

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Lisdexamfetamindimesilat (Elvanse Adult[®])

Shire Deutschland GmbH, jetzt Teil der Takeda Group

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 30.04.2019

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	13
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	15
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	24
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	28
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	35

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	12
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-9: Übersicht der Ergebnisse des Nutzens und Zusatznutzens von LDX.....	20
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	28
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)	29
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	31
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	31

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADHS bzw. ADHD	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (Attention-Deficit Hyperactivity Disorder, ADHD)
ADHD-RS	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen Rating Scale (Attention Deficit Hyperactivitiy Disorder Rating Scale)
AIM-A	Adult ADHD Impact Module
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATX	Atomoxetin
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BRIEF-A	Behavior Rating Inventory of Executive Function – Adult Version
bzw.	Beziehungsweise
CAARS-O:S	Conners' Adult ADHD Rating Scale-Observer: Short Version
CGI-I	Clinical Global Impression – Improvement
CGI-S	Clinical Global Impression – Severity
DSM-IV-TR	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition – Text Revision
GEC	Global Executive Composite
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten (International statistical classification of diseases)
KI	Konfidenzintervall
LDX	Lisdexamfetamindimesilat
mg	Milligramm
MIC	Marital Impact Checklist
MPH	Methylphenidat
NA	Nicht anwendbar
PERMP	Permanent Product Measure of Performance
PSQI	Pittsburgh Sleep Quality Index
RCT	Randomized Controlled Trial
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
US	Vereinigte Staaten (United States)
vs.	Versus
z. B.	Zum Beispiel
ZNS	Zentralnervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Shire Deutschland GmbH, jetzt Teil der Takeda Group
Anschrift:	Friedrichstraße 149 10117 Berlin

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Carolin Fink
Position:	Value Demonstration & Access Manager Inline
Adresse:	Friedrichstraße 149 10117 Berlin
Telefon:	+49 30 206 582 119
Fax:	+49 30 206 582 100
E-Mail:	carolin.fink@shire.com bzw. carolin.fink@takeda.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
Anschrift:	Block 2-3 Miesian Plaza, 50-58 Baggot Street Lower, Dublin 2, Ireland

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Lisdexamfetamindimesilat
Handelsname:	Elvanse Adult®
ATC-Code:	N06BA12

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Lisdexamfetamindimesilat (LDX) ist das Prodrug eines zentralnervös wirksamen Psychostimulanz, das aus der pharmakologisch inaktiven Vorstufe enzymatisch gebildet wird. Die Wirkweise basiert auf einem Eingriff in den Neurotransmitter-Haushalt mit einer überwiegend noradrenergen und dopaminergen und zu geringerem Teil auch serotonergen Komponente. Der Wirkstoff wird zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) eingesetzt. LDX wird nach enteraler Resorption im Zytosol der Erythrozyten, vermutlich durch Aminopeptidasen, hydrolysiert. Das resultierende pharmakologisch aktive D-Amfetamin ist ein nicht katecholamines Sympathomimetikum mit Zentrales Nervensystem (ZNS)-stimulierender Wirkung, das vor allem über eine Steigerung der Freisetzung, indirekt aber auch durch eine Hemmung der Wiederaufnahme, einen Anstieg der Konzentration der Katecholamine, Dopamin und Noradrenalin im synaptischen Spalt auslöst. Mit Hilfe bildgebender Verfahren wurden anatomische und funktionelle Veränderungen bei ADHS-Patienten nachgewiesen, die mit einer Reduktion der dopaminergen Funktionen in den dopaminreichen Gehirnarealen wie dem präfrontalen Kortex, dem Striatum und dem Pallidum einhergehen. Die Abgabe der Neurotransmitter Dopamin und Noradrenalin im präfrontalen Kortex wird mit dem Wachheitszustand eines Individuums assoziiert, wobei ein Zusammenhang zwischen vermindertem Wachheitszustand und einem niedrigen extrazellulären Spiegel an Katecholaminen und umgekehrt postuliert wird.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Neben Elvanse Adult® sind in Deutschland für die Behandlung der ADHS bei Erwachsenen lediglich das Stimulanz Methylphenidat (MPH) mit verzögerter Freisetzung und das Nicht-Stimulanz Atomoxetin (ATX) zugelassen. Obwohl alle Substanzen letztlich zu einer erhöhten synaptischen Verfügbarkeit der Katecholamine im präfrontalen Kortex und Striatum führen, unterscheiden sie sich hinsichtlich der molekularen Mechanismen, der Rezeptoraffinität und Wirkpotenz, der klinischen Wirksamkeit und möglicher Nebenwirkungen. MPH ist ein ZNS-Stimulanz, das einen Anstieg der Katecholamine im synaptischen Spalt primär durch Hemmung des Noradrenalin- und des Dopamin-Transporters bewirkt. Bei Atomoxetin handelt es sich um ein Nicht-Stimulanz, das vor allem die Wiederaufnahme von Noradrenalin und Dopamin durch selektive Hemmung des Noradrenalin-Transporters im präfrontalen Kortex beeinflusst.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
<p>Elvanse Adult[®] wird im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Erwachsenen angewendet.</p> <p>Elvanse Adult[®] ist nicht bei allen erwachsenen Patienten indiziert und bei der Entscheidung, dieses Arzneimittel einzusetzen, muss das Profil des Patienten berücksichtigt und eine umfassende Bewertung der Schwere und Chronizität der Symptome des Patienten, des Potenzials für Missbrauch, Fehlgebrauch oder Zweckentfremdung und des klinischen Ansprechens auf frühere medikamentöse Therapien zur Behandlung von ADHS durchgeführt werden.</p> <p>Die Behandlung muss unter der Aufsicht eines Spezialisten für Verhaltensstörungen durchgeführt werden. Die Diagnose sollte auf einer vollständigen Anamnese und Untersuchung des Patienten entsprechend den aktuellen DSM-Kriterien oder ICD-Leitlinien basieren. Die Diagnose darf sich nicht allein auf das Vorhandensein eines oder mehrerer Symptome stützen. Bei Erwachsenen müssen die Symptome einer bereits seit der Kindheit bestehenden ADHS vorliegen und dies sollte rückblickend bestätigt werden (anhand von Behandlungsunterlagen des Patienten oder, falls keine verfügbar sind, durch geeignete strukturierte Instrumente oder Befragungen). Entsprechend der klinischen Beurteilung</p>	26.02.2019	A

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<p>sollte eine ADHS von mindestens moderat ausgeprägter Schwere vorliegen, die sich in einer mindestens moderaten Funktionsbeeinträchtigung in zwei oder mehr Situationen äußert (wie zum Beispiel in der sozialen, akademischen und/oder beruflichen Leistungsfähigkeit) und die mehrere Aspekte des Lebens der betroffenen Person beeinflusst.</p> <p>Die spezifische Ätiologie dieses Syndroms ist unbekannt. Ein spezifischer diagnostischer Test steht nicht zur Verfügung. Eine adäquate Diagnose erfordert die Berücksichtigung medizinischer und spezieller psychologischer, pädagogischer Quellen sowie des sozialen Umfeldes.</p> <p>Eine therapeutische Gesamtstrategie umfasst in der Regel sowohl psychologische, pädagogische, verhaltens- und beschäftigungstherapeutische sowie soziale als auch pharmakotherapeutische Maßnahmen und zielt auf eine Stabilisierung des erwachsenen Patienten mit einem Verhaltenssyndrom ab, das durch folgende chronische Symptome in der Anamnese charakterisiert sein kann: kurze Aufmerksamkeits-spanne, Ablenkbarkeit, Impulsivität und Hyperaktivität.</p>		
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“.</p>		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

Lisdexamfetamindimesilat ist zugelassen „[...] im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts- Störungen (ADHS) bei Kindern ab einem Alter von 6 Jahren [...], wenn das Ansprechen auf eine zuvor erhaltene Behandlung mit Methylphenidat als klinisch unzureichend angesehen wird“. Der G-BA Beschluss erfolgte am 14.11.2013 (Vorgangsnummer 2013-06-01-D-067).

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	<p>Elvanse Adult[®] wird im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Erwachsenen angewendet</p> <p>Teilpopulation A Erwachsene mit seit der Kindheit bestehenden Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) mit mindestens moderatem Schweregrad (mindestens moderate Funktionsbeeinträchtigung in zwei oder mehr Situationen und mehrere Aspekte des Lebens beeinflussend), die bereits eine Arzneimitteltherapie erhalten haben.</p> <p>Teilpopulation B Erwachsene mit seit der Kindheit bestehenden Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) mit mindestens moderatem Schweregrad (mindestens moderate Funktionsbeeinträchtigung in zwei oder mehr Situationen und mehrere Aspekte des Lebens betreffend), die bisher nicht medikamentös behandelt wurden.</p>	<p>Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von <u>Atomoxetin</u> und <u>Methylphenidat</u>, bei der auch die mögliche Fortführung oder Wiederaufnahme mit einem bereits eingesetzten Arzneimittel zu prüfen und darzustellen ist, im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie.</p> <p><u>Atomoxetin</u> oder <u>Methylphenidat</u>, im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie.</p>
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Lisdexamfetamindimesilat (LDX) ist im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen ADHS bei Erwachsenen zugelassen.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat für die Indikation ADHS bei Erwachsenen zwei Teilpopulationen mit den jeweilig zweckmäßigen Vergleichstherapien (zVT) benannt:

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

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

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

Atomoxetin oder **Methylphenidat**, im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Ziel des vorliegenden Dossiers ist es, das Ausmaß des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von LDX in der Behandlung von Erwachsenen mit ADHS auf Grundlage der besten vorhandenen Evidenz hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit und Verträglichkeit darzustellen.

LDX ist laut Fachinformation im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von ADHS bei Erwachsenen indiziert. Die Symptome einer bereits seit der Kindheit bestehenden ADHS müssen retrospektiv bestätigt werden. Des Weiteren muss eine ADHS von mindestens moderat ausgeprägter Schwere vorliegen, die sich in einer mindestens moderaten Funktionsbeeinträchtigung in zwei oder mehr Situationen äußert und mehrere Aspekte des Lebens der betroffenen Person beeinflusst.

Die Darstellung des Nutzens von LDX vs. Placebo basiert auf den Studien NRP104.303, SPD489-316 und SPD489-403.

Die Darstellung des Zusatznutzens von LDX erfolgt im Rahmen eines adjustierten indirekten Vergleichs von LDX gegenüber der zVT ATX (Studie SPD489-403) und im Rahmen eines adjustierten indirekten Vergleichs von LDX gegenüber der zVT MPH (Studie NRP104.303).

Die Darstellung der Langzeitsicherheit und Langzeitwirksamkeit basiert auf der Studie NRP104.304.

Die in die Studien NRP104.303, SPD489-316, SPD489-403 und NRP104.304 eingeschlossene Patientenpopulation umfasste Erwachsene mit diagnostizierter ADHS, welche bezüglich aller Kriterien (Behandlung im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie, bereits seit der Kindheit bestehende Erkrankung und mindestens moderate Schwere der Erkrankung) der in der Zulassung definierten Population entsprachen.

Morbidität

Responder Rate Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen Rating Scale (ADHD-RS) für Erwachsene (Reduktion des Scores um ≥ 30 %)

Im adjustierten indirekten Vergleich von LDX gegenüber MPH mit dem Brückenkomparator Placebo nach Bucher et al. zeigte sich für den Anteil der Patienten mit einer Reduktion des ADHD-RS Gesamtscores um ≥ 30 % ein numerischer Vorteil für LDX. Das Relative Risiko (RR) von LDX gegenüber MPH lag für den Endpunkt bei RR = 1,33 [0,92; 1,93].

In allen drei Studien (NRP104.303, SPD489-316 und SPD489-403) erreichten die Patienten, die mit LDX behandelt wurden, statistisch signifikant häufiger eine Reduktion des ADHD-RS Gesamtscores um ≥ 30 % im Vergleich zur Baseline als Patienten, die Placebo erhalten hatten (NRP104.303: RR = 1,82 [1,288; 2,565]; SPD489-403: RR = 2,06 [1,519; 2,801]; SPD489-316: RR = 4,17 [2,292; 7,569]).

Veränderung zur Baseline im Clinical Global Impression – Severity (CGI-S)

Im adjustierten indirekten Vergleich von LDX gegenüber ATX mit dem Brückenkomparator Placebo nach Bucher et al. zeigte sich für die Veränderung zur Baseline im CGI-S Score kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) von LDX gegenüber ATX lag für den Endpunkt bei SMD = -0,42 [-0,94; 0,11].

Responder Rate (Clinical Global Impression – Improvement (CGI-I) (Erreichen eines CGI-I Scores der Kategorien 1 oder 2)

Im adjustierten indirekten Vergleich von LDX gegenüber MPH mit dem Brückenkomparator Placebo nach Bucher et al. zeigte sich für den Anteil der Patienten mit einem CGI-I Score der Kategorien 1 oder 2 ein numerischer Vorteil für LDX. Das RR von LDX gegenüber MPH lag für den Endpunkt bei RR = 1,22 [0,76; 1,95].

In allen drei Studien (NRP104.303, SPD489-316 und SPD489-403) erreichten die Patienten, die mit LDX behandelt wurden, statistisch signifikant häufiger einen CGI-I Score der Kategorien 1 oder 2, als Patienten, die Placebo erhalten hatten. Der Anteil konnte unter der Behandlung mit LDX in den Studien NRP104.303 und SPD489-403 mehr als verdoppelt (NRP104.303: RR = 2,05 [1,379; 3,061]; SPD489-403: RR = 2,26 [1,625; 3,154]) und in der Studie SPD489-316 sogar mehr als verfünffacht werden (RR = 5,08 [2,587; 9,973]).

Veränderung zur Baseline im Behavior Rating Inventory of Executive Function – Adult Version (BRIEF-A GEC T-Score)

Im adjustierten indirekten Vergleich von LDX gegenüber ATX mit dem Brückenkomparator Placebo nach Bucher et al. zeigte sich für die Veränderung zur Baseline im Patientenberichteten BRIEF-A GEC T-Score kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die SMD von LDX gegenüber ATX lag für den Endpunkt bei SMD = -0,34 [-0,88; 0,19].

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier***Responder Rate Patienten-berichteter BRIEF-A (Erreichen eines Scores < 65)***

In der Studie SPD489-403 erreichten die Patienten, die mit LDX behandelt wurden, statistisch signifikant häufiger einen BRIEF-A GEC T-Score < 65 als Patienten, die Placebo erhalten hatten. Der Anteil der Patienten konnte unter LDX um 67 % gesteigert werden im Vergleich zur Kontrollgruppe (RR = 1,67 [1,202; 2,319]).

Responder Rate Permanent Product Measure of Performance (PERMP) (Zunahme des Scores um $\geq 0,5$ SD)

In der Studie SPD489-316 erreichten die Patienten, die mit LDX behandelt wurden, statistisch signifikant häufiger eine Zunahme im PERMP Gesamtscore um $\geq 0,5$ SD 14 h nach Dosisgabe im Vergleich zur pre-Dosis (-0,5 h) als Patienten, die Placebo erhalten hatten (RR = 1,41 [1,008; 1,985]). Der Anteil der Patienten konnte unter LDX im Zeitverlauf von 2 h zu 14 h nach Dosisgabe stetig gesteigert werden.

Responder Rate Conners' Adult ADHD Rating Scale-Observer: Short Version (CAARS-O:S) (Reduktion des Scores um $\geq 0,5$ SD)

In der Studie SPD489-403 erreichten die Patienten, die mit LDX behandelt wurden, statistisch signifikant häufiger eine Reduktion um $\geq 0,5$ SD des Scores auf der Subskala „Probleme mit der Selbsteinschätzung“ im Vergleich zur Baseline als Patienten, die Placebo erhalten hatten (RR = 1,69 [1,133; 2,527]). Bezüglich der Skalen „ADHD-Index“, „Hyperaktivität / Unruhe“, „Impulsivität / Emotionale Labilität“ und „Unaufmerksamkeit / Gedächtnisprobleme“ konnte unter der Behandlung mit LDX ein numerischer Vorteil im Hinblick auf die Reduktion um $\geq 0,5$ SD des Scores auf der jeweiligen Subskala gegenüber der Kontrollgruppe erreicht werden.

Verbesserung der Lebensqualität***Responder Rate Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) (Reduktion des Scores um ≥ 3 Punkte)***

In der Studie SPD489-403 konnte unter der Behandlung mit LDX ein numerischer Vorteil im Hinblick auf die Reduktion im PSQI Gesamtscore um ≥ 3 Punkte im Vergleich zur Baseline gegenüber der Kontrollgruppe erreicht werden.

Responder Rate Adult ADHD Impact Module (AIM-A) (Reduktion des Scores um $\geq 0,5$ SD)

In der Studie SPD489-403 erreichten die Patienten, die mit LDX behandelt wurden, statistisch signifikant häufiger eine Reduktion der Scores um $\geq 0,5$ SD auf allen Subskalen des Fragebogens AIM-A. Der Anteil der Patienten konnte unter LDX bezüglich der Subskalen „Leben mit ADHS“ (RR = 1,84 [1,366; 2,472]), „Allgemeinbefinden“ (RR = 1,90 [1,416; 2,546]), „Leistungsfähigkeit in der Arbeit, zuhause und in der Schule“ (RR = 1,90 [1,444; 2,496]), „Einfluss der Symptome auf den Alltag – tägliche Beeinträchtigung“ (RR = 1,79 [1,379; 2,324]) und „Einfluss der Symptome auf den Alltag – Ärger / Sorge“ (RR = 1,84 [1,369; 2,428]) annähernd verdoppelt werden im Vergleich zur Kontrollgruppe. Bezüglich der Subskala „Beziehungen / Kommunikation“ konnte der Anteil unter der Behandlung mit LDX im Vergleich zu Placebo um 37 % gesteigert werden (RR = 1,37 [1,032; 1,822]).

Responder Rate Marital Impact Checklist (MIC) (Reduktion des Scores um $\geq 0,5$ SD)

In der Studie SPD489-403 erreichten die Patienten, die mit LDX behandelt wurden, statistisch signifikant häufiger eine Reduktion der Scores um $\geq 0,5$ SD auf den Subskalen der vom Patienten-berichteten MIC „Gesamtzahl der aufgetretenen Items“ (RR = 2,20 [1,340; 3,598]) und „Mean Negative Impact Rating“ (RR = 1,60 [0,998; 2,562]).

Verringerung von Nebenwirkungen

Im adjustierten indirekten Vergleich von LDX gegenüber MPH mit dem Brückenkomparator Placebo nach Bucher et al. zeigten sich für die Endpunkte Unerwünschtes Ereignis (UE) (RR = 1,10 [0,85; 1,42]), Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) (RR = 2,09 [0,07; 61,26]) und Therapieabbruch wegen UE (RR = 0,72 [0,08; 6,64]) keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Im adjustierten indirekten Vergleich von LDX gegenüber ATX mit dem Brückenkomparator Placebo nach Bucher et al. zeigten sich für den Endpunkt UE keine statistisch signifikanten Unterschiede (RR = 1,14 [0,78; 1,67]).

In den Studien NRP104.303 und SPD489-403 traten UE statistisch signifikant häufiger im LDX-Arm auf als im Placebo-Arm (Studie NRP104.303: RR = 1,36 [1,091; 1,688]; Studie SPD489-403: RR = 1,34 [1,075; 1,659]). In Studie SPD489-316 traten ebenfalls UE häufiger im LDX-Arm auf als im Placebo-Arm, der Unterschied war aber nicht statistisch signifikant (RR = 0,51 [0,279; 0,925]).

In der Studie NRP104.303 ergaben sich bezüglich der SUE keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem LDX- und dem Placebo-Arm. In den Studien SPD489-316 und SPD489-403 traten in beiden Armen keine SUE auf.

In den Studien NRP104.303, SPD489-316 und SPD489-403 ergaben sich bezüglich Therapieabbrüchen wegen UE, keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (Studie NRP104.303: RR = 3,64 [0,498; 26,550]; Studie SPD489-316: RR = NA; Studie SPD489-403: RR = 5,06 [0,605; 42,369]).

In den Studien NRP104.303, SPD489-316 und SPD489-403 ergaben sich bezüglich der Schweren UE keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (Studie NRP104.303: RR 1,30 [0,305; 5,540]; Studie SPD489-316: RD -0,02 [-0,046; 0,015]; Studie SPD489-403: RR 1,01 [0,211; 4,867]).

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Elvanse Adult [®] wird im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Erwachsenen angewendet ^c .	Ja, nicht quantifizierbar
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. c: Umfasst die vom G-BA bestimmten Teilpopulationen (Teilpopulation A: Erwachsene mit seit der Kindheit bestehenden Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) mit mindestens moderatem Schweregrad (mindestens moderate Funktionsbeeinträchtigung in zwei oder mehr Situationen und mehrere Aspekte des Lebens beeinflussend), die bereits eine Arzneimitteltherapie erhalten haben. Teilpopulation B: Erwachsene mit seit der Kindheit bestehenden Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) mit mindestens moderatem Schweregrad (mindestens moderate Funktionsbeeinträchtigung in zwei oder mehr Situationen und mehrere Aspekte des Lebens betreffend), die bisher nicht medikamentös behandelt wurden).</p>		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zum Nachweis des Zusatznutzens wurden zwei adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher et al. durchgeführt:

- Adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher et al. mit dem Brückenkomparator Placebo von LDX gegenüber ATX: Studie SPD489-403 und NCT00510276
- Adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher et al. mit dem Brückenkomparator Placebo von LDX gegenüber MPH: Studie NRP104.303 und NCT01259492

Das sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene als niedrig bewertete Verzerrungspotenzial belegt die hohe Studienqualität sowie die Validität der Studien und der erhobenen Endpunkte. Die Ergebnissicherheit des adjustierten indirekten Vergleichs ist somit hoch und für eine valide Beurteilung des medizinischen Zusatznutzens von LDX geeignet.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Da aber einem hochwertigen adjustierten indirekten Vergleich eine niedrigere Ergebnissicherheit als den zugrunde liegenden klinischen Studien inhärent ist, wird die Ergebnissicherheit des adjustierten indirekten Vergleichs zweier hochwertiger RCT, von welchen jeweils einzeln ein Hinweis für einen Zusatznutzen abgeleitet werden könnte, auf einen **Anhaltspunkt** festgesetzt.

Tabelle 1-9: Übersicht der Ergebnisse des Nutzens und Zusatznutzens von LDX

Endpunktkategorie Endpunkt	Ergebnisse zum Nutzen gegenüber Placebo Effektschätzer [95 %-KI] NRP104.303 SPD489-316 SPD489-403	Ergebnisse zum Zusatznutzen gegenüber ATX Effektschätzer [95 %-KI]	Ergebnisse zum Zusatznutzen gegenüber MPH Effektschätzer [95 %-KI]
Morbidität			
Responder Rate ADHD-RS für Erwachsene (Reduktion des Scores um ≥ 30 %) Gesamtscore	RR = 1,82 [1,288; 2,565]		RR = 1,33 [0,92; 1,93]
	RR = 4,17 [2,292; 7,569]		
	RR = 2,06 [1,519; 2,801]		
Responder Rate CGI-I (Erreichen eines Scores der Kategorien 1 oder 2)	RR = 2,05 [1,379; 3,061]		RR = 1,22 [0,76; 1,95]
	RR = 5,08 [2,587; 9,973]		
	RR = 2,06 [1,519; 2,801]		
Veränderung zur Baseline im CGI-S Score		SMD = -0,42 [-0,94; 0,11]	
Veränderung zur Baseline im BRIEF-A GEC T-Score		SMD = -0,34 [-0,88; 0,19]	
Responder Rate Patienten-berichteter BRIEF-A Score (Erreichen eines Scores < 65) GEC T-Score			
	RR = 1,67 [1,202; 2,319]		
Responder Rate PERMP Gesamtscore (Zunahme des Scores um $\geq 0,5$ SD) 14 h nach Dosisgabe			
	RR = 1,41 [1,008; 1,985]		
Responder Rate CAARS:OS (Reduktion des Scores um $\geq 0,5$ SD) Subskala Probleme mit der Selbsteinschätzung			
	RR = 1,69 [1,133; 2,527]		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie Endpunkt	Ergebnisse zum Nutzen gegenüber Placebo Effektschätzer [95 %-KI] NRP104.303 SPD489-316 SPD489-403	Ergebnisse zum Zusatznutzen gegenüber ATX Effektschätzer [95 %-KI]	Ergebnisse zum Zusatznutzen gegenüber MPH Effektschätzer [95 %-KI]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Responder Rate AIMA (Reduktion des Scores um $\geq 0,5$ SD) Subskala Leben mit ADHS	RR = 1,84 [1,366; 2,472]		
Responder Rate AIM-A (Reduktion des Scores um $\geq 0,5$ SD) Subskala Allgemeinbefinden	RR = 1,90 [1,416; 2,546]		
Responder Rate AIM-A (Reduktion des Scores um $\geq 0,5$ SD) Subskala Leistungsfähigkeit in der Arbeit, zuhause und in der Schule	RR = 1,90 [1,444; 2,496]		
Responder Rate AIM-A (Reduktion des Scores um $\geq 0,5$ SD) Subskala Beziehungen / Kommunikation	RR = 1,37 [1,032; 1,822]		
Responder Rate AIM-A (Reduktion des Scores um $\geq 0,5$ SD) Subskala Einfluss der Symptome auf den Alltag – tägliche Beeinträchtigung	RR = 1,79 [1,379; 2,324]		
Responder Rate AIM-A (Reduktion des Scores um $\geq 0,5$ SD) Subskala Einfluss der Symptome auf den Alltag – Ärger / Sorge	RR = 1,84 [1,369; 2,428]		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie Endpunkt	Ergebnisse zum Nutzen gegenüber Placebo Effektschätzer [95 %-KI] NRP104.303 SPD489-316 SPD489-403	Ergebnisse zum Zusatznutzen gegenüber ATX Effektschätzer [95 %-KI]	Ergebnisse zum Zusatznutzen gegenüber MPH Effektschätzer [95 %-KI]
Sicherheit und Verträglichkeit			
UE	RR = 1,36 [1,091; 1,688]	RR = 1,14 [0,78; 1,67]	RR = 1,10 [0,85; 1,42]
	RR = 0,51 [0,279; 0,925]		
	RR = 1,34 [1,075; 1,659]		
SUE	NA		RR = 2,09 [0,07; 61,26]
	NA		
	NA		
Therapieabbruch wegen UE	RR = 3,64 [0,498; 26,550]		RR = 0,72 [0,08; 6,64]
	NA		
	RR = 5,06 [0,605; 42,369]		
Schwere UE	RR = 1,30 [0,305; 5,540]		
	RD = -0,02 [-0,046; 0,015]		
	RR = 1,01 [0,211; 4,867]		
ADHD-RS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen Rating Scale; ATX: Atomoxetin; BRIEF-A: Behavior Rating Inventory of Executive Function – Adult Version; GEC: Global executive Composite; CGI-I: Clinical Global Impression – Improvement; KI: Konfidenzintervall; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MPH: Methylphenidat; NA: Nicht anwendbar; PERMP: Permanent Product Measure of Performance; PT: Preferred Term; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: Unerwünschtes Ereignis Graue Felder: Daten waren in den einzelnen Studien oder für den indirekten Vergleich nicht verfügbar.			

Zusammenschau und Ableitung des Zusatznutzens**Zusammenschau****Zusammenfassung zur Verbesserung des Gesundheitszustandes**

In der Gesamtschau zeigte LDX bezogen auf die Verbesserung des Gesundheitszustandes im adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher et al. mit dem Brückenkomparator Placebo sowohl gegenüber der zVT ATX als auch gegenüber der zVT MPH einen numerischen Vorteil. Das Nicht-Erreichen der Signifikanzschwelle ist vermutlich auch auf die geringe statistische Power zurückzuführen. Die Placebo-kontrollierten Studien konnten diese Ergebnisse bestätigen und zeigten eine statistisch signifikante Überlegenheit von LDX gegenüber der Kontrollgruppe für einen Großteil der Endpunkte zur Verbesserung des Gesundheitszustandes.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Ergebnisse der adjustierten indirekten Vergleiche nach Bucher et al. sind konsistent zu einer von Cortese et al. publizierten Netzwerk-Metaanalyse. Hier wurden die Ergebnisse von 51 Studien zur Behandlung von Erwachsenen mit ADHS zusammengeführt. Es konnte gezeigt werden, dass bezogen auf die Reduktion ADHS-spezifischer Symptome Amfetamine sowohl gegenüber ATX (SMD: -0,34 [-0,58; -0,10]) als auch gegenüber MPH (SMD: -0,29 [-0,54; 0,05]) statistisch signifikant überlegen sind.

Auch in der Verlängerungsstudie NRP104.304 war das Wirksamkeitsprofil konsistent zu den Wirksamkeitsprofilen der Studien NRP104.303, SPD489-316 und SPD489-403. Somit konnte die hohe Wirksamkeit auch für die Langzeitanwendung von LDX bestätigt werden.

Des Weiteren konnte in einer Placebo-kontrollierten Studie mit Entzugs-Design gezeigt werden, dass bei Erwachsenen mit ADHS der Entzug von LDX zu einem Wiederauftreten der ADHS-spezifischen Symptome führte. So zeigten zu Studienende nur 8,9 % der Patienten, die LDX kontinuierlich weiternahmen im Vergleich zu 75 % der Patienten, denen LDX entzogen wurde, ein Wiederauftreten der ADHS-spezifischen Symptomatik. Das Wiederauftreten war definiert als eine ≥ 50 % Zunahme des ADHD-RS Gesamtscores und eine Zunahme um ≥ 2 Punkte auf der CGI-S Skala.

Zusammenfassung zur Verbesserung der Lebensqualität

Eine Bewertung des Zusatznutzens von LDX hinsichtlich dieser Zielgröße der Patientenrelevanz kann aufgrund fehlender Daten nicht erfolgen.

Allerdings zeigen die Ergebnisse des AIM-A im Vergleich von LDX gegenüber Placebo eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität der Betroffenen in allen relevanten Lebensbereichen und demonstrieren die hohe Wirksamkeit und den medizinischen Nutzen von LDX.

Zusammenfassung zur Verringerung von Nebenwirkungen

In der Zusammenschau ist weder ein Zusatznutzen von LDX im Vergleich zur zVT ATX sowie im Vergleich zur zVT MPH hinsichtlich einer Verringerung der Nebenwirkungen belegbar, noch ergibt sich eine geringere Verträglichkeit für LDX gegenüber der zVT ATX sowie der zVT MPH. Auch das langfristige Sicherheitsprofil von LDX zeigt die generell gute Verträglichkeit von LDX.

Ableitung des Zusatznutzens

Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse zeigte sich somit gemäß § 5 Absatz 7 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen auf Basis der Verbesserung des Gesundheitszustandes. Dieser Zusatznutzen wird durch das ausgeglichene Nebenwirkungsprofil von LDX gegenüber ATX und MPH nicht geschmälert.

Auf Grundlage dieser Einschätzung ergibt sich für LDX gegenüber der zVT ATX und MPH in der Behandlung von Erwachsenen mit ADHS ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.**

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die Zielpopulation des vorliegenden Dossiers bezieht sich auf erwachsene Patienten mit ADHS. Für die Zweckmäßigkeit von LDX müssen zwei Patientengruppen unterschieden werden. Darin inbegriffen sind zum einen erwachsene Patienten mit seit der Kindheit bestehenden ADHS mit mindestens moderatem Schweregrad (mindestens moderate Funktionsbeeinträchtigung in zwei oder mehr Situationen und mehrere Aspekte des Lebens beeinflussend), die bereits eine Arzneimitteltherapie erhalten haben (Teilpopulation A). Zum anderen umfasst die Zielpopulation auch erwachsene Patienten mit seit der Kindheit bestehenden ADHS mit mindestens moderatem Schweregrad (mindestens moderate Funktionsbeeinträchtigung in zwei oder mehr Situationen und mehrere Aspekte des Lebens betreffend), die bisher nicht medikamentös behandelt wurden (Teilpopulation B).

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Die bisher in Deutschland zur Behandlung der adulten ADHS zugelassenen und von der AWMF-S3-Leitlinie empfohlenen Wirkstoffe sind MPH und ATX, wobei Letzteres ein Arzneimittel außerhalb der Gruppe der Stimulanzien darstellt. Auf Basis der aktuellen Studienlage besteht ein therapeutischer Bedarf für eine alternative Therapieoption bei adulten Patienten mit ADHS, die bisher nicht behandelt wurden, oder Patienten, bei denen MPH und / oder ATX als klinisch unzureichend angesehen wurde, und in Folge dessen ihre Therapie wechseln bzw. modifizieren möchten / müssen. Die begrenzte Anzahl an pharmakologischen Therapieoptionen in Kombination mit Komorbiditäten resultiert daher in einem ungedeckten therapeutischen Bedarf. Diese Versorgungslücke wird durch LDX geschlossen.

Die internationale Studienlage für ADHS bei Erwachsenen hat sich in den vergangenen Jahren verbessert. In drei Metaanalysen mit MPH konnte die Wirksamkeit des Wirkstoffes auf die

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Kernsymptomatik der ADHS nachgewiesen werden. Auch die Wirksamkeit von ATX auf die Symptomatik bei Erwachsenen mit ADHS wurde in Metaanalysen untersucht. In zwölf kontrollierten Studien wurde eine Reduktion der ADHS-Symptome durch ATX im Vergleich zu Placebo nachgewiesen.

Der Einsatz von ATX bei Erwachsenen ist im Rahmen eines differenzierten Behandlungsplans zugelassen. Hinzukommt, dass Abbruchraten unter einer ATX-Behandlung höher liegen als in Placebo-Untersuchungen. Etwa 50 % der Patienten brachen ihre ATX-Behandlung ab. Neben dem Sicherheitsprofil von ATX erweist sich auch die Latenz von sechs bis acht Wochen bis zum Eintritt der maximalen Wirkung als problematisch. Hinzu kommt eine potenzielle Hepatotoxizität im Zuge der ATX-Behandlung. Patienten mit Gelbsucht oder im Labor nachgewiesenen Leberschäden dürfen nicht mit ATX behandelt werden.

Metaanalysen zum Vergleich der Stimulanzwirkung von Amfetaminen und MPH zeigten eine gleichwertige Wirksamkeit beider Substanzen. In Cochrane-Metaanalysen wurde die Wirksamkeit von Amfetaminen, insbesondere von LDX, bei Erwachsenen nachgewiesen. Eine US-amerikanische Studie zeigte, dass ein Großteil von adulten ADHS-Patienten im Rahmen einer Monotherapie mit einem langwirksamen Stimulanz behandelt werden. Ein Teil der Patienten muss dabei die empfohlene Dosismenge jedoch überschreiten oder eine Kombinationstherapie erhalten, so dass aktuell verfügbare ADHS-Medikamente den Therapiebedarf offensichtlich nicht komplett abdecken.

Die kürzlich veröffentlichte Netzwerk-Metaanalyse von Cortese et al. zum Vergleich der Wirksamkeit und Verträglichkeit von ADHS-Medikamenten bestätigt eine überlegene Wirksamkeit von Amfetaminen gegenüber MPH und ATX. Auf Basis von 52 Studien und insgesamt 8.131 erwachsenen Patienten hinsichtlich der Wirksamkeit bzw. 5.362 erwachsenen Patienten hinsichtlich der Verträglichkeit, empfehlen die Autoren Amfetamine als primäre Therapieoption für Erwachsene mit ADHS. Anhand indirekter Vergleiche wurde die Wirksamkeit von LDX gegenüber dem langwirksamen MPH ebenfalls bestätigt.

Für die klinische Praxis bedeutet dies, dass adulten Patienten in Abhängigkeit von ihrer pharmakologischen Behandlung im Kindesalter alternative Therapieoptionen zugänglich gemacht werden müssen. So kann eine individuell angepasste Behandlungsstrategie hinsichtlich der Symptomausprägung, Präsenz von Komorbiditäten und der Wünsche des Patienten implementiert werden. Das Wirkstoffprofil von MPH und Amfetaminen unterscheidet sich (s. Modul 2), so dass manche Patienten einen Wirkstoff (auch in Abhängigkeit von ihren Komorbiditäten) besser vertragen als den anderen. Folglich können Patienten, die auf MPH bzw. Amfetamine nicht reagieren, alternativ mit dem jeweils anderen Stimulanz oder mit einer Kombinationstherapie behandelt werden.

In Deutschland ist bisher kein Prodrug-Stimulanz wie LDX für die Behandlung der adulten ADHS zugelassen. Die verlängerte Verfügbarkeit von LDX im Blutkreislauf aufgrund einer graduellen Konversion sowie eine nachweisliche Verbesserung der ADHS-Symptome bereits nach einer Therapiedauer von einer Woche, tragen zu einer adäquaten Symptomkontrolle bei Erwachsenen mit ADHS bei. Somit haben betroffene Patienten eine alternative Therapieoption

