

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

## **hier: Wirkstoff 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 Frageunde. – 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 stimulanziertypisches 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, wenngleich 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 Konzert 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 Lidexamfetamin, 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 bayesischen 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 stimulanziertes 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 stimulanziertes.

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 Stimulanzien 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 Stimulanzien 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 Eheberger.

**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, inwiefern 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 Lisdexamfetamin 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