkung machen? Sie haben ja auch die Metaanalyse von Cortese, wobei sie auch zur Verträglichkeit Stellung genommen haben. Das war natürlich eine indirekte Metaanalyse, eine Netzwerk-Metaanalyse der verschiedenen Medikationsgruppen, wobei sich gezeigt hat, dass es hinsichtlich Verträglichkeit zwischen Methylphenidat und Dexamfetamin keinen Unterschied gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Biester.

Frau Biester: Nach zwölf Wochen wiederum! – Ja, das ist doch der Punkt. Sie wollten bei Cortese auch 26 und 52 Wochen untersuchen und haben kaum Studien gefunden, konnten damit nichts anfangen und haben es deswegen nicht gemacht. Das müssten Sie ja wissen, wenn Sie daran beteiligt waren. Das bezieht sich wieder auf zwölf Wochen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Boldt.

Frau Dr. Boldt: Ich will nur anmerken, dass neue Nebenwirkungen natürlich in der Praxis schon einen Unterschied machen, weil das vielleicht ein neues Nebenwirkungsmanagement

bedeutet, sodass es insofern aus Sicht der Leistungserbringer nicht ganz unwichtig ist, ob neue Nebenwirkungen auftreten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Klar, aber für die Nutzenbewertung geht es ja zunächst einmal um folgenden Punkt: Wenn es bei gleichem Wirkprofil und bei Aufrechterhaltung des bisherigen Wirkprofils neue Nebenwirkungen gibt, dann gäbe es einen geringeren Zusatznutzen. Wenn es das gleiche Wirkprofil und die gleichen Nebenwirkungen hat, gibt es keinen Zusatznutzen. Wenn es weniger Nebenwirkungen oder ein besseres Wirkprofil hat, gibt es einen Zusatznutzen.

Also, jetzt sprechen wir nicht über neue Nebenwirkungen, sondern über die Frage, inwieweit hier ein besseres Wirkprofil nachzuweisen ist oder es Vorteile bei den Nebenwirkungen gibt, und zwar vergleichend und nicht nur empfunden in einarmigen Studien, wo patientenberichtet gesagt wird: Ja, mir geht es relativ gut. – Das ist einfach der methodische Punkt, um den wir uns jetzt hier mehr oder weniger fruchtlos drehen.

Frau Wenzel-Seifert hat ja eben den Punkt gemacht, aus dem man ja etwas hätte herausholen können: Könnte man sagen, dass es eine abgrenzbare Patientengruppe gibt, die auf Methylphenidat nicht anspricht, bei denen man dann sagen kann, okay, dann ist es halt die Secondline, auch wenn die Zulassung keine Secondline ist? Das ist ja der Punkt – ich kann ja mittlerweile Gedanken lesen, weshalb Frau Wenzel-Seifert oder auch andere Fragen stellen –, weshalb da versucht wurde zu sagen: Okay, dann wäre das natürlich eine Argumentation, eingedenk derer man sagen könnte: Selbst wenn es jetzt abstrakt-generell, bezogen auf dieses gesamte Patientenkollektiv, keinen Unterschied macht, kann es für 20 oder 30 Prozent ein Vorteil sein, und dann ist das okay. Was nützt es mir, wenn ich das gleiche Nebenwirkungsprofil habe, aber die andere Wirkstoffklasse bei mir nicht anspricht? Darum haben wir uns so ein bisschen homunculusartig gewunden. – Jetzt nochmals Herr Temme und Herr Eheberg, und dann würden wir auch langsam ein Ende machen.

Herr Temme (Shire): Zu dem Punkt, den Sie gerade nach dem Gedankenlesen angesprochen hatten, ist es selbstverständlich so – das hatte ich im Eingangsstatement zum Ausdruck zu bringen versucht –, dass wir in diesem Verfahren mit den Anforderungen, die es eben an uns stellt, natürlich den höchsten Nutzen bei denjenigen Patienten sehen, die auf MPH nicht angesprochen haben, auch bei den Erwachsenen. Da ist in diesem Kontext der Nutzen eben verfahrensgemäß der höchste. Wir sehen ihn natürlich für alle Patienten grundsätzlich gegeben. Das zeigen auch die anderen Studien, die wir angesprochen hatten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Eheberg.

