

# 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 8. Oktober 2013  
von 11.43 Uhr bis 13.02 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

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

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

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

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

Herr Prof. Dr. Dittmann

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

Herr Dr. Wilken  
Herr Temme

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

Frau Dr. Poustka

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

Frau Freyer  
Frau Dr. Löffler

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

Frau Barwig  
Frau Dr. Krämer

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

Herr Dr. Dintsios  
Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11.43 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

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

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

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

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

**Herr Dr. Schulze (Shire Deutschland):** Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Ich vertrete die Firma Shire als Geschäftsführer in diesem laufenden Nutzenbewertungsverfahren. Mit mir zusammen sind in dem Team Frau Heike Grützma-cher, die den Geschäftsbereich Neuroscience bei uns vertritt, und Herr Hans-Dieter Orzechowski. Herr Dr. Orzechowski ist Facharzt für klinische Pharmakologie und leitet unseren medizinischen Fachbereich. Herr Dr. Johannes Matz ist Leiter unserer Rechtsabteilung. Vie-len Dank für die Einladung zur heutigen Anhörung, in der wir unsere Position zu unserem Produkt El-vanse und die Beurteilung unseres Nutzendossiers durch das IQWiG gerne diskutieren möchten.

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

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

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

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

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

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

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

Lisdexamfetamin gehört zur Substanzklasse der Stimulanzien und ist dementsprechend besonderen Rahmenbedingungen für die Anwendung und Verordnung unterworfen. Das Neue und Innovative an unserem Präparat ist seine besonders hohe Effektstärke und seine Konfiguration als Prodrug, das heißt als inaktive Vorstufe, aus der erst im Körper des Patienten durch Metabolisierung an der Membran der Erythrozyten der aktive Wirkstoff hervorgeht. Die Folgen für Pharmakokinetik und Pharmakodynamik und damit für die Wirksamkeit und Sicherheit des Präparats sind erheblich.

Zum Ersten flutet Elvanse langsamer an und entwickelt seine Wirksamkeit gleichmäßiger als andere Stimulanzien. Das heißt, der sogenannte Kick, der für die missbräuchliche Anwendung von Stimulanzien von Bedeutung ist, bleibt im Falle von Elvanse aus. Elvanse wirkt sehr lange, nämlich für 13 Stunden kontinuierlich. Das bedeutet, dass auch die Nachmittagsphase, in der nicht nur Schular-

beiten stattfinden, sondern auch soziale Interaktionen mit Gleichaltrigen, Spiele, Sport, Musikunterricht, bei nur einer morgendlichen Medikamenteneinnahme wirksam abgedeckt wird und die Kinder trotzdem in den Schlaf finden.

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

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

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

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

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

Möglicherweise wird es Sie überraschen, dass wir von Shire die Auffassung des IQWiG nicht teilen, und zwar aus folgendem Grund. Die Einschätzung des IQWiG, die Studie 317 habe Elvanse und Strattera nicht zulassungsgemäß eingesetzt, weil nicht im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie, beruht unserer Einschätzung nach auf einem klaren Missverständnis dessen, was unter einer therapeutischen Gesamtstrategie bzw. einem umfassenden Behandlungskonzept im Falle von Strattera zu verstehen ist. Ein therapeutisches Gesamtkonzept, so wie es auch in den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie beschrieben wird, muss individuell auf jeden Patienten einzeln abgestimmt werden, aber die Auswahl der Bestandteile des Konzepts und deren zeitliche Abfolge muss durch den behandelnden Facharzt festgelegt werden.

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

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

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

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

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

**Herr Dr. Kaiser:** Ich habe zwei, drei Anmerkungen zu Ihren Ausführungen, auch zu den Ausführungen der AkdÄ. Zunächst der Hinweis: Es geht nicht um ein formales Argument. Das müssen wir immer wieder sagen. Ich weiß auch, dass dieses Argument immer wieder kommt. Es geht natürlich um eine inhaltliche Betrachtung. Ist die Studie also inhaltlich geeignet, Aussagen zur Anwendung Ihres Medikamentes und zum Zusatznutzen Ihres Medikamentes zu treffen? Das ist kein formales, sondern ein inhaltliches Kriterium; auch wenn man sagt, die Studiendauer ist gegebenenfalls zu kurz. Es ist ein inhaltliches Kriterium, denn man will wissen, wie sich dieses Medikament in der Langzeitbehandlung bei diesen Kindern auswirkt.

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

Das zweite große Problem dieser Metaanalyse ist aber, diese Studien sind alle bei Patienten durchgeführt worden, die MPH bekommen haben. Das heißt, das sind genau diejenigen Patienten, die für

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

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

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

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

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

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

Herr Kaiser hatte bereits darauf hingewiesen, dass wir uns hier in der Situation der medikamentösen Zweitlinientherapie nach dem unzureichenden Ansprechen auf die medikamentöse Erstlinientherapie mit Methylphenidat befinden. Es ist aus unserer Sicht nicht zielführend und wird am Ende den betroffenen Patienten auch nicht gerecht, den Aspekt der therapeutischen Gesamtstrategie in dieser Therapiesituation auf die Dauer der Intervention in dieser Studie zu verkürzen. Wir reden über eine

neun Wochen dauernde medikamentöse Studie, betrachten aber junge Patienten, die eine chronische Störung haben, und müssen deswegen die gesamte Krankheitsvorgeschichte berücksichtigen, wenn wir von therapeutischer Gesamtstrategie sprechen. Das bedeutet in dieser Zweitliniensituation, dass die Entscheidung des Arztes, die medikamentöse Therapie für nicht ausreichend zu erachten und eine medikamentöse Folgetherapie einzusetzen, notwendigerweise Bestandteil der therapeutischen Gesamtstrategie ist.

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

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

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

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

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

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

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

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

Ich möchte ein methodisches Argument vortragen. Wir betrachten eine Intervention von neun Wochen, die wir – das ist das zweite Thema der heutigen Anhörung – als ausreichend betrachten, um eine Aussage über die langfristige Wirksamkeit machen zu können. Die Zulassung per Protokoll von weiteren nicht medikamentösen Maßnahmen beinhaltet das Potenzial von Störfaktoren und Verzerrungen des Studienergebnisses und widerspricht damit der Forderung des IQWiG nach größtmöglicher Ergebnissicherheit. Wir möchten weiterhin darauf hinweisen, dass nach dem IQWiG-Methodenpapier eine Studie Alltagsnähe aufzuweisen hat. Die Patienten dieser Studie wurden sozusagen aus der therapeutischen Realität rekrutiert, und es wurden bewusst keine weiteren Hürden und Einschränkungen in Form von zusätzlichen nicht medikamentösen Angeboten per Protokoll festgeschrieben, um genau diese Alltagsnähe und die Abbildung der therapeutischen Realität nicht künstlich zu verzerren.

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

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

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

hat es erhebliche Einschränkungen gegeben. Vielleicht können Sie das nochmals kommentieren; denn ich bin etwas verwirrt, dass Sie jetzt sagen, das sei so geschehen, andererseits in der Stellungnahme aber argumentieren, es sei genau nicht geschehen.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Wer macht es?

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Schulze.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ich habe noch eine ganz andere Frage. Bei der AkdÄ war bei der Auswertung Ihrer Studie der Gewichtsverlust von 20 Prozent aufgefallen. Da ist für mich die Frage: Die Kinder, die mit Methylphenidat vorbehandelt worden sind, sind schon nicht unbedingt die ganz kräftigen, die haben schon Gewicht verloren. Gab es eine Auswaschphase, haben die Kinder nach dem Methylphenidat wieder zugenommen und haben dann unter Ihrem Medikament abgenommen, oder war es so, dass die quasi

von dem Methylphenidat aus noch weiter heruntergegangen sind? Denn da wären 20 Prozent sehr viel. Denn Herr Schulze hat eben gesagt, Nebenwirkungen gebe es eigentlich gar keine.

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

**Herr Prof. Dr. Dittmann (Universität Heidelberg, Medizinische Fakultät Mannheim):** Zu der Frage Gewicht. Wie vorhin schon erwähnt wurde, war der Zeitraum, in dem die Patienten vorbehandelt waren, sehr variabel. Was ich sagen kann, ist, dass die Patienten unterschiedlich Gewicht verloren haben, aber nicht 20 Prozent. Vielmehr wurde bei 20 Prozent der Patienten eine Gewichtsabnahme oder Veränderung nach unten als unerwünschtes Ereignis berichtet. Die faktische Reduzierung über die neun Wochen betrug im LDX-Arm im Mittel 1,3 kg und unter Atomoxetin 0,15 kg. Das entspricht aber dem, was wir von anderen Stimulanzien auch kennen oder erwarten würden.

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

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

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

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

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

**Herr Dr. Orzechowski (Shire Deutschland):** Es handelt sich um eine Studie zur medikamentösen Intervention in der Zweitliniensituation. Insofern war die Frage nach der Art der verhaltenstherapeuti-

schen Intervention, die möglicherweise vorher bestanden hat, nicht Gegenstand der Studie, sondern die Vorgeschichte wurde erhoben, von den Eltern erinnert berichtet. Tatsächlich ist es so – um Ihre Frage doch konkret zu beantworten –, dass die Art der verhaltenstherapeutischen Interventionen, so sie denn angewandt wurden, im Grunde das gesamte Spektrum abdecken, was wiederum bestätigt, dass am Ende die Ärzte, die diese Patienten nicht nur in der Studie, sondern auch in der Vorgeschichte behandelt haben, offensichtlich schon sehr individuelle Behandlungskonzepte verfolgt haben. Da haben nicht alle die gleiche kognitive Verhaltenstherapie bekommen. Da waren Ergotherapien und viele andere verhaltenstherapeutische Modalitäten darunter. Es gibt eine ganz lange Liste mit sehr unterschiedlichen, offenbar individuellen Maßnahmen, die dort ergriffen wurden.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Eyding, bitte.

