

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Lisdexamfetamindimesilat (Elvanse Adult[®])

Shire Deutschland GmbH, jetzt Teil der Takeda Group

Modul 3 A

*Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen
(ADHS) bei Erwachsenen*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Eigene Tabellen	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	26
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	28
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	33
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	36
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	37
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	38
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	48
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	48
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	58
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	64
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	79
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	90
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	94
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	98
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	99
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	102
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	102
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	107
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	108
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	108
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	112
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	114
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	114

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	34
Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	37
Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	49
Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	54
Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	58
Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	64
Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	79
Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	86
Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	87
Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	91

Eigene Tabellen

Tabelle 3-A: Diagnostische Kriterien für ADHS	16
Tabelle 3-B: ADHS-Prävalenz bei Erwachsenen weltweit und in Deutschland.....	30
Tabelle 3-C: Bevölkerung und ADHS-Prävalenz in Deutschland	30
Tabelle 3-D: Inzidenz von ADHS-Neudiagnosen in adulten Patienten in Schweden im Zeitraum zwischen 2007-2011	31
Tabelle 3-E: Erwartete ADHS-Erkrankungen in der Altersgruppe der Erwachsenen (2018 bis 2024).....	33
Tabelle 3-F: Anzahl der Patienten im Indikationsgebiet in Deutschland.....	35
Tabelle 3-G: Bestimmung der wirtschaftlichsten Packungsgröße für Elvanse Adult®	71
Tabelle 3-H: Bestimmung der wirtschaftlichsten Packungsgröße für Strattera®	72
Tabelle 3-I: Strattera® Lösung zum Einnehmen	73
Tabelle 3-J: Bestimmung der wirtschaftlichsten Packungsgröße für Medikinet® adult	73
Tabelle 3-K: Bestimmung der wirtschaftlichsten Packungsgröße für Medikinet® retard.....	74
Tabelle 3-L: Bestimmung der wirtschaftlichsten Packungsgröße für Ritalin® Adult	75
Tabelle 3-M: Bestimmung der wirtschaftlichsten Packungsgröße für Concerta®	76
Tabelle 3-N: Bestimmung der wirtschaftlichsten Packungsgröße für Kinecteen®	76
Tabelle 3-O: Bestimmung der wirtschaftlichsten Packungsgröße für Methylphenidathydrochlorid® HEXAL	77
Tabelle 3-P: Bestimmung der wirtschaftlichsten Packungsgröße für Methylphenidat-HCl-ratiopharm®	77
Tabelle 3-Q: Bestimmung der wirtschaftlichsten Packungsgröße für Methylphenidathydrochlorid-neuraxpharm®	78
Tabelle 3-R: Berechnung der Kosten pro Packung unter Berücksichtigung der gesetzlichen Vorgaben	78
Tabelle 3-S: Verordnung von MPH 2012 - 2017 (Mio. DDD).....	95
Tabelle 3-T: Verordnung von ATX 2012 - 2017 (Mio. DDD)	95
Tabelle 3-U: Gegenanzeigen in der pharmakologischen ADHS-Behandlung.....	96
Tabelle 3-V: Risikominimierende Maßnahmen	108

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADHS bzw. ADHD	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (Attention-Deficit Hyperactivity Disorder, ADHD)
ADHD-RS-IV	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen Rating Scale - IV (Attention Deficit Hyperactivity Disorder Rating Scale-IV)
AIM-A	Adult ADHD Impact Module
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AOK	Allgemeine Ortskrankenkassen
ApU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers
ATC-Code bzw. Index	Anatomisch-therapeutische-chemische Klassifikation
ATX	Atomoxetin
AVP	Apothekenverkaufspreis
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CADDRA	Canadian ADHD Resource Alliance
CGI	Clinical Global Impressions
CGI-I	Clinical Global Impression - Improvement
CGI-S	Global Impressions - Severity
CrCl	Creatinine Clearance
CYP	Cytochrom P450
DDD	Definierte Tagesdosis (engl. Defined Daily Dose)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DSM-IV	Diagnostisches und Statistisches Handbuch Psychischer Störungen - 4. Auflage (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)
DSM-V	Diagnostisches und Statistisches Handbuch Psychischer Störungen - 5. Auflage (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EEG	Elektroenzephalogramm
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report

Abkürzung	Bedeutung
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HCL	Hydrochlorid
HKS	Hyperkinetische Störung
ICD	Internationale Klassifikation der Krankheiten / Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Classification of Diseases / International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KI	Konfidenzintervall
LDX	Lisdexamfetamindimesilat
MAO-Hemmer	Monoaminoxidase-Hemmer
MPH	Methylphenidat
MRP	Verfahren der gegenseitigen Anerkennung (Mutual Recognition Procedure)
MTA	Multimodal Treatment Study of Children with ADHD
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
OROS	Osmotic Release Oral System
PERMP	Permanent Product Measure of Performance
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
PZN	Pharmazentralnummer
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TSD	Tausend
UE	Unerwünschtes Ereignis
US	United States
VerfO	Verfahrensordnung

Abkürzung	Bedeutung
WiO	Wissenschaftliches Institut der AOK
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Lisdexamfetamindimesilat (LDX) ist im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Erwachsenen zugelassen (Shire 2019).

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.

Die Auswahl der zVT erfolgte gemäß § 6 Kapitel 5 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA (G-BA 2019b).

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Am 03.12.2018 fand ein Beratungsgespräch mit der Vorgangsnummer 2018-B-197 gemäß § 7 AM-NutzenV mit dem G-BA in der Geschäftsstelle des G-BA statt, in dem die zVT für das vorliegende Anwendungsgebiet „Elvanse Adult[®]“ wird im Rahmen einer therapeutischen

Gesamtstrategie zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Erwachsenen angewendet“, benannt wurde (Shire 2018):

- 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):

Für die Teilpopulation A hat der G-BA eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Atomoxetin und Methylphenidat als zVT bestimmt, 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):

Für die Teilpopulation B hat der G-BA „Atomoxetin oder Methylphenidat, im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie“, als zVT definiert.

Dem Vorschlag des G-BA hinsichtlich der Festlegung der zVT von LDX wird im vorliegenden Dossier gefolgt.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Gemäß § 7 AM-NutzenV fand ein Beratungsgespräch zur Festlegung der zVT mit dem G-BA statt. Das Formular zur Beratungsanfrage und die Niederschrift zum Beratungsgespräch sind Grundlage des Abschnittes 3.1 (G-BA 2019a; Shire 2018). Das Anwendungsgebiet von LDX ist der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels (Elvanse Adult[®]) entnommen (Shire 2019).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019a. *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2018-B-197*. Data on file.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019b. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses: in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert am 1. November 2018 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 17.01.2019 B4 in Kraft getreten am 18. Januar 2019*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1746/VerfO_2018-11-01_iK-2019-01-18.pdf, abgerufen am: 11.03.2019.
3. Shire Deutschland GmbH (Shire) 2018. *Anlage I zum 5. Kapitel - Anforderungsformular für eine Beratung. zVT Anfrage für Lisdexamfetamindimesilat zur Behandlung der adulten ADHS*. Data on file.
4. Shire Pharmaceutical Ireland Ltd. (Shire) 2019. *Fachinformation Elvanse Adult[®] 30 mg / 50 mg / 70 mg Hartkapseln: Stand: März 2019*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 26.04.2019.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Definition der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störung (ADHS)

Elvanse Adult[®] ist zugelassen im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von ADHS bei Erwachsenen (Shire 2019). Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) hat 2018 unter Beteiligung 30 verschiedener Fachgesellschaften und Verbände eine interdisziplinäre evidenz- und konsensbasierte (S3)-Leitlinie zu „Aufmerksamkeitsdefizit- / Hyperaktivitätsstörung (ADHS) im Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalter“ veröffentlicht (AWMF 2018). Die Definition des Krankheitsbegriffes ADHS basiert demnach auf den Kriterien der international gebräuchlichen Klassifikationssysteme des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V) sowie auf den nach der International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems Version 10 (ICD-10) (AWMF 2018; WHO 1992, 2016) klassifizierten Störungsbildern der Hyperkinetischen Störungen (HKS).

Auf Grundlage dessen wird die ADHS charakterisiert durch die drei Kernsymptome Aufmerksamkeitsstörung und / oder Impulsivität und Hyperaktivität in abnormem Ausmaß. Weitere häufig auftretende Symptome können Ablenkbarkeit und motorische Unruhe sein. Die Symptome können situationsübergreifend auftreten und „ein deutliches Leiden und / oder Einschränkungen der sozialen, schulischen oder beruflichen Funktionsfähigkeit“ verursachen (AWMF 2018). Die Kriterien zur Diagnosestellung sind dem Abschnitt „Diagnose“ zu entnehmen.

Anhand einer exzessiven Ausprägung der Kernsymptome, begleitet von einer fehlenden emotionalen Selbstkontrolle und Motivation, wird die Erkrankung üblicherweise im Kindesalter diagnostiziert (Wilens 2004). Obwohl ADHS häufig als eine pädiatrische Erkrankung betrachtet wird, handelt es sich um eine psychische Erkrankung, die ins Erwachsenenalter persistieren kann (Barkley 2002; Ebejer 2012; Faraone 2006b; Fayyad 2017). Die Kernsymptome sind im Erwachsenenalter in veränderter Ausprägung vorhanden und können bei fehlender Therapie und Unterstützung beispielsweise die Ausbildung, den Beruf, das soziale Umfeld und das Privatleben betroffener Patienten beeinträchtigen (Faraone 2000). Unterschiede hinsichtlich der Symptomausprägung im Kindes- und Erwachsenenalter werden

in den nachfolgenden Abschnitten „Natürlicher Verlauf“ und „Altersspezifische Besonderheiten“ detailliert beschrieben.

ADHS-Patienten weisen ein erhöhtes Risiko für eine Reihe von medizinischen und psychiatrischen Begleiterkrankungen auf; ein Großteil der betroffenen Erwachsenen hat eine komorbide psychiatrische Erkrankung wie Depression, Angststörungen, bipolare Störungen oder Substanzmissbrauch (CADDRA 2018; Katzman 2017; NICE 2018). Störungen des Sozialverhaltens nehmen mit zunehmendem Alter ab, das Risiko für einen Substanzmissbrauch wie Alkoholmissbrauch / Alkoholabhängigkeit ist jedoch erhöht (Biederman 1997; Biederman 2000; Wodarz 2004). Erschwerend kommt hinzu, dass ADHS-Symptome und Komorbiditäten häufig überlappen; Letztere können ADHS-Symptome verdecken, so dass nicht überlappende Symptome den Schlüssel für eine adäquate Differentialdiagnose darstellen (AWMF 2018).

Ätiologie und Pathophysiologie

Die genaue Ätiologie der ADHS ist bisher nicht vollständig bekannt und wird als heterogen betrachtet. Nach derzeitiger Auffassung wird ADHS mit strukturellen und funktionellen neuroanatomischen Veränderungen und Modifikationen bezüglich des Neurotransmitterhaushalts in verschiedenen Gehirnarealen assoziiert (Brandeis und Banaschewski 2010). Auch wenn die genaue Pathophysiologie bisher noch nicht vollständig bekannt ist, weist man den Monoamin-Neurotransmittern Dopamin und Neuroadrenalin sowie Serotonin eine bedeutende Rolle zu, da Stimulanzien insbesondere in den entsprechenden Neurotransmitterhaushalt eingreifen und somit ihre Wirkung entfalten (Roessner 2010). In Familien-, Adoptions- und Zwillingsstudien konnte eine erbliche Veranlagung für die Entstehung einer ADHS nachgewiesen werden (Franke 2009; Smith 2009; Thapar 2007).

Zusätzlich werden verschiedene Umwelteinflüsse und psychosoziale Faktoren, die die Krankheitsentstehung stimulieren können, diskutiert (Aguiar 2010; Faraone 2001; Thapar 2007). Aufgrund ihrer methodisch schwierigen Erforschung kann die kausale Relevanz von Umweltfaktoren nicht abschließend geklärt werden, sodass ihr Einfluss eher tentativ zu betrachten ist. Als Beispiele sind Nikotin- und Alkoholkonsum während der Schwangerschaft und Frühgeburtlichkeit zu nennen (Holz 2014; Laucht, M. und Schmidt, M. H. 2004; Linnet 2003).

Natürlicher Verlauf

Üblicherweise beginnt die ADHS bereits im frühen Kindesalter und weist einen chronischen Verlauf auf, der in das Erwachsenenalter persistieren kann (Loe 2007; Philipsen 2008; Wilens 2004). Ein nicht unerheblicher Anteil erwachsener Patienten mit ADHS leidet unter den langfristigen Folgen der Erkrankung (Davidson 2008; Galéra 2012; Kessler 2006; Loe 2007; Polanczyk 2007b; Shaw 2012; Swensen 2004). Altersabhängig treten Veränderungen der Symptomausprägung auf. Somit dominieren je nach Altersstufe verschiedene Symptomdimensionen mit unterschiedlicher Ausprägung.

Im Kindesalter fallen betroffene Patienten aufgrund ihrer ausgeprägten Bewegungsunruhe und Hyperaktivität auf und haben signifikant häufiger Lernprobleme und schlechtere schulische Leistungen im Vergleich zu Kindern ohne ADHS (AWMF 2018; Loe 2007; Philipsen 2008). Im Jugendalter wird die hyperaktive Symptomatik reduziert. Dennoch bleibt die ADHS in Form von innerer Unruhe, Planungs- und Organisationsdefiziten und dissozialem und delinquentem Verhalten erhalten (AWMF 2018). Die Aufmerksamkeitsspanne erhöht sich mit zunehmendem Alter, bleibt jedoch im Vergleich zu Nicht-Betroffenen deutlich reduziert. Folglich wird der Alltag auch im Erwachsenenalter erheblich eingeschränkt.

Die ADHS im Erwachsenenalter ist neben einer verminderten Aufmerksamkeitsspanne und einem Planungs- und Organisationsdefizit geprägt von exzessivem Reden, innerer Unruhe, Entspannungsschwierigkeiten, tendenziellem Überarbeiten, Vergesslichkeit sowie Ablenkbarkeit (Haavik 2010; Katzman 2017). Wenn keine adäquate Therapie erfolgt, können Kernsymptome der ADHS insbesondere die Lebensqualität und die soziale, akademische und berufliche Funktionsfähigkeit erwachsener Patienten erheblich beeinträchtigen (Biederman 2006; Grenwald-Mayes 2002; Lensing 2015; Quintero 2017). Raten für frühe ungeplante Schwangerschaften, Geschlechtskrankheiten, Verkehrsunfälle, Scheidungen, niedrige Bildungsabschlüsse, häufige Arbeitsplatzwechsel und Arbeitslosigkeit sind bei ADHS-Patienten deutlich erhöht (Able 2007; Brod 2012; Curry 2017; Dalsgaard 2015; Graaf 2008; Hausotter 2012a, 2012b; Philipsen 2008; Rösler 2007).

Diagnose

Wenn eine beeinträchtigte Aufmerksamkeit und Konzentration, erhöhte Unruhe oder Impulsivität vorliegen, sollte eine ADHS-Diagnose in Betracht gezogen werden. Eine adäquate Diagnoseerstellung erfordert eine Untersuchung der betroffenen Person durch einen Facharzt, wie beispielsweise einen Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie, Neurologie, psychosomatische Medizin oder ärztliche / psychologische Psychotherapeuten (AWMF 2018).

Die Diagnosestellung erfolgt auf Basis der Symptome und ihrer Ausprägung gemäß den Kriterien der Klassifikationssysteme DSM-V und ICD-10. Die Diagnosestellung beinhaltet eine umfassende Evaluation von Informationen aus verschiedenen Quellen. Neben einer vollständigen Anamnese und Untersuchung des Patienten werden strukturierte klinische Interviews, inklusive Selbstbeurteilungsskalen, eingesetzt, um die Symptome zu erfassen. Durch die Befragung des direkten Umfelds, wie beispielsweise Partner, Geschwister, Freunde, Arbeitskollegen und Arbeitgeber kann die Diagnosestellung unterstützt werden (CADDRA 2018; G-BA 2012; Kooij 2010; NICE 2018; WHO 1992). Anhand derartiger Interviews und validierter Instrumente kann retrospektiv das Vorbestehen einer ADHS im Kindesalter erfasst werden (Paucke 2018).

Die Verwendung von diagnostischen Scores durch Fachärzte ermöglicht eine objektive Einschätzung der individuellen Symptomausprägung und eine Erfassung verschiedener Dimensionen der Erkrankung. Anhand der Attention Deficit Hyperactivity Disorder Rating Scale-IV (ADHD-RS-IV Skala), die auf den DSM-IV-Diagnosekriterien beruht, kann der

behandelnde Arzt beispielsweise systematisch die Häufigkeit des Auftretens der Symptome Unaufmerksamkeit und Hyperaktivität / Impulsivität abfragen (DuPaul 1998). Der Clinical Global Impressions (CGI) Fragebogen ermöglicht anhand verschiedener Skalen eine Evaluation des klinischen Gesamtbildes durch den behandelnden Arzt auf Basis der medizinischen Vorgeschichte des Patienten, den psychosozialen Umständen, Symptomatik, Verhalten und die Auswirkung der Symptome auf die Funktionsfähigkeit. Anhand einer Severity Skala (CGI-S) kann der Arzt die Ausprägung der Symptome bewerten; die Improvement Skala erlaubt eine Einschätzung der Symptomverbesserung (CGI-I) (Guy 1976). Eine detaillierte Ausführung zu den CGI Skalen ist dem Abschnitt „Patientenrelevante Endpunkte“ in Modul 4 zu entnehmen.

Zur Abfrage der Funktionsfähigkeit und Lebensqualität können verschiedene Fragebögen verwendet werden. Anhand des Permanent Product Measure of Performance (PERMP) Tests wird ein zehnminütiger Mathematiktest durchgeführt, um die Konzentrations- und Funktionsfähigkeit des Patienten in einer simulierten Arbeitsumgebung zu überprüfen (Swanson 1998). Mithilfe des Adult ADHD Impact Module (AIM-A) bewertet der Patient die Auswirkungen der Erkrankung auf die Lebensqualität in Bezug auf seine Arbeit, Arzt- / Krankenhausbesuche, Fehltag im Beruf und Verkehrsunfälle (Adler 2013; Epstein 2012).

DSM-V und ICD-10 umfassen folgende notwendige diagnostische Kriterien für ADHS (AWMF 2018; WHO 1992):

Tabelle 3-A: Diagnostische Kriterien für ADHS

Kategorie	Ausprägung
Dauer der Symptome	Ab einem Alter von 17 Jahren müssen fünf Symptome von Unaufmerksamkeit und Hyperaktivität / Impulsivität während der letzten sechs Monate erfüllt worden sein.
Alter bei Beginn der Symptome	Störungen bzw. Symptome müssen vor dem Alter von sieben Jahren (ICD-10) bzw. 12 Jahren vorgelegen haben (DSM-V).
Symptompersistenz	Symptome müssen zu einer signifikanten Funktionsbeeinträchtigung in verschiedenen Lebensbereichen, wie im sozialen und beruflichen Umfeld, geführt haben.
Beeinträchtigung durch Symptome	Im Vergleich zu Personen ohne ADHS sollten Symptome deutlich stärker ausgeprägt sein.
Diskrepanz und Ausschluss	Koexistierende psychische Erkrankungen, die ebenfalls die vorhandenen Symptome verursacht haben könnten, sollten ausgeschlossen sein.
ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störung; DSM-V: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5. Auflage; ICD-10: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems Version 10 Quelle: (AWMF 2018; WHO 1992)	

Da ADHS-spezifische diagnostische Tests nicht existieren, führen Unsicherheiten in den Diagnosekriterien, die Überlappung von ADHS-Symptomen und medizinischen / psychiatrischen Begleiterscheinungen sowie die verbreitete Annahme, dass ADHS eine pädiatrische Erkrankung ist, somit dazu, dass die Erkrankung im Erwachsenenalter oft

unerkannt und in Folge dessen unbehandelt bleibt (Ginsberg 2014; Katzman 2017; Kooij 2010; McCarthy 2009). Somit stützt sich die Diagnose auf die klinische Symptomatik und den Einfluss der Erkrankung auf verschiedene Lebensbereiche des betroffenen Patienten.

Schweregradeinteilung

Die Schweregradeinteilung der ADHS (in mild, moderat und stark) erfolgt auf Basis der DSM-V-Diagnosekriterien. Dabei beruht die Definition des Schweregrades auf einer klinischen Bewertung der Symptomausprägung, des Grades der Funktionsbeeinträchtigung sowie des psychosozialen Status des Patienten. Der CGI-Fragebogen (s. Abschnitt „Diagnose“ sowie Modul 4.2 „Patientenrelevante Endpunkte“) eignet sich hierbei als zuverlässiges und änderungssensitives Instrument (AWMF 2018). Die einzelnen Schweregrade lassen sich demnach wie folgt definieren:

- **Mild:** Neben den Symptomen, die zur Diagnosestellung benötigt werden, sind wenige oder keine weiteren Symptome vorhanden; Letztere verursachen minimale Beeinträchtigungen in sozialen, schulischen oder beruflichen Funktionsbereichen.
- **Moderat:** Die Symptomausprägung und die funktionale Beeinträchtigung sind zwischen mild und stark einzuordnen; d.h. trotz einer geringen Symptomausprägung kann eine signifikante funktionelle Beeinträchtigung vorhanden sein oder trotz minimaler funktioneller Beeinträchtigungen ist die Symptomausprägung signifikant ausgeprägt.
- **Stark:** Die benötigte Anzahl der Symptome zur Diagnosestellung wird deutlich übertroffen oder eine Vielzahl von Symptomen ist sehr stark ausgeprägt und beeinträchtigt erheblich die soziale, schulische oder berufliche Funktionsfähigkeit.

Altersspezifische Besonderheiten

ADHS-Symptome können sowohl im Kindes- als auch Erwachsenenalter auftreten, wobei alters- bzw. entwicklungsabhängig die Ausprägung der Symptomdimensionen variiert. Bei Kindern dominieren Probleme bzw. Störungen u. a. in folgenden Bereichen: Geringe Aufmerksamkeitsspanne, schlechte schulische Leistungen, verminderte Ausdauer, emotionale Instabilität, aggressives Verhalten, chaotisches Planungs- und Ordnungsverhalten und fehlende soziale Bindungen (AWMF 2018).

Ab dem Jugendalter (13 bis 17 Jahre) nimmt die Hyperaktivität häufig ab und die Symptomatik verlagert sich hin zu einer verstärkten inneren Unruhe und Fahrigkeit, die ins Erwachsenenalter persistieren kann. Weitere charakteristische Symptome in dieser Altersgruppe sind: Unaufmerksamkeit, Leistungsverweigerung, aggressives Verhalten, Ängste, Depressionen, erhöhte Risikobereitschaft, Tendenz zum delinquenten Verhalten, Alkohol- und Drogenkonsum. Die Aufmerksamkeitsspanne erhöht sich zwar mit zunehmendem Alter, bleibt dennoch deutlich reduziert im Vergleich zu Gleichaltrigen ohne ADHS; dies kann den Alltag betroffener Patienten erheblich beeinflussen (AWMF 2018). Störungen hinsichtlich des

Sozialverhaltens werden reduziert; im klinischen Verlauf zeigt sich jedoch häufiger eine Substanzabhängigkeit bzw. ein Substanzmissbrauch im Erwachsenenalter. Hinzu kommt, dass bei adulten Patienten die ADHS-Erkrankung oft von Komorbiditäten überlagert wird. Depressionen, Angststörungen, bipolare Störungen und Persönlichkeitsstörungen sind die häufigsten psychiatrischen Begleiterkrankungen (Katzman 2017). Folglich ist eine differentialdiagnostische Abgrenzung der Komorbiditäten von ADHS-unabhängigen seelischen Erkrankungen erforderlich für eine zielgerichtete und spezifische Behandlung (AWMF 2018).

Für die unterschiedliche Ausprägung der ADHS im Kindes- und Erwachsenenalter ist nur begrenzt Evidenz verfügbar, jedoch sind altersbedingte Veränderungen im Erscheinungsbild nachgewiesen. Diese werden derzeit nicht vollständig in den Diagnosekriterien abgebildet. Aufgrund der Limitationen der verfügbaren Methoden zur Erfassung der ADHS wird ein flexibler Einsatz diagnostischer Verfahren, wie beispielsweise die Kombination von Skalen und Fragebögen, empfohlen, um das Ausmaß der Beeinträchtigungen zu erfassen (AWMF 2018).

Geschlechtsspezifische Besonderheiten

In klinischen Studien und Publikationen liegt eine ausgeprägte Dominanz des männlichen Geschlechts bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS vor (Steinhausen 2010). Im Rahmen einer deutschen Studie konnte bei vorherrschend unaufmerksamer ADHS ein Jungen-/Mädchen-Verhältnis von 2:1 festgestellt werden; bei vorherrschend hyperaktiv-impulsiver ADHS lag das Verhältnis bei 5:1 (Baumgaertel 1995).

Demgegenüber ist die Prävalenz der ADHS im Erwachsenenalter zwischen Männern und Frauen balancierter verteilt (Biederman 2004; Rösler 2006; Simon 2009). Da die hyperaktive Symptomatik mit dem Alter nachlässt, gleichen sich die Prävalenzraten im Erwachsenenalter an, sind jedoch laut Studien bei Männern immer noch leicht erhöht. Laut einer Prävalenzstudie, basierend auf einer repräsentativen deutschen Patientenpopulation (n = 1.655), ist der Anteil der erwachsenen Patienten mit ADHS ungefähr gleichverteilt – demnach konnten keine Effekte des Geschlechts auf die Prävalenz nachgewiesen werden (Zwaan 2012).

Unabhängig von der Altersstufe überwiegen bei weiblichen Patienten die Symptome Aufmerksamkeitsstörung, schlechte Bewältigungsstrategien, Depression und innere Unruhe. Bei männlichen Betroffenen nimmt die physische Aggressivität eine exponierte Rolle ein (Rucklidge 2010; Steinhausen 2010).

Therapieziele

Aufgrund der bisher noch nicht vollständig geklärten Ätiologie und Pathophysiologie der ADHS ist das primäre Therapieziel einer ADHS-Behandlung eine Verminderung der krankheitsspezifischen Kernsymptomatik, wodurch die Aufmerksamkeitsspanne der Patienten erhöht, emotionale Instabilität reduziert sowie die Beeinträchtigung der Funktionsfähigkeit

vermindert werden soll (AWMF 2018). Die Diagnose und Therapie von komorbiden Störungen sollten ebenfalls in das Behandlungskonzept eingeschlossen werden. Vordergründig sollte eine Verbesserung oder mindestens eine Wiederherstellung der psychosozialen Funktionsfähigkeit in allen relevanten Lebensbereichen, wie beispielsweise im familiären Umfeld, im Arbeitsumfeld und in sozialen Beziehungen, das Ziel der Therapie sein (AWMF 2018; Steinhausen 2010). Je nach Ausprägung der Symptombdimensionen kann der Therapiefokus individuell variieren. Zu welchem Grad die Therapieziele erreicht werden, sollte durch behandelnde Ärzte und Angehörige erfasst werden.

Ein zusätzliches übergreifendes Therapieziel kann die Akzeptanz der Krankheit als Voraussetzung für eine Verhaltensänderung sein. Hierzu können altersadäquate psychosoziale Interventionen eingesetzt werden. Eine Psychoedukation kann diesbezüglich hilfreich sein, um dem Patienten das Krankheitsverständnis und Ursachengefüge zu übermitteln. Dabei erfolgt eine Aufklärung und Beratung des Patienten oder seiner Bezugsperson bezüglich Störungsbild, Krankheitsursachen, -verlauf sowie Interventionsoptionen. Auf Basis dieser Informationen können im Rahmen einer partizipativen Entscheidungsfindung konkrete Bewältigungsstrategien entwickelt werden (AWMF 2018).

Eine individuell angepasste Therapieplanung kann sowohl den Erfolg der Therapie als auch die Adhärenz bzw. Behandlungskonformität des Patienten positiv beeinflussen. Komorbide Störungen können in unterschiedlicher Häufigkeit und Ausprägung vorhanden sein. Daher sollten individuelle Therapieoptionen durch einen qualifizierten Spezialisten bestimmt und das Therapieansprechen in Form von Änderungen in der Symptomatik beurteilt werden (AWMF 2018).

Etablierte und validierte Messinstrumente können bei der Erfassung von Veränderungen des ADHS-Schweregrades und des Erreichens von Therapiezielen hilfreich sein, wie beispielsweise die strukturierte CGI Skala (Busner 2007; Guy 1976). Aufgrund patientenindividueller Unterschiede bezüglich der Ausprägung der Symptomatik, Komorbiditäten und Komplexität der Erkrankung ist eine Dokumentation des Therapieerfolgs anhand eines Sets verschiedener Skalen sinnvoll.

Behandlungsoptionen im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie

Nationale und internationale Leitlinien empfehlen einen multimodalen Therapieansatz zur Behandlung der ADHS als wesentlichen Bestandteil einer therapeutischen Gesamtstrategie, die der Krankheits- bzw. Symptomausprägung und den Präferenzen des Patienten entsprechend implementiert und angepasst werden können (AWMF 2018; CADDRA 2018; NICE 2018).