Herr Eheberg (Shire): In Bezug auf den indirekten Vergleich hatte ich erwähnt, dass wir keine indirekten Vergleiche auf Langzeitdaten gründen. Es ist nicht so, dass ich das unterschlagen habe, sondern wir konnten ihn nicht durchführen. Wir sehen aber sehr wohl eine Konstante. Das können wir auch bei einer einarmigen Studie sagen: Ist die Rate konstant geblieben oder nicht? Das kann ich sagen, auch bei der einarmigen Studie.

Der zweite, der wesentliche Punkt ist: Die anderen Substanzen – ATX, MPH – sind allesamt gut untersucht. Wir wissen, dass es hierbei kaum Änderungen in den Unterschieden gibt. Insofern: Ja, es gibt keine randomisierten kontrollierten Studien, die über diese Länge gehen und das Sicherheitsprofil haben. Aber aus guten und auch sehr vielen Beobachtungsstudien

lässt sich hier sehr wohl zeigen, dass sich das Nebenwirkungsprofil nicht drastisch ändern wird, sodass sich diese in einem kurzen Zeitraum gefundenen Veränderungen oder Unterschiede durchaus übertragen lassen. Ich weiß, es gibt hier unterschiedliche Auffassungen zum Thema Extrapolation; aber man kann sehr wohl von dem Ergebnis, das man innerhalb eines überschaubaren Zeitraums von vier bis zwölf Wochen erreicht, auf längerfristige Ergebnisse extrapolieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich schaue in die Runde. Ich habe keine weiteren Fragen mehr. – Dann würde ich Ihnen die Möglichkeit geben, sofern Sie das wünschen, noch einmal kurz zusammenzufassen, Herr Temme. Bitte schön.

Herr Temme (Shire): Vielen Dank dafür. – Wahrscheinlich konnten wir nicht alle Unterschiede in der Bewertung der Studien auflösen. Für uns war es auf jeden Fall sehr wichtig, dass wir noch einmal die Möglichkeit hatten, mit Ihnen zu diskutieren, wie wichtig die Therapie mit Elvanse Adult für die Patienten und ihre Ärzte ist. Als besonders anregend haben wir sicherlich die Diskussion zum Thema Studiendauer sowie zu therapeutischem Gesamtkonzept und seiner Anwendung in den Studien erlebt. Mein Eindruck ist auch, dass wir da wirklich viele gute Argumente anführen konnten. Mit Blick auf die Gesamtheit der Evidenz inklusive der einschlägigen Metaanalysen und der Leitlinien ist aus unserer Sicht klar, dass Elvanse Adult, sowohl absolut wie auch relativ betrachtet, eine sehr wirksame und sichere Therapie ist. Die Literatur und die Erfahrung aus der Versorgung zeigen, dass die zugelassenen Therapien unterschiedliche Profile mit unterschiedlichen Stärken und Schwächen haben. Die Therapie der ADHS ist hochindividuell, und es gibt Anzeichen, dass einige Patienten am Ende nur mit Elvanse Adult zufriedenstellend behandelt werden können. – Damit möchten wir uns von Ihnen verabschieden und hoffen, dass das nach Ihrer Eingangsforderung ausreichend munter war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, ja. – Nein, eine Forderung war das nicht; das war eine Animation. – Danke schön für diese Zusammenfassung. Herzlichen Dank dafür, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das natürlich zu wägen haben und in unsere Bewertung einbeziehen. Damit ist diese Anhörung beendet. – Danke, dass Sie da waren.

Schluss der Anhörung: 14:12 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie