

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Lisdexamfetamindimesilat (Elvanse[®])

Shire Deutschland GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 30.05.2013

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	19
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	23
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	25

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	23
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)	23
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)	24
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-A: Übersicht der Ergebnisse des Nutzens und Zusatznutzens von LDX.....	13

Abbildungsverzeichnis

Keine Abbildungen.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADHD-RS-IV	<i>Engl. ADHD-Rating Scale IV</i>
ADHS bzw. ADHD	Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung bzw. Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen (<i>engl. Attention-Deficit Hyperactivity Disorder, ADHD</i>)
AGADHS	Arbeitsgemeinschaft ADHS der Kinder- und Jugendärzte e. V.
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATX	Atomoxetin
BPRS-C	<i>Engl. Brief Psychiatric Rating Scale for Children</i>
C-SSRS	<i>Engl. Columbia-Suicide Severity Rating Scale</i>
CGI-I	<i>Engl. Clinical Global Impression - Improvement</i>
CGI-S	<i>Engl. Global Impressions - Severity</i>
DGKJP	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychosomatik und Psychotherapie
DSM-IV	Diagnostisches und Statistisches Handbuch Psychischer Störungen - 4. Auflage (<i>engl. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	<i>Engl. hazard ratio</i>
HUI	<i>Engl. Health Utilities Index</i>
HUI2/3	<i>Engl. Health Utilities Index Mark 2 and Mark 3</i>
ICD	Internationale Klassifikation der Krankheiten / Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (<i>engl. International Classification of Diseases/ International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
KI	Konfidenzintervall
LDX	Lisdexamfetamindimesilat
LS	<i>Engl. Least Square</i>
MPH	Methylphenidat
NA	Nicht anwendbar
RR	Relatives Risiko (<i>engl. Relative Risk</i>)
SUE	Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis (<i>engl. serious adverse event, SAE</i>)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

UE	Unerwünschtes Ereignis (<i>engl. adverse event, AE</i>)
UKU-SERS-CLIN	Udvalg for Kliniske Undersøgelser Side Effect Rating Scale – Clinician
WFIRS-P	<i>Engl. WEISS Functional Impairment Rating Scale – Parent Report</i>
ZNS	Zentralnervensystem

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden, solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. In diesem Fall sind keine Angaben in Abschnitt 1.5 notwendig. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, sind in Abschnitt 1.6 vorzulegen.

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.

1.1 Administrative Informationen

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Shire Deutschland GmbH
Anschrift:	Friedrichstraße 149 10117 Berlin

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

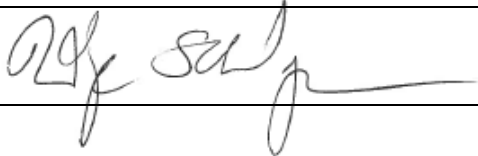
Name:	Dr. Rüdiger Schulze
Position:	Vice President & General Manager Germany
Adresse:	Friedrichstraße 149 10117 Berlin
Telefon:	+49 (30) 206582123
Fax:	+49 (30) 206582111
E-Mail:	rschulze@shire.com
Unterschrift:	

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Shire Pharmaceutical Contracts Ltd.
Anschrift:	Hampshire International Business Park Chineham Basingstoke Hampshire RG24 8EP UNITED KINGDOM

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Lisdexamfetamindimesilat
Markenname:	Elvanse®
ATC-Code:	N06BA12

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

Lisdexamfetamindimesilat (2S)-2,6-Diamino-N-[(1S)-1-Methyl-2-Phenylethyl]Hexanamid Dimethansulfonat (LDX) ist das Prodrug eines zentralnervös wirksamen Psychostimulans, das aus der pharmakologisch inaktiven Vorstufe enzymatisch gebildet wird. Die Wirkweise basiert auf einem Eingriff in den Neurotransmitter-Haushalt mit einer überwiegend noradrenergen und dopaminergen und zu geringerem Teil auch serotonergen Komponente. Der oral verabreichte Wirkstoff wird zur Behandlung von ADHS eingesetzt. Aufgrund der verzögerten Freisetzung des aktiven Metaboliten aus dem Prodrug stellt LDX ein langwirksames Medikament dar, bei dem nach Einmaldosierung die Wirkung den ganzen Tag über anhält. Ein durch Studiendaten untermauertes geringes Missbrauchs- und Suchtpotential von LDX ist wahrscheinlich ebenfalls auf die ratenbegrenzte Hydrolyse des Prodrugs zurückzuführen.

Neben Elvanse® sind in Deutschland für die Behandlung der ADHS die Stimulanzien Methylphenidat und D-Amphetamin (Drittlinien-Therapie) und das Nichtstimulanz Atomoxetin als Fertigpräparate zugelassen. Obwohl alle Substanzen letztlich zu einer erhöhten synaptischen Verfügbarkeit der Katecholamine im PFK und Striatum führen, unterscheiden sie sich hinsichtlich der molekularen Mechanismen, der Rezeptoraffinität und Wirkpotenz, der klinischen Wirksamkeit und möglicher Nebenwirkungen. Unterschiede hinsichtlich An- und Abfluten der Substanz im ZNS und der Wirkdauer können Auswirkungen auf die Therapieführung und –adhärenz haben.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Elvanse ist im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörungen (ADHS) bei Kindern ab einem Alter von 6 Jahren indiziert, wenn das Ansprechen auf eine zuvor erhaltene Behandlung mit Methylphenidat als klinisch unzureichend angesehen wird.	18. März 2013	A

a: Angabe „A“ bis „Z“.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Kindern ab einem Alter von 6 Jahren, wenn das Ansprechen auf eine zuvor erhaltene Behandlung mit Methylphenidat (MPH) als klinisch unzureichend angesehen wird	Atomoxetin (ATX)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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

Ein Beratungsgespräch gemäß § 7 AM-NutzenV mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss wurde in Anspruch genommen und fand am 06.03.2013 mit der Vorgangsnummer 2013-B-002 in der Geschäftsstelle des G-BA statt.

Der G-BA hat dem Vorschlag von Shire zugestimmt und Atomoxetin (ATX) als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Die Ziele des vorliegenden Dossiers sind

- (a) die Darstellung des medizinischen Nutzens von LDX im Vergleich zu Placebo bei der Behandlung von ADHS bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 6 Jahren und
- (b) der Nachweis des beträchtlichen Zusatznutzens von LDX bei der Behandlung von ADHS bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 6 Jahren, bei denen eine zuvor erhaltene Behandlung mit MPH als klinisch unzureichend angesehen wird, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ATX in demselben Anwendungsgebiet.

Die **Patientenpopulation** zur Darstellung des Nutzens von LDX vs. Placebo basiert auf der für die Zulassung relevanten Studie SPD489-325. Die Patientenpopulation umfasst Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 6 Jahren mit diagnostizierter ADHS. Die Patientenpopulation zum Nachweis des Zusatznutzens von LDX basiert auf Studie SPD489-317, in der ein direkter Vergleich von LDX vs. ATX bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 6 Jahren, bei denen eine zuvor erhaltene Behandlung mit MPH als klinisch unzureichend angesehen wird, durchgeführt wurde.

Die zu bewertende **Intervention** für die Darstellung des Nutzens und den Nachweis des Zusatznutzens ist die Arzneimitteltherapie mit LDX. LDX wird dabei in der gemäß der Fachinformation vorgegebenen Dosierung betrachtet. Die **Vergleichstherapie** zur Darstellung des Nutzens von LDX basiert auf der für die Zulassung relevanten Studie SPD489-325 und erfolgt daher anhand des Vergleichs von LDX vs. Placebo. Als zweckmäßige Vergleichstherapie für den Nachweis des Zusatznutzens von LDX wurde ATX bestimmt.

Die Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen erfolgt anhand von **patientenrelevanten Endpunkten**

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Patientenrelevante therapeutische Effekte	Endpunkte	Ergebnisse zum Nutzen gegenüber Placebo Schätzer; 95%-KI; p-Wert	Ergebnisse zum Zusatznutzen gegenüber ATX Schätzer; 95%-KI
Verbesserung des Gesundheitszustandes und Verkürzung der Krankheitsdauer	<i>Therapieansprechen: Responder, definiert als Verbesserung des ADHD-RS-IV $\geq 30\%$ und CGI-I Bewertung 1 oder 2</i>		
	Responder-Rate	RR = 6,95 [3,93; 12,30]; p<0,001	RR = 1,29 [1,10; 1,50]; p<0,001
	Rate anhaltender Responder (sustained response)	RR = 9,38 [4,23; 20,82]; p<0,001	RR = 1,29 [0,98; 1,71]; p= 0,055
	Zeit bis Response (time to response)	HR = 5,39 [3,52; 8,25]; p<0,001	HR = 1,63 [1,24; 2,14]; p<0,001
	<i>Therapieansprechen: Responder, definiert als Verbesserung des ADHD-RS-IV $\geq 30\%$</i>		
	Responder-Rate	RR = 3,85 [2,69; 5,50]; p<0,001	RR = 1,20 [1,06; 1,35]; p= 0,003
	Rate anhaltender Responder (sustained response)	RR = 4,00 [2,53; 6,32]; p<0,001	RR = 1,30 [1,03; 1,62]; p= 0,019
	Zeit bis Response (time to response)	HR = 4,82 [3,27; 7,10]; p<0,001	HR = 1,43 [1,10; 1,85]; p= 0,008
	Mittlere und mediane Veränderung des ADHD-RS-IV Gesamtscores gegenüber Baseline	Diff. LS Mean: -18,6 [-21,5; -15,7]; p<0,001	Diff. LS Mean: -6,5 [-9,3; -3,6]; p<0,001
	<i>Therapieansprechen: Responder, definiert als Verbesserung des CGI-I Bewertung 1 oder 2</i>		
	Responder-Rate	RR= 5,41 [3,35; 8,74]; p<0,001	RR = 1,28 [1,10; 1,50]; p=0,001
	Rate anhaltender Responder (sustained response)	RR = 6,82 [3,58; 13,00]; p<0,001	RR = 1,32 [1,01; 1,73]; p=0,027
	Zeit bis Response (time to response)	HR = 4,89 [3,25; 7,35]; p<0,001	HR = 1,56 [1,19; 2,04]; p=0,001
	<i>Therapieansprechen: Responder, definiert als Verbesserung des CGI-S 1</i>		
	Responder-Rate	RR = 2,70 [2,00; 3,65]; p<0,001	RR = 1,16 [1,04; 1,28]; p= 0,005
Verbesserung des Gesundheitszustandes / der Lebensqualität	Mittlere und mediane Veränderung der WFIRS-P gegenüber Baseline	Diff. LS Mean: -0,3 [-0,4; -0,2]; p<0,001	Diff. LS Mean: -0,09 [-0,17; -0,00]; p= 0,046
Verbesserung der Lebensqualität	Mittlere und mediane Veränderung des HUI Mark2/3 gegenüber Baseline, stratifiziert nach Respondern (ADHD-RS-IV $\geq 30\%$ und CGI-I Bewertung 1 oder 2)	Diff.LS Mean (Responder): -0,04 [-0,11; 0,03]; p=0,223 Diff.LS Mean (Non-Responder): 0,03 [-0,02; 0,08]; p=0,300	Diff.LS Mean (Responder): 0,02 [-0,01; 0,06]; p=0,217 Diff.LS Mean (Non-Responder): 0,02 [-0,07; 0,10]; p=0,697
Verlängerung des Überlebens	Gesamtmortalität	In der für die Darstellung des Nutzens und den Nachweis des Zusatznutzens herangezogenen Studien (SPD489-325, SPD489-317) traten keine Todesfälle auf.	
Verringerungen der Nebenwirkungen	Anteil der Patienten, für die ein UE erfasst wurde	RR = 1,26 [1,03; 1,53]	RR = 1,01 [0,87; 1,18]
	Anteil der Patienten, für die ein SUE erfasst wurde	RR = 0,99 [0,20; 4,80]	n.a. (0) ^a
	Anteil der Patienten, für die ein UE, das zum	RR = 1,24 [0,34; 4,48]	RR = 0,84 [0,34; 2,05]

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studienabbruch führte, erfasst wurde		
Auswertung des UKU-SERS-CLIN zur Beurteilung der Beeinträchtigung durch die Nebenwirkungen	Globale Einschätzung der Beeinträchtigung der täglichen Leistungsfähigkeit durch bestehende UEs	
	Skala wurde nicht angewandt	Resp.=0: RR = 1,04 [0,8; 1,36] Resp. ≥1: RR = 0,97 [0,77; 1,21] Resp.=3: RR = 0,78 [0,18; 3,4]
	Konsequenz	
	Skala wurde nicht angewandt	Resp.=0: RR = 1,06 [0,98; 1,14] Resp. ≥1: RR = 0,58 [0,27; 1,26] Resp.=3: RR = 0,62 [0,15; 2,52]
Auswertung des BPRS-C zur Messung von psychotischen Episoden	Diff. LS Mean: -6,6 [-12,02; -1,10]; p=0,020	Diff. LS Mean: -2,3 [-4,09; -0,48]; p=0,014
Auswertung des C-SSRS zur Messung von Suiziden und Suizidgedanken	In der im Rahmen der zur Darstellung des Nutzens herangezogenen Studie (SPD489-325) gab 1 Person an (LDX-Behandlungsgruppe), suizidale Gedanken zu haben. In der für den Nachweis des Zusatznutzens betrachteten Studie (SPD489-317) zeigte keine Person suizidale Gedanken bzw. Verhalten.	
Anteil der Patienten, für die ein UE: Appetitverlust erfasst wurde	RR = 9,25 [3,74; 22,87]	RR = 2,47 [1,43; 4,27]
Anteil der Patienten, für die ein UE: Gewichtsveränderung erfasst wurde	<i>Gewichtsverlust</i>	
	n.a. (0) ^a	RR: 3,26 [1,69; 6,28]
	<i>Gewichtszunahme</i>	
	RR = 0,99 [0,06; 15,65]	RR = 0,52 [0,10; 2,72]
Anteil der Patienten, für die ein UE: Übelkeit erfasst wurde	RR = 3,96 [1,28; 12,27]	RR = 0,80 [0,44; 1,46]
Anteil der Patienten, für die ein UE: Erbrechen erfasst wurde	RR = 3,96 [0,53; 29,41]	RR = 0,48 [0,19; 1,20]
Anteil der Patienten, für die ein UE: Somnolenz erfasst wurde	n.a. (0) ^a	RR = 0,26 [0,10; 0,70]
Anteil der Patienten, für die ein UE: Kopfschmerzen erfasst wurde	RR = 0,72 [0,4; 1,29]	RR = 0,81 [0,45; 1,45]
Anteil der Patienten, für die ein UE: Schmerzen im Abdomen erfasst wurde	RR = 0,99 [0,33; 2,98]	RR = 0,39 [0,11; 1,37]
Anteil der Patienten, für die ein UE: Krampfanfall erfasst wurde	In keiner der für die Darstellung des Nutzens und den Nachweis des Zusatznutzens herangezogenen Studien traten Krampfanfälle auf.	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

ADHD: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störung; ADHD-RS-IV: ADHD Rating Scale IV; ATX: Atomoxetin; BPRS-C: Brief Psychiatric Rating Scale - for Children; CGI-I: Clinical Global Impressions - Global Improvement Scale; CGI-S: Clinical Global Impression – Severity of Illness Scale; C-SSRS: Columbia Suicide Severity Rating Scale; Diff.: Differenz; HR: Hazard Ratio; HUI2/3 = Health Utilities Index Mark 2 and 3; KI: Konfidenzintervall; LDX: Lisdexamfetamindimesilat; LS mean: Least squares Mittelwert; NA: Nicht anwendbar; Resp.: Response; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; UKU-SERS-CLIN: Udvalg for Kliniske Undersøgelser Side Effect Rating Scale - Clinician; WFIRS-P: Weiss Functional Impairment Rating Scale – Parent Report;

^a Ereignis nicht aufgetreten, Berechnung RR nicht möglich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Kindern ab einem Alter von 6 Jahren, wenn das Ansprechen auf eine zuvor erhaltene Behandlung mit Methylphenidat (MPH) als klinisch unzureichend angesehen wird	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

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

Verbesserung des Gesundheitszustandes

Die zusammenfassende Beurteilung der Ergebnisse dieser Endpunktkategorie basiert auf allen elf Endpunkten, die auf den verwendeten vier komplementären Definitionen für Response beruhen.

In der Zusammenschau der Ergebnisse der vier Definitionen von Respondern lässt sich ein **beträchtlicher Zusatznutzen** für LDX gegenüber ATX nachweisen. Insgesamt sprechen zwischen 20% und 29% mehr Patienten auf die Therapie mit LDX an als auf ATX. Außerdem erfolgt das Ansprechen unter LDX rascher und ist anhand der „mittleren und medianen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Veränderung des ADHD-RS-IV Gesamtscores gegenüber Baseline“ auch höher als unter ATX. Daraus ergibt sich eine konsistente mehrdimensionale Überlegenheit von LDX gegenüber ATX.

Die erfasste Verbesserung des Gesundheitszustandes unter LDX entspricht dem Ausmaß einer deutlichen Abschwächung schwerwiegender Symptome, bzw. einer für die Patientinnen und Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung und geht über eine Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen weit hinaus.

Verbesserung der Lebensqualität

Die zusammenfassende Beurteilung der Ergebnisse dieser Endpunktkategorie basiert auf zwei Endpunkten.

In der Zusammenschau der Ergebnisse der WFIRS-P und des HUI2/3 lässt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen für LDX gegenüber ATX nachweisen. Dieser beruht hauptsächlich auf den Ergebnissen von Subdomänen der beiden Instrumente. Die erfassten Verbesserungen der Lebensqualität stellen vom Ausmaß her mehr als eine Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen dar.

Verlängerung des Überlebens

Die Reduktion der Gesamtmortalität stellt kein Therapieziel einer ADHS Therapie dar, sie wird jedoch im Rahmen der Evaluation der Sicherheit erfasst und wird so in Modul 4 im Abschnitt 4.3.1. dargestellt. Es kam weder in der Studie, die zur Beschreibung des Nutzens verwendet wurde, noch in der Studie, die zum Beleg des Zusatznutzens gegenüber ATX herangezogenen wurde, zu Todesfällen.

Verringerung der Nebenwirkungen

Die zusammenfassende Beurteilung der Ergebnisse dieser Endpunktkategorie basiert auf 14 Endpunkten.

In der Zusammenschau von unerwünschten Ereignissen (UE), schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) und UE, die zum Studienabbruch führten, sowie der Belastung durch die UE und der einzelnen betrachteten UE ergibt sich, dass das Ausmaß unerwünschter Wirkungen unter LDX und der zweckmäßigen Vergleichstherapie ATX vergleichbar hoch ist. Für den Bereich Gewichtsverlust und Appetitlosigkeit muss ein höheres Schadenspotential angenommen werden. Für die Bereiche Schläfrigkeit, Gedächtnisschwierigkeiten und vor allem Konzentrationsstörungen muss von einem Zusatznutzen für LDX ausgegangen werden.

Zusammenschau der Ergebnisse der vier Kategorien patientenrelevanter Endpunkte

Aus den aufgeführten Ergebnissen ergibt sich für LDX ein Zusatznutzen auf Basis der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der einem beträchtlichen Zusatznutzen entspricht, und der Verbesserung der Lebensqualität, die einem ebenfalls beträchtlichen Zusatznutzen entspricht. Dieser Zusatznutzen wird durch das ausgeglichene und teilweise bessere Nebenwirkungsprofil von LDX gegenüber ATX nicht geschmälert.

Auf Grundlage dieser Einschätzung wird insgesamt das Ausmaß des Zusatznutzens für LDX bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 6 Jahren mit klinisch unzureichendem Ansprechen auf MPH als beträchtlich eingestuft.

Aussagekraft der Nachweise

Die im Rahmen des Dossiers herangezogenen Studien sind randomisierte doppelblinde Studien von hoher Qualität. Das Verzerrungspotential auf Studienebene ist jeweils gering. Die Aussagekraft der Nachweise zum Nutzen und Zusatznutzen wird als hoch bzw. sehr hoch angesehen. Die Ergebnisse sind statistisch hochsignifikant, gleichgerichtet und konsistent zu den Ergebnissen der Nutzendarstellung. Daher konstatieren wir einen Beleg für einen Zusatznutzen von LDX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) oder 4.4.4 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

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

Lisdexamfetamin (LDX; Handelsname: Elvanse®) ist im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 6 Jahren indiziert, wenn das Ansprechen auf eine zuvor erhaltene Behandlung mit Methylphenidat als klinisch unzureichend angesehen wird.¹

Für die Bewertung des zusätzlichen Nutzens von LDX in der relevanten Zielpopulation ist dieser Kontext essenziell. LDX wurde per Zulassung der Status einer medikamentösen Zweitlinientherapie zugewiesen. In diesem Zusammenhang kann daher festgestellt werden, dass die Zielpopulation erstens von der vorangegangenen Behandlung mit MPH nicht ausreichend profitiert hat. Zweitens ist festzustellen, dass sich notwendigerweise und im Sinne der Zulassung von MPH nicht-pharmakologische Behandlungsmethoden alleine als unzureichend erwiesen haben. Die Durchführung jeglicher nicht-medikamentöser Therapie im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie bleibt hierdurch unberührt.

Für die Darstellung des Zusatznutzens von LDX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ATX soll daher gezeigt werden, dass ein größerer Anteil der Patienten, bei denen ein Stimulanz grundsätzlich indiziert ist und bei denen die Erstlinientherapie mit MPH

¹ Die LDX Fachinformation bezieht sich auf Kinder und Jugendliche in einem Alter von 6 bis 17 Jahren.

Wortlaut der Fachinformation: Abschnitt 4.1: „Elvanse ist im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Kindern ab einem Alter von 6 Jahren indiziert, wenn das Ansprechen auf eine zuvor erhaltene Behandlung mit Methylphenidat als klinisch unzureichend angesehen wird.“; Abschnitt 5.1 „336 Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahren wurden in der europäischen Phase-3-Zulassungsstudie SPD489-325 untersucht. In dieser siebenwöchigen randomisierten, placebo- und verumkontrollierten Doppelblindstudie mit Dosistitration zeigte Elvanse eine signifikant größere Wirksamkeit als Placebo.“ Wortlaut der Gebrauchsinformation: „Elvanse ist zur Behandlung der „Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitäts-Störung“ (ADHS) vorgesehen. Es wird angewendet: Bei Kindern und Jugendlichen zwischen 6 und 18 Jahren, die zuvor mit Methylphenidat behandelt wurden, wobei sich diese Behandlung als gegen ADHS unzureichend wirksam erwies. Gegebenenfalls können Sie Elvanse auch als Erwachsener weiter einnehmen, wenn Ihr Arzt der Ansicht ist, dass Sie von der Behandlung profitieren.“

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

jedoch als nicht ausreichend wirksam angesehen wurde, von LDX im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie profitiert, wobei neben einer größeren Wirksamkeit auch ein schnellerer Eintritt der Wirkung als Kriterium betrachtet werden soll. Gleichzeitig soll gezeigt werden, dass das Schadensrisiko gegenüber der Vergleichstherapie geringer, zumindest aber nicht erhöht ist.

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

Für die Patienten, bei denen eine zuvor erhaltene Behandlung mit MPH als medikamentöse Erstlinientherapie als klinisch unzureichend angesehen wird, besteht ein bislang nicht gedeckter therapeutischer Bedarf für eine wirksamere Symptomkontrolle der ADHS und damit eine Besserung ihres Funktions- und Gesundheitszustandes. Ungefähr 70% der Kinder und Jugendlichen, die unter ADHS leiden, profitieren von MPH, jedoch können bis zu 90% der Patienten grundsätzlich von einer Stimulanzientherapie profitieren

Die einzige in Deutschland zugelassene und von den Leitlinien der AGADHS und der DGKJP in der Zweitlinie empfohlene Therapie ist ATX. ATX gilt als weniger wirksam im Vergleich zu Stimulanzien. Ein weiterer Nachteil von ATX besteht in der Latenz von 6 bis 8 Wochen bis zum Eintritt der maximalen Wirkung. Ferner ist die therapeutische Anwendung von ATX durch mögliche Hepatotoxizität eingeschränkt und die Fachinformation beinhaltet den besonderen Warnhinweis zu suizidalen Verhaltensweisen.

Deshalb besteht ein therapeutischer Bedarf für eine alternative Medikation für Patienten, die Stimulanzien zwar grundsätzlich vertragen, aber keinen ausreichenden Nutzen aus einer Behandlung mit MPH gezogen haben und daher die Behandlung wechseln bzw. modifizieren müssen.

LDX, ein neuer Wirkstoff aus der Klasse der Stimulanzien, erfüllt den aktuellen therapeutischen Bedarf bei Patienten, deren Ansprechen auf MPH als klinisch unzureichend angesehen wird: LDX ist die einzige Zweitlinientherapie mit hoher Wirksamkeit, langer Wirkdauer, Mahlzeiten- unabhängiger Einnahme und einem dem retardiertem MPH vergleichbaren Missbrauchsrisiko sowie Stimulanz-typischem Nebenwirkungsprofil. Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Kindern ab einem Alter von 6 Jahren, wenn das Ansprechen auf eine zuvor erhaltene Behandlung mit Methylphenidat (MPH) als klinisch unzureichend angesehen wird	43.919

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3 bzw. Abschnitt 4.4.4 [für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, siehe Erläuterungen in Kapitel 1])

Wie in Tabelle 1-10 beschrieben, ist die Behandlung mit LDX und der damit verbundene therapeutisch bedeutsame, als beträchtlich einzustufende Zusatznutzen, für die gesamte Anzahl der Patienten bzw. die gesamte Zielpopulation in der GKV relevant.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Kindern ab einem Alter von 6 Jahren, wenn das Ansprechen auf eine zuvor erhaltene Behandlung mit Methylphenidat (MPH) als klinisch unzureichend angesehen wird	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Kindern ab einem Alter von 6 Jahren, wenn das Ansprechen auf eine zuvor erhaltene Behandlung mit Methylphenidat (MPH) als klinisch unzureichend angesehen wird	Beträchtlich	43.919
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Kindern ab einem Alter von 6 Jahren, wenn das Ansprechen auf eine zuvor erhaltene Behandlung mit Methylphenidat (MPH) als klinisch unzureichend angesehen wird	1.560,98 €	68.556.680,62 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-12 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-11.