Eine universelle Definition einer therapeutischen Gesamtstrategie (inklusive konkreter Vorgaben hinsichtlich spezifischer Behandlungsschritte in einer bestimmten zeitlichen Abfolge) liegt nicht vor, da die Behandlung patientenindividuell erfolgt. Gemäß AWMF-S3-Leitlinie werden folgende, optionale Inhalte für den Behandlungsplan betroffener Patienten empfohlen:

„Die Behandlung der ADHS soll im Rahmen eines multimodalen therapeutischen Gesamtkonzeptes (Behandlungsplan) erfolgen, in dem entsprechend der **individuellen** Symptomatik, dem Funktionsniveau, der Teilhabe sowie den **Präferenzen des Patienten** und seines Umfeldes psychosoziale (einschließlich psychotherapeutische) und pharmakologische sowie ergänzende Interventionen **kombiniert werden können**“ (AWMF 2018).

Die Leitlinie führt weiter aus, dass bei Erwachsenen auf Basis der vorliegenden Evidenz eine pharmakologische Therapie (neben einer Psychoedukation) als primäre Therapieoption bereits bei leichter und moderater Ausprägung und Beeinträchtigung angesehen wird (falls diese nicht konträr zu den Patientenpräferenzen ist).

Somit können einzelne Komponenten des Behandlungsplans den individuellen Bedürfnissen des ADHS-Patienten angepasst werden. Die einzig obligatorische Komponente stellt die Psychoedukation dar. Diese umfasst die Aufklärung und Beratung des Patienten und seiner relevanten Bezugspersonen über das krankheitsspezifische Störungsbild, die Krankheitsursachen, den Krankheitsverlauf und die Interventionsoptionen (AWMF 2018). Auf Basis der individuellen Stärken und Ressourcen des Patienten sollen somit Bewältigungsstrategien entwickelt und im Rahmen einer partizipativen Entscheidungsfindung ein individueller Behandlungsplan entwickelt werden. Bei einer mittelgradigen ADHS kann nach einer umfassenden Psychoedukation eine intensiviertere psychosoziale Intervention oder eine Pharmakotherapie oder eine Kombination angeboten werden. Bei einer schweren Ausprägung der ADHS stellt eine pharmakologische Maßnahme im Anschluss an eine intensive Psychoedukation die primäre Therapieoption dar. Eine Kombination mit nicht-medikamentösen Interventionen ist in Abhängigkeit von den Wünschen des Patienten und residualer Behandlungsbedürftigkeit möglich.

Auch internationale Leitlinien empfehlen eine Pharmakotherapie als Erstlinientherapie bei Erwachsenen mit ADHS. Gemäß der National Institute for Health and Care Excellence (NICE)-Leitlinie soll betroffenen Patienten zwar eine Auswahl an verschiedenen Behandlungsoptionen angeboten werden. Dennoch wird der Einsatz von nicht-medikamentösen Interventionen lediglich Patienten empfohlen, die sich bewusst gegen eine pharmakologische Therapie entscheiden, eine geringe Therapieadhärenz aufweisen, das Medikament nicht vertragen oder bei denen dieses ineffektiv ist (NICE 2018).

Begründet wird dies mit der geringen wissenschaftlichen Evidenz für die Wirksamkeit von nicht-medikamentösen Therapien im Rahmen der ADHS. Weder bei der pädiatrischen noch der adulten ADHS liegt hinreichende Evidenz vor, die die Wirksamkeit von nicht-medikamentösen Interventionen, wie beispielsweise Verhaltenstherapie oder Aufmerksamkeitstraining, eindeutig belegt. Auch die European Medicines Agency (EMA) nennt nicht-medikamentöse Interventionen als weitere potenziell unterstützende Maßnahmen, verweist jedoch ebenfalls auf die fehlende Evidenz (EMA 2010).

Im Rahmen der „Multimodal Treatment Study of Children with ADHD“ (kurz MTA) wurde die Wirksamkeit einer Monotherapie von pharmakologischen Interventionen mit Stimulanzien bzw. verhaltenstherapeutischen Interventionen sowie ihrer Kombination bei Kindern im Alter

von sieben und neun Jahren über einen Zeitraum von 14 Monaten untersucht (The MTA Cooperative Group 1999). Zwar konnten alle Behandlungsmaßnahmen die Kernsymptomatik reduzieren, medikamentöse Therapien zeigten jedoch eine Überlegenheit gegenüber intensiven verhaltenstherapeutischen Maßnahmen.

Eine MTA-ähnliche Studie wurde durch Philipsen et al. auch mit Erwachsenen durchgeführt (Philipsen 2015). In vier Behandlungsarmen wurde eine MPH- bzw. Verhaltenstherapie als Monotherapie sowie ihre Kombination untersucht. Verlaufsdaten über drei und 12 Monate zeigten eine verminderte ADHS-Psychopathologie in allen Therapiearmen. Allerdings wurde auch hier eine Überlegenheit der Intervention in den Behandlungsgruppen gezeigt, die eine MPH-Mono- oder Kombinationstherapie erhalten haben.

Ein obligatorischer Einsatz von spezifischen Maßnahmen parallel oder in einer bestimmten zeitlichen Abfolge würde einem individuellen Behandlungsplan widersprechen und keine patientenindividuelle therapeutische Gesamtstrategie ermöglichen. Diese lässt sich eben nur von der Patientenpräferenz, den verfügbaren Behandlungsoptionen und möglichen Erfahrungen des Patienten mit vorherigen Maßnahmen ableiten. Die therapeutische Gesamtstrategie kann somit kein strikt anzuwendendes Gesamtpaket sein, sondern vielmehr eine Auswahl an verschiedenen Therapiemodalitäten, die eingesetzt werden können, wenn diese indiziert und sinnvoll sind.

Da im Rahmen der LDX-Studien lediglich Patienten mit einer mindestens mittelschweren Symptomatik und inklusive daraus resultierenden Beeinträchtigungen eingeschlossen wurden, erfüllen diese Patienten die Kriterien für den Einsatz einer Pharmakotherapie als primäre Intervention.

Pharmakologische Therapie

Für die Behandlung der adulten ADHS sind in Deutschland derzeit drei Wirkstoffe zugelassen: Atomoxetin (ATX), Lisdexamfetamindimesilat (LDX) und Methylphenidat (MPH) mit verzögerter Freisetzung. Modul 2 sind detaillierte Informationen zu den Wirkstoffen und ihren Eigenschaften zu entnehmen.

Im Gegensatz zur Therapie von Kindern und Jugendlichen wird bei Erwachsenen aufgrund der vorliegenden Evidenz eine Pharmakotherapie (neben der Psychoedukation) als primäre Therapieoption auch bereits bei leichter und moderater ADHS-Ausprägung und Beeinträchtigung angesehen (AWMF 2018). Für den Beginn der Therapie bei Erwachsenen mit ADHS werden Stimulanzien empfohlen. Alternativ kann die Therapie auch mit ATX initiiert werden. Bei einer Behandlung mit OROS (Osmotic Release Oral System)-MPH (Concerta®) im Jugendalter kann diese ebenfalls im Erwachsenenalter fortgesetzt werden. Eine Behandlung mit Elvanse® im Erwachsenenalter ist ebenfalls bei Jugendlichen möglich, wenn sie folgende Voraussetzungen erfüllen: Symptome müssen vom Kindes- oder Jugendalter ins Erwachsenenalter persistieren, der Patient muss eindeutig von der Behandlung profitiert haben, die Behandlung konnte nach Vollendung des 18. Lebensjahres nicht erfolgreich abgesetzt

werden und in mindestens jährlichen Abständen sollte die Notwendigkeit der Weiterbehandlung überprüft worden sein (Shire 2018).

Bei der Wahl der Pharmakotherapie sollen, neben dem Zulassungsstatus, auch Aspekte wie erwünschte Wirkdauer, koexistierende Störungen/Erkrankungen (z. B. Tic-Störungen, epileptische Syndrome), die Medikamenten-Adhärenz sowie die individuelle Gefahr des Substanzmissbrauchs berücksichtigt werden. Gemäß der AWMF-S3-Leitlinie wird folgende Wahl der Medikation empfohlen:

- Keine relevanten Komorbiditäten: Stimulanzien
- ADHS + Störung des Sozialverhaltens oder antisoziale Persönlichkeitsstörung: Stimulanzien
- ADHS + Tic-Störungen: Stimulanzien oder alternativ ATX (oder Guanfacin bei Kindern)
- ADHS + Angststörung: Stimulanzien oder alternativ ATX
- ADHS + Substanzkonsum mit erhöhtem Risiko für nicht bestimmungsgemäßen Gebrauch der Medikation: Langwirksame Stimulanzien oder alternativ ATX (oder Guanfacin bei Kindern)
- ADHD + ineffektive Behandlung mit Stimulanzien trotz Aufdosierung auf maximal tolerierbare Dosis: Anderes Stimulanz oder ATX (oder Guanfacin bei Kindern).

Aktuelle internationale Leitlinien empfehlen bei Erwachsenen mit ADHS eine Erstlinientherapie mit LDX oder MPH (NICE 2018) bzw. mit Amfetaminen, MPH oder LDX (CADDRA 2018).

Pharmakologische Therapie: MPH

Das Stimulanz MPH ist seit 1954 in Deutschland in Tabletten- oder Kapselform in verschiedenen Wirkstärken verfügbar (Morton 2000). Es gibt Formulierungen mit und ohne verzögerte Wirkstofffreisetzung. In seinem Beschluss vom 19. Juli 2007 hat der G-BA die Voraussetzung für eine Festbetragsgruppenbildung nach § 35 Abs. 1 Satz 2 für eine Gruppe der MPH-Arzneimittel bestätigt (G-BA 2007).

Durch hohe Zulassungsanforderungen und den Vorgaben der Arzneimittelrichtlinie ist die klinische Verwendung von Stimulanzien im Rahmen der ADHS stark reguliert. Seit 2010 unterliegen Stimulanzien gemäß einem Beschluss zu der Anlage III der Arzneimittelrichtlinie einer Verordnungseinschränkung (G-BA 2010). Wenn eine ADHS vorliegt, sind Stimulanzien ausnahmsweise von der Verordnungseinschränkung befreit. Sie dürfen nur von einem Spezialisten für Verhaltensstörungen verordnet und unter Aufsicht eingesetzt werden. Des Weiteren wird empfohlen, die Anwendung des Arzneimittels einmal im Jahr zu pausieren, um das Wohlbefinden des Patienten zu überprüfen. Im Zuge der ersten Zulassung eines MPH-haltigen Medikaments für die adulte ADHS (Medikinet® adult) im Jahr 2011 blieb die

eingeschränkte Verordnungsfähigkeit bei Erwachsenen mit ADHS unberührt (G-BA 2012). Im Jahr 2013 wurde die Verordnungsfähigkeit bei der adulten ADHS konkretisiert: Es muss eine retrospektive Erfassung des Vorbestehens einer ADHS im Kindesalter anhand eines validierten Instrumentes erfolgen (G-BA 2013a).

Bei Erwachsenen ist in Deutschland erst seit 2011 eine pharmakologische Behandlung durch die Zulassung eines verzögert freisetzenen MPH-Präparates möglich (Medikinet[®] adult). Im Anschluss wurde ein zweites verzögert freisetzendes MPH-haltiges Arzneimittel für die Therapie der adulten ADHS zugelassen (Ritalin[®] Adult). Ein weiteres MPH-Präparat mit Retardwirkung (OROS-MPH) kann bei Erwachsenen verwendet werden mit der Voraussetzung, dass die Behandlung bereits im Kindes- und Jugendalter begonnen wurde und nach Vollendung des 18. Lebensjahres fortgesetzt wird. Schnell freisetzende Varianten des MPH sind für Erwachsene derzeit nicht zugelassen. Laut AWMF-S3-Leitlinie kann ab dem 18. Lebensjahr die ADHS-Therapie mit MPH-Präparaten mit verzögerter Wirkungsfreisetzung (Medikinet[®] adult, Ritalin[®] Adult) initiiert werden. Alternativ ist eine Behandlung mit ATX möglich (AWMF 2018).

Pharmakologische Therapie: ATX

ATX ist seit 2004 in Deutschland zugelassen und zur Behandlung der ADHS bei Kindern ab sechs Jahren, bei Jugendlichen und bei Erwachsenen als Teil eines umfassenden Behandlungsprogramms indiziert (Lilly Deutschland 2015). Gemäß der AWMF-S3-Leitlinie zu ADHS soll bei der adulten ADHS ATX neben Stimulanzien als mögliche Behandlungsoption in Betracht gezogen werden. Dabei sollen jedoch auch u. a. der aktuelle Zulassungsstatus, die medizinische Vorgeschichte sowie das Vorliegen spezifischer koexistierender Erkrankungen berücksichtigt werden. Bei ADHS ohne relevante Komorbiditäten soll eine initiale Behandlung mit Stimulanzien gewählt werden (AWMF 2018).

Zielpopulation

LDX (Handelsname: Elvanse Adult[®]) ist 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 (anhand von Behandlungsunterlagen des Patienten oder, falls keine verfügbar sind, durch geeignete strukturierte Instrumente oder Befragungen). Des Weiteren muss 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 mehrere Aspekte des Lebens der betroffenen Person beeinflusst (Shire 2019).

Da es sich bei der adulten ADHS um eine Erkrankung handelt, die aus dem Kindesalter ins Erwachsenenalter persistieren kann, bleiben ADHS-spezifische Symptome in unterschied-

lichem Ausmaß erhalten und können den Alltag betroffener Patienten erheblich beeinträchtigen.

Laut Zulassung ist LDX als pharmakologische Erstlinientherapie bei Erwachsenen mit ADHS indiziert. Somit können adulte Patienten mit dem Wirkstoff behandelt werden, die eine aus der Kindheit persistierende ADHS aufweisen. Eine vorangegangene Behandlung mit anderen Präparaten ist keine Voraussetzung. Dennoch ist das Ansprechen auf frühere medikamentöse Behandlungen festzustellen (Shire 2019).

Im Rahmen der LDX-Studien wurden Patienten mit einer mindestens mittelschweren Symptomatik und inklusive daraus resultierenden Beeinträchtigungen eingeschlossen, so dass sie die Kriterien für den Einsatz einer Pharmakotherapie als primäre Intervention erfüllen.

Für die Zweckmäßigkeit von Elvanse Adult[®] können zwei Patientengruppen unterschieden werden.

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).

Die Teilpopulation A umfasst erwachsene Patienten, die bereits im Kindes- und Jugendalter eine ADHS-Arzneimitteltherapie erhalten haben. Patienten in dieser Teilpopulation werden in den meisten Fällen im Zuge der Behandlung mit ADHS-Arzneimitteln das Erwachsenenalter erreichen. Die Einführung von Elvanse Adult[®] bietet nun künftig eine Behandlungsoption für erwachsene Patienten mit einer präexistenten ADHS, die zuvor mit ATX und / oder MPH behandelt wurden und diese nicht toleriert haben oder das Medikament keine (ausreichende) Wirkung gezeigt hat.

In den Tragenden Gründe für Elvanse[®] wird in den Ausführungen bezüglich der zVT konstatiert: „Lisdexamfetamindimesilat wird nur bei Patienten eingesetzt, die zuvor mit Methylphenidat behandelt wurden, weshalb Methylphenidat keine zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet darstellt“ (G-BA 2013b). Aus medizinischer Perspektive ist für diese Patienten eine Behandlung mit MPH nach dem Eintritt in das Erwachsenenalter zu hinterfragen. Für diese bereits als Kinder oder Jugendliche zulassungskonform nach klinisch unzureichendem Ansprechen auf MPH mit Elvanse[®] behandelten Patienten („Elvanse[®]-vorbehandelt“), deren Symptome und unzureichendes Ansprechen auch nach dem 18. Lebensjahr fortbestehen, sollte die medikamentöse Therapie mit ATX folglich die einzig mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie darstellen.

Studien belegen, dass etwa 32 bis 43 % der behandelten Kinder und Jugendlichen nur unzureichend auf MPH ansprechen (Arnold 2000; Hodgkins 2012). Im Rahmen der Nutzenbewertung von Elvanse[®] hat sowohl das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) als auch der G-BA eine entsprechende Zielpopulation für Elvanse[®] als

angemessen bestätigt; demnach wurde angenommen, dass ca. 30 % der Kinder- und Jugendlichen mit ADHS unzureichend auf MPH ansprechen (G-BA 2013b; IQWiG 2013).

Aus medizinischer Perspektive kann in Frage gestellt werden, ob sich ein unzureichendes Ansprechen mit dem Eintritt in das Erwachsenenalter plötzlich ändert. Selbst unter klinisch optimierten Bedingungen konnte gezeigt werden, dass 24 % der erwachsenen Patienten nur unzureichend auf eine MPH-Therapie anspricht (Spencer 2005).

Die zweite Teilpopulation der adulten ADHS-Patienten definiert sich folgendermaßen:

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).

Die unbehandelte Patientengruppe bildet den verbleibenden Anteil der Zielpopulation mit adulten Patienten, die weder im Kindes- noch im Jugendalter mit ADHS-Arzneimitteln behandelt wurden und im Erwachsenenalter zum ersten Mal den Wirkstoff LDX erhalten würden. Da diese Patienten pharmakologisch nicht behandelt wurden, haben sie folglich auch kein nachgewiesenermaßen unzureichendes Ansprechen auf ATX oder MPH gezeigt. Im Gegensatz zur zuvor beschriebenen Teilpopulation A) kommt bei dieser Patientengruppe ATX oder MPH als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage.

Kontext: Frühe Nutzenbewertung eines Arzneimittels zur Therapie der ADHS bei Erwachsenen

Bisher war in Deutschland lediglich ein Arzneimittel zur Behandlung der ADHS Gegenstand der frühen Nutzenbewertung: LDX erhielt 2013 eine Zulassung „im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 6 Jahren [...], wenn das Ansprechen auf eine zuvor erhaltene Behandlung mit Methylphenidat als klinisch unzureichend angesehen wird" (Shire 2018). Eine Nutzenbewertung eines Wirkstoffes zur Behandlung erwachsener Patienten mit ADHS liegt bisher nicht vor.

Aufgrund der Besonderheiten der ADHS unter den psychiatrischen Erkrankungen, sollen im Zuge einer abschließenden Krankheitsbeschreibung im Kontext der adulten ADHS wesentliche Aspekte für die frühe Nutzenbewertung zusammengefasst werden:

- ADHS persistiert aus dem Kindes- ins Erwachsenenalter in beiden Geschlechtern; entwicklungsabhängig liegen individuelle Unterschiede in den Symptomdimensionen vor, die im Altersverlauf unterschiedlich ausgeprägt sein können
- Ätiologie und Pathophysiologie der ADHS sind bisher nicht vollständig geklärt, jedoch deuten Forschungsdaten die Bedeutung von biologischen Faktoren an
- Kernsymptome der adulten ADHS sind eine chronisch kurze Aufmerksamkeitsspanne und erhöhte Ablenkbarkeit, Hyperaktivität und Impulsivität

- ADHS-Symptome haben einen erheblichen Einfluss auf die Lebensqualität, Funktionsfähigkeit, kognitive Fähigkeiten und Akzeptanz der Patienten in ihrem sozialen Umfeld, wie der Familie und dem Arbeitsumfeld
- ADHS geht häufig mit einer erheblichen Beeinträchtigung der sozialen, akademischen und beruflichen Funktionsfähigkeit einher
- Häufige psychiatrische Komorbiditäten der adulten ADHS sind: Depressionen, Angststörungen, Substanzmissbrauch und Persönlichkeitsstörungen
- Eine Überlappung von Komorbiditäten und ADHS-Symptomen kann zu Fehldiagnosen führen
- Das Vorliegen von Komorbiditäten erschwert ihre gesonderte Behandlung
- Instrumente zur Diagnose und Einschätzung des Schweregrades der Erkrankung im Zuge der Verlaufskontrolle einer Behandlung dienen der Erfassung der krankheits-spezifischen Auswirkungen sowohl aus Sicht des Patienten als auch aus Sicht des sozialen Umfelds
- Ziel der Therapie ist eine zügige und nachhaltige Verbesserung der individuellen Symptomatik und eine Verminderung der psychosozialen Einschränkungen; Leitlinien sowie Anwendungsvoraussetzungen zugelassener Medikamente fordern einen multimodalen Behandlungsansatz bestehend aus nicht-medikamentösen und medikamentösen Therapien, wobei Letztere den primären Therapieansatz bei bereits geringem Schweregrad der adulten ADHS darstellt; qualifizierte Spezialisten sollen die individuelle Behandlung in Absprache mit dem Patienten planen und den Verlauf beurteilen.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

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 Kernsymptomatik der ADHS nachgewiesen werden (Castells 2011; Faraone 2004; Koesters 2009). 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 (Cunill 2013).

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 (Cunill 2013). Neben dem Sicherheitsprofil von ATX erweist sich auch die Latenz von sechs bis acht Wochen bis zum Eintritt der maximalen Wirkung als problematisch (Banaschewski 2008). Hinzu kommt eine potenzielle Hepatotoxizität im Zuge der ATX-Behandlung. Patienten mit Gelbsucht oder im Labor nachgewiesenen Leberschäden dürfen nicht mit ATX behandelt werden (Lilly Deutschland 2015).

Metaanalysen zum Vergleich der Stimulanzwirkung von Amfetaminen und MPH zeigten eine gleichwertige Wirksamkeit beider Substanzen (Faraone 2010; Linderkamp 2011; Mészáros 2009). In Cochrane-Metaanalysen wurde die Wirksamkeit von Amfetaminen, insbesondere von LDX, bei Erwachsenen nachgewiesen (Castells 2011; Maneeton 2014). 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 (Zhou 2018).

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 (Cortese 2018). 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 (Cortese 2018). Anhand indirekter Vergleiche wurde die Wirksamkeit von LDX gegenüber dem langwirksamen MPH ebenfalls bestätigt (Fridman 2015; Zimovetz 2018).

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. Amphetamine nicht reagieren, alternativ mit dem jeweils anderen Stimulanz oder mit einer Kombinationstherapie behandelt werden (Arnold 2000).

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 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. 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 (Cassidy 2015; Hodgkins 2012; Jasinski 2009; Sembower 2013; Shire 2018).

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Studien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

ADHS wurde lange Zeit als eine psychiatrische Störung betrachtet, die insbesondere charakteristisch ist für das Kindes- und Jugendalter. Doch aufgrund der hohen Persistenzraten der Störung im Erwachsenenalter, wird sie nun verstärkt als Erkrankung wahrgenommen, die sich über die gesamte Lebensspanne der Betroffenen zieht (Fayyad 2007; Schmidt 2011; Sibley 2016). Bei einer strikten Anwendung der DSM-IV-Diagnosekriterien liegt die Persistenzrate zwischen 40 bis 50 % (Sibley 2016), während die Nutzung anderer Diagnosekriterien Raten zwischen 4 bis 79 % liefert (Agnew-Blais 2016; Caye 2016; Faraone 2006a; Sibley 2016).

Die Prävalenzschätzung der adulten ADHS ist transnational sehr variabel. Begründet wird dies durch unterschiedliche Arten von Stichproben, Erhebungsmethoden, Falldefinitionen und regionale Reichweiten von Studien (Schlack 2014). Inzwischen sind jedoch Studien zur Prävalenz mit vergleichbaren Stichproben und Erhebungsmethoden für verschiedene Länder verfügbar (Fayyad 2007; Polanczyk 2007a; Polanczyk 2015).

Bei Anwendung der DSM-IV-Kriterien wird die weltweite Prävalenzrate für die adulte ADHS auf 2,8 % geschätzt (Fayyad 2017). In einer schwedischen Studie wurde ein Anstieg der

Prävalenzraten über alle Altersgruppen und des durchschnittlichen Alters bei Diagnosestellung nachgewiesen (Giacobini 2018). Im Gegensatz zu internationalen Studien liegen für Deutschland nur sehr wenige Daten hinsichtlich der Prävalenz, Therapie und zeitlichen Trends der adulten ADHS vor (Bachmann 2017; Grobe 2013; Schlander 2007; Zwaan 2012).

Die Prävalenzraten für Deutschland variieren zwischen 0,2 und 4,7 % im Zeitraum von 2007 bis 2017 (Bachmann 2017; Fayyad 2007; Zwaan 2012) (vgl. Tabelle 3-B). Es wird jedoch von einem Anstieg der ADHS-Prävalenzraten bei Erwachsenen berichtet. Gemäß einer aktuellen Studie aus dem Jahr 2018 stieg die Rate zwischen 2009 bis 2014 von 0,2 % auf 0,4 % bei Erwachsenen im Alter zwischen 18 und 69 Jahren (Bachmann 2017). Die entsprechende Datenerhebung beruht auf bundesweiten Routinedaten von Krankenversicherten im Alter von 0 bis 69 Jahren der Allgemeinen Ortskrankenkassen (AOK). Zur Datenerhebung wurde die Häufigkeit von ADHS-Diagnosen nach ICD-10 identifiziert und die ADHS-Arzneimittelverordnung der AOK-Mitglieder ausgewertet. Demnach erhielten 0,4 % (Jahr 2014) der adulten Versicherten eine ADHS-Diagnose nach DSM-IV-Kriterien. Etwa 30 % der Erwachsenen mit ADHS-Diagnose und im Alter zwischen 30 und 50 Jahren wurden pharmakologisch mit MPH, ATX, LDX, Dexamfetamin oder Amfetamin behandelt (Bachmann 2017). Während bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS-Diagnose die Verordnung von ADHS-Medikamenten zwischen 2009 und 2014 sank, stieg sie bei Erwachsenen an. Die Zunahme der Häufigkeit von ADHS-Diagnosen und Medikation bei Erwachsenen wurde mit einer Sensibilisierung von Ärzten und Patienten für die adulte ADHS begründet, denn die Erkrankung wird nicht mehr als eine psychiatrische Störung wahrgenommen, die beschränkt ist auf das Kindes- und Jugendalter.

Im gleichen Zeitraum wurde die Versorgung einer Kohorte von 15- bis 21-jährigen ADHS-Patienten als Transitionskohorte untersucht. Bis zum 21. Lebensjahr fiel der Anteil der ADHS-Diagnosen von 100 % auf 31,2 % und die Medikationshäufigkeit von 51,8 % auf 6,6 %. Die niedrige Medikationsquote in der Transitionskohorte deutet ein fehlendes spezifisches Therapiekonzept an, so dass beim Übergang ins Erwachsenenalter hohe Abbruchraten der ADHS-Medikation von bis zu 95 % vorliegt (Lichtenstein 2012; McCarthy 2009).

In einer Metaanalyse von sechs Studien zur ADHS im Erwachsenenalter wurde auf Grundlage von DSM-IV-Diagnosekriterien eine Prävalenz von 2,5 % (95 %-KI: 2,1 – 3,1) ermittelt (Simon 2009). Zwaan et al. berichten in ihrer Studie mit einer deutschen Population im Alter von 18 bis 64 Jahren eine Prävalenz von 4,7 % (Zwaan 2012). Diese Schätzungen liegen über der AOK-Schätzung von 0,4 % für Deutschland (Bachmann 2017). Verursacht werden derartige Unterschiede durch eine signifikante Variabilität bei der Anwendung von Datenerhebungsmethoden und Diagnosekriterien in einzelnen Studien sowie eine unzureichende Versorgungssituation (Schlack 2014).

Eine Untersuchung basierend auf den Versichertendaten Nordbadens lieferte eine Prävalenzrate, die im Vergleich zur AOK Studie niedriger war (Schlander 2007). Anhand der ICD-10-Kriterien wurde retrospektiv die alters- und geschlechtsspezifische Prävalenz von ADHS in einer Populationsgröße von 2.238.000 Versicherten untersucht. Demnach lag die

Prävalenzrate bei 0,04 % unter den adulten Versicherten im Alter von ≥ 20 Jahren (0,04 % Männer; 0,03 % Frauen).

Tabelle 3-B: ADHS-Prävalenz bei Erwachsenen weltweit und in Deutschland

Basispopulation	Prävalenzrate	Quelle
Transnational	2,80 %	(Fayyad 2017)
Deutschland	0,04 %	(Schlander 2007)
	0,40 %	(Bachmann 2017)
	3,10 %	(Fayyad 2007)
	4,70 %	(Zwaan 2012)
ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störung		

Zur Schätzung der ADHS-Prävalenz in Deutschland in der Altersgruppe der Erwachsenen ≥ 18 Jahren wurden Bevölkerungszahlen in Tabelle 3-C der GENESIS-Online-Datenbank des Statistischen Bundesamtes entnommen. Diese Daten basieren auf den Ergebnissen der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis: 31.12.2013) für das Jahr 2018 (Statistisches Bundesamt 2019). Demnach beträgt der Anteil der Altersgruppe der Erwachsenen ≥ 18 Jahren in der Gesamtbevölkerung ca. 84 %. Aufgrund der Aktualität und der Tatsache, dass es sich um eine Analyse auf Basis von Versichertendaten handelt, wurde die Prävalenzschätzung aus der AOK-Studie entnommen. Demzufolge wurde für adulte Patienten eine Prävalenz von 0,4 % (Jahr 2014) angenommen (Bachmann 2017). Die zu erwartenden ADHS-Erkrankungen bei Erwachsenen und die Berechnung der Kosten für die Gesetzliche Krankenversicherung (GKV) wird mit den erwarteten Zahlen für die Jahre 2018 bis 2024 gerechnet.

Tabelle 3-C: Bevölkerung und ADHS-Prävalenz in Deutschland

Population	Anzahl	Zeitbezug	Quelle
Bevölkerung Deutschland insgesamt	81.573.000	2018 ^a	(Statistisches Bundesamt 2019)
Bevölkerung ≥ 18 Jahre	68.747.000	2018 ^a	(Statistisches Bundesamt 2019)
Bevölkerung GKV-Versicherte ≥ 18 Jahre	60.841.095	2017 ^b	(BMG 2018; Statistisches Bundesamt 2019)
Prävalenz ≥ 18 Jahre (0,4 %)	243.364	2014	(Bachmann 2017)
<p>a: Basierend auf den Ergebnissen der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung für das Jahr 2018 (Basis: 31.12.2013)</p> <p>b: In der GKV-Statistik KM1/13, Jahresdurchschnitt 2017 waren insgesamt 72.228.741 GKV-Versicherte gemeldet; für die Bevölkerungsvorausberechnung für das Jahr 2018 entspricht dies einem Anteil von 88,5 %</p> <p>ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störung; AOK: Allgemeine Ortskrankenkassen; BMG: Bundesministerium für Gesundheit; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung</p> <p>Quellen: (Bachmann 2017; BMG 2018; Statistisches Bundesamt 2019)</p>			

Für die Inzidenz von ADHS bei Erwachsenen in Deutschland liegen keine verlässlichen und repräsentativen Daten vor. Zur Orientierung kann hier eine aktuelle Publikation von Polyzoi et al. herangezogen werden (Polyzoi 2018). Dabei handelt es sich um eine retrospektive, longitudinale und populationsbasierte Registerstudie zur Ermittlung der Prävalenz- und Inzidenzraten bei Erwachsenen mit ADHS in Schweden. Im Rahmen der Studie wurde die Prävalenz der adulten ADHS im Zeitraum zwischen 2006 bis 2011 sowie die Inzidenz von adulten ADHS-Neudiagnosen zwischen 2007 und 2011 untersucht. Wie in der nachfolgenden Tabelle dargestellt, stieg demnach die jährliche Inzidenzrate von 0,39 auf 0,90 pro 1000 Personen zwischen 2007 und 2011. Aufgrund der Vergleichbarkeit zwischen Deutschland und Schweden hinsichtlich der Altersstruktur und des Gesundheitssystems, eignet sich die genannte Studie als Indikator für Inzidenzraten der adulten ADHS in Deutschland.

Tabelle 3-D: Inzidenz von ADHS-Neudiagnosen in adulten Patienten in Schweden im Zeitraum zwischen 2007-2011

	2007 (n = 2.809)	2008 (n = 4.083)	2009 (n = 4.831)	2010 (n = 6.382)	2011 (n = 6.816)
Inzidenz pro 1.000 Personen	0,39	0,56	0,65	0,85	0,90
n: Anzahl der Patienten Quelle: (Polyzoi 2018)					

Auf Basis der Inzidenz in Schweden im Jahr 2011 wurde die Anzahl der GKV-Versicherten ≥ 18 Jahre mit einer ADHS-Neudiagnose ermittelt. Bei einer Anzahl von 60.841.095 GKV-Versicherten ≥ 18 Jahre und einer Inzidenz von 0,90 pro 1.000 Personen wurden somit 54.757 GKV-versicherte erwachsene Patienten im Jahr 2018 mit ADHS neu diagnostiziert.

Berechnung der Zielpopulation auf Basis der Bachmann et al. Studie (Bachmann 2017)

Basierend auf den Daten des Statistischen Bundesamtes betrug die Bevölkerungsanzahl 81.573.000 Personen im Jahr 2018. Davon waren ca. 12,82 Millionen Personen unter 18 Jahre alt. Folglich ergeben sich daraus etwa 68,74 Millionen erwachsene Personen in Deutschland. Ausgehend von einem Anteil an GKV-Versicherten von 88,5 % beträgt die Anzahl der erwachsenen GKV-Versicherten im Jahr 2018 schätzungsweise 60,84 Millionen (Statistisches Bundesamt 2019).

Auf Grundlage der AOK-Studie wurde die Anzahl der ADHS-Erkrankungen unter den erwachsenen GKV-Versicherten berechnet. Bezogen auf die Anzahl der erwachsenen GKV-Versicherten im Jahr 2018 (n = 60.841.095) ergibt sich somit eine Anzahl von 243.364 erwachsenen ADHS-Patienten.

Die Plausibilität der Prävalenzrate von 0,4 % und die Anzahl von 243.364 erwachsenen ADHS Patienten wurde anhand der IQVIA-Datenbank „Disease Analyzer“ überprüft und validiert. Dabei handelt es sich um eine anonymisierte longitudinale Patientendatenbank, die eine

retrospektive Analyse von Teilgesamtheiten, wie beispielsweise Gruppen mit spezifischen Diagnosen, ermöglicht. Für den Zeitraum Juli 2017 bis Juni 2018 wurde die Anzahl der ADHS-Diagnosen bei erwachsenen Patienten extrahiert und auf die deutsche Gesamtbevölkerung extrapoliert. Demnach ergab sich eine Prävalenzrate von 0,29 % und eine Patientenpopulation von 172.846 GKV-versicherten Erwachsenen mit einer ADHS-Diagnose. Somit scheint die Prävalenzrate von 0,4 % und eine Populationsgröße von 239.240 adulten Patienten plausibel zu sein.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Für Angaben bezüglich der Änderung von Prävalenz- und Inzidenzraten von ADHS bei Erwachsenen innerhalb der nächsten fünf Jahre liegen keine hinreichend gesicherten Daten für Deutschland vor. Um dennoch Aussagen hinsichtlich einer erwarteten Entwicklung treffen zu können, wurden historische Diagnose- und Verordnungsdaten herangezogen.

Die aktuellste Langzeitstudie zur Entwicklung von ADHS-Erkrankungen liefert die bundesweite Auswertung von Krankenkassendaten der AOK in den Jahren 2009 bis 2014 (Bachmann 2017). Im Bericht wird historisch alters- und geschlechtsübergreifend von einer ADHS-Gesamthäufigkeit von 1,5 % (2014) berichtet. Für die Altersgruppe der erwachsenen GKV-Versicherten wurde für den genannten Zeitraum eine Zunahme um 0,2 % in der ADHS-Prävalenzrate festgestellt (2014: 0,4 %) (mit dem diagnostischen Kode F98.8 „Sonstige näher bezeichnete Verhaltens- und emotionale Störungen mit Beginn in der Kindheit und Jugend“ einschließlich „Aufmerksamkeitsstörung ohne Hyperaktivität“).

Die Häufigkeit von ADHS-Diagnosen und die ADHS-Medikation bei Erwachsenen hat in Folge einer Sensibilisierung von Ärzten und Patienten für die adulte ADHS in den letzten Jahren zugenommen. Es ist jedoch davon auszugehen, dass die Sensibilisierung langsam nachlässt, da nun die Persistenz der Erkrankung aus dem Kindes- ins Erwachsenenalter bekannt ist. Da auch keine spezifischeren Diagnoseinstrumente zu erwarten sind, ist von einer konstanten Prävalenzrate von 0,4 % auszugehen. In der nachfolgenden Tabelle sind, basierend auf dem vorausgerechneten Bevölkerungsstand des Statistischen Bundesamtes und ausgehend von einer Prävalenz von 0,4 %, die erwarteten ADHS-Erkrankungen bei Erwachsenen von 2018 bis 2024 dargestellt.

Demnach werden in den folgenden fünf Jahren keine wesentlichen Veränderungen in der Altersgruppe der Erwachsenen mit ADHS in Deutschland erwartet.

Tabelle 3-E: Erwartete ADHS-Erkrankungen in der Altersgruppe der Erwachsenen (2018 bis 2024)

Faktor	Jahr							Veränderung 2018 bis 2019 (%)	Quelle
	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024		
Bevölkerung ≥ 18 Jahre In TSD	68.747	68.728	68.647	68.499	68.350	68.176	67.991	-0,028 %	(Statistisches Bundesamt 2019)
Prävalenz	0,4 %	0,4 %	0,4 %	0,4 %	0,4 %	0,4 %	0,4 %	-	(Bachmann 2017)
Erwartete ADHS- Erkrankung	274.988	274.912	274.588	273.996	273.400	272.704	271.964	-0,028 %	Eigene Berechnung
ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störung; TSD: Tausend Quellen: (Bachmann 2017; Statistisches Bundesamt 2019)									

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-1 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV- Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Lisdexamfetamindimesilat (Elvanse Adult®)	82.496*	73.009*
<p>*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). GKV: Gesetzliche Krankenversicherung</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-1 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

LDX ist im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Erwachsenen indiziert (Shire 2019). Die Größe der Zielpopulation wurde wie folgt berechnet:

Zur Berechnung der Anzahl der erwachsenen ADHS-Patienten, die pharmakologisch behandelt werden, wurde als Basis die Prävalenzschätzungen der Bachmann et al. Studie verwendet. Hierbei handelt es sich um die aktuellste Studie, die auf Basis von GKV-Patienten durchgeführt wurde; die untersuchte Altersgruppe entspricht der Zielpopulation von LDX und die verwendete Methode ist als valide einzustufen (Bachmann 2017). Demnach lag bei Versicherten im Alter zwischen 30 bis 50 Jahren mit ADHS-Diagnose eine ADHS-Medikationsquote um 30 % vor. Die einzelnen Schritte zur Herleitung der in Tabelle 3-1 angegebenen Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation sind in Tabelle 3-F abgebildet.

Tabelle 3-F: Anzahl der Patienten im Indikationsgebiet in Deutschland

Population	Anzahl	Zeitbezug	Quelle
Bevölkerung Deutschland insgesamt	81.573.000	2018 ^a	(Statistisches Bundesamt 2019)
Bevölkerung \geq 18 Jahre	68.747.000	2018 ^a	(Statistisches Bundesamt 2019)
Bevölkerung GKV Versicherte \geq 18 Jahre	60.841.095	2017 ^b	(BMG 2018; Statistisches Bundesamt 2019)
Prävalenz \geq 18 Jahre (0,4 %)	243.364	2014	AOK Studie (Bachmann 2017)
Medikationsquote von 30 %*	73.009 ^c	2014	AOK Studie (Bachmann 2017)
Elvanse Adult wird im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Erwachsenen angewendet**	73.009 ^c	2014	AOK Studie (Bachmann 2017)
<p>*Anteil der Patienten, die nach Bachmann et al. grundsätzlich für eine medikamentöse Behandlung zur Verfügung stehen.</p> <p>**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>a: Basierend auf den Ergebnissen der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung für das Jahr 2018 (Basis: 31.12.2013)</p> <p>b: In der GKV-Statistik KM1/13, Jahresdurchschnitt 2016 waren insgesamt 72.228.741 GKV-Versicherte gemeldet; für die Bevölkerungsvorausberechnung für das Jahr 2018 entspricht dies einem Anteil von 88,5 %</p> <p>c: Entspricht 82.496 medikamentös behandelten ADHS-Patienten ohne Berücksichtigung des GKV-Versicherten Anteils</p> <p>ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störung; AOK: Allgemeine Ortskrankenkassen; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung</p> <p>Quellen: (Bachmann 2017; BMG 2018; Statistisches Bundesamt 2019)</p>			

Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Basierend auf den Daten des Statistischen Bundesamtes waren im Jahr 2018 innerhalb der deutschen Bevölkerung 60.841.095 erwachsene Personen gesetzlich krankenversichert. Ausgehend von einer ADHS-Prävalenzrate von 0,4 % bei Erwachsenen ergibt sich eine Anzahl von 243.364 Erwachsenen mit ADHS. Die Berechnung der Größe der beiden Teilpopulationen war aufgrund fehlender Daten und Publikationen, die auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden können, nicht möglich.

Auf Basis der Bachmann et al. Studie kann jedoch von einem Anteil von 30 % ausgegangen werden, die für eine medikamentöse Behandlung grundsätzlich zur Verfügung stehen. Aus der Publikation geht nicht hervor, ob diese Patienten vorbehandelt oder nicht vorbehandelt sind. Somit ergibt sich eine GKV-Zielpopulation (bestehend aus Teilpopulation A + B) von 73.009 Patienten. Allerdings ist hier eine gewisse Unsicherheit zu berücksichtigen, da der Anteil medikamentös behandelter AOK-Versicherten (30 %) lediglich die Altersgruppe zwischen 30 und 50 Jahren umfasst.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-2 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Lisdexamfetamindimesilat (Elvanse Adult®)	Elvanse Adult® wird im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Erwachsenen angewendet*	nicht quantifizierbar	73.009
<p>* 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-Störung; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung</p>			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-2 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Lisdexamfetamindimesilat (Elvanse Adult®) ist zugelassen für die Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Erwachsenen im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie (Shire 2019). Wie in Tabelle 3-2 dargestellt, ist die Therapie von adulten ADHS-Patienten mit Elvanse Adult® und der therapeutisch bedeutsame, als nicht quantifizierbar einzustufende Zusatznutzen, relevant für die Zielpopulation in der GKV. Die Zielpopulation entspricht der in Abschnitt 3.2.4 hergeleiteten Patientenpopulation. Die genaue Herleitung kann den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 entnommen werden.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen

berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Epidemiologische Informationsquellen zur ADHS wurden im August 2018 anhand einer orientierenden Literaturrecherche als auch in den Leitlinien aus der Leitlinienrecherche identifiziert. Die Suche erfolgte in englischer und deutscher Sprache und wurde in nationalen und internationalen Fachpublikationen, Fachbüchern und Empfehlungen deutscher Fachgesellschaften entnommen. Die Aktualität der identifizierten Literatur und Leitlinien wurde am 18.02.2019 überprüft.

Die Identifizierung von Publikationen zur ADHS erfolgte anhand folgender Suchbegriffe (oder Kombinationen):

„ADHD“, „ADHS“, „Attention deficit disorder“, „Attention deficit disorder hyperactivity“, „Aufmerksamkeitsdefizit“, „Aufmerksamkeits-Defizit-Störung“, „Hyperaktivitätsstörung“, „Guideline“, „Leitlinie“, „treatment“, „therapy“, „epidemiolog*“, „incidence or inzidenz“ und „prevalence“.

Recherchierte Publikationen wurden auf ihre Verwendbarkeit überprüft und bei Eignung der Volltexte beschafft. Alle Publikationen mit relevantem Informationsgewinn zu folgenden Themen wurden eingeschlossen:

- Beschreibung und Klassifikation der ADHS
- Epidemiologie der adulten ADHS
- Diagnose und pharmakologische Therapie der adulten ADHS
- Therapeutischer Bedarf innerhalb der erwachsenen Bevölkerung
- Informationen zu Prävalenz und / oder Inzidenz in Deutschland
- Informationen zu Prävalenz und / oder Inzidenz von ADHS bei Erwachsenen

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Able S. L., Johnston J. A., Adler L. A. et al. 2007. *Functional and psychosocial impairment in adults with undiagnosed ADHD*. *Psychological Medicine* 37 (1), S. 97–107.
2. Adler L. A., Dirks B., Deas P. et al. 2013. *Self-Reported quality of life in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and executive function impairment treated with lisdexamfetamine dimesylate: a randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled, parallel-group study*. *BMC Psychiatry* 13 (n.a.), S. 253.
3. Agnew-Blais J. C., Polanczyk G. V., Danese A. et al. 2016. *Evaluation of the Persistence, Remission, and Emergence of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Young Adulthood*. *JAMA psychiatry* 73 (7), S. 713–720.
4. Aguiar A., Eubig P. A. und Schantz S. L. 2010. *Attention Deficit/Hyperactivity Disorder: A Focused Overview for Children's Environmental Health Researchers*. *Environmental health perspectives* 118 (12), S. 1646–1653.
5. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie (DGKJP), Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V. (DGPPN) et al. 2018. *Langfassung der interdisziplinären evidenz- und konsensbasierten (S3) Leitlinie "Aufmerksamkeitsdefizit- / Hyperaktivitätsstörung (ADHS) im Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalter": AWMF-Registernummer 028-045*. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/028-0451_S3_ADHS_2018-06.pdf, abgerufen am: 18.02.2019.
6. Arnold L. E. 2000. *Methylphenidate vs. amphetamine: Comparative review*. *Journal of Attention Disorders* 3 (4), S. 200–211.
7. Bachmann C. J., Philipsen A. und Hoffmann F. 2017. *ADHD in Germany: Trends in Diagnosis and Pharmacotherapy*. *Deutsches Arzteblatt international* 114 (9), S. 141–148.
8. Banaschewski T., Coghill D., Santosh P. et al. 2008. *Langwirksame Medikamente zur Behandlung der hyperkinetischen Störungen: Eine systematische Übersicht und europäische Behandlungsleitlinien*. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie* 36 (2), S. 81-107.
9. Barkley R. A., Fischer M., Smallish L. et al. 2002. *The Persistence of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Into Young Adulthood as a Function of Reporting Source and Definition of Disorder*. *Journal of Abnormal Psychology* 111 (2), S. 279–289.
10. Baumgaertel A., Wolraich M. L. und Dietrich M. 1995. *Comparison of Diagnostic Criteria for Attention Deficit Disorders in a German Elementary School Sample*. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 34 (5), S. 629–638.
11. Biederman J., Faraone S. V., Monuteaux M. C. et al. 2004. *Gender Effects on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Adults, Revisited*. *Biological Psychiatry* 55 (7), S. 692–700.
12. Biederman J., Faraone S. V., Spencer T. J. et al. 2006. *Functional Impairments in Adults with Self-Reports of Diagnosed ADHD: A Controlled Study of 1001 Adults in the Community*. *The Journal of Clinical Psychiatry* 67 (4), S. 524–540.

13. Biederman J., Mick E. und Faraone S. V. 2000. *Age-Dependent Decline of Symptoms of Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Impact of Remission Definition and Symptom Type*. The American Journal of Psychiatry 157 (5), S. 816–818.
14. Biederman J., Wilens T., Mick E. et al. 1997. *Is ADHD a Risk Factor for Psychoactive Substance Use Disorders? Findings from a Four-Year Prospective Follow-up Study*. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 36 (1), S. 21–29.
15. Brandeis und Banaschewski 2010. *Kapitel 6: Neurophysiologie-elektrische Hirnaktivität, S. 57-75, in: Steinhausen H.-C. et al. (Hrsg.), Handbuch ADHS. Grundlagen, Klinik, Therapie und Verlauf der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung, 1. Aufl. Verlag W. Kohlhammer, Stuttgart.*
16. Brod M., Pohlman B., Lasser R. et al. 2012. *Comparison of the burden of illness for adults with ADHD across seven countries: a qualitative study*. Health and quality of life outcomes 10 (n.a.), S. 47.
17. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2018. *Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand: Jahresdurchschnitt 2017*. Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2017_2.pdf, abgerufen am: 19.02.2019.
18. Busner J. und Targum S. D. 2007. *The Clinical Global Impressions Scale: Applying a Research Tool in Clinical Practice*. Psychiatry (Edgmont) 4 (7), S. 28–37.
19. Canadian ADHD Resource Alliance (CADDRA) 2018. *Canadian ADHD Practice Guideline: Fourth Edition*. Verfügbar unter: <https://www.caddra.ca/download-guidelines/>, abgerufen am: 20.02.2019.
20. Cassidy T. A., Varughese S., Russo L. et al. 2015. *Nonmedical Use and Diversion of ADHD Stimulants Among U.S. Adults Ages 18-49: A National Internet Survey*. Journal of Attention Disorders 19 (7), S. 630–640.
21. Castells X., Ramos-Quiroga J. A., Rigau D. et al. 2011. *Efficacy of Methylphenidate for Adults with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: A Meta-Regression Analysis*. CNS drugs 25 (2), S. 157–169.
22. Caye A., Spadini A. V., Karam R. G. et al. 2016. *Predictors of persistence of ADHD into adulthood: a systematic review of the literature and meta-analysis*. European Child & Adolescent Psychiatry 25 (11), S. 1151–1159.
23. Cortese S., Adamo N., Del Giovane C. et al. 2018. *Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis*. The Lancet Psychiatry 5 (9), S. 727–738.
24. Cunill R., Castells X., Tobias A. et al. 2013. *Atomoxetine for attention deficit hyperactivity disorder in the adulthood: a meta-analysis and meta-regression*. Pharmacoeconomics and Drug Safety 22 (9), S. 961–969.

25. Curry A. E., Metzger K. B., Pfeiffer M. R. et al. 2017. *Motor Vehicle Crash Risk Among Adolescents and Young Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder*. JAMA Pediatrics 171 (8), S. 756–763.
26. Dalsgaard S., Østergaard S. D., Leckman J. F. et al. 2015. *Mortality in children, adolescents, and adults with attention deficit hyperactivity disorder: a nationwide cohort study*. The Lancet 385 (9983), S. 2190–2196.
27. Davidson M. A. 2008. *ADHD in Adults: A Review of the Literature*. Journal of Attention Disorders 11 (6), S. 628–641.
28. DuPaul G. J., Power T. J., Anastopoulos A. D. et al. 1998. *ADHD Rating Scale-IV: Checklists, Norms, and Clinical Interpretation*. The Guilford Press, New York.
29. Ebejer J. L., Medland S. E., Werf J. van der et al. 2012. *Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Australian Adults: Prevalence, Persistence, Conduct Problems and Disadvantage*. PloS one 7 (10), S. e47404.
30. Epstein J. N. und Weiss M. D. 2012. *Assessing Treatment Outcomes in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Narrative Review*. The Primary Care Companion for CNS Disorders 14 (6), S. e1-e15.
31. European Medicines Agency (EMA) und Committee for Medicinal Products for Human use (CHMP) 2010. *Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): EMEA/CHMP/EWP/431734/2008*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-attention-deficit-hyperactivity_en.pdf, abgerufen am: 03.02.2019.
32. Faraone S. V., Biederman J. und Mick E. 2006a. *The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies*. Psychological Medicine 36 (2), S. 159–165.
33. Faraone S. V., Biederman J., Spencer T. et al. 2000. *Attention-deficit/hyperactivity disorder in adults: an overview*. Biological Psychiatry 48 (1), S. 9–20.
34. Faraone S. V., Biederman J., Spencer T. J. et al. 2006b. *Comparing the Efficacy of Medications for ADHD Using Meta-analysis*. Medscape General Medicine 8 (4), S. 4.
35. Faraone S. V. und Doyle A. E. 2001. *The nature and heritability of attention-deficit/hyperactivity disorder*. Child and adolescent psychiatric clinics of North America 10 (2), S. 299-316, viii-ix.
36. Faraone S. V. und Glatt S. J. 2010. *A Comparison of the Efficacy of Medications for Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Using Meta-Analysis of Effect Sizes*. The Journal of Clinical Psychiatry 71 (6), S. 754–763.
37. Faraone S. V., Spencer T., Aleardi M. et al. 2004. *Meta-Analysis of the Efficacy of Methylphenidate for Treating Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder*. Journal of clinical psychopharmacology 24 (1), S. 24–29.

38. Fayyad J., Graaf R. de, Kessler R. et al. 2007. *Cross-national prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder*. The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science 190 (n.a.), S. 402–409.
39. Fayyad J., Sampson N. A., Hwang I. et al. 2017. *The descriptive epidemiology of DSM-IV Adult ADHD in the World Health Organization World Mental Health Surveys*. Attention deficit and hyperactivity disorders 9 (1), S. 47–65.
40. Franke B., Neale B. M. und Faraone S. V. 2009. *Genome-wide association studies in ADHD*. Human genetics 126 (1), S. 13–50.
41. Fridman M., Hodgkins P. S., Kahle J. S. et al. 2015. *Predicted effect size of lisdexamfetamine treatment of attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) in European adults: Estimates based on indirect analysis using a systematic review and meta-regression analysis*. European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists 30 (4), S. 521–527.
42. Galéra C., Bouvard M.-P., Lagarde E. et al. 2012. *Childhood attention problems and socioeconomic status in adulthood: 18-year follow-up*. The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science 201 (1), S. 20–25.
43. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2007. *Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Festbetragsgruppenbildung Methylphenidat, Gruppe 1, in Stufe 1: [1047 A] Vom 19. Juli 2007*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-450/2007-07-19-AMR2-Methylphenidat1_BAnz.pdf, abgerufen am: 20.02.2019.
44. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2010. *Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage III Nummer 44 Stimulantien: [1821 A] Vom 16. September 2010*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1185/2010-09-16_AM-RL3_Stimulantien_BAnz.pdf, abgerufen am: 14.03.2019.
45. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2012. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage III Nr. 44 - Stimulantien*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1933/2012-04-03_AM-RL3_SN_Stimulantien_TrG.pdf, abgerufen am: 20.02.2019.
46. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013a. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III Nummer 44 - Stimulantien*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2244/2013-03-21_AM-RL-III_Nr44-Stimulantien_TrG.pdf, abgerufen am: 20.02.2019.
47. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013b. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Lisdexamfetamindimesilat*. Verfügbar unter:

https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2558/2013-11-14_AM-RL-XII_Lisdexamfetamin_TrG.pdf, abgerufen am: 18.02.2019.

48. Giacobini M., Medin E., Ahnemark E. et al. 2018. *Prevalence, Patient Characteristics, and Pharmacological Treatment of Children, Adolescents, and Adults Diagnosed With ADHD in Sweden*. *Journal of Attention Disorders* 22 (1), S. 3–13.
49. Ginsberg Y., Quintero J., Anand E. et al. 2014. *Underdiagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder in adult patients: a review of the literature*. *The Primary Care Companion for CNS Disorders* 16 (3), S. e1–e8.
50. Graaf R. de, Kessler R. C., Fayyad J. et al. 2008. *The prevalence and effects of Adult Attention-Deficit/hyperactivity Disorder (ADHD) on the performance of workers: Results from the WHO World Mental Health Survey Initiative*. *Occupational and Environmental Medicine* 65 (12), S. 835–842.
51. Grenwald-Mayes G. 2002. *Relationship between current quality of life and family of origin dynamics for college students with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder*. *Journal of Attention Disorders* 5 (4), S. 211–222.
52. Grobe T. G., Bitzer E. M. und Schwartz F. W. 2013. *BARMER GEK Arztreport 2013: Schwerpunkt: Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen ADHS*. Verfügbar unter: <https://www.barmer.de/blob/37498/b9048801692f51c000ca13857d8d8a5a/data/pdf-arztreport-2013.pdf>, abgerufen am: 20.02.2019.
53. Guy W. 1976. *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology Revised: U.S. Department of Health, Education and Welfare; Public Health Service; Alcohol, Drug Abuse and Mental Health Administration*. National Institute of Mental Health, Rockville, MD.
54. Haavik J., Halmøy A., Lundervold A. J. et al. 2010. *Clinical assessment and diagnosis of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder*. *Expert review of neurotherapeutics* 10 (10), S. 1569–1580.
55. Hausotter W. 2012a. *ADHS als Begutachtungsproblem bei Erwachsenen (I)*. *Versicherungsmedizin* 64 (4), S. 186–189.
56. Hausotter W. 2012b. *Begutachtung der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung bei Erwachsenen*. *Nervenarzt* 83 (5), S. 618–628.
57. Hodgkins P., Shaw M., McCarthy S. et al. 2012. *The Pharmacology and Clinical Outcomes of Amphetamines to Treat ADHD: Does Composition Matter?* *CNS drugs* 26 (3), S. 245–268.
58. Holz N. E., Boecker R., Baumeister S. et al. 2014. *Effect of Prenatal Exposure to Tobacco Smoke on Inhibitory Control: Neuroimaging Results From a 25-Year Prospective Study*. *JAMA psychiatry* 71 (7), S. 786–796.
59. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013. *IQWiG-Berichte – Nr. 186: Lisdexamfetamindimesilat - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Auftrag A13-24*. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/92-975-332/2013-08->

29_A13-24_Lisdexamfetamindimesilat_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf, abgerufen am: 18.02.2019.

60. Jasinski D. R. und Krishnan S. 2009. *Human pharmacology of intravenous lisdexamfetamine dimesylate: abuse liability in adult stimulant abusers*. Journal of psychopharmacology (Oxford, England) 23 (4), S. 410–418.
61. Katzman M. A., Bilkey T. S., Chokka P. R. et al. 2017. *Adult ADHD and comorbid disorders: clinical implications of a dimensional approach*. BMC Psychiatry 17 (1), S. 302.
62. Kessler R. C., Adler L., Barkley R. et al. 2006. *The Prevalence and Correlates of Adult ADHD in the United States: Results from the National Comorbidity Survey Replication*. The American Journal of Psychiatry 163 (4), S. 716–723.
63. Koesters M., Becker T., Kilian R. et al. 2009. *Limits of meta-analysis: methylphenidate in the treatment of adult attention-deficit hyperactivity disorder*. Journal of psychopharmacology (Oxford, England) 23 (7), S. 733–744.
64. Kooij S. J. J., Bejerot S., Blackwell A. et al. 2010. *European consensus statement on diagnosis and treatment of adult ADHD: The European Network Adult ADHD*. BMC Psychiatry 10 (n.a.), S. 67.
65. Laucht, M. und Schmidt, M. H. 2004. *Mütterliches Rauchen in der Schwangerschaft: Risikofaktor für eine ADHS des Kindes?* Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie 32 (3), S. 177–185.
66. Lensing M. B., Zeiner P., Sandvik L. et al. 2015. *Quality of Life in Adults Aged 50+ With ADHD*. Journal of Attention Disorders 19 (5), S. 405–413.
67. Lichtenstein P., Halldner L., Zetterqvist J. et al. 2012. *Medication for Attention Deficit-Hyperactivity Disorder and Criminality*. The New England journal of medicine 367 (21), S. 2006–2014.
68. Lilly Deutschland 2015. *Fachinformation Strattera® 10 mg / 18 mg / 25 mg / 40 mg / 60 mg / 80 mg / 100 mg Hartkapseln: Stand: Juni 2015*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 18.02.2019.
69. Linderkamp F. und Lauth G. 2011. *Zur Wirksamkeit pharmakologischer und psychotherapeutischer Therapien bei Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) im Erwachsenenalter: Eine empirische Metaanalyse*. Verhaltenstherapie 21 (4), S. 229–238.
70. Linnet K. M., Dalsgaard S., Obel C. et al. 2003. *Maternal Lifestyle Factors in Pregnancy Risk of Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Associated Behaviors: Review of the Current Evidence*. The American Journal of Psychiatry 160 (6), S. 1028–1040.
71. Loe I. M. und Feldman H. M. 2007. *Academic and Educational Outcomes of Children with ADHD*. Ambulatory pediatrics : the official journal of the Ambulatory Pediatric Association 7 (1 Suppl), S. 82–90.

72. Maneeton N., Maneeton B., Suttajit S. et al. 2014. *Exploratory meta-analysis on lisdexamfetamine versus placebo in adult ADHD*. Drug design, development and therapy 8 (n.a.), S. 1685–1693.
73. McCarthy S., Asherson P., Coghill D. et al. 2009. *Attention-deficit hyperactivity disorder: treatment discontinuation in adolescents and young adults*. The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science 194 (3), S. 273–277.
74. Mészáros A., Czobor P., Bálint S. et al. 2009. *Pharmacotherapy of adult attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a meta-analysis*. The International Journal of Neuropsychopharmacology 12 (8), S. 1137–1147.
75. Morton W. A. und Stockton G. G. 2000. *Methylphenidate Abuse and Psychiatric Side Effects*. Primary Care Companion to The Journal of Clinical Psychiatry 2 (5), S. 159–164.
76. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2018. *Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management: NICE guideline*. Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng87>, abgerufen am: 20.02.2019.
77. Paucke M., Stark T., Exner C. et al. 2018. *Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom (ADHS) und komorbide psychische Erkrankungen: ADHS-spezifische Selbstbeurteilungsskalen bei der Differenzialdiagnostik*. Der Nervenarzt 89 (11), S. 1287–1293.
78. Philipsen A., Hesslinger B. und Tebartz Elst L. van 2008. *Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung im Erwachsenenalter: Diagnostik, Ätiologie und Therapie*. Deutsches Ärzteblatt 105 (17), S. 311–317.
79. Philipsen A., Jans T., Graf E. et al. 2015. *Effects of Group Psychotherapy, Individual Counseling, Methylphenidate, and Placebo in the Treatment of Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Randomized Clinical Trial*. JAMA psychiatry 72 (12), S. 1199–1210.
80. Polanczyk G., Lima M. S. de, Horta B. L. et al. 2007a. *The Worldwide Prevalence of ADHD: A Systematic Review and Metaregression Analysis*. The American Journal of Psychiatry 164 (6), S. 942–948.
81. Polanczyk G. und Rohde L. A. 2007b. *Epidemiology of attention-deficit/hyperactivity disorder across the lifespan*. Current opinion in psychiatry 20 (4), S. 386–392.
82. Polanczyk G. V., Salum G. A., Sugaya L. S. et al. 2015. *Annual Research Review: A meta-analysis of the worldwide prevalence of mental disorders in children and adolescents*. Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines 56 (3), S. 345–365.
83. Polyzoi M., Ahnemark E., Medin E. et al. 2018. *Estimated prevalence and incidence of diagnosed ADHD and health care utilization in adults in Sweden - a longitudinal population-based register study*. Neuropsychiatric Disease and Treatment 14 (n.a.), S. 1149–1161.

84. Quintero J., Morales I., Vera R. et al. 2017. *The Impact of Adult ADHD in the Quality of Life Profile*. Journal of Attention Disorders 1 (ePub), S. 1-10.
85. Roessner V. und Rothenberger A. 2010. *Kapitel 7: Neurochemie, S. 76-91, in: Steinhausen H.-C. et al. (Hrsg.), Handbuch ADHS. Grundlagen, Klinik, Therapie und Verlauf der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung, 1. Aufl. Verlag W. Kohlhammer, Stuttgart.*
86. Rösler M. und Retz W. 2007. *Sozialmedizinische Aspekte der ADHS: Über die Ursachen und Folgen komorbider Störungen*. Psychoneuro 33 (10), S. 390–394.
87. Rösler M., Retz W., Thome J. et al. 2006. *Psychopathological rating scales for diagnostic use in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD)*. European archives of psychiatry and clinical neuroscience 256 (Suppl 1), S. I/3-I/11.
88. Rucklidge J. J. 2010. *Gender differences in attention-deficit/hyperactivity disorder*. The Psychiatric Clinics of North America 33 (2), S. 357–373.
89. Schlack R., Mauz E., Hebebrand J. et al. 2014. *Hat die Häufigkeit elternberichteter Diagnosen einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) in Deutschland zwischen 2003-2006 und 2009-2012 zugenommen?: Ergebnisse der KiGGS-Studie - Erste Folgebefragung (KiGGS Welle 1)*. Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz 57 (7), S. 820–829.
90. Schlander M., Schwarz O., Trott G.-E. et al. 2007. *Who cares for patients with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD)? Insights from Nordbaden (Germany) on administrative prevalence and physician involvement in health care provision*. European Child & Adolescent Psychiatry 16 (7), S. 430–438.
91. Schmidt S. und Petermann F. 2011. *ADHS über die Lebensspanne – Symptome und neue diagnostische Ansätze*. Zeitschrift für Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie 59 (3), S. 227–238.
92. Sembower M. A., Ertischek M. D., Buchholtz C. et al. 2013. *Surveillance of Diversion and Nonmedical Use of Extended-Release Prescription Amphetamine and Oral Methylphenidate in the United States*. Journal of addictive diseases 32 (1), S. 26–38.
93. Shaw M., Hodgkins P., Caci H. et al. 2012. *A systematic review and analysis of long-term outcomes in attention deficit hyperactivity disorder: effects of treatment and non-treatment*. BMC Medicine 10 (99), S. 1–15.
94. Shire Pharmaceutical Ireland Limited (Shire) 2018. *Fachinformation Elvanse® (Lisdexamfetamindimesilat) 20 mg / 30 mg / 40 mg / 50 mg / 60 mg / 70 mg Hartkapseln: Stand Oktober 2018*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 18.02.2019.
95. Shire Pharmaceutical Ireland Limited (Shire) 2019. *Fachinformation Elvanse Adult® 30 mg / 50 mg / 70 mg Hartkapseln: Stand: März 2019*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 26.04.2019.

96. Sibley M. H., Mitchell J. T. und Becker S. P. 2016. *Method of adult diagnosis influences estimated persistence of childhood ADHD: a systematic review of longitudinal studies*. The Lancet Psychiatry 3 (12), S. 1157–1165.
97. Simon V., Czobor P., Bálint S. et al. 2009. *Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis*. The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science 194 (3), S. 204–211.
98. Smith A. K., Mick E. und Faraone S. V. 2009. *Advances in Genetic Studies of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder*. Current psychiatry reports 11 (2), S. 143–148.
99. Spencer T., Biederman J., Wilens T. et al. 2005. *A Large, Double-Blind, Randomized Clinical Trial of Methylphenidate in the Treatment of Adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder*. Biological Psychiatry 57 (5), S. 456–463.
100. Statistisches Bundesamt 2019. *Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung: Basis: 31.12.2013*. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/logon>, abgerufen am: 11.03.2019.
101. Steinhausen H.-C. und Sobanski E. 2010. *Kapitel 13: Klinischer Verlauf, S. 152-171, in: Steinhausen H.-C. et al. (Hrsg.), Handbuch ADHS. Grundlagen, Klinik, Therapie und Verlauf der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung, 1. Aufl. Verlag W. Kohlhammer, Stuttgart, S. 371.*
102. Swanson J., Wigal S., Greenhill L. et al. 1998. *Objective and subjective measures of the pharmacodynamic effects of Adderall in the treatment of children with ADHD in a controlled laboratory classroom setting*. Psychopharmacology bulletin 34 (1), S. 55–60.
103. Swensen A., Birnbaum H. G., Ben Hamadi R. et al. 2004. *Incidence and Costs of Accidents Among Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Patients*. The Journal of Adolescent Health : official publication of the Society for Adolescent Medicine 35 (2), S. 346.e1-346.e9.
104. Thapar A., Langley K., Asherson P. et al. 2007. *Gene-environment interplay in attention-deficit hyperactivity disorder and the importance of a developmental perspective*. The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science 190 (n.a.), S. 1–3.
105. The MTA Cooperative Group 1999. *A 14-Month Randomized Clinical Trial of Treatment Strategies for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder*. Archives of General Psychiatry 56 (n.a.), S. 1073–1086.
106. Weltgesundheitsorganisation (WHO) 1992. *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical descriptions and diagnostic guidelines*. Verfügbar unter: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/37958/9241544228_eng.pdf?sequence=8&isAllowed=y, abgerufen am: 18.02.2019.
107. Weltgesundheitsorganisation (WHO) 2016. *International statistical classification of diseases and related health problems - ICD-10: 10th revision, Volume 2*. Verfügbar unter: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/246208>, abgerufen am: 18.02.2019.

108. Wilens T. E., Faraone S. V. und Biederman J. 2004. *Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Adults*. JAMA 292 (5), S. 619–623.
109. Wodarz N., Lange K., Laufkötter R. et al. 2004. *ADHS und Alkoholabhängigkeit: Gemeinsame genetische Grundlagen?* Psychiatrische Praxis 31 (Suppl 1), S. S111-S113.
110. Zhou Z., Zhou Z.-Y., Kelkar S. S. et al. 2018. *Medication use in adults with attention deficit/hyperactivity disorder in a commercially-insured population in the United States*. Current Medical Research and Opinion 34 (4), S. 585–592.
111. Zimovetz E. A., Joseph A., Ayyagari R. et al. 2018. *A cost-effectiveness analysis of lisdexamfetamine dimesylate in the treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder in the UK*. The European Journal of Health Economics : HEPAC : health economics in prevention and care 19 (1), S. 21–35.
112. Zwaan M. de, Gruss B., Müller A. et al. 2012. *The estimated prevalence and correlates of adult ADHD in a German community sample*. European archives of psychiatry and clinical neuroscience 262 (1), S. 79–86.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-3 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder

Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel: Lisdexamfetamindimesilat (Elvanse Adult®)				
Lisdexamfetamindimesilat (Elvanse Adult® (Shire 2019))	Elvanse Adult® wird im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Erwachsenen angewendet. Bei Erwachsenen müssen die Symptome einer bereits seit der Kindheit bestehenden ADHS vorliegen und dies sollte rückblickend bestätigt werden.	Kontinuierlich (1 x täglich)	Kontinuierlich	365 Tage*
Zweckmäßige Vergleichstherapie der Zielpopulation^a				
Atomoxetin (Strattera® (Lilly Deutschland 2015a))	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.	Kontinuierlich (1 x täglich)**	Kontinuierlich	365 Tage

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Atomoxetin (Strattera® (Lilly Deutschland 2015b))	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.	Kontinuierlich (1 x täglich)**	Kontinuierlich	365 Tage
Methylphenidat (Medikinet® adult (Medice Pharma 2018))	Medikinet® adult ist im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung einer seit Kindesalter fortbestehenden Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störung (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 Medikinet® adult zunächst in gleicher Tagesdosierung (mg / Tag) fortgeführt werden.	Kontinuierlich (tägliche Gesamtdosis sollte auf zwei Einnahmen verteilt werden)	Kontinuierlich	365 Tage*
Methylphenidat (Medikinet® retard (Medice Arzneimittel Pütter 2017b))	Medikinet® retard ist im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Kindern ab einem Alter von 6 Jahren und Erwachsenen indiziert, wenn sich andere therapeutische	Kontinuierlich (tägliche Gesamtdosis sollte auf zwei Einnahmen verteilt werden)	Kontinuierlich	365 Tage*

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
	Maßnahmen allein als unzureichend erwiesen haben. Das Vorbestehen einer ADHS im Kindesalter ist erforderlich und muss retrospektiv festgestellt werden.			
Methylphenidat (Ritalin® Adult (Novartis Pharma 2018))	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.	Kontinuierlich (1 x täglich)	Kontinuierlich	365 Tage*
Methylphenidat (Concerta® (Janssen-Cilag 2018a, 2018b))	Methylphenidat ist im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) 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.	Kontinuierlich (1 x täglich)	Kontinuierlich	365 Tage*
Methylphenidat (Kinecteen® (Medice Arzneimittel Pütter 2017a))				
Methylphenidat (Methylphenidat-hydrochlorid HEXAL retard® (Hexal AG 2017))				
Methylphenidat (Methylphenidat-HCL-ratiopharm® (Ratiopharm 2017))				
Methylphenidat (Methylphenidat-hydrochlorid-neuraxpharm® (Neuraxpharm 2015, 2017))				

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen				
Lisdexamfetamin-dimesilat (Elvanse Adult® (Shire 2019))	<p>Elvanse Adult® wird im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Erwachsenen angewendet.</p> <p>Bei Erwachsenen müssen die Symptome einer bereits seit der Kindheit bestehenden ADHS vorliegen und dies sollte rückblickend bestätigt werden.</p>	Es besteht keine Abweichung des Behandlungsmodus, da die Zielpopulation vollständig der Patientengruppe mit therapeutischem Zusatznutzen entspricht.		
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>* Aufgrund der in der Zulassung von LDX und MPH vorgeschriebenen jährlichen behandlungsfreien Zeitabschnitte werden 365 Tage in der Realität nicht erreicht.</p> <p>** Patienten, die bei einmal täglicher Einnahme der Strattera-Gesamttagesdosis kein zufriedenstellendes klinisches Ansprechen bzgl. Verträglichkeit (z. B. Übelkeit oder Schläfrigkeit) oder Wirksamkeit zeigen, profitieren möglicherweise davon, jeweils die halbe Gesamtdosis am Morgen und am späten Nachmittag oder frühen Abend einzunehmen.</p> <p>a: 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>ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störung; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; MPH: Methylphenidat</p> <p>Quelle: (Hexal AG 2017; Janssen-Cilag 2018a, 2018b; Lilly Deutschland 2015a, 2015b; Medice Arzneimittel Pütter 2017a, 2017b; Medice Pharma 2018; Neuraxpharm 2015, 2017; Novartis Pharma 2018; Ratiopharm 2017; Shire 2019).</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-3 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-3 basieren auf den Fachinformationen der jeweiligen Wirkstoffe.

Zu bewertendes Arzneimittel: Lisdexamfetamindimesilat (Elvanse Adult®)

Laut Fachinformation von Elvanse Adult® wird eine tägliche orale Einnahme einer Hartkapsel LDX empfohlen (Shire 2019).

Die Dosierung ist nach den therapeutischen Erfordernissen und dem Ansprechen des Patienten individuell einzustellen. Zu Beginn der Behandlung mit Elvanse Adult® ist eine sorgfältige Dosisanpassung erforderlich. Die Initialdosis beträgt 30 mg einmal täglich morgens. Die Dosis darf in ungefähr wöchentlichen Abständen in Schritten von jeweils 20 mg erhöht werden. Elvanse Adult® ist in der niedrigsten wirksamen Dosierung einzunehmen. Die höchste empfohlene Dosis beträgt 70 mg / Tag.

Die Behandlung muss beendet werden, wenn sich die Symptome nach einer geeigneten Dosisanpassung über einen Zeitraum von einem Monat nicht bessern. Beim Auftreten einer paradoxen Verschlimmerung der Symptome oder anderer unzumutbarer unerwünschter Ereignisse muss die Dosis reduziert oder das Arzneimittel abgesetzt werden.

Die kontinuierliche Behandlung erfolgt basierend auf der einmal täglichen oralen Einnahme von LDX. Bei einer Behandlung mit LDX über einen längeren Zeitraum (mehr als 12 Monate) muss gemäß Fachinformation mindestens einmal jährlich der Nutzen der Behandlung neu bewertet werden. Dabei sind behandlungsfreie Zeitabschnitte einzulegen, um das Verhalten des Patienten ohne medikamentöse Therapie zu beurteilen (Shire 2019).

Zweckmäßige Vergleichstherapie für die Zielpopulation bestehend aus:

- a) **Teilpopulation A:** Atomoxetin (Strattera®) und Methylphenidat (Medikinet® adult, Medikinet® retard, Ritalin® Adult, Concerta®, Kinecteen®, Methylphenidat HEXAL retard®, Methylphenidat-HCL-ratiopharm®, Methylphenidathydrochlorid-neuraxpharm®)
- b) **Teilpopulation B:** Atomoxetin (Strattera®) oder Methylphenidat (Medikinet® adult, Medikinet® retard, Ritalin® Adult, Concerta®, Kinecteen®, Methylphenidat HEXAL retard®, Methylphenidat-HCL-ratiopharm®, Methylphenidathydrochlorid-neuraxpharm®)

Atomoxetin

Gemäß der Fachinformation von Atomoxetin erfolgt die kontinuierliche Behandlung basierend auf der einmal täglichen Einnahme des Wirkstoffes in Form einer Hartkapsel oder einer Lösung zum Einnehmen (Lilly Deutschland 2015a, 2015b). Patienten, die bei einmal täglicher Einnahme der Strattera®-Gesamttagesdosis kein zufriedenstellendes klinisches Ansprechen bzgl. Verträglichkeit oder Wirksamkeit zeigen, profitieren möglicherweise davon, jeweils die halbe Gesamtdosis am Morgen und am späten Nachmittag oder frühen Abend einzunehmen. Bei Erwachsenen muss bestätigt werden, dass ADHS-Symptome bereits in der Kindheit vorhanden waren. Eine Bestätigung durch Dritte ist wünschenswert und eine Atomoxetin-Behandlung darf nicht begonnen werden, wenn nicht sicher ist, dass ADHS-Symptome in der Kindheit vorhanden waren. Die Diagnose kann nicht aufgrund des ausschließlichen Vorhandenseins von nur einem oder mehreren ADHS-Symptomen gestellt werden. Laut

klinischer Einschätzung des Behandlers sollte die ADHS-Symptomatik zumindest mittelgradig ausgeprägt sein. Bei einer Behandlung mit ATX über ein Jahr hinaus, ist eine Neubewertung der Therapie vorgesehen, insbesondere, wenn der Patient einen stabilen und zufriedenstellenden Behandlungserfolg erreicht hat.

Methylphenidat

Gemäß den Fachinformationen der methylphenidathaltigen Präparate erfolgt die kontinuierliche Behandlung basierend auf einer täglichen Einnahme des Wirkstoffes in Form einer Hartkapsel. Bei erwachsenen Patienten ist eine Therapie mit MPH im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie angezeigt, wenn sich andere therapeutische Maßnahmen allein als unzureichend erwiesen haben (Hexal AG 2017; Janssen-Cilag 2018a, 2018b; Medice Arzneimittel Pütter 2017a, 2017b; Medice Pharma 2018; Neuraxpharm 2015, 2017; Novartis Pharma 2018; Ratiopharm 2017). Die Diagnose sollte ein strukturiertes Interview zur Erfassung aktueller Symptome einschließen. Des Weiteren ist das Vorbestehen einer ADHS im Kindesalter festzustellen, um eine Therapie mit MPH initiieren zu können. Bei einer Behandlung über einen längeren Zeitraum (über 12 Monate) ist der langfristige Nutzen des Arzneimittels neu zu bewerten, indem behandlungsfreie Zeitabschnitte eingelegt werden, um das Verhalten des Patienten ohne medikamentöse Behandlung beurteilen zu können.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-3). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel: Lisdexamfetamindimesilat (Elvanse Adult®)			
Lisdexamfetamindimesilat (Elvanse Adult® (Shire 2019))	Elvanse Adult® wird im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Erwachsenen angewendet. Bei Erwachsenen müssen die Symptome einer bereits seit der Kindheit bestehenden ADHS vorliegen und dies sollte rückblickend bestätigt werden.	Kontinuierlich: 1 x täglich eine Hartkapsel (30 – 70 mg)	365*

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zweckmäßige Vergleichstherapie der Zielpopulation^a			
Atomoxetin (Strattera [®] (Lilly Deutschland 2015a))	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.	Kontinuierlich: 1 x täglich eine Hartkapsel als Gesamtdosis (40 – 100 mg)**	365
Atomoxetin (Strattera (Lilly Deutschland 2015b))	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.	Kontinuierlich: 1 x tägliche Lösung zum Einnehmen, die 40 – 100 mg entspricht**	365
Methylphenidat (Medikinet [®] adult (Medice Pharma 2018))	Medikinet [®] adult ist im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung einer seit Kindesalter fortbestehenden Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störung (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 Medikinet [®] adult zunächst in gleicher Tagesdosierung (mg / Tag) fortgeführt werden.	Kontinuierlich: 1 x täglich eine Hartkapsel; Gesamtdosis kann auf zwei Einnahmen verteilt werden (5 – 80 mg)***	365*

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Methyphenidat (Medikinet® retard (Medice Arzneimittel Pütter 2017b))	Medikinet® retard ist im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (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.	Kontinuierlich: 1 x täglich eine Hartkapsel; Gesamtdosis kann auf zwei Einnahmen verteilt werden (5 – 80 mg)***	365*
Methylphenidat (Ritalin® Adult (Novartis Pharma 2018))	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.	Kontinuierlich: 1 x täglich eine Hartkapsel (10 – 80 mg)	365*
Methylphenidat (Concerta® (Janssen-Cilag 2018a, 2018b))	Methylphenidat ist im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) 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.	Kontinuierlich: 1 x täglich eine Hartkapsel (18 – 54 mg)	365*
Methylphenidat (Kinecteen® (Medice Arzneimittel Pütter 2017a))			
Methylphenidat (Methylphenidathydrochlorid HEXAL retard® (Hexal AG 2017))			
Methylphenidat (Methylphenidat-HCL-ratiopharm® (Ratiopharm 2017))			
Methylphenidat (Methylphenidat-hydrochlorid-neuraxpharm® (Neuraxpharm 2015, 2017))			

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen:			
Lisdexamfetamin-dimesilat (Elvanse Adult® (Shire 2019))	Elvanse Adult® wird im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Erwachsenen angewendet. Bei Erwachsenen müssen die Symptome einer bereits seit der Kindheit bestehenden ADHS vorliegen und dies sollte rückblickend bestätigt werden.	Es besteht keine Abweichung des Behandlungsmodus, da die Zielpopulation vollständig der Patientengruppe mit therapeutischem Zusatznutzen entspricht.	
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>* Aufgrund der in der Zulassung von LDX und MPH vorgeschriebenen jährlichen behandlungsfreien Zeitabschnitte werden 365 Tage in der Realität nicht erreicht</p> <p>** Patienten, die bei einmal täglicher Einnahme der Strattera-Gesamttagesdosis kein zufriedenstellendes klinisches Ansprechen bzgl. Verträglichkeit (z. B. Übelkeit oder Schläfrigkeit) oder Wirksamkeit zeigen, profitieren möglicherweise davon, jeweils die halbe Gesamtdosis am Morgen und am späten Nachmittag oder frühen Abend einzunehmen.</p> <p>*** Bei Fortführung einer Therapie mit Medikinet® retard / Medikinet® adult ist eine Tagesdosierung zwischen 5 und 80 mg möglich. Bei Neueinstellung von Erwachsenen auf Medikinet® retard / Medikinet® adult wird eine Tagesdosierung zwischen 10 und 80 mg empfohlen.</p> <p>a: 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>ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störung</p> <p>Quellen: (Hexal AG 2017; Janssen-Cilag 2018a, 2018b; Lilly Deutschland 2015a, 2015b; Medice Arzneimittel Pütter 2017a, 2017b; Medice Pharma 2018; Neuraxpharm 2015, 2017; Novartis Pharma 2018; Ratiopharm 2017; Shire 2019)</p>			

Mit Ausnahme von Atomoxetin sind in allen Fachinformationen jährliche behandlungsfreie Zeitabschnitte vorgesehen, so dass eine kontinuierliche Behandlung über 365 Tage in der Realität nicht erreicht wird und für den Versorgungsalltag somit eine Überschätzung vorliegt. Dennoch werden aufgrund des vorgesehenen kontinuierlichen Behandlungsmodus und einer täglichen Arzneimitteleinnahme rechnerisch 365 Behandlungstage pro Jahr für einen Patienten angesetzt.

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel: Lisdexamfetamindimesilat (Elvanse Adult®)				
Lisdexamfetamindimesilat (Elvanse Adult® (Shire 2019))	Elvanse Adult® wird im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit- / Hyperaktivitätsstörungen (ADHS) bei Erwachsenen angewendet. Bei Erwachsenen müssen die Symptome einer bereits seit der Kindheit bestehenden ADHS vorliegen und dies sollte rückblickend bestätigt werden.	365*	Eine Hartkapsel**: 30 mg – 70 mg	365 Hartkapseln 365 x 30 mg = 10.950 mg 365 x 70 mg = 25.550 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie der Zielpopulation^a				
Atomoxetin (Strattera® (Lilly Deutschland 2015a))	Atomoxetin wird zur Behandlung der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) bei Kindern ab 6 Jahren, bei Jugendlichen und bei Erwachsenen als Teil eines umfassenden Behandlungsprogramms angewendet.	365	Eine Hartkapsel: DDD: 80 mg ^b 40 mg – 100 mg	365 Hartkapseln 365 x 40 mg = 14.600 mg 365 x 80 mg = 29.200 mg 365 x 100 mg = 36.500 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	Bei Erwachsenen muss bestätigt werden, dass ADHS-Symptome bereits in der Kindheit vorhanden waren.			
Atomoxetin (Strattera® (Lilly Deutschland 2015b))	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.	365	Lösung zum Einnehmen: DDD: 80 mg ^b 40 mg – 100 mg	365 Lösung zum Einnehmen 365 x 40 mg = 14.600 mg 365 x 80 mg = 29.200 mg 365 x 100 mg = 36.500 mg
Methylphenidat (Medikinet® adult (Medice Pharma 2018))	Medikinet® adult ist im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung einer seit Kindesalter fortbestehenden Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störung (ADHS) bei Erwachsenen ab einem Alter von 18 Jahren indiziert, wenn sich andere therapeutische Maßnahmen allein als unzureichend erwiesen haben.	365*	Eine Hartkapsel: DDD: 40 mg ^c 5 mg – 80 mg	365 Hartkapseln 365 x 5 mg = 1.825 mg 365 x 40 mg = 14.600 mg 365 x 80 mg = 29.200 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	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 Medikinet® adult zunächst in gleicher Tagesdosierung (mg / Tag) fortgeführt werden.			
Methylphenidat (Medikinet® retard (Medice Arzneimittel Pütter 2017b))	Medikinet® retard ist im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (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.	365*	Eine Hartkapsel: DDD: 40 mg ^c 5 mg – 80 mg	365 Hartkapseln 365 x 5 mg = 1.825 mg 365 x 40 mg = 14.600 mg 365 x 80 mg = 29.200 mg
Methylphenidat (Ritalin® Adult (Novartis Pharma 2018))	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.	365*	Eine Hartkapsel: DDD: 40 mg ^c 10 mg – 80 mg	365 Hartkapseln 365 x 10 mg = 3.650 mg 365 x 40 mg = 14.600 mg 365 x 80 mg = 29.200 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Methylphenidat (Concerta® (Janssen-Cilag 2018a, 2018b))	Methylphenidat ist im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) 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.	365*	Eine Hartkapsel: 18 mg – 54 mg ^d	365 Hartkapseln 365 x 18 mg = 6.570 mg 365 x 54 mg = 19.710 mg
Methylphenidat (Kinecteen® (Medice Arzneimittel Pütter 2017a))				
Methylphenidat (Methylphenidat-hydrochlorid HEXAL retard® (Hexal AG 2017))				
Methylphenidat (Methylphenidat-HCL-ratiopharm® (Ratiopharm 2017))				
Methylphenidat (Methylphenidat-hydrochlorid-neuraxpharm® (Neuraxpharm 2015, 2017))				
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>* Aufgrund der in der Zulassung von LDX und MPH vorgeschriebenen jährlichen behandlungsfreien Zeitabschnitte werden 365 Tage in der Realität nicht erreicht.</p> <p>** Eine DDD liegt derzeit nicht vor.</p> <p>a: 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>b: Die DDD für Atomoxetin wird mit 80 mg O angegeben (WIdO 2019). Der genannte Wert entspricht der Erhaltungsdosis von Atomoxetin, welche der Fachinformation von Strattera® entnommen ist (Lilly Deutschland 2015a, 2015b).</p> <p>c: Die DDD für Methylphenidat wird mit 40 mg O angegeben (WIdO 2019).</p>				

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<p>d: Da keine DDD für die Retardformulierung vorliegt, wird hier lediglich die zugelassene Dosisspanne nach Fachinformation angegeben.</p> <p>ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störung; DDD: definierte Tagesdosis (Defined Daily Dose); mg: Milligramm; O: oral</p> <p>Quelle: (Hexal AG 2017; Janssen-Cilag 2018a, 2018b; Lilly Deutschland 2015a, 2015b; Medice Arzneimittel Pütter 2017a, 2017b; Medice Pharma 2018; Neuraxpharm 2015, 2017; Novartis Pharma 2018; Ratiopharm 2017; Shire 2019; WiDO 2019)</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Für die genannten Angaben zur definierten Tagesdosis (DDD) wurde die Anatomisch-therapeutische-chemische Klassifikation (ATC-Index) mit Tagesdosen in der amtlichen Fassung für das Jahr 2019 des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) als Referenz herangezogen (WiDO 2019). Der Jahresdurchschnittsverbrauch wurde aus der Anzahl der Behandlungstage pro Jahr und dem Verbrauch von einer Hartkapsel pro Tag auf Basis der amtlichen DDD berechnet und für die Gesamtpopulation dargestellt. Falls keine amtliche DDD verfügbar oder nicht anwendbar war, wurden die Angaben der Fachinformation herangezogen. Auch wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch als Spanne auf Basis der Minimal- und Maximaldosis der Wirkstoffe gemäß Fachinformation dargestellt.

Zu bewertendes Arzneimittel: Lisdexamfetamindimesilat (Elvanse Adult®)

Gemäß Fachinformation wird eine Initialdosis von einmal täglich 30 mg LDX empfohlen (Shire 2019). Die Dosis darf in ungefähr wöchentlichen Abständen in Schritten von jeweils 20 mg erhöht werden, wobei die höchste empfohlene Dosis 70 mg / Tag beträgt. Wenn sich die Symptome nach einer geeigneten Dosisanpassung über einen Zeitraum von einem Monat nicht bessern, muss die Behandlung beendet werden. Eine maximale Therapiedauer wird in der Fachinformation nicht angegeben; für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde daher eine Therapiedauer von einem Jahr angenommen (entspricht 365 Behandlungstagen). Für eine Behandlungsdauer von 365 Tagen ergibt sich bei einer täglichen Einnahme von 30 mg bis 70 mg LDX somit ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 10.950 mg bis 25.550 mg pro Patient. Dennoch handelt es sich bei der Berechnung um eine Überschätzung, da bei einer Behandlung

über einen längeren Zeitraum (mehr als 12 Monate) eine Neubewertung des Nutzens im Rahmen von behandlungsfreien Zeitabschnitten empfohlen wird.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- a) **Teilpopulation A:** Atomoxetin (Strattera[®]) und Methylphenidat (Medikinet[®] adult, Medikinet[®] retard, Ritalin[®] Adult, Concerta[®], Kinecteen[®], Methylphenidat HEXAL retard[®], Methylphenidat-HCL-ratiopharm[®], Methylphenidathydrochlorid-neuraxpharm[®])
- b) **Teilpopulation B:** Atomoxetin (Strattera[®]) oder Methylphenidat (Medikinet[®] adult, Medikinet[®] retard, Ritalin[®] Adult, Concerta[®], Kinecteen[®], Methylphenidat HEXAL retard[®], Methylphenidat-HCL-ratiopharm[®], Methylphenidathydrochlorid-neuraxpharm[®])

Laut Fachinformation von Atomoxetin wird bei Erwachsenen eine Initialdosis von einmal täglich 40 mg empfohlen (Lilly Deutschland 2015a, 2015b). Nach sieben Tagen kann die Dosis entsprechend der klinischen Wirksamkeit und Verträglichkeit auftitriert werden. Die Erhaltungsdosis liegt bei 80 bis 100 mg täglich, die maximale empfohlene Tagesdosis bei 100 mg. Eine zeitliche Begrenzung für die Behandlung mit Atomoxetin wird nicht vorgegeben. Dennoch sollte die Notwendigkeit der Therapiefortsetzung nach einem Jahr neu bewertet werden, insbesondere, wenn der Patient einen stabilen und zufriedenstellenden Behandlungserfolg erreicht hat. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde eine Therapiedauer von einem Jahr angenommen (entspricht 365 Behandlungstagen). Für eine Behandlungsdauer von 365 Tagen ergibt sich bei einer Einnahme von 40 mg bis 100 mg Atomoxetin somit ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 14.600 mg bis 36.500 mg (DDD = 29.200 mg) pro Patient.

Gemäß der aktuellen amtlichen Fassung des ATC-Index wurde für eine Behandlung mit Methylphenidat eine DDD von 40 mg angenommen. Im Falle von Medikinet[®] adult und Medikinet[®] retard sollte die Tagesdosis auf zwei Einnahmen verteilt werden, wobei die Tageshöchstdosis bei 80 mg liegt (Medice Arzneimittel Pütter 2017b; Medice Pharma 2018). Ritalin[®] Adult sollte einmal täglich eingenommen werden, ebenfalls mit einer Tageshöchstdosis von 80 mg (Novartis Pharma 2018). Bei den MPH-haltigen Präparaten Concerta[®], Kinecteen[®], Methylphenidathydrochlorid HEXAL retard[®], Methylphenidathydrochlorid-ratiopharm[®] und Methylphenidathydrochlorid-neuraxpharm[®] wird das Arzneimittel einmal täglich mit einer Tageshöchstdosis von 54 mg eingenommen (Hexal AG 2017; Janssen-Cilag 2018a, 2018b; Medice Arzneimittel Pütter 2017a; Neuraxpharm 2015, 2017; Ratiopharm 2017). Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde eine Therapiedauer von einem Jahr angenommen (entspricht 365 Behandlungstagen). Für eine Behandlungsdauer von 365 Tagen ergibt sich bei einer Einnahme von 40 mg Methylphenidat (DDD) somit ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 14.600 mg pro Patient. Aufgrund der Retardformulierung wird bei den MPH-haltigen Präparaten Concerta[®], Kinecteen[®], Methylphenidathydrochlorid HEXAL retard[®], Methylphenidathydrochlorid-ratiopharm[®] und Methylphenidat-hydrochlorid-neuraxpharm[®] lediglich die zugelassene Dosisspanne nach Fachinformation angegeben.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-6 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel: Lisdexamfetamindimesilat (Elvanse Adult®)		
Lisdexamfetamindimesilat (ELVANSE Adult®, Shire), PZN15233715	109,73 € (30 mg Hartkapseln, 30 St)	107,96 [0 € ¹ ; 1,77 € ²]
Lisdexamfetamindimesilat (ELVANSE Adult®, Shire), PZN 15233767	118,32 € (50 mg Hartkapseln, 30 St)	116,55 [0 € ¹ ; 1,77 € ²]
Lisdexamfetamindimesilat (ELVANSE Adult®, Shire), PZN 15233773	120,29 € (70 mg Hartkapsel, 30 St)	118,52 [0 € ¹ ; 1,77 € ²]
Zweckmäßige Vergleichstherapie der Zielpopulation^a		
Atomoxetin (STRATTERA®, Lilly), PZN 04192769	38,94 € (10 mg Hartkapseln, 7 St)	34,53 € [2,64 € ^{1,3} ; 1,77 € ²]
Atomoxetin (STRATTERA®, Lilly), PZN 04192775	122,76 € (10 mg Hartkapseln, 28 St)	110,44 € [10,55 € ^{1,3} ; 1,77 € ²]
Atomoxetin (STRATTERA®, Lilly), PZN 04192781	38,94 € (18 mg Hartkapseln, 7 St)	34,53 € [2,64 € ^{1,3} ; 1,77 € ²]
Atomoxetin (STRATTERA®, Lilly), PZN 04192798	122,76 € (18 mg Hartkapseln, 28 St)	110,44 € [10,55 € ^{1,3} ; 1,77 € ²]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Atomoxetin (STRATTERA [®] , Lilly), PZN 04192806	38,94 € (25 mg Hartkapseln, 7 St)	34,53 € [2,64 € ^{1,3} ; 1,77 € ²]
Atomoxetin (STRATTERA [®] , Lilly), PZN 04192812	122,76 € (25 mg Hartkapseln, 28 St)	110,44 € [10,55 € ^{1,3} ; 1,77 € ²]
Atomoxetin (STRATTERA [®] , Lilly), PZN 10325915	234,54 € (25 mg Hartkapseln, 56 St)	153,27 € [79,5 € ^{1,3} ; 1,77 € ²]
Atomoxetin (STRATTERA [®] , Lilly), PZN 04192829	38,94 € (40 mg Hartkapseln, 7 St)	34,53 € [2,64 € ^{1,3} ; 1,77 € ²]
Atomoxetin (STRATTERA [®] , Lilly), PZN 04192858	122,76 € (40 mg Hartkapseln, 28 St)	110,44 € [10,55 € ^{1,3} ; 1,77 € ²]
Atomoxetin (STRATTERA [®] , Lilly), PZN 03881484	234,54 € (40 mg Hartkapseln, 56 St)	211,67 € [21,1 € ^{1,3} ; 1,77 € ²]
Atomoxetin (STRATTERA [®] , Lilly), PZN 04192870	122,76 € (60 mg Hartkapseln, 28 St)	110,44 € [10,55 € ^{1,3} ; 1,77 € ²]
Atomoxetin (STRATTERA [®] , Lilly), PZN 03881490	234,54 € (60 mg Hartkapseln, 56 St)	211,67 € [21,1 € ^{1,3} ; 1,77 € ²]
Atomoxetin (STRATTERA [®] , Lilly), PZN 01137008	159,64 € (80 mg Hartkapseln, 28 St)	143,85 € [14,02 € ^{1,3} ; 1,77 € ²]
Atomoxetin (STRATTERA [®] , Lilly), PZN 10325938	308,32 € (80 mg Hartkapseln, 56 St)	279,01 € [27,54 € ^{1,3} ; 1,77 € ²]
Atomoxetin (STRATTERA [®] , Lilly), PZN 07176392	159,64 € (100 mg Hartkapseln, 28 St)	149,64 € [8,23 € ^{1,3} ; 1,77 € ²]
Atomoxetin (STRATTERA [®] , Lilly), PZN 10325944	308,32 € (100 mg Hartkapseln, 56 St)	290,09 € [16,46 € ^{1,3} ; 1,77 € ²]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Atomoxetin (STRATTERA [®] , Lilly), PZN 10946468	99,70 € (4 mg/ml Lösung zum Einnehmen, 100 ml)	89,55 € [8,38 € ^{1, 3} ; 1,77 € ²]
Methylphenidathydrochlorid (MEDIKINET [®] , Medice Pharma), PZN 10020564	14,33 € (5 mg Retard-Kapseln, 26 St), FB: 14,33 €	12,29 € [0,27 € ¹ ; 1,77 € ²]
Methylphenidathydrochlorid (MEDIKINET [®] , Medice Pharma), PZN 14036622	18,67 € (5 mg Retard-Kapseln, 52 St), FB: 18,67 €	16,29 € [0,61 € ¹ ; 1,77 € ²]
Methylphenidathydrochlorid (MEDIKINET [®] , Medice Pharma), PZN 10020570	18,12 € (10 mg Retard-Kapseln, 26 St), FB: 18,12 €	15,79 € [0,56 € ¹ ; 1,77 € ²]
Methylphenidathydrochlorid (MEDIKINET [®] , Medice Pharma), PZN 14036639	27,37 € (10 mg Retard-Kapseln, 52 St), FB: 27,37 €	24,3 € [1,3 € ¹ ; 1,77 € ²]
Methylphenidathydrochlorid (MEDIKINET [®] , Medice Pharma), PZN 14219417	37,65 € (10 mg Retard-Kapseln, 78 St), FB: 37,65 €	33,77 € [2,11 € ¹ ; 1,77 € ²]
Methylphenidathydrochlorid (MEDIKINET [®] , Medice Pharma), PZN 10020481	25,89 € (20 mg Retard-Kapseln, 26 St), FB: 25,89 €	22,94 € [1,18 € ¹ ; 1,77 € ²]
Methylphenidathydrochlorid (MEDIKINET [®] , Medice Pharma), PZN 14036645	45,27 € (20 mg Retard-Kapseln, 52 St), FB: 45,27 €	40,79 € [2,71 € ¹ ; 1,77 € ²]
Methylphenidathydrochlorid (MEDIKINET [®] , Medice Pharma), PZN 10020529	66,79 € (20 mg Retard-Kapseln, 78 St), FB: 66,79 €	60,61 € [4,41 € ¹ ; 1,77 € ²]
Methylphenidathydrochlorid (MEDIKINET [®] , Medice Pharma), PZN 10020506	34,08 € (30 mg Retard-Kapseln, 26 St), FB: 34,08 €	30,48 € [1,83 € ¹ ; 1,77 € ²]
Methylphenidathydrochlorid (MEDIKINET [®] , Medice Pharma), PZN 14036674	64,08 € (30 mg Retard-Kapseln, 52 St), FB: 64,08 €	58,11 € [4,2 € ¹ ; 1,77 € ²]
Methylphenidathydrochlorid (MEDIKINET [®] , Medice Pharma), PZN 10020535	97,40 € (30 mg Retard-Kapseln, 78 St), FB: 97,40 €	88,79 € [6,84 € ¹ ; 1,77 € ²]
Methylphenidathydrochlorid (MEDIKINET [®] , Medice Pharma), PZN 10020512	42,36 € (40 mg Retard-Kapseln, 26 St), FB: 42,36 €	38,11 € [2,48 € ¹ ; 1,77 € ²]
Methylphenidathydrochlorid (MEDIKINET [®] , Medice Pharma), PZN 14036680	83,16 € (40 mg Retard-Kapseln, 52 St), FB: 83,16 €	75,68 € [5,71 € ¹ ; 1,77 € ²]
Methylphenidathydrochlorid (MEDIKINET [®] , Medice Pharma), PZN 10544072	77,80 € (50 mg Retard-Kapseln, 40 St), FB: 77,80 €	70,74 € [5,29 € ¹ ; 1,77 € ²]
Methylphenidathydrochlorid (MEDIKINET [®] , Medice Pharma), PZN 10544089	92,36 € (60 mg Retard-Kapseln, 40 St), FB: 92,36 €	84,15 € [6,44 € ¹ ; 1,77 € ²]
Methylphenidathydrochlorid (MEDIKINET [®] , Medice Arnz.), PZN 07008708	13,42 € (5 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung, 20 St), FB: 13,42 €	11,46 € [0,19 € ¹ ; 1,77 € ²]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Methylphenidathydrochlorid (MEDIKINET [®] , Medice Arzn.), PZN 00428809	17,17 € (5 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung, 30 St), FB: 14,96 €	12,88 € [0,31 € ¹ ; 1,77 € ²]
Methylphenidathydrochlorid (MEDIKINET [®] , Medice Arzn.), PZN 00734802	18,31 € (5 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung, 50 St), FB: 18,31 €	15,96 € [0,58 € ¹ ; 1,77 € ²]
Methylphenidathydrochlorid (MEDIKINET [®] , Medice Arzn.), PZN 00428991	25,48 € (10 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung, 30 St), FB: 19,46 €	17,02 € [0,67 € ¹ ; 1,77 € ²]
Methylphenidathydrochlorid (MEDIKINET [®] , Medice Arzn.), PZN 02388126	26,62 € (10 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung, 50 St), FB: 26,62 €	23,61 € [1,24 € ¹ ; 1,77 € ²]
Methylphenidathydrochlorid (MEDIKINET [®] , Medice Arzn.), PZN 00429223	41,48 € (20 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung, 30 St), FB: 28,68 €	25,51 € [1,4 € ¹ ; 1,77 € ²]
Methylphenidathydrochlorid (MEDIKINET [®] , Medice Arzn.), PZN 02388155	43,68 € (20 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung, 50 St), FB: 43,68 €	39,32 € [2,59 € ¹ ; 1,77 € ²]
Methylphenidathydrochlorid (MEDIKINET [®] , Medice Arzn.), PZN 00429252	53,49 € (30 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung, 30 St), FB: 38,40 €	34,46 € [2,17 € ¹ ; 1,77 € ²]
Methylphenidathydrochlorid (MEDIKINET [®] , Medice Arzn.), PZN 02388190	61,63 € (30 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung, 50 St), FB: 61,63 €	55,85 € [4,01 € ¹ ; 1,77 € ²]
Methylphenidathydrochlorid (MEDIKINET [®] , Medice Arzn.), PZN 00429269	68,62 € (40 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung, 30 St), FB: 48,25 €	43,53 € [2,95 € ¹ ; 1,77 € ²]
Methylphenidathydrochlorid (MEDIKINET [®] , Medice Arzn.), PZN 02388215	79,84 € (40 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung, 50 St), FB: 79,84 €	72,62 € [5,45 € ¹ ; 1,77 € ²]
Methylphenidathydrochlorid (MEDIKINET [®] , Medice Arzn.), PZN 10327328	84,60 € (50 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung, 30 St), FB: 58,29 €	52,78 € [3,74 € ¹ ; 1,77 € ²]
Methylphenidathydrochlorid (MEDIKINET [®] , Medice Arzn.), PZN 10327334	77,80 € (50 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung, 40 St), FB: 77,80 €	70,74 € [5,29 € ¹ ; 1,77 € ²]
Methylphenidathydrochlorid (MEDIKINET [®] , Medice Arzn.), PZN 10327363	100,50 € (60 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung, 30 St), FB: 68,57 €	62,24 € [4,56 € ¹ ; 1,77 € ²]
Methylphenidathydrochlorid (MEDIKINET [®] , Medice Arzn.), PZN 10327386	92,36 € (60 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung, 40 St), FB: 92,36 €	84,15 € [6,44 € ¹ ; 1,77 € ²]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Methylphenidathydrochlorid (RITALIN [®] , Novartis Pharma), PZN 06970811	18,77 € (10 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung, 28 St), FB: 18,77 €	16,38 € [0,62 € ¹ ; 1,77 € ²]
Methylphenidathydrochlorid (RITALIN [®] , Novartis Pharma), PZN 11100443	28,91 € (10 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung, 2X28 St), FB: 28,91 €	25,72 € [1,42 € ¹ ; 1,77 € ²]
Methylphenidathydrochlorid (RITALIN [®] , Novartis Pharma), PZN 06970863	27,29 € (20 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung, 28 St), FB: 27,29 €	24,23 € [1,29 € ¹ ; 1,77 € ²]
Methylphenidathydrochlorid (RITALIN [®] , Novartis Pharma), PZN 06970886	48,46 € (20 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung, 56 St), FB: 48,46 €	43,73 € [2,96 € ¹ ; 1,77 € ²]
Methylphenidathydrochlorid (RITALIN [®] , Novartis Pharma), PZN 06970892	71,98 € (20 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung, 84 St), FB: 71,98 €	65,38 € [4,83 € ¹ ; 1,77 € ²]
Methylphenidathydrochlorid (RITALIN [®] , Novartis Pharma), PZN 06971495	36,22 € (30 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung, 28 St), FB: 36,22 €	32,45 € [2,00 € ¹ ; 1,77 € ²]
Methylphenidathydrochlorid (RITALIN [®] , Novartis Pharma), PZN 06973620	69,03 € (30 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung, 56 St), FB: 69,03 €	62,67 € [4,59 € ¹ ; 1,77 € ²]
Methylphenidathydrochlorid (RITALIN [®] , Novartis Pharma), PZN 06974306	45,28 € (40 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung, 28 St), FB: 45,28 €	40,80 € [2,71 € ¹ ; 1,77 € ²]
Methylphenidathydrochlorid (RITALIN [®] , Novartis Pharma), PZN 10002566	89,87 € (40 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung, 56 St), FB: 89,87 €	81,86 € [6,24 € ¹ ; 1,77 € ²]
Methylphenidathydrochlorid (CONCERTA [®] , Janssen Cilag), PZN 02842045	46,97 € (18 mg Retard-Tabletten, 30 St), FB: 26,82 €	23,80 € [1,25 € ¹ ; 1,77 € ²]
Methylphenidathydrochlorid (CONCERTA [®] , Janssen Cilag), PZN 06876153	44,97 € (27 mg Retard-Tabletten, 30 St), FB: 35,47 €	31,76 € [1,94 € ¹ ; 1,77 € ²]
Methylphenidathydrochlorid (CONCERTA [®] , Janssen Cilag), PZN 02842051	53,82 € (36 mg Retard-Tabletten, 30 St), FB: 44,22 €	39,82 € [2,63 € ¹ ; 1,77 € ²]
Methylphenidathydrochlorid (CONCERTA [®] , Janssen Cilag), PZN 02842068	72,00 € (54 mg Retard-Tabletten, 30 St), FB: 62,40 €	56,56 € [4,07 € ¹ ; 1,77 € ²]
Methylphenidathydrochlorid (KINECTEEN [®] , Medice Arnz.), PZN 12448964	25,57 € (18 mg Retard-Tabletten, 28 St), FB: 25,57 €	22,65 € [1,15 € ¹ ; 1,77 € ²]
Methylphenidathydrochlorid (KINECTEEN [®] , Medice Arnz.), PZN 12448970	33,52 € (27 mg Retard-Tabletten, 28 St), FB: 33,52 €	29,97 € [1,78 € ¹ ; 1,77 € ²]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Methylphenidathydrochlorid (KINECTEEN®, Medice Arzn.), PZN 12448993	41,58 € (36 mg Retard-Tabletten, 28 St), FB: 41,58 €	37,39 € [2,42 € ¹ ; 1,77 € ²]
Methylphenidathydrochlorid (KINECTEEN®, Medice Arzn.), PZN 12449018	58,32 € (54 mg Retard-Tabletten, 28 St), FB: 58,32 €	52,81 € [3,74 € ¹ ; 1,77 € ²]
Methylphenidathydrochlorid (METHYLPHENIDATHYDROCHLORID®, Hexal), PZN 09669791	26,82 € (18 mg Retard-Tabletten, 30 St), FB: 26,82 €	23,80 € [1,25 € ¹ ; 1,77 € ²]
Methylphenidathydrochlorid (METHYLPHENIDATHYDROCHLORID®, Hexal), PZN 09669816	44,22 € (36 mg Retard-Tabletten, 30 St), FB: 44,22 €	39,82 € [2,63 € ¹ ; 1,77 € ²]
Methylphenidathydrochlorid (METHYLPHENIDATHYDROCHLORID®, Hexal), PZN 09669822	62,40 € (54 mg Retard-Tabletten, 30 St), FB: 62,40 €	56,56 € [4,07 € ¹ ; 1,77 € ²]
Methylphenidathydrochlorid (METHYLPHENIDAT-HCl-ratiopharm®, ratiopharm), PZN 13570213	26,82 € (18 mg Retard-Tabletten, 30 St), FB: 26,82 €	23,80 € [1,25 € ¹ ; 1,77 € ²]
Methylphenidathydrochlorid (METHYLPHENIDAT-HCl-ratiopharm®, ratiopharm), PZN 13570236	35,47 € (27 mg Retard-Tabletten, 30 St), FB: 35,47 €	31,76 € [1,94 € ¹ ; 1,77 € ²]
Methylphenidathydrochlorid (METHYLPHENIDAT-HCl-ratiopharm®, ratiopharm), PZN 13570242	44,22 € (36 mg Retard-Tabletten, 30 St), FB: 44,22 €	39,82 € [2,63 € ¹ ; 1,77 € ²]
Methylphenidathydrochlorid (METHYLPHENIDAT-HCl-ratiopharm®, ratiopharm), PZN 13570259	62,40 € (54 mg Retard-Tabletten, 30 St), FB: 62,40 €	56,56 € [4,07 € ¹ ; 1,77 € ²]
Methylphenidathydrochlorid (METHYLPHENIDATHYDROCHLORID-neuraxpharm®, Neuraxpharm), PZN 10067100	26,82 € (18 mg Retard-Tabletten, 30 St), FB: 26,82 €	23,80 € [1,25 € ¹ ; 1,77 € ²]
Methylphenidathydrochlorid (METHYLPHENIDATHYDROCHLORID-neuraxpharm®, Neuraxpharm), PZN 12587826	35,47 € (27 mg Retard-Tabletten, 30 St), FB: 35,47 €	31,76 € [1,94 € ¹ ; 1,77 € ²]
Methylphenidathydrochlorid (METHYLPHENIDATHYDROCHLORID-neuraxpharm®, Neuraxpharm), PZN 10067123	44,22 € (36 mg Retard-Tabletten, 30 St), FB: 44,22 €	39,82 € [2,63 € ¹ ; 1,77 € ²]
Methylphenidathydrochlorid (METHYLPHENIDATHYDROCHLORID-neuraxpharm®, Neuraxpharm), PZN 10067152	62,40 € (54 mg Retard-Tabletten, 30 St), FB: 62,40 €	56,56 € [4,07 € ¹ ; 1,77 € ²]
<p>1: Herstellerabschlag von 7 % nach § 130a Abs. 1 2: Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1, SGB V 3: Zusammenfassung von Hersteller- und Preisermäßigungsabschlag a: Umfasst die vom G-BA bestimmten Teilpopulationen (Teilpopulation A: Erwachsene mit seit der Kindheit</p>		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
<p>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>Arzn.: Arzneimittel; FB: Festbetrag; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; PZN: Pharmazentralnummer</p> <p>Quelle: (IFA 2019, Lauer-Fischer 2019)</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In Tabelle 3-6 sind die Apothekenabgabepreise bzw. Festbeträge und die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte für das zu bewertende Arzneimittel LDX sowie für die zweckmäßigen Vergleichstherapien Atomoxetin und Methylphenidat für die Zielpopulation dargestellt. Als Quelle diente die Lauer-Taxe, aus der Apothekenabgabepreise und Festbeträge mit Preis- und Produktstand vom 15.02.2019 entnommen wurden (Lauer-Fischer 2019).

Auf Basis des Apothekenabgabepreises wurden nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V) die tatsächlichen Kosten für die GKV berechnet. Diese umfassen neben dem Apothekenrabatt in Höhe von 1,77 € auch den Herstellerabschlag von 7 % und im Fall von Atomoxetin den Preisermäßigungsbeitrag nach § 130a Abs. 3a SGB V.

Wenn Festbeträge vorhanden waren, wurden diese angegeben und für die standardisierte Kostenberechnung herangezogen. Bei generischen Festbetragsarzneimitteln wurde standardmäßig ausgehend vom Festbetrag neben dem Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € der 10 %-ige Abschlag vom Herstellerabgabepreis nach § 130a Abs. 3 b SGB V abgezogen, auch wenn dieser Herstellerrabatt für manche festbetragsgeregelte Arzneimittel in der Realität entfällt.

Für Elvanse Adult[®] wurde der Herstellerabgabepreis berücksichtigt, der aus der Auftragsbestätigung vom 10.04.2019 zur Aufnahme in die Lauer-Taxe bei der Informationsstelle für Arzneimittelspezialitäten hervorgeht (IFA 2019).

Gemäß dem IQWiG „Allgemeine Methoden“-Papier Version 5.0 (IQWiG 2017) und der G-BA Verfahrensordnung (G-BA 2019) wurden Patientenzuzahlungen nicht berücksichtigt.

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten werden zunächst die jeweils zugelassenen minimalen und maximalen Dosierungen laut Fachinformation sowie zusätzlich auf Basis der DDD die passenden Wirkstärken gewählt und anhand dieser die Kostenberechnung für LDX, ATX und MPH anhand des Apothekenabgabepreises ermittelt (Hexal AG 2017; Janssen-Cilag 2018a,

2018b; Lilly Deutschland 2015a, 2015b; Medice Arzneimittel Pütter 2017a, 2017b; Medice Pharma 2018; Neuraxpharm 2015, 2017; Novartis Pharma 2018; Ratiopharm 2017; Shire 2019; WIdO 2019).

Lisdexamfetamindimesilat

Lisdexamfetamindimesilat ist in den Wirkstärken 30 mg, 50 mg und 70 mg verfügbar. Tabelle 3-G ist die wirtschaftlichste Packung nach Abzug des Apothekenrabatts nach § 130 Abs. 1 SGB V zu entnehmen. Durch den bereits für Elvanse® in der Indikation Kinder- und Jugendliche 2014 vereinbarten Erstattungsbetrag wurde der Abschlag nach § 130a Abs. 1 SGB V abgelöst. Die Packung mit 30 mg und 30 Stück ist die wirtschaftlichste Packungsgröße. Für die weiteren Berechnungen wird auf Basis der Fachinformation die passende Wirkstärke gewählt und anhand dieser die Kostenberechnung durchgeführt.

Tabelle 3-G: Bestimmung der wirtschaftlichsten Packungsgröße für Elvanse Adult®

Elvanse Adult®					
Wirkstärke	Menge	Kosten pro Packung	Herstellerrabatt	GKV-Preis	Preis pro Einheit
30 mg	30 St	109,73 €	0 €	107,96 €	3,5987 €
50 mg	30 St	118,32 €	0 €	116,55 €	3,8850 €
70 mg	30 St	120,29 €	0 €	118,52 €	3,9507 €

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; St: Stück
Quelle: (Lauer-Fischer 2019)

Atomoxetin

Atomoxetin ist in den Wirkstärken 10 mg, 18 mg, 25 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg und 100 mg in verschiedenen Packungsgrößen verfügbar. Tabelle 3-H ist die wirtschaftlichste Packung nach Abzug des Apothekenrabattes nach § 130 Abs. 1 SGB V und des Herstellerabschlages von 7 % nach § 130a Abs. 1 SGB V und des Preismoratoriumsrabatts nach § 130a Abs. 3a zu entnehmen. Die Packung mit 25 mg und 56 Stück ist die wirtschaftlichste Packungsgröße. Für die weiteren Berechnungen wird auf Basis der DDD die passende Wirkstärke gewählt und anhand dieser die Kostenberechnung durchgeführt. Trotz des Hinweises im Zulassungstext von ATX zur Möglichkeit der Aufteilung der Dosis auf zwei Gaben (zwei Kapseln) wird bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten von einer einmal täglichen Gabe ausgegangen. Zusätzlich werden die Kosten anhand von Spannen auf Basis der minimalen und maximalen Dosierungen laut Fachinformation dargestellt.