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

zu den bisher zugelassenen Wirkstoffen, falls sie diese nicht vertragen oder alternative Wirkungsweisen wünschen (s. Modul 4), oder erst im Erwachsenenalter eine pharmakologische Therapie beginnen möchten oder können. LDX erfüllt folglich den aktuellen therapeutischen Bedarf bei adulten ADHS-Patienten und bietet folgende Vorteile: eine hohe Wirksamkeit, lange Wirkdauer, Mahlzeiten-unabhängige Einnahme und ein dem retardierten MPH vergleichbares, geringeres Missbrauchsrisiko sowie ein Stimulanz-typisches Nebenwirkungsprofil.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Elvanse Adult [®] wird im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Erwachsenen angewendet ^b	73.009
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Umfasst die vom G-BA bestimmten Teilpopulationen (Teilpopulation A: Erwachsene mit seit der Kindheit bestehenden Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) mit mindestens moderatem Schweregrad (mindestens moderate Funktionsbeeinträchtigung in zwei oder mehr Situationen und mehrere Aspekte des Lebens beeinflussend), die bereits eine Arzneimitteltherapie erhalten haben. Teilpopulation B: Erwachsene mit seit der Kindheit bestehenden Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) mit mindestens moderatem Schweregrad (mindestens moderate Funktionsbeeinträchtigung in zwei oder mehr Situationen und mehrere Aspekte des Lebens betreffend), die bisher nicht medikamentös behandelt wurden.)</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung</p>		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Elvanse Adult® wird im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Erwachsenen angewendet.	<p>Elvanse Adult® wird im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Erwachsenen angewendet.</p> <p>Teilpopulation A: Erwachsene mit seit der Kindheit bestehenden ADHS mit mindestens moderatem Schweregrad (mindestens moderate Funktionsbeeinträchtigung in zwei oder mehr Situationen und mehrere Aspekte des Lebens beeinflussend), die bereits eine Arzneimitteltherapie erhalten haben.</p> <p>Teilpopulation B: Erwachsene mit seit der Kindheit bestehenden ADHS mit mindestens moderatem Schweregrad (mindestens moderate Funktionsbeeinträchtigung in zwei oder mehr Situationen und mehrere Aspekte des Lebens betreffend), die bisher nicht medikamentös behandelt wurden.</p>	Anhaltspunkt / nicht quantifizierbar	73.009
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung</p>				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Elvanse Adult [®] wird im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Erwachsenen angewendet ^b .	1.313,51 € – 1.441,99 €	95.898.051,59 € - 105.278.247,91 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Umfasst die vom G-BA bestimmten Teilpopulationen (Teilpopulation A: Erwachsene mit seit der Kindheit bestehenden Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) mit mindestens moderatem Schweregrad (mindestens moderate Funktionsbeeinträchtigung in zwei oder mehr Situationen und mehrere Aspekte des Lebens beeinflussend), die bereits eine Arzneimitteltherapie erhalten haben. Teilpopulation B: Erwachsene mit seit der Kindheit bestehenden Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) mit mindestens moderatem Schweregrad (mindestens moderate Funktionsbeeinträchtigung in zwei oder mehr Situationen und mehrere Aspekte des Lebens betreffend), die bisher nicht medikamentös behandelt wurden.)

ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

Geben Sie in Tabelle 1-13 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-12.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
95.898.051,59 € - 105.278.247,91 €

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Elvanse Adult [®] wird im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörungen (ADHS) bei Erwachsenen angewendet.	<p>Elvanse Adult[®] wird im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörungen (ADHS) bei Erwachsenen angewendet.</p> <p>Teilpopulation A: Erwachsene mit seit der Kindheit bestehenden ADHS mit mindestens moderatem Schweregrad (mindestens moderate Funktionsbeeinträchtigung in zwei oder mehr Situationen und mehrere Aspekte des Lebens beeinflussend), die bereits eine Arzneimitteltherapie erhalten haben.</p> <p>Teilpopulation B: Erwachsene mit seit der Kindheit bestehenden ADHS mit mindestens moderatem Schweregrad (mindestens moderate Funktionsbeeinträchtigung in zwei oder mehr Situationen und mehrere Aspekte des Lebens betreffend), die bisher nicht medikamentös behandelt wurden.</p>	1.313,51 € - 1.441,99 €	95.898.051,59 € - 105.278.247,91 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung</p>				

Geben Sie in Tabelle 1-15 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-14.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
95.898.051,59 € - 105.278.247,91 €

Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Elvanse Adult [®] wird im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörungen (ADHS) bei Erwachsenen angewendet ^b	Atomoxetin (Strattera [®])	Atomoxetin wird zur Behandlung der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) bei Kindern ab 6 Jahren, bei Jugendlichen und bei Erwachsenen als Teil eines umfassenden Behandlungsprogramms angewendet. Bei Erwachsenen muss bestätigt werden, dass ADHS-Symptome bereits in der Kindheit vorhanden waren.	1.818,55 € (1.379,63 € – 1.890,77 €)	132.770.516,95 € (100.725.406,67 € – 138.043.226,93 €)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahres-therapie-kosten pro Patient in Euro	Jahres-therapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
		Atomoxetin (Strattera [®] Lösung zum Einnehmen)	Atomoxetin wird zur Behandlung der Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung (ADHS) bei Kindern ab 6 Jahren, bei Jugendlichen und bei Erwachsenen als Teil eines umfassenden Behandlungsprogramms angewendet. Bei Erwachsenen muss bestätigt werden, dass ADHS-Symptome bereits in der Kindheit vorhanden waren.	7.278,10 € (3.639,05 € - 9.097,63 €)	531.366.802,90 € (265.683.401,45 € - 664.208.503,63 €)
		Methylphenidat (Medikinet [®] adult)	Medikinet [®] adult ist im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung einer seit Kindesalter fortbestehenden Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) bei Erwachsenen ab einem Alter von 18 Jahren indiziert, wenn sich andere therapeutische Maßnahmen allein als unzureichend erwiesen haben. Bei Erwachsenen, die schon im Kindes- bzw. Jugendalter eindeutig von einer Behandlung mit Medikinet [®] retard (der Wirkstoffgehalt, die Zusammensetzung und das Freisetzungsprofil ist identisch mit Medikinet [®] adult) profitiert haben, kann die Behandlung mit	531,22 € (114,34 € - 1.051,49 €)	38.783.840,98 € (11.537.612,27 € - 76.768.233,41 €)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahres-therapie-kosten pro Patient in Euro	Jahres-therapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
			Medikinet [®] adult zunächst in gleicher Tagesdosierung (mg / Tag) fortgeführt werden.		
		Methylphenidat (Medikinet [®] retard)	Medikinet [®] retard ist im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörungen (ADHS) bei Kindern ab einem Alter von 6 Jahren und Erwachsenen indiziert, wenn sich andere therapeutische Maßnahmen allein als unzureichend erwiesen haben. Das Vorbestehen einer ADHS im Kindesalter ist erforderlich und muss retrospektiv festgestellt werden.	529,62 € (116,51 € – 1.044,29 €)	38.667.026,58 € (8.506.278,59 € – 76.242.568,61 €)
		Methylphenidat (Ritalin [®] Adult)	Ritalin [®] Adult ist im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von ADHS bei Erwachsenen indiziert. Das Vorbestehen einer ADHS im Kindesalter ist notwendig und muss retrospektiv festgestellt werden.	531,86 € (167,64 € – 1.067,10 €)	38.830.566,74 € (12.239.228,76 € – 77.908.164,65 €)
		Methylphenidat (Concerta [®])	Methylphenidat ist im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörungen (ADHS)	289,57 € – 688,15 € ^c	21.141.216,13 € – 50.241.143,35 €
		Methylphenidat (Kinecteen [®])		295,26 € – 688,42 € ^c	21.556.637,34 € – 50.260.855,78 €
		Methylphenidat (Methylphenidat-hydrochlorid)		289,57 € – 688,15 € ^c	21.141.216,13 € – 50.241.143,35 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahres-therapie-kosten pro Patient in Euro	Jahres-therapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
		HEXAL retard [®])	bei Kindern ab einem Alter von 6 Jahren indiziert, wenn sich andere therapeutische Maßnahmen allein als unzureichend erwiesen haben. Bei Jugendlichen, deren Symptome bis in das Erwachsenenalter bestehen bleiben und bei denen die Behandlung einen deutlichen Nutzen gezeigt hat, kann es angebracht sein, die Therapie im Erwachsenenalter fortzuführen. Eine Therapieinitiierung mit Methylphenidat ist bei Erwachsenen jedoch nicht angezeigt.		
		Methylphenidat (Methylphenidat-HCL-ratiopharm [®])		289,57 € – 688,15 € ^c	21.141.216,13 € – 50.241.143,35 €
		Methylphenidat (Methylphenidat-hydrochlorid-neuraxpharm [®])		289,57 € – 688,15 € ^c	21.141.216,13 € – 50.241.143,35 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Umfasst die vom G-BA bestimmten Teilpopulationen (Teilpopulation A: Erwachsene mit seit der Kindheit bestehenden Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) mit mindestens moderatem Schweregrad (mindestens moderate Funktionsbeeinträchtigung in zwei oder mehr Situationen und mehrere Aspekte des Lebens beeinflussend), die bereits eine Arzneimitteltherapie erhalten haben. Teilpopulation B Erwachsene mit seit der Kindheit bestehenden Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) mit mindestens moderatem Schweregrad (mindestens moderate Funktionsbeeinträchtigung in zwei oder mehr Situationen und mehrere Aspekte des Lebens betreffend), die bisher nicht medikamentös behandelt wurden.).