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
68.556.680,62 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörungen (ADHS) bei Kindern ab einem Alter von 6 Jahren, wenn das Ansprechen auf eine zuvor erhaltene Behandlung mit Methylphenidat (MPH) als klinisch unzureichend angesehen wird	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörungen (ADHS) bei Kindern ab einem Alter von 6 Jahren, wenn das Ansprechen auf eine zuvor erhaltene Behandlung mit Methylphenidat (MPH) als klinisch unzureichend angesehen wird	1.560,98 €	68.556.680,62 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
68.556.680,62 € €

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörungen (ADHS) bei Kindern ab einem Alter von 6 Jahren, wenn das Ansprechen auf eine zuvor erhaltene Behandlung mit Methylphenidat (MPH) als klinisch unzureichend angesehen wird	Atomoxetin (ATX)	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörungen (ADHS) bei Kindern ab einem Alter von 6 Jahren, wenn das Ansprechen auf eine zuvor erhaltene Behandlung mit Methylphenidat als klinisch unzureichend angesehen wird	1.692,69 €	74.341.252,11 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Diagnostik

Die Diagnose der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störung (ADHS) sollte anhand der DSM-IV-Kriterien oder der Leitlinien in ICD-10 gestellt werden und auf einer vollständigen Anamnese und Untersuchung des Patienten basieren. Die Diagnose darf sich nicht allein auf das Vorhandensein eines oder mehrerer Symptome stützen. Eine adäquate Diagnose erfordert die Berücksichtigung medizinischer und spezieller psychologischer, pädagogischer Quellen sowie des sozialen Umfeldes. Eine Behandlung mit Elvanse ist nicht bei allen Kindern mit ADHS indiziert, und der Entscheidung zur Anwendung dieses Arzneimittels muss eine sehr sorgfältige Einschätzung der Schwere und Chronizität der Symptome des Kindes in Bezug auf sein Alter sowie des Potenzials für Missbrauch, Fehlgebrauch oder Zweckentfremdung vorausgehen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bei allen Patienten, für die eine Behandlung mit Stimulanzien in Betracht kommt, sollte eine sorgfältige Anamnese erhoben (einschließlich Beurteilung der Familienanamnese auf plötzlichen Tod oder Kammerarrhythmien) und eine körperliche Untersuchung auf bestehende Herzerkrankungen durchgeführt werden, und weiterführende Herzuntersuchungen sollten erfolgen, wenn die Befunde auf eine solche Erkrankung hinweisen (z. B. Elektrokardiogramm oder Echokardiographie).

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

Stimulanzien sollten generell nicht angewendet werden bei Kindern oder Jugendlichen mit bekannten schwerwiegenden strukturellen Herzanomalien, Kardiomyopathien, schwerwiegenden Herzrhythmusstörungen oder anderen schwerwiegenden Herzerkrankungen, die sie einer erhöhten Gefährdung für die sympathomimetischen Wirkungen eines stimulierenden Arzneimittels aussetzen könnten.

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen

Die Behandlung muss unter der Aufsicht eines Spezialisten für Verhaltensstörungen bei Kindern und/oder Jugendlichen begonnen und durchgeführt werden.

Behandlungsdauer

Der Arzt, der sich entschließt, Elvanse über längere Zeit (mehr als 12 Monate) anzuwenden, muss mindestens einmal jährlich den Nutzen von Elvanse neu bewerten, indem er behandlungsfreie Zeitabschnitte einlegt.

Überwachungsmaßnahmen

Körpergröße, Gewicht und Appetit, der psychiatrische Status (aggressives oder feindseliges Verhalten, bipolare Störungen und Begleiterkrankungen) und der kardiovaskuläre Status (größere Veränderungen der Herzfrequenz und des Blutdrucks) sollten kontinuierlich überwacht werden.