Tabelle 3-H: Bestimmung der wirtschaftlichsten Packungsgröße für Strattera®

Strattera®					
Wirkstärke	Menge	Kosten pro Packung	Herstellerrabatt	GKV-Preis	Preis pro Einheit
10 mg	7 St	38,94 €	2,64 €	34,53 €	4,9329 €
	28 St	122,76 €	10,55 €	110,44 €	3,9443 €
18 mg	7 St	38,94 €	2,64 €	34,53 €	4,9329 €
	28 St	122,76 €	10,55 €	110,44 €	3,9443 €
25 mg	7 St	38,94 €	2,64 €	34,53 €	4,9329 €
	28 St	122,76 €	10,55 €	110,44 €	3,9443 €
	56 St	234,54 €	79,50 €	153,27 €	2,7370 €
40 mg	7 St	38,94 €	2,64 €	34,53 €	4,9329 €
	28 St	122,76 €	10,55 €	110,44 €	3,9443 €
	56 St	234,54 €	21,10 €	211,67 €	3,7798 €
60 mg	28 St	122,76 €	10,55 €	110,44 €	3,9443 €
	56 St	234,54 €	21,10 €	211,67 €	3,7798 €
80 mg	28 St	159,64 €	14,02 €	143,85 €	5,1375 €
	56 St	308,32 €	27,54 €	279,01 €	4,9823 €
100 mg	28 St	159,64 €	8,23 €	149,64 €	5,3443 €
	56 St	308,32 €	16,46 €	290,09 €	5,1802 €

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; St: Stück
Quelle: (Lauer-Fischer 2019)

Atomoxetin (Lösung zum Einnehmen)

Atomoxetin als Lösung zum Einnehmen ist in der Konzentration 4 mg/ml verfügbar. In Tabelle 3-I ist die verfügbare Packung nach Abzug des Apothekenrabattes nach § 130 Abs. 1 SGB V und des Herstellerabschlags von 7 % nach § 130a Abs. 1 SGB V und des Preismoratoriumsrabatts nach § 130a Abs. 3a zu entnehmen. Für die weiteren Berechnungen wird auf Basis der DDD die Kostenberechnung durchgeführt. Trotz des Hinweises im Zulassungstext von ATX zur Möglichkeit der Aufteilung der Dosis auf zwei Gaben (zwei Kapseln) wird bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten von einer einmal täglichen Gabe ausgegangen. Zusätzlich werden die Kosten anhand von Spannen auf Basis der minimalen und maximalen Dosierungen laut Fachinformation dargestellt.

Tabelle 3-I: Strattera® Lösung zum Einnehmen

Strattera® Lösung zum Einnehmen					
Wirkstärke	Menge	Kosten pro Packung	Herstellerrabatt	GKV-Preis	Preis pro Einheit
4 mg	100 ml	99,70 €	8,38 €	89,55 €	0,8955 €
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; St: Stück Quelle: (Lauer-Fischer 2019)					

Medikinet® adult

Medikinet® adult ist in den Wirkstärken 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg und 60 mg in verschiedenen Packungsgrößen verfügbar. Tabelle 3-J ist die wirtschaftlichste Packung auf Basis des Festbetrags nach Abzug des Apothekenrabattes nach § 130 Abs. 1 SGB V und des 10 %-igen Generika-Rabatts nach § 130a Abs. 3b SGB V zu entnehmen. Die Packung mit 5 mg und 52 Stück ist die wirtschaftlichste Packungsgröße. Für die weiteren Berechnungen wird auf Basis der DDD die passende Wirkstärke gewählt und anhand dieser die Kostenberechnung durchgeführt. Zusätzlich werden die Kosten anhand von Spannen auf Basis der minimalen und maximalen Dosierungen laut Fachinformation dargestellt.

Tabelle 3-J: Bestimmung der wirtschaftlichsten Packungsgröße für Medikinet® adult

Medikinet® adult					
Wirkstärke	Menge	Kosten pro Packung	Herstellerrabatt	GKV-Preis	Preis pro Einheit
5 mg	26 St	14,33 €	0,27 €	12,29 €	0,4727 €
	52 St	18,67 €	0,61 €	16,29 €	0,3133 €
10 mg	26 St	18,12 €	0,56 €	15,79 €	0,4329 €
	52 St	27,37 €	1,30 €	24,30 €	0,4673 €
	78 St	37,65 €	2,11 €	33,77 €	0,4329 €
20 mg	26 St	25,89 €	1,18 €	22,94 €	0,8823 €
	52 St	45,27 €	2,71 €	40,79 €	0,7844 €
	78 St	66,79 €	4,41 €	60,61 €	0,7771 €
30 mg	26 St	34,08 €	1,83 €	30,48 €	1,1723 €
	52 St	64,08 €	4,20 €	58,11 €	1,1175 €
	78 St	97,40 €	6,84 €	88,79 €	1,1383 €
40 mg	26 St	42,36 €	2,48 €	38,11 €	1,4658 €
	52 St	83,16 €	5,71 €	75,68 €	1,4554 €

Medikinet® adult					
Wirkstärke	Menge	Kosten pro Packung	Herstellerrabatt	GKV-Preis	Preis pro Einheit
50 mg	40 St	77,80 €	5,29 €	70,74 €	1,7685 €
60 mg	40 St	92,36 €	6,44 €	84,15 €	2,1038 €

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; St: Stück
Quelle: (Lauer-Fischer 2019)

Medikinet® retard

Medikinet® retard ist in den Wirkstärken 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg und 60 mg in verschiedenen Packungsgrößen verfügbar. Tabelle 3-K ist die wirtschaftlichste Packung auf Basis des Festbetrags nach Abzug des Apothekenrabattes nach § 130 Abs. 1 SGB V und des 10 %-igen Generika-Rabatts nach § 130a Abs. 3b SGB V zu entnehmen. Die Packung mit 5 mg und 50 Stück ist die wirtschaftlichste Packungsgröße. Für die weiteren Berechnungen wird auf Basis der DDD die passende Wirkstärke gewählt und anhand dieser die Kostenberechnung durchgeführt. Zusätzlich werden die Kosten anhand von Spannen auf Basis der minimalen und maximalen Dosierungen laut Fachinformation dargestellt.

Tabelle 3-K: Bestimmung der wirtschaftlichsten Packungsgröße für Medikinet® retard

Medikinet® retard					
Wirkstärke	Menge	Kosten pro Packung	Herstellerrabatt	GKV-Preis	Preis pro Einheit
5 mg	20 St	13,42 €	0,19 €	11,46 €	0,5730 €
	30 St	17,17 €	0,31 €	12,88 €	0,4293 €
	50 St	18,31 €	0,58 €	15,96 €	0,3192 €
10 mg	30 St	25,48 €	0,67 €	17,02 €	0,5673 €
	50 St	26,62 €	1,24 €	23,61 €	0,4722 €
20 mg	30 St	41,48 €	1,40 €	25,51 €	0,8503 €
	50 St	43,68 €	2,59 €	39,32 €	0,7864 €
30 mg	30 St	53,49 €	2,17 €	34,46 €	1,1487 €
	50 St	61,63 €	4,01 €	55,85 €	1,1170 €
40 mg	30 St	68,62 €	2,95 €	43,53 €	1,4510 €
	50 St	79,84 €	5,45 €	72,62 €	1,4524 €
50 mg	30 St	84,60 €	3,74 €	52,78 €	1,7593 €
	40 St	77,80 €	5,29 €	70,74 €	1,7685 €
60 mg	30 St	100,50 €	4,56 €	62,24 €	2,0747 €
	40 St	92,36 €	6,44 €	84,15 €	2,1038 €

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; St: Stück
Quelle: (Lauer-Fischer 2019)

Ritalin® Adult

Ritalin® Adult ist in den Wirkstärken 10 mg, 20 mg, 30 mg und 40 mg in verschiedenen Packungsgrößen verfügbar. Tabelle 3-L ist die wirtschaftlichste Packung auf Basis des Festbetrags nach Abzug des Apothekenrabattes nach § 130 Abs. 1 SGB V und des 10 %-igen Generika-Rabatts nach § 130a Abs. 3b SGB V zu entnehmen. Die Packung mit 10 mg und 56 Stück ist die wirtschaftlichste Packungsgröße. Für die weiteren Berechnungen wird auf Basis der DDD die passende Wirkstärke gewählt und anhand dieser die Kostenberechnung durchgeführt. Zusätzlich werden die Kosten anhand von Spannen auf Basis der minimalen und maximalen Dosierungen laut Fachinformation dargestellt.

Tabelle 3-L: Bestimmung der wirtschaftlichsten Packungsgröße für Ritalin® Adult

Ritalin® Adult					
Wirkstärke	Menge	Kosten pro Packung	Herstellerrabatt	GKV-Preis	Preis pro Einheit
10 mg	28 St	18,77 €	0,62 €	16,38 €	0,5850 €
	56 St	28,91 €	1,42 €	25,72 €	0,4593 €
20 mg	28 St	27,29 €	1,29 €	24,23 €	0,8654 €
	56 St	48,46 €	2,96 €	43,73 €	0,7809 €
	84 St	71,98 €	4,83 €	65,38 €	0,7783 €
30 mg	28 St	36,22 €	2,00 €	32,45 €	1,1589 €
	56 St	69,03 €	4,59 €	62,67 €	1,1191 €
40 mg	28 St	45,28 €	2,71 €	40,80 €	1,4571 €
	56 St	89,87 €	6,24 €	81,86 €	1,4618 €
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; St: Stück Quelle: (Lauer-Fischer 2019)					

Concerta®

Concerta® ist in den Wirkstärken 18 mg, 27 mg, 36 mg und 54 mg in verschiedenen Packungsgrößen verfügbar. Tabelle 3-M ist die wirtschaftlichste Packung auf Basis des Festbetrags nach Abzug des Apothekenrabattes nach § 130 Abs. 1 SGB V und des 10 %-igen Generika-Rabatts nach § 130a Abs. 3b, SGB V zu entnehmen. Die Packung mit 18 mg und 30 Stück ist die wirtschaftlichste Packungsgröße. Für die weiteren Berechnungen werden die Kosten anhand von Spannen auf Basis der minimalen und maximalen Dosierungen laut Fachinformation dargestellt.

Tabelle 3-M: Bestimmung der wirtschaftlichsten Packungsgröße für Concerta®

Concerta®					
Wirkstärke	Menge	Kosten pro Packung	Herstellerrabatt	GKV-Preis	Preis pro Einheit
18 mg	30 St	46,97 €	1,25 €	23,80 €	0,7933 €
27 mg	30 St	44,97 €	1,94 €	31,76 €	1,0587 €
36 mg	30 St	53,82 €	2,63 €	39,82 €	1,3273 €
54 mg	30 St	72,00 €	4,07 €	56,56 €	1,8853 €

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; St: Stück
Quelle: (Lauer-Fischer 2019)

Kinecteen®

Kinecteen® ist in den Wirkstärken 18 mg, 27 mg, 36 mg und 54 mg in verschiedenen Packungsgrößen verfügbar. Tabelle 3-N ist die wirtschaftlichste Packung auf Basis des Festbetrags nach Abzug des Apothekenrabattes nach § 130 Abs. 1 SGB V und des 10 %-igen Generika-Rabatts nach § 130a Abs. 3b SGB V zu entnehmen. Die Packung mit 18 mg und 28 Stück ist die wirtschaftlichste Packungsgröße. Für die weiteren Berechnungen werden die Kosten anhand von Spannen auf Basis der minimalen und maximalen Dosierungen laut Fachinformation dargestellt.

Tabelle 3-N: Bestimmung der wirtschaftlichsten Packungsgröße für Kinecteen®

Kinecteen®					
Wirkstärke	Menge	Kosten pro Packung	Herstellerrabatt	GKV-Preis	Preis pro Einheit
18 mg	28 St	25,57 €	1,15 €	22,65 €	0,8089 €
27 mg	28 St	33,52 €	1,78 €	29,97 €	1,0704 €
36 mg	28 St	41,58 €	2,42 €	37,39 €	1,3354 €
54 mg	28 St	58,32 €	3,74 €	52,81 €	1,8861 €

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; St: Stück
Quelle: (Lauer-Fischer 2019)

Methylphenidathydrochlorid® HEXAL

Methylphenidathydrochlorid® HEXAL ist in den Wirkstärken 18 mg, 36 mg und 54 mg in verschiedenen Packungsgrößen verfügbar. Tabelle 3-O ist die wirtschaftlichste Packung auf Basis des Festbetrags nach Abzug des Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V und des 10 %-igen Generika-Rabatts nach § 130a Abs. 3b SGB V zu entnehmen. Die Packung mit 18 mg und 30 Stück ist die wirtschaftlichste Packungsgröße. Für die weiteren Berechnungen werden die Kosten anhand von Spannen auf Basis der minimalen und maximalen Dosierungen laut Fachinformation dargestellt.

Tabelle 3-O: Bestimmung der wirtschaftlichsten Packungsgröße für Methylphenidathydrochlorid® HEXAL

Methylphenidathydrochlorid® HEXAL					
Wirkstärke	Menge	Kosten pro Packung	Herstellerrabatt	GKV-Preis	Preis pro Einheit
18 mg	30 St	26,82 €	1,25 €	23,80 €	0,7933 €
36 mg	30 St	44,22 €	2,63 €	39,82 €	1,3273 €
54 mg	30 St	62,40 €	4,07 €	56,56 €	1,8853 €

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; St: Stück
Quelle: (Lauer-Fischer 2019)

Methylphenidat-HCl-ratiopharm®

Methylphenidat-HCl-ratiopharm® ist in den Wirkstärken 18 mg, 27 mg, 36 mg und 54 mg in verschiedenen Packungsgrößen verfügbar. Tabelle 3-P ist die wirtschaftlichste Packung auf Basis des Festbetrags nach Abzug des Apothekenrabattes nach § 130 Abs. 1 SGB V und des 10 %-igen Generika-Rabatts nach § 130a Abs. 3b, SGB V zu entnehmen. Die Packung mit 18 mg und 30 Stück ist die wirtschaftlichste Packungsgröße. Für die weiteren Berechnungen werden die Kosten anhand von Spannen auf Basis der minimalen und maximalen Dosierungen laut Fachinformation dargestellt.

Tabelle 3-P: Bestimmung der wirtschaftlichsten Packungsgröße für Methylphenidat-HCl-ratiopharm®

Methylphenidat-HCl-ratiopharm®					
Wirkstärke	Menge	Kosten pro Packung	Herstellerrabatt	GKV-Preis	Preis pro Einheit
18 mg	30 St	26,82 €	1,25 €	23,80 €	0,7933 €
27 mg	30 St	35,47 €	1,94 €	31,76 €	1,0587 €
36 mg	30 St	44,22 €	2,63 €	39,82 €	1,3273 €
54 mg	30 St	62,40 €	4,07 €	56,56 €	1,8853 €

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HCl: Hydrochlorid; mg: Milligramm; St: Stück
Quelle: (Lauer-Fischer 2019)

Methylphenidathydrochlorid-neuraxpharm®

Methylphenidathydrochlorid-neuraxpharm® ist in den Wirkstärken 18 mg, 27 mg, 36 mg und 54 mg in verschiedenen Packungsgrößen verfügbar. Tabelle 3-Q ist die wirtschaftlichste Packung auf Basis des Festbetrags nach Abzug des Apothekenrabattes nach § 130 Abs. 1 SGB V und des 10 %-igen Generika-Rabatts nach § 130a Abs. 3b SGB V zu entnehmen. Die Packung mit 18 mg und 30 Stück ist die wirtschaftlichste Packungsgröße. Für die weiteren Berechnungen werden die Kosten anhand von Spannen auf Basis der minimalen und maximalen Dosierungen laut Fachinformation dargestellt.

Tabelle 3-Q: Bestimmung der wirtschaftlichsten Packungsgröße für Methylphenidathydrochlorid-neuraxpharm®

Methylphenidathydrochlorid-neuraxpharm®					
Wirkstärke	Menge	Kosten pro Packung	Herstellerrabatt	GKV-Preis	Preis pro Einheit
18 mg	30 St	26,82 €	1,25 €	23,80 €	0,7933 €
27 mg	30 St	35,47 €	1,94 €	31,76 €	1,0587 €
36 mg	30 St	44,22 €	2,63 €	39,82 €	1,3273 €
54 mg	30 St	62,40 €	4,07 €	56,56 €	1,8853 €

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; St: Stück
Quelle: (Lauer-Fischer 2019)

Die Kosten von Lisdexamfetamindimesilat und der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden berechnet, indem vom Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (ApU) bzw. dem Festbetrag der GKV-relevante Preis abgezogen wird. Die Berechnung der Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte ist folgender Tabelle (Tabelle 3-R) zu entnehmen.

Tabelle 3-R: Berechnung der Kosten pro Packung unter Berücksichtigung der gesetzlichen Vorgaben

Bezeichnung	Preise in Euro		
	Zu bewertendes Arzneimittel: Lisdexamfetamindimesilat*	Zweckmäßige Vergleichstherapie: Atomoxetin**	Zweckmäßige Vergleichstherapie: Methylphenidat***
Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (ApU)	78,10 €	235,17 €	27,13 €
Apothekenverkaufspreis (AVP)	109,73 €	308,32 €	45,28 €
Abzüglich Herstellerrabatt für patentgeschützte Fertigarzneimittel (7 % vom ApU)	0,00 €	-27,54 €	2,71 € ^a
Abzüglich Apothekenabschlag	-1,77	-1,77	-1,77
Kosten pro Packung	107,96 €	279,01 €	40,80 € (45,28 € ^b)

*Am Beispiel von Elvanse Adult® 30 mg, 30 Stück
**Am Beispiel von Strattera® 80 mg, 56 Stück (wirtschaftlichste Packung auf Basis der DDD)
***Am Beispiel von Ritalin® Adult 40 mg, 28 Stück (wirtschaftlichste Packung auf Basis der DDD)
a: 10 % iger Generika-Rabatts nach § 130a Abs. 3b SGB V
b: Festbetrag (Stufe I)
ApU: Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers; AVP: Apothekenverkaufspreis; DDD: definierte Tagesdosis (Defined Daily Dose); pU: pharmazeutischer Unternehmer
Quelle: (Lauer-Fischer 2019)

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel: Lisdexamfetamindimesilat (Elvanse Adult®)				
Lisdexamfetamindimesilat (Elvanse Adult® (Shire 2019))	Elvanse Adult® wird im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörungen	Kontinuierliche Überwachung von psychiatrischem und kardiovaskulärem Status	Bei jeder Dosisanpassung und mindestens alle 6 Monate	3
		Kontinuierliche Überwachung des Körpergewichts	Zu Beginn der ADHS Behandlung und im Verlaufe der Therapie	3

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
	(ADHS) bei Erwachsenen angewendet. Bei Erwachsenen müssen die Symptome einer bereits seit der Kindheit bestehenden ADHS vorliegen und dies sollte rückblickend bestätigt werden.	Überwachung auf neu oder verstärkt auftretendes aggressives oder feindseliges Verhalten	Zu Beginn der ADHS Behandlung	1
		Kontinuierliche Überwachung hinsichtlich des Risikos von Zweckentfremdung, Fehlgebrauch und Missbrauch	Keine Angaben	3
		Neubewertung des Nutzens der Behandlung, bzw. der Behandlungsnotwendigkeit	Einmal jährlich	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie der Zielpopulation^a				
Atomoxetin (Strattera® (Lilly Deutschland 2015a))	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.	Kontinuierliche Überwachung des kardiovaskulären Status	Nach jeder Dosisanpassung und danach mindestens alle 6 Monate	3
		Überwachung bezüglich des psychiatrischen Status (Angstsymptomatik, depressive Stimmung, Depression, Tics) insbesondere hinsichtlich des Auftretens oder der Verschlimmerung von suizidalen Verhaltensweisen	Keine Angabe	3
		Engmaschige Überwachung auf neu oder verstärkt auftretendes aggressives oder feindseliges Verhalten und emotionale Labilität	Keine Angaben	3
		Neubewertung des Nutzens der Behandlung, bzw. der Behandlungsnotwendigkeit	Einmal jährlich	1
Atomoxetin (Strattera® (Lilly Deutschland 2015b))	Atomoxetin wird zur Behandlung der Aufmerksamkeitsdefizit-/	Kontinuierliche Überwachung des kardiovaskulären Status	Nach jeder Dosisanpassung und danach	3

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
	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.	Überwachung bezüglich des psychiatrischen Status (Angstsymptomatik, depressive Stimmung, Depression, Tics) insbesondere hinsichtlich des Auftretens oder der Verschlimmerung von suizidalen Verhaltensweisen	mindestens alle 6 Monate	
		Keine Angabe	Keine Angabe	3
		Engmaschige Überwachung auf neu oder verstärkt auftretendes aggressives oder feindseliges Verhalten und emotionale Labilität	Keine Angaben	3
Methylphenidat (Hexal AG 2017; Janssen-Cilag 2018a, 2018b; Medice Arzneimittel Pütter 2017a, 2017b; Medice Pharma 2018; Neuraxpharm 2015, 2017; Novartis Pharma 2018; Ratiopharm 2017)	Methylphenidat 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	Neubewertung des Nutzens der Behandlung, bzw. der Behandlungsnotwendigkeit	Einmal jährlich	1
		Kontinuierliche Überwachung des kardiovaskulären Status	Bei jeder Dosisanpassung und mindestens alle 6 Monate	3
		Kontinuierliche Überwachung von Körpergewicht und Appetit anhand eines Diagramms	Mindestens alle 6 Monate	2
		Engmaschige Überwachung auf neue oder eine Verschlechterung bestehender psychiatrischer Störungen (Angstsymptomatik, depressive Stimmung, Depression, Tics)	Bei jeder Dosisanpassung und mindestens alle 6 Monate	3
		Überwachung hinsichtlich des Auftretens oder der Verschlimmerung von suizidalen Verhaltensweisen	Keine Angaben	3

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
	muss retrospektiv festgestellt werden.	Kontinuierliche Überwachung hinsichtlich des Risikos von Zweckentfremdung, Fehlgebrauch und Missbrauch	Keine Angaben	3
		Neubewertung des Nutzens der Behandlung, bzw. der Behandlungsnotwendigkeit	Einmal jährlich	1
		Engmaschige Überwachung auf neu oder verstärkt auftretendes aggressives Verhalten	Bei jeder Dosisanpassung und mindestens alle 6 Monate und bei jeder Untersuchung	3
Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen				
Lisdexamfetamindimesilat (Elvanse Adult® (Shire 2019))	Elvanse Adult® wird im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörungen (ADHS) bei Erwachsenen angewendet. Bei Erwachsenen müssen die Symptome einer bereits seit der Kindheit bestehenden ADHS vorliegen und dies sollte rückblickend bestätigt werden.	Es besteht keine Abweichung, da die Zielpopulation vollständig der Patientengruppe mit therapeutischem Zusatznutzen entspricht.		
a: Umfasst die vom G-BA bestimmten Teilpopulationen (Teilpopulation A: Erwachsene mit seit der Kindheit bestehenden Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörungen (ADHS) mit mindestens moderatem Schweregrad (mindestens moderate Funktionsbeeinträchtigung in zwei oder mehr Situationen und mehrere Aspekte des Lebens beeinflussend), die bereits eine Arzneimitteltherapie erhalten haben. Teilpopulation B: Erwachsene mit seit der Kindheit bestehenden Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörungen (ADHS) mit mindestens moderatem Schweregrad (mindestens moderate Funktionsbeeinträchtigung in zwei oder mehr Situationen und mehrere Aspekte des Lebens betreffend), die bisher nicht medikamentös behandelt wurden).				

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störung; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quellen: (Hexal AG 2017; Janssen-Cilag 2018a, 2018b; Lilly Deutschland 2015a, 2015b; Medice Arzneimittel Pütter 2017a, 2017b; Medice Pharma 2018; Neuraxpharm 2015, 2017; Novartis Pharma 2018; Ratiopharm 2017; Shire 2019)				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Gemäß den Fachinformationen von LDX, ATX und MPH handelt es sich bei den Behandlungen mit den genannten Wirkstoffen um kontinuierliche Behandlungsmodi. Die Fachinformationen wurden auf Vorgaben und Empfehlungen hin untersucht, die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei Anwendung des jeweiligen Arzneimittels erfordern. Zusätzliche Leistungen wurden definiert als Inanspruchnahme ärztlicher Behandlungen oder eine Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV. Diese werden nur berücksichtigt, wenn es regelhafte Unterschiede zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zVT gibt.

Bei einer Empfehlung hinsichtlich einer Überwachung des Patienten alle sechs Monate wurde angenommen, dass die Überwachung zweimal pro Jahr anfällt. Bei einer zusätzlichen Überwachung im Rahmen einer Dosisanpassung erfolgte die Annahme, dass die Dosis einmal jährlich angepasst wird. Des Weiteren wurde eine zusätzlich notwendige GKV-Leistung pro Jahr angenommen, wenn eine GKV-Leistung zu Beginn der Therapie empfohlen wurde. Im Falle von fehlenden Angaben zur empfohlenen Häufigkeit einer Überwachung, wurde eine dreimalige Überwachung pro Jahr angenommen.

Lisdexamfetamindimesilat (Elvanse Adult®)

Vor der Therapie mit LDX ist das Körpergewicht zu dokumentieren und im Verlaufe der Therapie zu überwachen, da Stimulanzien mit Gewichtsverlust in Verbindung gebracht werden.

Aufgrund der weiteren Assoziation von Stimulanzien mit aggressivem oder feindseligem Verhalten, ist zu Beginn der Behandlung ein neu oder verstärkt auftretendes aggressives oder feindseliges Verhalten zu überwachen. Im Zuge der Behandlung ist die Entwicklung neuer oder die Verschlechterung bereits bestehender psychiatrischer Erkrankungen bei jeder Dosisanpassung und alle sechs Monate zu überprüfen.

Des Weiteren ist aufgrund des Risikos von Zweckentfremdung, Fehlgebrauch und Missbrauch bei Anwendung von Stimulanzien, eine kontinuierliche Überwachung der Patienten diesbezüglich angezeigt.

Patienten, bei denen unter der Behandlung mit Stimulanzien Symptome wie Brustschmerzen bei Belastung, unklare Synkope oder andere Symptome, die auf eine Herzerkrankung schließen lassen, auftreten, sollen umgehend kardial untersucht werden. Da es sich bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen um keinen Regelfall handelt, stellt die kardiale Untersuchung keine regelhafte Leistung dar und ist somit nicht als zusätzlich notwendige GKV-Leistung zu erachten.

Patienten mit depressiven Begleitsymptomen sollen vor Therapiebeginn ausreichend untersucht werden, um ein potenzielles Risiko für eine bipolare Störung zu identifizieren. Derartige Untersuchungen schließen eine detaillierte psychiatrische Anamnese inklusive der Familienanamnese, insbesondere in Bezug auf Suizidalität, bipolare Störungen und Depressionen, ein. Da auch Patienten mit depressiven Begleitsymptomen keinen Regelfall darstellen, sind die genannten Untersuchungen keine regelhafte Leistung und somit nicht als zusätzlich notwendige GKV-Leistung zu betrachten.

Laut Fachinformation von Lisdexamfetamindimesilat sind bei Langzeitanwendung einmal jährlich behandlungsfreie Zeiten einzulegen, damit eine Neubewertung des Behandlungsnutzens erfolgen kann (Shire 2019).

Atomoxetin (Strattera®)

Im Rahmen einer Behandlung mit ATX ist eine kontinuierliche Überwachung hinsichtlich des Auftretens von suizidalen Verhaltensweisen angezeigt. Des Weiteren ist das Auftreten oder die Verschlimmerung von aggressiven Verhaltensweisen, Feindseligkeit und emotionale Labilität engmaschig zu überprüfen. Das Auftreten oder die Verschlechterung einer Angstsymptomatik, depressive Verstimmung, Depression oder Tics sollten ebenfalls beobachtet werden.

Wenn im Rahmen der initialen Untersuchungen ein Hinweis auf eine kardiale Vorerkrankung oder eine kardiale Vorgeschichte erfasst wird, ist eine weitergehende Untersuchung durch einen Herzspezialisten angezeigt. Gleiches gilt für Patienten, die während ihrer ATX-Behandlung Symptome entwickeln, die auf eine kardiale Erkrankung schließen. Da es sich dabei jedoch nicht um Patienten handelt, die einen Regelfall darstellen, ist die Untersuchung durch einen Herzspezialisten keine regelhafte Leistung und somit nicht als zusätzlich notwendige GKV-Leistung zu sehen.

Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren für zerebrovaskuläre Risikofaktoren (wie z. B. bekannte kardiovaskuläre Erkrankung, Medikation, die eine Erhöhung des Blutdrucks verursacht) müssen nach Therapiebeginn mit ATX bei jeder Visite auf das Auftreten von neurologischen Symptomen untersucht werden. Auch diese Patienten sind kein Regelfall, so

dass die Untersuchung keine regelhafte Leistung darstellt und damit nicht als zusätzlich notwendige GKV-Leistung betrachtet werden kann.

