

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Lisdexamfetamindimesilat (Elvanse[®])

Shire Deutschland GmbH

Modul 3 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 als klinisch unzureichend angesehen wird.

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	9
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	11
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	11
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	23
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	25
3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	36
3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	37
3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	39
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	47
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	47
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	51
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	52
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	55
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	64
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	65
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	71
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	72
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	75
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	75
3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	81
3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan	82
3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	87
3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	89
3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	90

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	32
Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	36
Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	48
Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	50
Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	51
Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	52
Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	56
Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	61
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).....	63
Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	65
Tabelle 3-A: Zulassungsstatus der in der Behandlung von Patienten mit ADHS eingesetzten Arzneimittel (Basis: Fachinformationen)	17
Tabelle 3-B: ADHS Prävalenz und Inzidenz in Deutschland	25
Tabelle 3-C: Alters- und geschlechtsspezifische ADHS-Prävalenz nach Schlack (2007).....	26
Tabelle 3-D: ADHS Inzidenz und Prävalenz in Deutschland	27
Tabelle 3-E: Bevölkerung und ADHS Prävalenz in Deutschland.....	29
Tabelle 3-F: F90 Diagnosen ambulant nach Altersgruppe pro Tsd. 2006 bis 2011.....	31
Tabelle 3-G: Erwartete ADHS-Erkrankungen in der Altersgruppe 6 bis 17 Jahre (2013 bis 2018).....	32
Tabelle 3-H: Anzahl der Patienten im Indikationsgebiet in Deutschland	35
Tabelle 3-I: Verordnungen von MPH 2008-2011 (Mio. DDD).....	66
Tabelle 3-J: Gegenanzeigen in der medikamentösen ADHS Behandlung.....	67
Tabelle 3-K: ADHS-Diagnosen im ambulanten und stationären Sektor	69
Tabelle 3-L: Erwartete Patientenzahl nach Markteinführung von LDX	70

Tabelle 3-M: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel
anhand der Versorgungsanteile 70

Tabelle 3-N: Zusammenfassung des Risk-Management-Plans..... 82

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: ADHS Neuerkrankungsraten der Barmer GEK	28

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AACAP	<i>Engl. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry</i>
ADD	<i>Engl. Attention deficit disorder</i>
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.
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC-Code	Anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem (<i>engl. Anatomical Therapeutic Chemical Code</i>)
ATX	Atomoxetin
CADDRA	<i>Engl. Canadian ADHD Resource Alliance</i>
CGI	<i>Engl. Clinical Global Impression</i>
CGI-I	<i>Engl. Clinical Global Impression - Improvement</i>
CGI-S	<i>Engl. Global Impressions - Severity</i>
DCL-ADHS	Diagnose-Checkliste ADHS
DDD	Definierte Tagesdosis (<i>engl. Defined Daily Dose</i>)
DEX	Dexamfetamin
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>)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
Ed.	Editor
Eds.	<i>Engl. Editors</i>
EEG	Elektroenzephalogramm
EPAR	Europäischer Öffentlicher Beurteilungsbericht (<i>engl. European Public Assessment Report</i>)
EU	Europäische Union
GB	Großbritannien
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss

GeParRD	<i>Engl. German Pharmacoepidemiological Research Database</i>
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HKS	Hyperkinetische Störung
ICD-10	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>)
IU	Internationale Einheit (<i>engl. International Unit</i>)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KI	Konfidenzintervall
KiGGS	Kinder- und Jugendgesundheitsurvey
LDX	Lisdexamfetamin
MAO-Hemmer	Monoaminoxidase-Hemmer
MPH	Methylphenidat
MPH-IR	<i>Engl. Methylphenidate immediate release</i>
NICE	<i>Engl. National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
OLU	Zulassungsüberschreitende Anwendung (<i>engl. off-label use</i>)
OROS-MPH	<i>Engl. Osmotic release oral system-methylphenidate</i>
RKI	Robert Koch-Institut
SDQ	Fragebogen zu Stärken und Schwächen (<i>engl. Strengths and Difficulties Questionnaire</i>)
SGB	Sozialgesetzbuch
SIGN	<i>Engl. Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
SmPC	<i>Engl. Summary of Product Characteristics</i>
WHO	Weltgesundheitsorganisation (<i>engl. World Health Organisation</i>)
WiDO	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. 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.

„Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Lisdexamfetamin, welches im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Kindern ab einem Alter von 6 Jahren indiziert ist, wenn das Ansprechen auf eine zuvor erhaltene Behandlung mit Methylphenidat als klinisch unzureichend angesehen wird, ist Atomoxetin“ (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013).

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).

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 (Shire 2013).

Der G-BA hat dem Vorschlag von Shire (Shire 2013) zugestimmt und ATX als ZVT festgelegt (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013):

Als die zweckmäßige Vergleichstherapie für den Wirkstoff Lisdexamfetamin in dem angegebenen Anwendungsgebiet im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (Attention-Deficit Hyperactivity Disorder, ADHS/ADHD) für Kinder ab einem Alter von 6 Jahren, wenn das Ansprechen auf eine zuvor erhaltene Behandlung mit Methylphenidat (MPH) als klinisch unzureichend angesehen wird, wurde vom G-BA Atomoxetin (ATX) bestimmt.

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.

Zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie fand ein Beratungsgespräch gemäß § 7 AM-NutzenV mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss statt. Das Anfrageformular und die Niederschrift zum Beratungsgespräch sind Grundlage des Abschnittes 3.1 und befinden sich in Modul 5.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013 Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderungen 2013-B-002 Lisdexamfetamin zur Behandlung von ADHS (Kinder ab 6 Jahre). Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Berlin.
2. Shire 2013 Lisdexamfetamindimesilat (Elvanse®) – Anforderung einer Beratung zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und zur Auswahl der geeigneten Endpunkte. Shire, Berlin.

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, zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. 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). Beschreiben Sie auch Ursachen und den natürlichen Verlauf der Erkrankung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Definition der Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung

Die aktuelle Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft ADHS der Kinder- und Jugendärzte e.V. (AGADHS) „legt...für den Krankheitsbegriff die Kriterien nach DSM-IV zugrunde“ und definiert eine Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung (ADHS) wie folgt: Eine Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung (ADHS) „liegt vor, wenn unaufmerksames und impulsives Verhalten mit oder ohne deutliche Hyperaktivität ausgeprägt ist, nicht dem Alter und Entwicklungsstand entspricht und zu deutlicher Beeinträchtigung in verschiedenen sozialen Bezugssystemen und im Leistungsbereich der Schule (...) führt. Diese Auffälligkeiten sollen länger als 6 Monate bestehen und beeinträchtigende Symptome von Hyperaktivität-Impulsivität und Unaufmerksamkeit sollen bereits vor dem Alter von 7 Jahren vorhanden gewesen sein. Die Symptome sollen nicht ausschließlich im Rahmen einer tief greifenden Entwicklungsstörung (z.B. Autismus-Spektrum) oder Psychose auftreten und nicht besser durch andere somatische oder psychiatrische Störungen erklärt werden können.“ (Arbeitsgemeinschaft ADHS der Kinder- und Jugendärzte e.V. (AGADHS) 2007)

Die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychosomatik und Psychotherapie (DGKJP) zur Diagnostik und Therapie von psychischen Störungen im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter definiert hyperkinetische Störungen (Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen) als gekennzeichnet „durch ein durchgehendes Muster von Unaufmerksamkeit, Überaktivität und Impulsivität (...), das in einem für den Entwicklungsstand des Betroffenen abnormen Ausmaß situationsübergreifend auftritt. Die Störung (...) sollte in mindestens 2 Lebensbereichen/Situationen (z.B. in der Schule, in der Familie, in der Untersuchungssituation) (...) auftreten.“ (Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie (DGKJP) 2007).

Ähnliche Definitionen finden sich in derzeit aktuellen Handbüchern zur Diagnostik und Behandlung der ADHS (Lempp et al. 2010; Steinhausen 2010a).

Kernsymptome der ADHS sind eine chronisch kurze Aufmerksamkeitsspanne, Ablenkbarkeit, Impulsivität, Hyperaktivität und motorische Unruhe (Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie (DGKJP) 2007) und werden in der publizierten Literatur erweitert um eine Beeinträchtigung der Lernfähigkeit (Davidson 2008).