c: Da keine DDD für die Retardformulierung vorliegt, wird hier lediglich die zugelassene Dosisspanne nach Fachinformation angegeben.

ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen; DDD: Defined Daily Dose; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Diagnostik

„Die Diagnose [der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störung (ADHS)] sollte auf einer vollständigen Anamnese und Untersuchung des Patienten entsprechend den aktuellen DSM-Kriterien oder ICD-Leitlinien basieren. Die Diagnose darf sich nicht allein auf das Vorhandensein eines oder mehrerer Symptome stützen. Bei Erwachsenen müssen die Symptome einer bereits seit der Kindheit bestehenden ADHS vorliegen und dies sollte rückblickend bestätigt werden (anhand von Behandlungsunterlagen des Patienten oder, falls keine verfügbar sind, durch geeignete strukturierte Instrumente oder Befragungen). Entsprechend der klinischen Beurteilung sollte eine ADHS von mindestens moderat ausgeprägter Schwere vorliegen, die sich in einer mindestens moderaten Funktionsbeeinträchtigung in zwei oder mehr Situationen äußert (wie zum Beispiel in der sozialen, akademischen und/oder beruflichen Leistungsfähigkeit) und die mehrere Aspekte des Lebens der betroffenen Person beeinflusst. [...] Ein spezifischer diagnostischer Test steht nicht zur Verfügung. Eine adäquate Diagnose erfordert die Berücksichtigung medizinischer und spezieller psychologischer, pädagogischer Quellen sowie des sozialen Umfeldes“.

Vor einer Verordnung ist es notwendig, den Patienten hinsichtlich seines kardiovaskulären Status einschließlich Blutdruck und Herzfrequenz in der Ausgangslage zu beurteilen. Eine umfassende Anamnese hat Begleitmedikationen, frühere und aktuelle internistische und psychiatrische Begleiterkrankungen oder Symptome, familienanamnestisch bekannte plötzliche kardiale/unerwartete Todesfälle sowie eine exakte Erfassung des Körpergewichts vor der Behandlung zu umfassen. Wie bei anderen Stimulanzien ist das Potenzial für Missbrauch, Fehlgebrauch oder Zweckentfremdung von Elvanse Adult[®] vor der Verordnung zu bedenken.

Elvanse Adult[®] ist nicht angezeigt bei Patienten mit Hyperthyreose oder Thyreotoxikose, Erregungszuständen, symptomatischer Herz-Kreislauf-Erkrankung, fortgeschrittener Arteriosklerose, mittelschwerer bis schwerer Hypertonie und Glaukom.

Stimulanzien sollten generell nicht angewendet werden bei Erwachsenen mit bekannten schwerwiegenden strukturellen Herzanomalien, Kardiomyopathien, schwerwiegenden Herzrhythmusstörungen oder anderen schwerwiegenden Herzerkrankungen, die sie einer erhöhten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Gefährdung für sympathomimetischen Wirkungen eines stimulierenden Arzneimittels aussetzen könnte.

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen

Die Behandlung muss unter der Aufsicht eines Spezialisten für Verhaltensstörungen durchgeführt werden.

Behandlungsdauer

Der Arzt, der sich entschließt, Elvanse Adult[®] über längere Zeit (mehr als 12 Monate) anzuwenden, muss mindestens einmal jährlich den Nutzen von Elvanse Adult[®] neu bewerten, indem er behandlungsfreie Zeitabschnitte einlegt, um das Verhalten des Patienten ohne medikamentöse Behandlung zu beurteilen.

Überwachungsmaßnahmen

Gewicht und Appetit, der psychiatrische Status (aggressives oder feindseliges Verhalten, bipolare Störungen und Begleiterkrankungen) und der kardiovaskuläre Status (größere Veränderungen der Herzfrequenz und des Blutdrucks) sollten kontinuierlich überwacht werden. Die Patienten sind hinsichtlich des Risikos von Zweckentfremdung, Fehlgebrauch und Missbrauch von Elvanse Adult[®] zu überwachen.

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Der pharmazeutische Unternehmer versorgt Angehörige der Gesundheitsberufe und Patienten / Pflegepersonen, die erwartungsgemäß Elvanse Adult[®] verschreiben, abgeben, und anwenden, mit Schulungsmaterial, die als zusätzliche Risikominimierungsmaßnahme vor der Markteinführung mit der zuständigen, nationalen Behörde abgestimmt worden sind.