Methylphenidat (Medikinet® adult, Medikinet® retard, Ritalin® Adult, Concerta®, Kinecteen®, Methylphenidat HEXAL retard®, Methylphenidat-HCL-ratiopharm®, Methylphenidat hydrochlorid-neuraxpharm®)

Da es sich bei MPH um ein Stimulanz handelt, entsprechen die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen weitestgehend denen einer Behandlung mit LDX.

Das Körpergewicht und der Appetit des Patienten sind mindestens alle sechs Monate zu dokumentieren, da Stimulanzien mit Gewichtsverlust in Verbindung gebracht werden.

Aufgrund der weiteren Assoziation von Stimulanzien mit aggressivem oder feindseligem Verhalten, ist zu Beginn der Behandlung ein neu oder verstärkt auftretendes aggressives oder feindseliges Verhalten zu überwachen. Im Zuge der Behandlung ist die Entwicklung neuer oder die Verschlechterung bereits bestehender psychiatrischer Erkrankungen bei jeder Dosisanpassung und alle sechs Monate zu überprüfen.

Des Weiteren ist aufgrund des Risikos von Zweckentfremdung, Fehlgebrauch und Missbrauch bei Anwendung von Stimulanzien, eine kontinuierliche Überwachung der Patienten diesbezüglich angezeigt.

Der kardiovaskuläre Status ist vor Beginn und im Zuge der Therapie zu überwachen. Da es sich bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen um keinen Regelfall handelt, stellt die kardiale Untersuchung keine regelhafte Leistung dar und ist somit nicht als zusätzlich notwendige GKV-Leistung zu erachten.

Patienten mit depressiven Begleitsymptomen sollen vor Therapiebeginn ausreichend untersucht werden, um ein potenzielles Risiko für eine bipolare Störung zu identifizieren. Derartige Untersuchungen schließen eine detaillierte psychiatrische Anamnese inklusive der Familienanamnese, insbesondere in Bezug auf Suizidalität, bipolare Störungen und Depressionen, ein. Da auch Patienten mit depressiven Begleitsymptomen keinen Regelfall darstellen, sind die genannten Untersuchungen keine regelhafte Leistung und somit nicht als zusätzlich notwendige GKV-Leistung zu betrachten.

Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren für zerebrovaskuläre Risikofaktoren (wie z. B. kardiovaskuläre Erkrankungen in der Vorgeschichte, Begleitmedikation, die den Blutdruck erhöht) sollten bei jedem Termin auf neurologische Anzeichen und Symptome nach Behandlungsbeginn mit Methylphenidat untersucht werden. Auch diese Patienten sind kein Regelfall, so dass die Untersuchung keine regelhafte Leistung darstellt und damit nicht als zusätzlich notwendige GKV-Leistung betrachtet werden kann.

Laut der Fachinformation von methylphenidathaltigen Präparaten sind bei Langzeitanwendung einmal jährlich behandlungsfreie Zeiten einzulegen, damit eine Neubewertung des Behandlungsnutzens erfolgen kann.

Für die aufgeführten Leistungen sind im Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) keine spezifischen EBM-Ziffern definiert. Im Folgenden wird daher geprüft, ob den Leistungen weitere EBM-Ziffern zugeordnet werden können.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-7 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Kontinuierliche Überwachung von psychiatrischem und kardiovaskulärem Status	0 €
Kontinuierliche Überwachung des Körpergewichts und Appetits	0 €
Überwachung auf neu oder verstärkt auftretendes aggressives oder feindseliges Verhalten	0 €
Kontinuierliche Überwachung hinsichtlich des Risikos von Zweckentfremdung, Fehlgebrauch und Missbrauch	0 €
Neubewertung des Nutzens der Behandlung bzw. der Behandlungsnotwendigkeit	0 €
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quelle: (KBV 2019)	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Folgende in Tabelle 3-8 aufgeführten Maßnahmen sind im Rahmen der Grund- bzw. Versichertenpauschale je Quartal bereits abgegolten (KBV 2019).

- Kontinuierliche Überwachung von psychiatrischem und kardiovaskulärem Status
- Kontinuierliche Überwachung des Körpergewichts und Appetits
- Überwachung auf neu oder verstärkt auftretendes aggressives oder feindseliges Verhalten
- Kontinuierliche Überwachung hinsichtlich des Risikos von Zweckentfremdung, Fehlgebrauch und Missbrauch

- Neubewertung des Nutzens der Behandlung bzw. der Behandlungsnotwendigkeit

Bei Erwachsenen mit ADHS ist davon auszugehen, dass unabhängig von der gewählten Medikation mindestens ein Arztbesuch pro Quartal zur Routinekontrolle erfolgt. Durch die kontinuierliche Überwachung der oben aufgeführten Parameter und einer Neubewertung des Nutzens der Behandlung bzw. der Behandlungsnotwendigkeit entstehen für die GKV somit keine zusätzlichen Kosten.

Geben Sie in Tabelle 3-9 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-7 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-8 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-1 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-2 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel: Lisdexamfetamindimesilat (Elvanse Adult®)				
Lisdexamfetamindimesilat (Elvanse Adult® (Shire 2019))	Elvanse Adult® wird im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörungen (ADHS) bei Erwachsenen angewendet.	Kontinuierliche Überwachung von psychiatrischem und kardiovaskulärem Status	0 €	0 €
		Kontinuierliche Überwachung des Körpergewichts	0 €	0 €
		Überwachung auf neu oder verstärkt auftretendes aggressives oder feindseliges Verhalten	0 €	0 €
		Kontinuierliche Überwachung hinsichtlich des Risikos von Zweckentfremdung, Fehlgebrauch und Missbrauch	0 €	0 €
		Neubewertung des Nutzens der Behandlung, bzw. der Behandlungsnotwendigkeit	0 €	0 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapie der Zielpopulation^a				
Atomoxetin (Strattera® (Lilly Deutschland 2015a))	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.	Kontinuierliche Überwachung des kardiovaskulären Status	0 €	0 €
		Überwachung bezüglich des psychiatrischen Status (Angstsymptomatik, depressive Stimmung, Depression, Tics) insbesondere hinsichtlich des Auftretens oder der Verschlimmerung von suizidalen Verhaltensweisen	0 €	0 €
		Engmaschige Überwachung auf neu oder verstärkt auftretendes aggressives oder feindseliges Verhalten und emotionale Labilität	0 €	0 €
		Neubewertung des Nutzens der Behandlung, bzw. der Behandlungsnotwendigkeit	0 €	0 €
Atomoxetin (Strattera® (Lilly Deutschland 2015b))	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.	Kontinuierliche Überwachung des kardiovaskulären Status	0 €	0 €
		Überwachung bezüglich des psychiatrischen Status (Angstsymptomatik, depressive Stimmung, Depression, Tics) insbesondere hinsichtlich des Auftretens oder der Verschlimmerung von suizidalen Verhaltensweisen	0 €	0 €
		Engmaschige Überwachung auf neu oder verstärkt auftretendes aggressives oder feindseliges Verhalten und emotionale Labilität	0 €	0 €
		Neubewertung des Nutzens der Behandlung, bzw. der Behandlungsnotwendigkeit	0 €	0 €
Methylphenidat (Hexal AG 2017; Janssen-Cilag)	Methylphenidat ist im Rahmen einer therapeutischen	Kontinuierliche Überwachung des kardiovaskulären Status	0 €	0 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
2018a, 2018b; Medice Arzneimittel Pütter 2017a, 2017b; Medice Pharma 2018; Neuraxpharm 2015, 2017; Novartis Pharma 2018; Ratiopharm 2017)	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.	Kontinuierliche Überwachung von Körpergewicht und Appetit anhand eines Diagramms	0 €	0 €
		Engmaschige Überwachung auf neue oder eine Verschlechterung bestehender psychiatrischer Störungen (Angstsymptomatik, depressive Stimmung, Depression, Tics)	0 €	0 €
		Überwachung hinsichtlich des Auftretens oder der Verschlimmerung von suizidalen Verhaltensweisen	0 €	0 €
		Kontinuierliche Überwachung hinsichtlich des Risikos von Zweckentfremdung, Fehlgebrauch und Missbrauch	0 €	0 €
		Neubewertung des Nutzens der Behandlung, bzw. der Behandlungsnotwendigkeit	0 €	0 €
		Engmaschige Überwachung auf neu oder verstärkt auftretendes aggressives Verhalten	0 €	0 €
Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen				
Lisdexamfetamin-dimesilat (Elvanse Adult® (Shire 2019))	Elvanse Adult® wird im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörungen (ADHS) bei Erwachsenen angewendet. Bei Erwachsenen müssen die Symptome einer bereits seit der Kindheit bestehenden ADHS vorliegen und dies sollte	Es besteht keine Abweichung, da die Zielpopulation vollständig der Patientengruppe mit therapeutischem Zusatznutzen entspricht.		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
	rückblickend bestätigt werden.			
<p>a: 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>ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störung; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung</p> <p>Quellen: (Hexal AG 2017; Janssen-Cilag 2018a, 2018b; Lilly Deutschland 2015a, 2015b; Medice Arzneimittel Pütter 2017a, 2017b; Medice Pharma 2018; Neuraxpharm 2015, 2017; Novartis Pharma 2018; Ratiopharm 2017; Shire 2019)</p>				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-10 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-2) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Die Jahrestherapiekosten für die GKV werden berechnet, indem die Jahrestherapiekosten pro Patient mit der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation multipliziert wird. Eine Darstellung der Jahrestherapiekosten für eine Behandlung mit dem zu bewertenden Wirkstoff LDX und der zweckmäßigen Vergleichstherapie ATX und MPH ist Tabelle 3-10 zu entnehmen. Neben der Berechnung der Kosten auf Basis der DDD wurde auch jeweils eine Spanne auf Grundlage der täglichen Minimal- und Maximaldosen der Präparate angegeben.

Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro	Jahrestherapie- kosten GKV insgesamt in Euro ^a
Zu bewertendes Arzneimittel: Lisdexamfetamindimesilat (Elvanse Adult®)			
Lisdexamfetamindimesilat (Elvanse Adult® (Shire 2019))	Elvanse Adult® wird im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit- Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Erwachsenen angewendet. Bei Erwachsenen müssen die Symptome einer bereits seit der Kindheit bestehenden ADHS vorliegen und dies sollte rückblickend bestätigt werden.	1.313,51 € – 1.441,99 €	95.898.051,59 € - 105.278.247,91 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie der Zielpopulation*			
Atomoxetin (Strattera® (Lilly Deutschland 2015a))	Atomoxetin wird zur Behandlung der Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung (ADHS) bei Kindern ab 6 Jahren, bei Jugendlichen und bei Erwachsenen als Teil eines umfassenden Behandlungs- programms 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 €)
Atomoxetin (Strattera® (Lilly Deutschland 2015b))	Atomoxetin wird zur Behandlung der Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung (ADHS) bei Kindern ab 6 Jahren, bei Jugendlichen und bei Erwachsenen als Teil eines umfassenden Behandlungs- programms 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 €)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro	Jahrestherapie- kosten GKV insgesamt in Euro^a
Methylphenidat (Medikinet [®] adult (Medice Pharma 2018))	Medikinet [®] adult ist im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung einer seit Kindesalter fortbestehenden Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störung (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 Medikinet [®] adult zunächst in gleicher Tagesdosierung (mg / Tag) fortgeführt werden.	531,22 € (114,34 € – 1.051,49 €)	38.783.840,98 € (11.537.612,27 € - 76.768.233,41 €)
Methylphenidat (Medikinet [®] retard (Medice Arzneimittel Pütter 2017b))	Medikinet [®] retard ist im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (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 (Novartis Pharma 2018))	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 €)

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro	Jahrestherapie- kosten GKV insgesamt in Euro ^a
Methylphenidat (Concerta® (Janssen-Cilag 2018a, 2018b))	Methylphenidat ist im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit- Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Kindern ab einem Alter von 6 Jahren indiziert, wenn sich andere therapeutische Maßnahmen allein als unzureichend erwiesen haben. Bei Jugendlichen, deren Sym- ptome bis in das Erwachsenen- alter bestehen bleiben und bei denen die Behandlung einen deutlichen Nutzen gezeigt hat, kann es angebracht sein, die Therapie im Erwachsenenalter fortzuführen. Eine Therapie- initiierung mit Methylphenidat ist bei Erwachsenen jedoch nicht angezeigt.	289,57 € – 688,15 € ^b	21.141.216,13 € - 50.241.143,35 €
Methylphenidat (Kinecteen® (Medice Arzneimittel Pütter 2017a))		295,26 € – 688,42 € ^b	21.556.637,34 € - 50.260.855,78 €
Methylphenidat (Methyl- phenidathydrochlorid HEXAL retard® (Hexal AG 2017))		289,57 € – 688,15 € ^b	21.141.216,13 € - 50.241.143,35 €
Methylphenidat (Methylphenidat-HCL- ratiopharm® (Ratiopharm 2017))		289,57 € – 688,15 € ^b	21.141.216,13 € - 50.241.143,35 €
Methylphenidat (Methylphenidat- hydrochlorid-neuraxpharm® (Neuraxpharm 2015, 2017))		289,57 € – 688,15 € ^b	21.141.216,13 € - 50.241.143,35 €
Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen			
Lisdexamfetamin-dimesilat (Elvanse Adult® (Shire 2019))	Elvanse Adult® wird im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit- Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Erwachsenen angewendet. Bei Erwachsenen müssen die Symptome einer bereits seit der Kindheit bestehenden ADHS vorliegen und dies sollte rückblickend bestätigt werden.	Es besteht keine Abweichung, da die Zielpopulation vollständig der Patientengruppe mit therapeutischem Zusatznutzen entspricht.	
<p>* 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>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-2 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>b: Da keine DDD für die Retardformulierung vorliegt, wird hier lediglich die zugelassene Dosisspanne nach Fachinformation angegeben.</p> <p>ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung</p> <p>Quellen: (Hexal AG 2017; Janssen-Cilag 2018a, 2018b; Lauer-Fischer 2019; Lilly Deutschland 2015a, 2015b; Medice Arzneimittel Pütter 2017a, 2017b; Medice Pharma 2018; Neuraxpharm 2015, 2017; Novartis Pharma 2018; Ratiopharm 2017; Shire 2019)</p>			

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Für die Zielpopulation in der GKV im Anwendungsgebiet von Lisdexamfetamindimesilat wurde in Abschnitt 3.2.4 eine Anzahl von 73.009 Patienten angegeben. Die Größe der Teilpopulationen A und B konnte aufgrund fehlender Daten und Publikationen, die auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden können, nicht hergeleitet werden.

Wie in Abschnitt 3.2.1 beschrieben, hat sich die Therapielandschaft zur Behandlung der ADHS bei Erwachsenen seit der Erstzulassung einer pharmakologischen Behandlung im Jahr 2011 minimal verändert. Derzeit sind in Deutschland Methylphenidat mit verzögerter Freisetzung (Medice Pharma 2018; Novartis Pharma 2018) und Atomoxetin (Lilly Deutschland 2015a, 2015b) zur Behandlung der adulten ADHS zugelassen. Des Weiteren können MPH-Präparate mit Retardwirkung verwendet werden mit der Voraussetzung, dass die Behandlung bereits im Kindes- und Jugendalter begonnen und über das 18. Lebensjahr hinaus fortgesetzt wurde (OROS-MPH).

Eine Auswertung der Routinedaten von Krankenversicherten der AOK durch Bachmann et al. zeigte, dass ca. 30 % der erwachsenen ADHS-Patienten in ihrer vierten und fünften Lebensdekade pharmakologisch mit Methylphenidat (ATC-Code: N06BA04), Atomoxetin (ATC-Code: N06BA09), Lisdexamfetamindimesilat (ATC-Code: N06BA12), Dexamfetamin (ATC-Code: N06BA02) oder Amfetamin (ATC-Code: N06BA01) behandelt werden (Bachmann 2017). Für den Zeitraum 2011 bis 2014 wird in der Studie eine Zunahme der Verschreibung von MPH bei Erwachsenen beschrieben, die höchstwahrscheinlich auf die Zulassung des Wirkstoffes bei Erwachsenen zurückzuführen ist.

Auffällig ist auch, dass die Medikationsquote beim Übergang aus dem Jugend- ins Erwachsenenalter innerhalb von sechs Jahren (15 bis 21 Jahre) um ca. 90 % gesunken ist. Die niedrige Medikationsquote in der Transitionskohorte deutet ein fehlendes spezifisches Therapiekonzept an, so dass beim Übergang ins Erwachsenenalter hohe Abbruchraten der ADHS-Medikation von bis zu 95 % vorliegen können (Bachmann 2017; Lichtenstein 2012; McCarthy 2009).

MPH ist seit 1954 in Deutschland in Tabletten- oder Kapselform in verschiedenen Stärken verfügbar (Morton 2000). Die Verordnungen sind während des Zeitraums von 2012 bis 2017

von 58,3 Mio. DDD in 2012 auf 51,2 Mio. DDD in 2017 gesunken. Von 2012 bis 2016 sind die MPH-Verordnungen zurückgegangen, während im Jahr 2017 ein Anstieg um 0,9 % folgte (siehe Tabelle 3-S) (Schwabe 2013, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018). Trotz einer minimalen Steigerung zeigen die Verordnungszahlen seit 2012 rückläufige Steigerungsraten sowie einen Rückgang der Verordnung.

Tabelle 3-S: Verordnung von MPH 2012 - 2017 (Mio. DDD)

Jahr	MPH (Mio.)	Vorjahresvergleich (%)
2012	58,3	4,5
2013	56,7	-2,8
2014	53,4	-5,1
2015	52,0	-3,6
2016	50,8	-1,7
2017	51,2	+0,9

DDD: Defined Daily Dose; Mio: Millionen; MPH: Methylphenidat
Quellen: (Schwabe 2013, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018)

ATX wurde 2004 auf dem deutschen Markt zugelassen (Lilly Deutschland 2015a). Trotz einer stabilen Verordnung im Zeitraum zwischen 2012 bis 2016 von durchschnittlich 2,12 Mio. DDD, ist 2016 ein rückläufiger Trend im Vorjahresvergleich (-2,5 %) zu verzeichnen, der 2017 durch eine Zunahme um 2,4 % wieder ausgeglichen wurde (siehe Tabelle 3-T) (Schwabe 2013, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018).

Tabelle 3-T: Verordnung von ATX 2012 - 2017 (Mio. DDD)

Jahr	ATX (Mio.)	Vorjahresvergleich (%)
2012	2,2	-7,9
2013	2,0	-7,2
2014	2,1	3,9
2015	2,2	2,4
2016	2,1	-2,5
2017	2,2	+2,4

ATX: Atomoxetin; DDD: Defined Daily Dose; Mio: Millionen
Quellen: (Schwabe 2013, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018)

Trotz der leichten Steigerung im Jahr 2017 sprechen die aktuellen Daten des Arznei-verordnungs-Reports insgesamt für eine Marktsättigung von MPH und ATX.

Nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse werden in der aktuellen AWMF-S3-Leitlinie je nach individuellem Behandlungsbedarf Stimulanzien (d.h. Methylphenidat und Lisdexamfetamindimesilat) und Atomoxetin zur Behandlung von

Erwachsenen mit ADHS als zweckmäßig erachtet. Die AWMF-S3-Leitlinie empfiehlt dabei für erwachsene Patienten mit ADHS in Abhängigkeit des Zulassungsstatus die Behandlung mit Stimulanzien bzw. bei Vorliegen relevanter Komorbiditäten die Behandlung mit Stimulanzien oder Atomoxetin (AWMF 2018). Jedoch spricht selbst unter klinisch optimierten Bedingungen knapp ein Drittel der Erwachsenen nur unzureichend auf eine MPH-Behandlung an (Spencer 2005). In Kombination mit Komorbiditäten und einer begrenzten Anzahl von pharmakologischen Therapieoptionen bei Erwachsenen mit ADHS resultiert daher ein ungedeckter therapeutischer Bedarf.

Kontraindikationen

Bei der pharmakologischen Behandlung von ADHS besteht eine Reihe von Kontraindikationen. Tabelle 3-U ist eine Gegenüberstellung der Kontraindikationen für die Anwendung von LDX, ATX und MPH zu entnehmen. Gegenanzeigen und Warnhinweise wurden dabei in der folgenden Reihenfolge dargestellt:

- Gegenanzeigen und Warnhinweise, die auf alle drei Wirkstoffe zutreffen
- Gegenanzeigen und Warnhinweise, die auf zwei Wirkstoffe zutreffen
- Gegenanzeigen und Warnhinweise, die auf einen Wirkstoff zutreffen.

Tabelle 3-U: Gegenanzeigen in der pharmakologischen ADHS-Behandlung

Nr.	Gegenanzeige	LDX	ATX	MPH*
1	Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile	X	X	X
2	Glaukom	X	X (Engwinkelglaukom)	X
3	Während der Behandlung mit Monoaminoxidase Hemmern oder innerhalb von 14 Tagen nach Absetzen solcher Substanzen	X	X	X
4	Hyperthyreose oder Thyreotoxikose	X		X
5	Phäochromozytom		X	X
6	Erregungszustände	X		
7	Symptomatische Herz-Kreislaufkrankung	X		
8	Fortgeschrittene Arteriosklerose	X		
9	Mittelschwere bis schwere Hypertonie	X		
10	Schwerwiegende kardiovaskuläre oder zerebrovaskuläre Erkrankungen, wenn das Auftreten eines klinisch bedeutsamen Blutdruck- oder Herzfrequenzanstiegs eine Verschlechterung des Zustandes erwarten lässt		X	
11	Vorbestehende Herz-Kreislaufkrankungen			X
12	Vorbestehende zerebrovaskuläre			X

Nr.	Gegenanzeige	LDX	ATX	MPH*
	Erkrankungen			
13	Diagnose oder Anamnese von schwerer Depression, Anorexia nervosa/anorektischen Störungen, Suizidneigung, psychotischen Symptomen, schweren affektiven Störungen, Manie, Schizophrenie, psychopathischen / Borderlinepersönlichkeitsstörungen			X
14	Diagnose oder Anamnese von schweren und episodischen (Typ I) bipolaren affektiven Störungen			X
15	Bei bekannter ausgeprägter Anazidität des Magens mit einem pH-Wert über 5,5, bei H2-Rezeptorenblocker- oder Antazidatherapie			X
<p>*MPH: Zusammengefasste Fachinformationen von Shire, Medice, Novartis, Janssen-Cilag, Hexal, Ratiopharm und Neuraxpharm ATX: Atomoxetin; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; MPH: Methylphenidat Quellen: (Hexal AG 2017; Janssen-Cilag 2018a, 2018b; Lilly Deutschland 2015a, 2015b; Medice Arzneimittel Pütter 2017a, 2017b; Medice Pharma 2018; Neuraxpharm 2015, 2017; Novartis Pharma 2018; Ratiopharm 2017; Shire 2019)</p>				

Aus der Gegenüberstellung der Kontraindikationen wird ersichtlich, dass die meisten Gegenanzeigen bei einer Behandlung mit Methylphenidat bestehen. Aus den Gegenanzeigen von LDX und ATX lässt sich kein Unterschied hinsichtlich der Entwicklung der Versorgungsanteile aufgrund der Kontraindikation erschließen.

Therapieabbrüche

Informationen bezüglich Studien- und Therapieabbrüchen ergeben sich aus der in Modul 4 zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogenen Studien NRP104.303, SPD489-316 und SPD489-403. In allen drei Studien ergaben die Ergebnisse zur Analyse der Sicherheit und Verträglichkeit für die Kategorien SUE, UE, die zum Therapieabbruch führten und schwere UE weder einen geringeren noch größeren Schaden für LDX. Aus diesen Abbruchraten lassen sich keine Schlüsse auf die zukünftigen Versorgungsanteile ziehen (Shire 2007, 2009, 2011).

Differenzierung nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich

Die Behandlung von ADHS bei Erwachsenen kann sowohl im ambulanten als auch im stationären Versorgungsbereich erfolgen.

Es wird jedoch davon ausgegangen, dass die stationäre medikamentöse Behandlung mit Psychostimulanzien die Ausnahme einer dauerhaften Therapie darstellt. Gemäß der AWMF-S3-Leitlinie kann bei erwachsenen Patienten eine stationäre oder teilstationäre Therapie nach

nicht erfolgreicher ambulanter Therapie erwogen werden oder wenn eine erfolgreiche ambulante Therapie unwahrscheinlich ist (AWMF 2018).

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

In Abschnitt 3.3 werden Jahrestherapiekosten für erwachsene ADHS-Patienten berechnet, die für eine Therapie mit LDX geeignet sind. Aufgrund geringer epidemiologischer Daten für diese Patientengruppe sowie patientenindividueller Präferenzen bei der Therapiewahl (siehe Abschnitt 3.2.1), wird auf eine exakte Benennung der zu erwartenden Versorgungsanteile verzichtet. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass die hergeleiteten Therapiekosten unter Abschnitt 3.3 eine Überschätzung der tatsächlich anfallenden Kosten darstellt und diese Kosten für die GKV geringer ausfallen werden.

Wie in Abschnitt 3.2.2 beschrieben, besteht mit LDX eine alternative Therapieoption zu einer Behandlung mit ATX und MPH. Somit kann eine Behandlungsstrategie angeboten werden, die unter Berücksichtigung von Symptomausprägung, Komorbiditäten und Wünschen des Patienten patientenindividuell angepasst werden kann.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die AWMF-S3-Leitlinie in Abschnitt 3.3.6 entstammt der in Abschnitt 3.2 zitierten orientierenden Leitlinienrecherche (AWMF 2018).

Die Publikationen Bachmann (2017), Lichtenstein (2012), McCarthy (2009), Morton (2000) und Spencer (2005) wurden in der orientierenden Recherche für Abschnitt 3.2 identifiziert (Bachmann 2017; Lichtenstein 2012; McCarthy 2009; Morton 2000; Spencer 2005).

Angaben bezüglich des Verbrauchs der Arzneimittel und der notwendigen GKV-Leistungen wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen (Hexal AG 2017; Janssen-Cilag 2018a, 2018b; Lilly Deutschland 2015a, 2015b; Medice Arzneimittel Pütter 2017a, 2017b; Medice Pharma 2018; Neuraxpharm 2015, 2017; Novartis Pharma 2018; Ratiopharm 2017; Shire 2019).

Verbrauchsangaben basieren auf der ATC-Klassifikation der amtlichen Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland für das Jahr 2019 (WiDO 2019).

Preis- und Rabattinformationen in Abschnitt 3.3.3 wurden der Lauer-Taxe mit Preis- und Produktstand vom 15.02.2019 entnommen (Lauer-Fischer 2019). Zur Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in Abschnitt 3.3.4 wurde der EBM herangezogen (KBV 2019).

Die tabellarische Darstellung der Versorgungsanteile von MPH und ATX in Abschnitt 3.3.6 beruht auf dem Arzneiversorgungs-Report 2013 bis 2018 (Schwabe 2013, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018).

Der AOK Report von Bachmann et al. wurde den Recherchen aus Abschnitt 3.2.3 entnommen (Bachmann 2017).

Weitere Dokumente, die dem pharmazeutischen Unternehmer vorliegen, sind:

- Fachinformation für das zu bewertende Arzneimittel Lisdexamfetamindimesilat (Elvanse Adult[®]) (Shire 2019)
- Klinische Studie aus Abschnitt 3.3.6 (Shire 2007, 2009, 2011)

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie (DGKJP), Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V. (DGPPN) et al. 2018. *Interdisziplinäre evidenz- und konsensbasierte (S3) Leitlinie*

- „Aufmerksamkeitsdefizit- / Hyperaktivitätsstörung (ADHS) im Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalter: AWMF-Registernummer 028-045. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/028-045l_S3_ADHS_2018-06.pdf, abgerufen am: 18.02.2019.
2. Bachmann C. J., Philipsen A. und Hoffmann F. 2017. *ADHD in Germany: Trends in Diagnosis and Pharmacotherapy*. Deutsches Arzteblatt international 114 (9), S. 141–148.
 3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses: in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert am 1. November 2018 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 17.01.2019 B4 in Kraft getreten am 18. Januar 2019*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1746/VerfO_2018-11-01_iK-2019-01-18.pdf, abgerufen am: 11.03.2019.
 4. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WiO) und Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) 2019. *Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen: Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2018*. Verfügbar unter: <https://www.dimdi.de/dynamic/.downloads/anzneimittel/atcddd/atc-ddd-amtlich-2019.pdf>, abgerufen am: 19.02.2019.
 5. Hexal AG 2017. *Fachinformation Methylphenidathydrochlorid HEXAL Retardtabletten 18 mg / 36 mg / 54 mg: Stand: April 2017*. Verfügbar unter: www.fachinformation.de, abgerufen am: 19.02.2019.
 6. Informationsstelle für Arzneimittelspezialitäten (IFA) 2019. *IFA Auftragsbestätigung - Lisdexamfetamindimesilat (Elvanse Adult[®])*. Data on file.
 7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017. *Allgemeine Methoden: Version 5.0 vom 10.07.2017*. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>, abgerufen am: 18.02.2019.
 8. Janssen-Cilag 2018a. *Fachinformation Concerta[®] 18 mg / 36 mg / 54 mg: Stand Juni 2018*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 11.03.2019.
 9. Janssen-Cilag 2018b. *Fachinformation Concerta[®] 27 mg: Stand Januar 2018*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 11.03.2019.
 10. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2019. *Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 1. Quartal 2019*. Verfügbar unter: <http://www.kbv.de/html/online-ebm.php>, abgerufen am: 19.02.2019.
 11. Lauer-Fischer 2019. *WINAPO Lauer-Taxe (Preis- und Produktstand: 15.02.2019)*. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de, abgerufen am: 15.02.2019.
 12. Lichtenstein P., Halldner L., Zetterqvist J. et al. 2012. *Medication for Attention Deficit-Hyperactivity Disorder and Criminality*. The New England journal of medicine 367 (21), S. 2006–2014.