Komorbide Störungen, die sich ungünstig auf die Prognose auswirken können und spezielle therapeutische Maßnahmen erforderlich machen, sind oppositionelle Störungen, Störungen des Sozialverhaltens, aggressive Verhaltensstörungen, affektive Störungen, Angststörungen, Zwangsstörungen, Lernstörungen und Teilleistungsschwächen, Sprach- und Sprechstörungen, Tic-Störungen und das Tourette-Syndrom (Arbeitsgemeinschaft ADHS der Kinder- und Jugendärzte e.V. (AGADHS) 2007). Die Symptome von ADHS führen häufig zu funktionalen Beeinträchtigungen und verringerter Lebensqualität (Danckaerts et al. 2010; Hechtman 2000; Klassen et al. 2004). Die Schwere der Symptomatik und deren Auswirkungen sind unterschiedlich stark ausgeprägt. Standardisierte Untersuchungsinstrumente, z.B. die ADHD Rating Scale (ADHD-RS-IV) ermöglichen eine systematische Diagnostik der einzelnen Funktionsbereiche (Görtz-Dorten et al. 2010). Weiterhin neigen ADHS-Patienten zu psychischen Erkrankungen wie Aufsässigkeits-Trotz-Störungen (oppositional defiant disorder), Störungen des Sozialverhaltens (conduct disorder), Stimmungs- und Angststörungen und Lernbehinderungen (Davidson 2008).

Ätiologie und Pathophysiologie

Nach heutiger Auffassung sind isolierte ätiologische Modelle nicht ausreichend, um ADHS zu erklären. Vielmehr wird versucht, die Störung mithilfe integrativer ätiologischer Modelle zu beschreiben (Döpfner et al. 2010).

Strukturelle und funktionelle neuroanatomische Veränderungen scheinen insbesondere das fronto-parieto-occipitale System zu betreffen (Brandeis und Banaschewski 2010). Mittels EEG-Ableitungen und Messung evozierter Potenziale wurden neurophysiologische Korrelate der ADHS nachgewiesen (Brandeis und Banaschewski 2010). Die Bedeutung der Monoamin-Neurotransmitter Dopamin und Noradrenalin, aber auch von Serotonin, ist bei ADHS gesichert, nicht zuletzt durch die hohe Wirksamkeit von Stimulanzien auf die ADHS-Symptomatik. Die Interaktionen dieser Neurotransmitter miteinander sowie mit Nichtmonoamin-Neurotransmittern wie Glutamat sind jedoch im Detail nach wie vor unvollständig verstanden (Roessner und Rothenberger 2010). Eine erbliche Veranlagung für die Entwicklung einer ADHS wurde mithilfe von Familien-, Adoptions- und Zwillingsstudien nachgewiesen. Aus Zwillingsstudien lässt sich ableiten, dass ADHS in 60% bis 91% der Patienten vererblich ist (Franke et al. 2009; Smith et al. 2009; Thapar et al. 2007). Ergebnisse genomweiter Assoziationsstudien zeigen eine ausgeprägte genetische Heterogenität der ADHS (Banaschewski 2010). Nach derzeitiger Auffassung ist der individuelle Phänotyp eine Folge aus genetischer Prädisposition und mannigfaltigen Umwelteinflüssen einschließlich psychosozialer Faktoren (Aguiar et al. 2010; Döpfner und Steinhausen 2010; Faraone und Doyle 2001; Thapar et al. 2007). Die genetische Prädisposition wird durch sogenannte „nicht geteilte Umweltfaktoren“ (non-shared environmental factors), also von Umweltbedingungen, die nur für das betroffene Individuum gelten, begünstigt, wobei der Beitrag dieser Faktoren auf 10% bis 25% geschätzt wird (Ben Amor et al. 2005; Huss 2004; Schonwald 2005).

Die überragende Bedeutung biologischer Faktoren manifestiert sich auch darin, dass ADHS in allen Kulturkreisen unabhängig vom ökonomischen und technischen Entwicklungsstand beschrieben wird (Steinhausen 2010b; Willcutt 2012).

Natürlicher Verlauf

ADHS beginnt im frühen Kindesalter und nimmt häufig einen chronischen Verlauf (Philipsen et al. 2008; Steinhausen et al. 2010; Wilens et al. 2002). Kinder mit ADHS weisen signifikant häufiger Lernprobleme und schlechtere schulische Leistungen auf als Kinder ohne ADHS (Loe und Feldman 2007; Philipsen et al. 2008; Steinhausen und Sobanski 2010). Bei Jugendlichen nimmt die hyperaktive Symptomatik im Verhältnis zur Unaufmerksamkeit ab und es treten Planungs- und Organisationsdefizite sowie assoziierte Probleme wie dissoziales und delinquentes Verhalten in den Vordergrund (Arbeitsgemeinschaft ADHS der Kinder- und Jugendärzte e.V. (AGADHS) 2007; Steinhausen und Sobanski 2010).

Verschiedene Studien zeigen, dass ein nicht unerheblicher Prozentsatz der Patienten mit ADHS bis hin zum Erwachsenenalter unter den langfristigen Auswirkungen der Erkrankung leidet (Davidson 2008; Galera et al. 2012; Kessler et al. 2006; Loe und Feldman 2007; Polanczyk und Rohde 2007; Shaw et al. 2012; Swensen et al. 2004). Die zentralen Symptome der ADHS, wenn auch in veränderter Ausprägung, sind noch jenseits des 18. Lebensjahrs vorhanden und können bei fehlender Unterstützung zu Problemen in Ausbildung, Beruf und Privatleben führen (Faraone et al. 2000; Lehmkuhl und Schubert I. 2013). Man findet bei ADHS deutlich erhöhte Raten für frühe ungeplante Schwangerschaften, Geschlechtskrankheiten, Verkehrsunfälle, Scheidungen, niedrige Bildungsabschlüsse, häufige Arbeitsplatzwechsel und Arbeitslosigkeit (Hausotter 2012a, 2012b; Philipsen et al. 2008; Rösler und Retz 2007).

Zusätzlich ist die Wahrscheinlichkeit, an sozioökonomischen Nachteilen zu leiden, bei Patienten mit hohen Aufmerksamkeitsproblemen bis zu dreimal höher als bei Menschen mit geringen Aufmerksamkeitsproblemen (Galera et al. 2012).

Diagnose

Die Diagnose einer ADHS ist klinisch zu stellen und, aufgrund der phänotypischen Heterogenität der Störung, der situativen Abhängigkeit der Symptomatik, häufig vorliegender psychiatrischer Komorbiditäten und des insbesondere bei jüngeren Kindern schwierig abzugrenzenden Übergangs zu noch normalem Verhalten, anspruchsvoll und häufig schwierig (Lempp et al. 2010). Wenn der Verdacht auf Komorbiditäten besteht oder der Diagnose eine pharmakologische Verordnung folgt, sollte die Diagnosestellung von einem Spezialisten für Verhaltensstörungen bei Kindern und/oder Jugendlichen, d.h. Neuropädiater, Sozialpädiatrischem Zentrum, Kinder- und Jugendpsychiater, Kinder- und Jugendpsychotherapeuten oder klinischen Psychologen, gestellt werden (Arbeitsgemeinschaft ADHS der Kinder- und Jugendärzte e.V. (AGADHS) 2007; Hackenberg 2012). Der diagnostische Standard umfasst eine vollständige Anamnese und Exploration, den Einsatz standardisierter Fragebögen, Verhaltensbeobachtung, Intelligenztest, ggf. neuropsychologische Untersuchungen sowie den Ausschluss einer somatischen Grunderkrankung (Lempp et al. 2010). Es steht eine Vielzahl störungsspezifischer sowie störungsübergreifender Fragebögen zur Diagnostik der ADHS zur Verfügung. Verbreitet zur Erfassung der störungsspezifischen Symptomatik ist die Diagnose-Checkliste für ADHS (DCL-ADHS), die sowohl nach den Kriterien des DSM-IV als auch nach ICD-10 angewandt

werden kann (Arbeitsgemeinschaft ADHS der Kinder- und Jugendärzte e.V. (AGADHS) 2007; Hechtman 2000). Daneben sind verschiedene andere störungsspezifische Fremd- und einige Selbstbeurteilungsskalen sowie auf spezifische Situationen zugeschnittene Fragebögen im Gebrauch (siehe Modul 4) (Görtz-Dorten et al. 2010; Hechtman 2000; Lempp et al. 2010).

Der Einsatz diagnostischer Scores durch Spezialisten wie Neuropädiater oder Kinder- und Jugendpsychiater ermöglicht es hier, die bei einer Verhaltensstörung notwendig schwierige Feststellung der individuellen Ausprägung und der Schwere der Erkrankung zu objektivieren. Durch die systematische Abfrage der Häufigkeit des Auftretens von Symptomen der Unaufmerksamkeit und der Hyperaktivität wie z.B. in der ADHD-RS-IV-Skala (DuPaul 1998) oder der für die Erkrankung typischen Verhaltensweisen im Kontext verschiedener Lebensbereiche wie Schule oder Familie wie z.B. in der Weiss Functional Impairment Rating Scale – Parents (WFIRS-P) (Weiss 2000) können verschiedene Dimensionen der Erkrankung sicher erfasst werden.

Notwendige diagnostische Kriterien für ADHS in ICD-10 und DSM-IV sind Dauer der Symptome, Alter bei Beginn der Symptome, Persistenz der Symptome, Beeinträchtigung durch die Symptome, Diskrepanz und Ausschluss (Steinhausen 2010a):

- Die Symptomkriterien müssen für die letzten sechs Monate erfüllt worden sein
- Einige Symptome müssen vor dem Alter von sieben Jahren vorgelegen haben
- Beeinträchtigungen durch die Symptome zeigen sich in zwei oder mehr Bereichen (z.B. in der Schule, zu Hause)
- Die Symptome müssen zu einer signifikanten Beeinträchtigung geführt haben (sozial, schulisch)
- Die Symptome sind deutlich stärker als bei Kindern mit gleichem Alter, Entwicklungsstand und gleicher Intelligenz
- Die Symptome sind nicht auf eine andere seelische Erkrankung zurückzuführen.

Grundsätzlich gilt, dass sich die Diagnose einer ADHS nicht allein auf das Vorhandensein eines oder mehrerer Symptome stützen darf, sondern die klinische Symptomatik und ihren Verlauf in verschiedenen Lebensbereichen bewerten muss (Schulte-Körne 2008; Steinhausen 2010a). Ein spezifischer diagnostischer Test der ADHS steht nicht zur Verfügung (Hechtman 2000).

Altersspezifische Besonderheiten

Die Symptome der ADHS treten vom Kindergarten- bis ins Erwachsenenalter auf, und die mit individueller und altersspezifischer Variation auftretenden Symptome und Probleme beeinflussen die Lebensqualität der Betroffenen nachhaltig (Hechtman 2000).

ADHS im Grundschulalter (6 bis 12 Jahre) ist charakterisiert durch mangelnde Regelakzeptanz in Familie, in Spielgruppe und Klassengemeinschaft, Stören im Unterricht,

Probleme bei den Hausaufgaben, wenig Ausdauer, starke Ablenkbarkeit, emotionale Instabilität, geringe Frustrationstoleranz, Wutanfälle, aggressives Verhalten, schlechte Schrift, chaotisches Ordnungsverhalten; andauerndes Reden, Geräuschproduktion, überhastetes Sprechen (Poltern); unpassende Mimik, Gestik und Körpersprache; Ungeschicklichkeit, häufige Unfälle; Lese-Rechtschreib-Schwäche, Rechenschwäche, Lern-Leistungsprobleme mit Klassenwiederholungen, Umschulungen; keine dauerhaften sozialen Bindungen, Außenseitertum und niedriges Selbstbewusstsein (Arbeitsgemeinschaft ADHS der Kinder- und Jugendärzte e.V. (AGADHS) 2007).

Mit Erreichen der Adoleszenz (13 bis 17 Jahre) verändern sich die Begleitsymptome der ADHS. Es treten Unaufmerksamkeit, Null-Bock-Mentalität, Leistungsverweigerung, oppositionell aggressives Verhalten, stark vermindertes Selbstwertgefühl, Ängste, Depressionen, Präferenz für soziale Randgruppen, erhöhte Risikobereitschaft, häufiger Verkehrsunfälle, Neigung zu Delinquenz, Alkohol, Drogen und vermehrt Frühschwangerschaften auf (Arbeitsgemeinschaft ADHS der Kinder- und Jugendärzte e.V. (AGADHS) 2007).