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

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

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

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

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

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

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Kaiser, bitte.

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

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Dazu Herr Dittmann.

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

Ich möchte noch etwas anderes ergänzen. Wenn in einer solchen tabellarischen Auflistung, was gemacht worden ist, der Begriff Psychoedukation auftaucht, müssen Sie davon ausgehen, dass ein Großteil der Eltern nicht weiß, was Psychoedukation ist, und das auch nicht so angeben kann. Dann wird es auch nicht so dokumentiert. Dass sie beraten werden, dass sie Informationen bekommen usw., was ich vorhin beschrieben habe, können Eltern – das wäre meine Auffassung –, so nicht dokumentieren. Insofern sagt uns die kleine Zahl von 1 Prozent, auf die Zeit vorher bezogen, überhaupt nicht, was in dieser Beziehung stattgefunden hat oder nicht stattgefunden hat.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Kaiser dazu.

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

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

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

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

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

Die MTA-Studie ist eigentlich eher ein Argument, das die Bedeutung von psychosozialen/verhaltenstherapeutischen Maßnahmen eher relativiert. Es korrespondiert mit neueren Metaanalysen, dass die Effektstärken – jetzt kommen wir auf ein anderes Gebiet – der psychosozialen und sonstigen Non-pharmamaßnahmen deutlich geringer sind als die aller medikamentösen Maßnahmen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Jetzt haben Sie es ja eigentlich auf den Punkt gebracht. Sie haben gesagt: Egal wie das therapeutische Gesamtkonzept ist, wir wollten testen, wie die Chemie wirkt. Das andere könnte dann möglicherweise verzerren oder was auch immer. Deshalb haben wir das therapeutische Gesamtkonzept, wenn es vorhanden war, billigend in Kauf genommen, haben es aber nicht in irgendeiner Form fokussiert. Wir sind damit jenseits dessen gegangen, was zulassungskonform ist, haben damit aber möglicherweise unverfälschte Ergebnisse. Ich will einfach nur noch einmal in Erinnerung rufen, was Herr Kaiser sagt, das auch mittlerweile übel aufstößt; Sie haben es jetzt auch rela-

tiv klar gesagt. Man kann nicht einfach argumentieren, indem man sagt: Wir sind in der Zweitlinientherapie, in der Erstlinie wird schon alles ordentlich gelaufen sein, und das ist dann letztlich übertragen worden. Wenn die Zahlen so sind, wie er sie hier vorgetragen hat und man sagt: „1 Prozent, 2 Prozent, 5 Prozent sind dann mit entsprechenden anderen Maßnahmen im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzeptes hier reingegangen“, dann ist das eine Basis, die letztlich von Ihnen vielleicht billigend in Kauf genommen oder sogar gewollt worden ist, weil man dann eben sieht, wie der Wirkstoff ohne Verzerrungspotenziale wirkt. Man kann aber nicht ernsthaft argumentieren, dass man weiß, dass in der Erstlinie alles so toll gelaufen ist und man in der Zweitlinie nicht mehr darauf zu schauen brauchte. Man kann nicht einfach sagen: Das wird dann schon alles gut sein. Es war von den Zahlen her jedenfalls nicht so, wie Sie beschreiben. – Frau Faber, bitte

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ich möchte zusammenfassend sagen: Wir haben mit Lisdexamfetamin ein Produkt in Verkehr gebracht, bei dem wir gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie mit sehr hoher Evidenz einen Zusatznutzen nachgewiesen haben. Wir haben eigentlich das gemacht, was immer gefordert wird, nämlich eine direkte Head-to-Head-Vergleichs-Studie, gepowert auf Superiority, also nicht nur auf Non-Inferiority. Wir haben diese Studie also mit hoher Ergebnissicherheit durchgeführt. Sie spiegelt auch die Versorgungsrealität wider, wie der Vergleich mit dem *BARMER*

*GEK Arzneimittelreport* nahelegt, der in diesem Jahr publiziert worden ist. Zudem haben wir hier jetzt für einen wirklich hohen medizinischen Bedarf eine Behandlungsalternative angeboten, die für die gesetzliche Krankenversicherung nicht mit zusätzlichen Kosten verbunden ist. Aus diesem Grunde lautet mein Appell: Bitte schauen Sie sich die vorliegende Evidenz an.

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

Schluss der Anhörung: 13.02 Uhr