13. Lilly Deutschland 2015a. *Fachinformation Strattera® 10 mg / 18 mg / 25 mg / 40 mg / 60 mg / 80 mg / 100 mg Hartkapseln: Stand: Juni 2015*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 18.02.2019.
14. Lilly Deutschland 2015b. *Fachinformation Strattera® 4 mg/ml Lösung zum Einnehmen: Stand: Juni 2015*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 11.03.2019.
15. McCarthy S., Asherson P., Coghill D. et al. 2009. *Attention-deficit hyperactivity disorder: treatment discontinuation in adolescents and young adults*. The British journal of psychiatry : the journal of mental science 194 (3), S. 273–277.
16. Medice Arzneimittel Pütter 2017a. *Fachinformation Kinecteen® 18 mg / 27 mg / 36 mg / 54 mg Retardtabletten: Stand Mai 2017*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 19.02.2019.
17. Medice Arzneimittel Pütter 2017b. *Fachinformation Medikinet® retard 5 mg / 10 mg / 20 mg / 30 mg / 40 mg / 50 mg / 60 mg Hartkapseln: Stand: November 2017*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 19.02.2019.
18. Medice Pharma 2018. *Fachinformation Medikinet® adult (Methylphenidathydrochlorid) 5 mg / 10 mg / 20 mg / 30 mg / 40 mg / 50 mg / 60 mg: Stand: März 2018*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 19.02.2019.
19. Morton W. A. und Stockton G. G. 2000. *Methylphenidate Abuse and Psychiatric Side Effects*. Primary Care Companion to The Journal of Clinical Psychiatry 2 (5), S. 159–164.
20. Neuraxpharm 2015. *Fachinformation Methylphenidat hydrochlorid-neuraxpharm® 18 mg / 36 mg / 54 mg Retardtabletten: Stand: Juli 2015*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 11.03.2019.
21. Neuraxpharm 2017. *Fachinformation Methylphenidat hydrochlorid-neuraxpharm® 27 mg Retardtabletten: Stand: April 2017*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 19.02.2019.
22. Novartis Pharma 2018. *Fachinformation Ritalin® Adult 10 mg / 20 mg / 30 mg / 40 mg / 60 mg Hartkapseln: Stand: Dezember 2018*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 11.03.2019.
23. Ratiopharm 2017. *Fachinformation Methylphenidat-HCl-ratiopharm Retardtabletten 18 mg / 27 mg / 36 mg / 54 mg: Stand: August 2017*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 19.02.2019.
24. Schwabe U. und Paffrath D. 2013. *Arzneiverordnungs-Report 2013*. Springer, Berlin.
25. Schwabe U. und Paffrath D. 2014. *Arzneiverordnungs-Report 2014*. Springer, Berlin.
26. Schwabe U. und Paffrath D. 2015. *Arzneiverordnungs-Report 2015*. Springer, Berlin.
27. Schwabe U. und Paffrath D. 2016. *Arzneiverordnungs-Report 2016*. Springer, Berlin.
28. Schwabe U. und Paffrath D. 2017. *Arzneiverordnungs-Report 2017*. Springer, Berlin.
29. Schwabe U. und Paffrath D. 2018. *Arzneiverordnungs-Report 2018*. Springer, Berlin.

30. Shire Development Inc. (Shire) 2007. *Clinical Study Report. NRP104.303. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Multi-Center, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Forced Dose Titration, Safety and Efficacy Study of NRP104 in Adults with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Data on file.
31. Shire Development Inc. (Shire) 2009. *Clinical Study Report. SPD489-316. A Phase IIIb, Randomized, Double-Blind, Multicenter, Placebo-Controlled, Dose- Optimization, Crossover, Safety and Efficacy Workplace Environment Study of Lisdexamfetamine Dimesylate (LDX) in Adults with Attention-Deficit/ Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Data on file.
32. Shire Development Inc. (Shire) 2011. *Clinical Study Report. SPD489-403.A Phase 4, Randomized, Double-blind, Multi-center, Placebocontrolled, Parallel-group Study Evaluating the Safety and Efficacy of SPD489 on Executive Function (Self-regulation) Behaviors in Adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) Reporting Clinically Significant Impairment of Real-world Executive Function Behavior*. Data on file.
33. Shire Pharmaceutical Ireland Ltd. (Shire) 2019. *Fachinformation Elvanse Adult® 30 mg / 50 mg / 70 mg Hartkapseln: Stand: März 2019*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 26.04.2019.
34. Spencer T., Biederman J., Wilens T. et al. 2005. *A large, double-blind, randomized clinical trial of methylphenidate in the treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder*. *Biological psychiatry* 57 (5), S. 456–463.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Angaben zu Anforderungen für eine qualitätsgesicherte Anwendung sind der Fachinformation von Elvanse Adult® (Wirkstoff: Lisdexamfetamindimesilat) zu entnehmen (Shire 2019a).

Anforderungen an die 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“ (Shire 2019a).

Ältere Patienten

„Die Dexamfetamin-Clearance ist bei älteren Patienten vermindert, sodass eine Dosisanpassung erforderlich sein kann“ (Shire 2019a).

Patienten mit eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion

„Aufgrund der bei schwerer Niereninsuffizienz (GFR 15 bis < 30 ml/min/1,73 m² oder CrCl < 30 ml/min) verminderten Clearance sollte bei diesen Patienten eine Höchstdosis von 50 mg/Tag nicht überschritten werden. Bei dialysepflichtigen Patienten sollte eine weitere Dosisreduktion erwogen werden. Lisdexamfetamin und Dexamfetamin sind nicht dialysierbar. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion wurden keine Studien durchgeführt“ (Shire 2019a).

Kinder und Jugendliche

„Elvanse Adult[®] wird bei Erwachsenen angewendet. Für Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren steht ein anderes Arzneimittel, das Lisdexamfetamindimesilat enthält, zur Verfügung. [...] Elvanse Adult[®] darf nicht bei Kindern unter 6 Jahren angewendet werden. Die Sicherheit und Wirksamkeit in dieser Altersgruppe ist nicht erwiesen“ (Shire 2019a).

Missbrauch und Abhängigkeit

„Das Risiko für Fehlgebrauch kann bei Erwachsenen (insbesondere jungen Erwachsenen) größer sein als bei Kindern und Jugendlichen. Patienten mit Drogenmissbrauch oder -abhängigkeit in der Vorgeschichte dürfen Stimulanzien nur mit Vorsicht verschrieben werden“ (Shire 2019a).

Kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse

„Über plötzliche Todesfälle, Schlaganfall und Myokardinfarkt wurde bei Erwachsenen berichtet, die Stimulanzien in den üblichen Dosen bei ADHS einnahmen. Obwohl die Rolle von Stimulanzien in diesen Fällen bei Erwachsenen nicht bekannt ist, bestehen schwerwiegende strukturelle Herzanomalien, Kardiomyopathien, schwerwiegende Herzrhythmusstörungen, koronare Herzkrankheit oder andere schwerwiegende Herzerkrankungen bei Erwachsenen mit

höherer Wahrscheinlichkeit als bei Kindern. Erwachsene mit solchen Anomalien sollten ebenfalls generell nicht mit Stimulanzien behandelt werden“ (Shire 2019a).

Beurteilung des Herz-Kreislauf-Status bei Patienten, die mit Stimulanzien behandelt werden

„Bei allen Patienten, für die eine Behandlung mit Stimulanzien in Betracht kommt, sollte eine sorgfältige Anamnese erhoben werden (einschließlich Beurteilung der Familienanamnese auf plötzlichen Tod oder Kammerarrhythmien) und eine körperliche Untersuchung auf bestehende Herzerkrankungen durchgeführt werden, und weiterführende Herzuntersuchungen müssen erfolgen, wenn die Befunde auf eine solche Erkrankung hinweisen (z. B. Elektrokardiogramm oder Echokardiographie). Patienten, bei denen unter der Behandlung mit Stimulanzien Symptome wie Brustschmerzen bei Belastung, unklare Synkope oder andere Symptome, die auf eine Herzerkrankung schließen lassen, auftreten, sollten umgehend kardial untersucht werden“ (Shire 2019a).

Bipolare Störungen

„Besondere Vorsicht ist bei der Anwendung von Stimulanzien zur Behandlung von ADHS bei Patienten mit bipolaren Begleiterkrankungen geboten, da bei solchen Patienten Bedenken wegen einer möglichen Auslösung eines gemischten/manischen Schubs bestehen. Vor Behandlungsbeginn mit einem Stimulans sollten Patienten mit depressiven Begleitsymptomen ausreichend untersucht werden, um festzustellen, ob bei ihnen ein Risiko für eine bipolare Störung besteht. Solche Untersuchungen sollten eine detaillierte psychiatrische Anamnese einschließlich der Familienanamnese hinsichtlich Suizidalität, bipolarer Störungen und Depressionen umfassen“ (Shire 2019a).

Tics

„Unter Stimulanzien wurde über eine Verschlimmerung von motorischen und verbalen Tics und des Tourette-Syndroms berichtet. Daher sind die Patienten vor der Anwendung von Stimulanzien klinisch auf Tics und das Tourette-Syndrom zu untersuchen“ (Shire 2019a).

Schwangerschaft

„Es liegen keine hinreichenden und entsprechend kontrollierten Studien mit Elvanse Adult[®] bei Schwangeren vor. Dexamfetamin, der aktive Metabolit von Lisdexamfetamin, ist plazentagängig. [...] Der Arzt sollte mit gebärfähigen Patientinnen über die Behandlung mit Elvanse Adult[®] in Zusammenhang mit einer möglichen Schwangerschaft oder mit dem Stillen sprechen. Elvanse Adult[®] darf in der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potentielle Nutzen das potentielle Risiko für den Fetus rechtfertigt“ (Shire 2019a).

Stillzeit

„Amfetamine werden in die Muttermilch ausgeschieden. Elvanse Adult[®] darf während der Stillzeit nicht angewendet werden“ (Shire 2019a).

Gegenanzeigen

Elvanse Adult[®] ist bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen sympathomimetische Amine oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile nicht angezeigt. Elvanse Adult[®] ist zudem nicht angezeigt bei Patienten mit gleichzeitiger Anwendung von Monoaminoxidasehemmern (MAO-Hemmern) oder bei Anwendung innerhalb von 14 Tagen nach Behandlung mit MAO-Hemmern (da es zu einer hypertensiven Krise kommen kann), Patienten mit Hyperthyreose oder Thyreotoxikose, Erregungszuständen, symptomatischer Herz-Kreislauf-Erkrankung, fortgeschrittener Arteriosklerose, mittelschwerer bis schwerer Hypertonie oder Glaukom (Shire 2019a).

Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

„Die Behandlung muss unter der Aufsicht eines Spezialisten für Verhaltensstörungen durchgeführt und begonnen werden“ (Shire 2019a).

Anforderungen an die Infrastruktur

Die Fachinformation von Elvanse Adult[®] benennt keine besonderen Anforderungen an die Infrastruktur (Shire 2019a).

Anforderungen an die Behandlungsdauer

„Die medikamentöse Behandlung von ADHS kann über längere Zeit erforderlich sein. 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“ (Shire 2019a).

Kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen***Untersuchungen vor Behandlungsbeginn***

„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 (siehe Abschnitt 4.4) zu umfassen.

Wie bei anderen Stimulanzien ist das Potenzial für Missbrauch, Fehlgebrauch oder Zweckentfremdung von Elvanse Adult[®] vor der Verordnung zu bedenken (siehe Abschnitt 4.4).

Laufende Überwachung

Der psychiatrische und kardiovaskuläre Status sind kontinuierlich zu überwachen (siehe auch Abschnitt 4.4).

- Blutdruck und Puls sollten bei jeder Dosisanpassung und mindestens alle sechs Monate dokumentiert werden.
- Die Entwicklung neuer oder die Verschlechterung bereits bestehender psychiatrischer Erkrankungen ist bei jeder Dosisanpassung und dann mindestens alle sechs Monate und bei jedem Kontrolltermin zu erfassen.

Die Patienten sind hinsichtlich des Risikos von Zweckentfremdung, Fehlgebrauch und Missbrauch von Elvanse Adult[®] zu überwachen“ (Shire 2019a).

Hypertonie und andere Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Alle Patienten sollten auf Veränderungen der Herzfrequenz und des Blutdrucks überwacht werden. „Vorsicht ist geboten bei der Behandlung von Patienten, deren Grunderkrankungen durch Blutdruck- oder Herzfrequenzanstiege negativ beeinflusst werden könnten, z. B. bei denjenigen mit vorbestehender Hypertonie, Herzinsuffizienz, kürzlich durchgemachtem Myokardinfarkt oder Kammerarrhythmie“ (Shire 2019a).

Aggression

„Die Patienten sollten zu Beginn der ADHS-Behandlung auf ein neu oder verstärkt auftretendes aggressives oder feindseliges Verhalten hin überwacht werden“ (Shire 2019a).

Langfristige Wirkung auf das Körpergewicht

„Das Körpergewicht sollte unter der Behandlung mit Stimulanzien überwacht werden, und Patienten, die Gewicht verlieren, müssen möglicherweise ihre Behandlung unterbrechen“ (Shire 2019a).

Ausrüstung der behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen

„Die Behandlung einer akuten Amfetamin-Intoxikation ist im Wesentlichen symptomatisch und beinhaltet Magenspülung, die Gabe von Aktivkohle und eines Abführmittels sowie Sedierung. Durch Ansäuerung des Urins wird die Ausscheidung von Amfetamin erhöht; es wird jedoch angenommen, dass sich dadurch beim Vorliegen von Myoglobinurie das Risiko für akutes Nierenversagen erhöht. Beim Auftritt eines akuten starken Bluthochdrucks als Komplikation einer Amfetamin-Überdosierung wurde die intravenöse Gabe von Phentolamin vorgeschlagen. Jedoch stellt sich in der Regel ein gradueller Blutdruckabfall ein, wenn eine ausreichende Sedierung erreicht ist. Lisdexamfetamin und Dexamfetamin sind nicht dialysierbar“ (Shire 2019a).

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

„Elvanse Adult[®] ist bei Patienten, die andere Sympathomimetika anwenden, nur mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitt 4.5)“ (Shire 2019a).

Enzymhemmung in vitro

„Lisdexamfetamindimesilat war *in vitro* kein Inhibitor der wichtigen humanen CYP450-Isoformen (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 und CYP3A4) in Suspensionen von humanen Lebermikrosomen und auch kein *In-vitro*-Induktor von CYP1A2, CYP2B6 oder CYP3A4/5 in gezüchteten frischen humanen Hepatozyten. Lisdexamfetamindimesilat war *in vitro* kein Substrat für P-gp in MDCKII-Zellen noch ein *In-vitro*-Inhibitor von P-gp in Caco-2-Zellen und ist daher wahrscheinlich nicht an klinischen Wechselwirkungen mit Arzneimitteln beteiligt, die mittels P-gp-Pumpe transportiert werden.

Eine *In-vivo*-Studie am Menschen mit Lisdexamfetamindimesilat führte zu keiner klinisch bedeutsamen Wirkung auf die Pharmakokinetik von Arzneimitteln, die von CYP1A2, CYP2D6, CYP2C19 oder CYP3A verstoffwechselt werden“ (Shire 2019a).

Monoaminoxidasehemmer

Die gleichzeitige Anwendung von Monoaminoxidasehemmern (MAO-Hemmern) oder Anwendung innerhalb von 14 Tagen nach Behandlung mit MAO-Hemmern ist kontraindiziert, da es zu einer hypertensiven Krise kommen kann (Shire 2019a).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten Anforderungen abweichende Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben beziehen sich auf den vorliegenden Assessment Report des Verfahrens der gegenseitigen Anerkennung (Mutual Recognition Procedure, MRP) (Shire 2018):

Regelmäßige aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Es liegen keine weiteren Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen des zu bewertenden Arzneimittels Elvanse Adult[®] für eine qualitätsgesicherte und wirksame Anwendung des Arzneimittels vor, die von den Mitgliedsstaaten umgesetzt sind. Folglich ergeben sich keine weiteren Anforderungen für Lisdexamfetamindimesilat (Shire 2018).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Zusätzliche Informationen, die zur weiteren Risikominimierung und sicheren Anwendung des Arzneimittels beitragen, können dem behördlich angeordneten und genehmigten Schulungsmaterial entnommen werden (Shire 2019a, 2019b).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Gemäß Part V.3 des Risk Management Plans “Summary Table of Risk Minimisation Measures” ergeben sich die in Tabelle 3-V aufgelisteten risikominimierenden Maßnahmen (Shire 2015).

Tabelle 3-V: Risikominimierende Maßnahmen

Sicherheitsbedenken	Routine risikominimierende Maßnahmen	Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen
Tachykardie	Aufforderung zu einem kardialen Screening vor Behandlungsbeginn in Abschnitt 4.2 der Fachinformation Warnhinweise bzgl. des kardiovaskulären Status in Abschnitt 4.4 der Fachinformation	Schulungsmaterial („Educational tool“)

Sicherheitsbedenken	Routine risikominimierende Maßnahmen	Zusätzliche risikominimierenden Maßnahmen
	Ebenso in Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen aufgeführt	
Kardiomyopathie	Dieses Risiko wird in den Abschnitten 4.2, 4.3 und 4.4 der Fachinformation adressiert	Schulungsmaterial („Educational tool“)
Erhöhter Blutdruck	Aufforderung zu einem kardialen Screening vor Behandlungsbeginn, beschrieben in Abschnitt 4.2 der Fachinformation Hypertonie ist als Gegenanzeige in Abschnitt 4.3 der Fachinformation aufgeführt Warnhinweis zur Überwachung des Blutdrucks in Abschnitt 4.4 der Fachinformation Pharmakodynamische Wechselwirkungen, beschrieben in Abschnitt 4.5 der Fachinformation Ebenso in Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen aufgeführt	Schulungsmaterial („Educational tool“)
Verminderter Appetit	Aufforderung zur Feststellung des Gewichts vor Behandlungsbeginn und zur laufenden Überwachung von Gewicht und Appetit, beschrieben in Abschnitt 4.2 der Fachinformation Ebenso in Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen aufgeführt	Schulungsmaterial („Educational tool“)
Retardierung des Wachstums und Entwicklungsverzögerung bei Kindern und Jugendlichen	Aufforderung zur Überwachung des Wachstums vor Behandlungsbeginn, beschrieben in Abschnitt 4.2 der Fachinformation Warnhinweis bezüglich des Wachstums in Abschnitt 4.4 der Fachinformation Ebenso in Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen aufgeführt	Schulungsmaterial („Educational tool“)

Sicherheitsbedenken	Routine risikominimierende Maßnahmen	Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen
Halluzinationen (auditiv, Hautempfinden, Sehstörungen)	<p>Aufforderung zur Untersuchung auf psychiatrische Erkrankungen vor Behandlungsbeginn, beschrieben in Abschnitt 4.2 der Fachinformation</p> <p>Warnhinweis zu unerwünschten psychiatrischen Ereignissen in Abschnitt 4.4 der Fachinformation</p> <p>Ebenso in Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen aufgeführt</p>	Schulungsmaterial („Educational tool“)
Psychose / Manie	<p>Aufforderung zur Untersuchung auf psychiatrische Erkrankungen vor Behandlungsbeginn, beschrieben in Abschnitt 4.2 der Fachinformation</p> <p>Warnhinweis zu unerwünschten psychiatrischen Ereignissen in Abschnitt 4.4 der Fachinformation</p> <p>Ebenso in Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen aufgeführt</p>	Schulungsmaterial („Educational tool“)
Feindseliges Verhalten / Aggression	<p>Aufforderung zur Untersuchung auf psychiatrische Erkrankungen vor Behandlungsbeginn, beschrieben in Abschnitt 4.2 der Fachinformation</p> <p>Kontraindikation, beschrieben in Abschnitt 4.3 der Fachinformation</p> <p>Warnhinweis zu unerwünschten psychiatrischen Ereignissen in Abschnitt 4.4 der Fachinformation</p> <p>Ebenso in Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen aufgeführt</p>	Schulungsmaterial („Educational tool“)
Depression	<p>Aufforderung zur Untersuchung auf psychiatrische Erkrankungen vor Behandlungsbeginn, beschrieben in Abschnitt 4.2 der Fachinformation</p> <p>Warnhinweis zu unerwünschten psychiatrischen Ereignissen in Abschnitt 4.4 der Fachinformation</p> <p>Ebenso in Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen aufgeführt</p>	Schulungsmaterial („Educational tool“)

Sicherheitsbedenken	Routine risikominimierende Maßnahmen	Zusätzliche risikominimierenden Maßnahmen
Tics	Warnhinweise zu Tics und Tourette Syndrom sind in Abschnitt 4.4 der Fachinformation aufgeführt Ebenso in Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen aufgeführt	Schulungsmaterial („Educational tool“)
Vorsätzlicher Medikamentenmissbrauch, Fehlgebrauch und Zweckentfremdung	Aufforderung zur Überwachung auf Anzeichen von Fehlgebrauch und Missbrauch ist in Abschnitt 4.2 der Fachinformation beschrieben Warnhinweise zu Medikamentenfehlgebrauch und -missbrauch sind in Abschnitt 4.4 der Fachinformation aufgeführt Überprüfung auf Anzeichen von Zweckentfremdung, beschrieben in Abschnitt 4.2 der Fachinformation Hinweis zur Überwachung bei Anzeichen von Zweckentfremdung, beschrieben in Abschnitt 4.4 der Fachinformation	Schulungsmaterial („Educational tool“)
Schwerwiegende Hautreaktionen	Aufgeführt in Abschnitt 4.8 der Fachinformation „Nebenwirkungen“	Schulungsmaterial („Educational tool“)
Raynaud-Syndrom	Aufgeführt in Abschnitt 4.8 Fachinformation „Nebenwirkungen“	Keine Maßnahmen zur Risikominimierung geplant
Ischämische kardiale Ereignisse	Dieses Risiko wird in den Abschnitten 4.2, 4.3 und 4.4 der Fachinformation behandelt	Schulungsmaterial („Educational tool“)
Plötzlicher Tod	Bedingung eines kardialen Screenings vor Behandlungsbeginn in Abschnitt 4.2 der Fachinformation Bestehende Herzerkrankungen sind als Gegenanzeigen in Abschnitt 4.3 der Fachinformation aufgeführt Warnhinweise vor plötzlichem Tod in Abschnitt 4.4 der Fachinformation	Schulungsmaterial („Educational tool“)
Entzugssyndrom	Dieses Risiko wird in Abschnitt 4.4 der Fachinformation beschrieben	Keine Maßnahmen zur Risikominimierung geplant
Suizidalität	Dieses Risiko wird in den Abschnitten 4.2 und 4.4 der Fachinformation beschrieben	Schulungsmaterial („Educational tool“)
Migräne	Keine Maßnahmen zur Risikominimierung geplant	Keine Maßnahmen zur Risikominimierung geplant

Sicherheitsbedenken	Routine risikominimierende Maßnahmen	Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen
Synkope	Warnhinweis in Abschnitt 4.4 der Fachinformation bezüglich Thoraxschmerzen bei Belastung, unklaren Synkopen oder anderen Symptomen, die auf eine Herzerkrankung schließen lassen	Schulungsmaterial („Educational tool“)
Kanzerogenität	Zusammenfassung präklinischer Daten in Abschnitt 5.3 der Fachinformation	Keine Maßnahmen zur Risikominimierung geplant
Kardiorespiratorische Toxizität bei Neugeborenen (neonatale / fetale Tachykardie, Atemnot / Apnoe)	Diese Risiken werden in Abschnitt 4.6 der Fachinformation adressiert	Keine Maßnahmen zur Risikominimierung geplant
Neonatale Effekte auf das Wachstum (durch Laktation)	Diese Risiken werden in Abschnitt 4.6 der Fachinformation adressiert	Keine Maßnahmen zur Risikominimierung geplant
Off-label Gebrauch	Off-label Gebrauch in verschiedenen Altersgruppen wird in Abschnitt 4.2 der Fachinformation adressiert	Keine Maßnahmen zur Risikominimierung geplant
Zerebrovaskuläre Erkrankungen (ischämischer und hämorrhagischer Schlaganfall)	Dieses Risiko wird in den Abschnitten 4.2, 4.3 und 4.4 der Fachinformation adressiert	Schulungsmaterial („Educational tool“)
Langzeitsicherheit (kardiovaskuläre, zerebrovaskuläre und psychiatrische Wirkung) bei Kindern und Jugendlichen	Langzeitanwendung ist in Abschnitt 4.2 beschrieben	Schulungsmaterial („Educational tool“)
Sicherheit bei Schwangeren	Hinweise zur Anwendung in der Schwangerschaft sind Abschnitt 4.6 der Fachinformation aufgeführt	Schulungsmaterial („Educational tool“)
Sicherheit bei Älteren	Hinweise zur Anwendung bei Älteren sind in Abschnitt 4.2 der Fachinformation aufgeführt	Keine Maßnahmen zur Risikominimierung geplant
Quelle: (Shire 2015, 2019b)		

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Gemäß Fachinformation von Elvanse Adult[®] werden folgende weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung genannt, die über die Angaben in Abschnitt 3.4.1 hinausgehen (Shire 2019a):

Dauer eines Therapieversuchs

„Die Behandlung muss beendet werden, wenn sich die Symptome nach einer geeigneten Dosisanpassung über einen Zeitraum von einem Monat nicht bessern. Beim Auftreten einer paradoxen Verschlimmerung der Symptome oder anderer unzumutbarer unerwünschter Ereignisse muss die Dosis reduziert oder das Arzneimittel abgesetzt werden“ (Shire 2019a).

Absetzen der Therapie

Auftreten neuer psychotischer oder manischer Symptome

„Unter der Behandlung neu auftretende psychotische oder manische Symptome, z. B. Halluzinationen, Wahnvorstellungen oder Manie bei Kindern und Jugendlichen ohne anamnestic bekannte psychotische Erkrankung oder Manie, können durch Stimulanzien in üblichen Dosierungen hervorgerufen werden. Wenn solche Symptome auftreten, sollte an einen möglichen kausalen Zusammenhang mit dem Stimulans gedacht und ein Abbruch der Therapie in Erwägung gezogen werden“ (Shire 2019a).

Langfristige Wirkung auf das Körpergewicht

„Stimulanzien wurden mit Gewichtsverlust in Verbindung gebracht. Das Körpergewicht sollte unter der Behandlung mit Stimulanzien überwacht werden, und Patienten, die Gewicht verlieren, müssen möglicherweise ihre Behandlung unterbrechen“ (Shire 2019a).

Krampfanfälle

„Klinisch spricht einiges dafür, dass Stimulanzien bei Patienten mit anamnestic bekannten Krampfanfällen, bei Patienten mit bekannten EEG [Elektroenzephalogramm] -Auffälligkeiten ohne Krampfanfälle in der Anamnese und sehr selten auch bei Patienten ohne anamnestic bekannte Krampfanfälle und ohne EEG-Hinweise auf Krampfanfälle in der Vorgeschichte die Krampfschwelle herabsetzen können. Wenn Anfälle auftreten, sollte das Arzneimittel abgesetzt werden“ (Shire 2019a).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

„Elvanse Adult[®] kann Schwindel, Schläfrigkeit und Sehstörungen einschließlich Akkommodationsschwierigkeiten, Diplopie und verschwommenes Sehen verursachen. Diese können einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Patienten sind vor diesen möglichen Effekten zu warnen und sollten beim Auftreten dieser Effekte potenziell gefährliche Aktivitäten wie das Führen von Fahrzeugen oder das Bedienen von Maschinen vermeiden“ (Shire 2019a).

Weitere Angaben sind der Fachinformation zu Elvanse Adult[®] zu entnehmen (Shire 2019a).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Fachinformation für Elvanse Adult[®], der Assessment Report des Verfahrens der gegenseitigen Anerkennung, der Risk Management Plan sowie das Schulungsmaterial liegen dem pharmazeutischen Unternehmer vor (Shire 2015, 2018, 2019a, 2019b).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Shire Pharmaceutical Contracts Ltd (Shire) 2015. *EU Risk Management Plan - Lisdexamfetamine dimesilate (ELVANSE[®]/ TYVENSE[®]/ ELVANSE ADULT[®]/ ELVANSE VUXEN[®]/ ADUVANZ[®])*. Data on file.
2. Shire Pharmaceutical Ireland Ltd. (Shire) 2018. *Assessment Report - Mutual Recognition Procedure Elvanse Vuxen (lisdexamfetamine dimesilate) SE/H/1825/01-03/E02*. Data on file.
3. Shire Pharmaceutical Ireland Ltd. (Shire) 2019a. *Fachinformation Elvanse Adult[®] 30 mg / 50 mg / 70 mg Hartkapseln: Stand: März 2019*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 26.04.2019.
4. Shire Pharmaceutical Ireland Ltd. (Shire) 2019b. *Lisdexamfetamindimesilat (Elvanse Adult[®]) - Schulungsmaterial*. Data on file.