Bei ca. 30% der Kinder und Jugendlichen, die an ADHS leiden, bestehen die Symptome bis in das Erwachsenenalter fort (Barbaresi et al. 2013).

Geschlechtsspezifische Besonderheiten

Es besteht eine ausgeprägte Dominanz des männlichen Geschlechts bei ADHS in klinischen Studien (Steinhausen 2010b). Eine deutsche Studie zeigt ein Jungen/Mädchen-Verhältnis zwischen 2:1 bei vorherrschend unaufmerksamer ADHS und 5:1 bei vorherrschend hyperaktiv-impulsiver ADHS (Baumgaertel et al. 1995).

Bei weiblichen Betroffenen überwiegt in allen Altersstufen meistens die Aufmerksamkeitsstörung, während bei männlichen Betroffenen in erster Linie die komorbide Aggressivität eine Rolle spielt (Arbeitsgemeinschaft ADHS der Kinder- und Jugendärzte e.V. (AGADHS) 2007; Steinhausen 2010b).

Therapieziele

Das primäre Therapieziel einer ADHS-Behandlung besteht in der Verringerung der Kernsymptomatik der ADHS, d.h. einer unangemessen kurzen Aufmerksamkeitsspanne, erhöhter Ablenkbarkeit, emotionaler Labilität, stark ausgeprägter Impulsivität und Hyperaktivität und unter Umständen auch einer Beeinträchtigung der Lernfähigkeit (Arbeitsgemeinschaft ADHS der Kinder- und Jugendärzte e.V. (AGADHS) 2007). Komorbide Symptome sollten in die Behandlung mit eingeschlossen werden und weitere Komplikationen vermieden werden (Steinhausen et al. 2010). Im Vordergrund steht die Wiederherstellung oder Verbesserung der psychosozialen Funktionstüchtigkeit in allen lebenswichtigen Bereichen, d.h. im familiären Umfeld, in Schule und Ausbildung sowie den erweiterten sozialen Beziehungen (Steinhausen et al. 2010). Diese Therapieziele können je individuell auf den oben im Abschnitt „Diagnose“ diskutierten Dimensionen wie

Unaufmerksamkeit und Hyperaktivität liegen oder in verschiedenen von der Erkrankung betroffenen Lebensbereichen, und der Grad ihres Erreichens im Rahmen einer Behandlung muss wie bei der Diagnose mit validen Instrumenten durch Ärzte und Angehörige fremderfasst werden.

Weitere übergreifende Therapieziele sind eine altersadäquate psychosoziale Entwicklung und Integration, die Verbesserung der Eltern-Kind-Beziehung, ein genügend stabiles Selbstwertgefühl und die Gewährleistung einer der Begabung entsprechenden Schul- und Berufsausbildung (Arbeitsgemeinschaft ADHS der Kinder- und Jugendärzte e.V. (AGADHS) 2007).

Im Rahmen einer Behandlung wurde in der kanadischen CAP Guideline kürzlich auch ein schnelles Ansprechen als ein wichtiges zusätzliches Therapieziel hinsichtlich pharmakologischer Behandlungen angeführt, da eine lange Dauer bis zum Ansprechen die insbesondere bei Jugendlichen oftmals sehr geringe Adhärenz gegenüber der ADHS-Medikation weiter gefährden kann (Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Resource Alliance (CADDRA) 2011)

Die Therapieplanung muss immer auf die individuelle Situation des einzelnen Patienten ausgerichtet sein (Arbeitsgemeinschaft ADHS der Kinder- und Jugendärzte e.V. (AGADHS) 2007). Komorbide Störungen finden sich unterschiedlich häufig und unterschiedlich stark ausgeprägt. Dementsprechend ist auch der optimale Therapieansatz für jeden Patienten individuell durch einen qualifizierten Spezialisten zu bestimmen (Arbeitsgemeinschaft ADHS der Kinder- und Jugendärzte e.V. (AGADHS) 2007; National Collaborating Centre for Mental Health (NICE) 2009). Dieser sollte auch jede Veränderung in der Symptomatik, sowie das Ansprechen oder das Versagen der Therapie beurteilen.

Für die Erfassung von Veränderungen der Erkrankungsschwere und des Erreichens der Therapieziele im Rahmen einer Behandlung sind neben den oben diskutierten störungsspezifischen Skalen auch globale und nicht störungsspezifische Messinstrumente geeignet und in der Versorgung etabliert wie z.B. die strukturierte Clinical Global Impression (CGI) Skala (Busner und Targum 2007). Der Herausforderung in der Dokumentation des Erkrankungsverlaufs und des Grads der Zielerreichung wird angesichts der individuellen Unterschiede zwischen den Patienten und der Komplexität der Verhaltensstörung ADHS eine Betrachtung mit Hilfe eines Sets an verschiedenen Skalen am besten gerecht.

Behandlungsoptionen

In den Leitlinien der DGKJP und der AGADHS und in der einschlägigen Fachliteratur wird ein multimodaler Therapieansatz zur Behandlung von ADHS empfohlen (Arbeitsgemeinschaft ADHS der Kinder- und Jugendärzte e.V. (AGADHS) 2007; Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie (DGKJP) 2007; Döpfner und Sobanski 2010).

Die multimodale Behandlung, als wesentlicher Bestandteil einer therapeutischen Gesamtstrategie der ADHS, kann folgende Interventionen umfassen (Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie (DGKJP) 2007):

- Aufklärung und Beratung (Psychoedukation) der Eltern, des Kindes/Jugendlichen und des Erziehers
- Elternt raining und Interventionen in der Familie
- Interventionen im Kindergarten/in der Schule
- Kognitive Therapie des Kindes/Jugendlichen (ab dem Schulalter) oder zur Anleitung des Kindes/Jugendlichen zur Modifikation des Problemverhaltens (Selbstmanagement)
- Pharmakotherapie zur Kontrolle der klinischen Symptome

Die Zusammenstellung der einzelnen Behandlungsbausteine sollte immer auf die individuellen Bedürfnisse des jeweiligen von ADHS betroffenen Kindes oder Jugendlichen abgestimmt sein (Jans 2010).

Pharmakologische Therapie

Derzeit sind in Deutschland zur Behandlung von ADHS bei Kindern und Jugendlichen im Alter ab 6 Jahren drei Wirkstoffe zugelassen: Atomoxetin (ATX), Dexamfetamin (DEX) und Methylphenidat (MPH). In Tabelle 3-A werden die Wirkstoffe in alphabetischer Reihenfolge sowie Handelsnamen und Anwendungsgebiete dargestellt. Detaillierte Informationen zu diesen Wirkstoffen und ihren Eigenschaften finden sich im Modul 2 dieses Dossiers.

Tabelle 3-A: Zulassungsstatus der in der Behandlung von Patienten mit ADHS eingesetzten Arzneimittel (Basis: Fachinformationen)

Wirkstoff	Handelsname	Anwendungsgebiet(e) laut Fachinformation
Atomoxetin-hydrochlorid	STRATTERA® 10mg/18mg/ 25mg/40mg/60mg/80mg/100mg	STRATTERA® ist zur Behandlung der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) bei Kindern ab 6 Jahren und bei Jugendlichen als Teil eines umfassenden Behandlungsprogramms angezeigt.
Dexamfetamin-hemisulfat	Attentin® 5mg	Therapierefraktäre Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS), die auf eine ausreichend lange Behandlung mit Methylphenidat und Atomoxetin in maximaler und verträglicher Dosis nicht anspricht, bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren. Attentin® ist im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren indiziert, wenn andere medikamentöse und nicht-medikamentöse therapeutische Maßnahmen nicht ausreichend wirksam sind.

Wirkstoff	Handelsname	Anwendungsgebiet(e) laut Fachinformation
Methylphenidat-hydrochlorid	Concerta® 18mg/36mg/54mg Concerta® 27mg Equasym® Equasym Retard® Medikid® 5mg/10mg/20mg Medikinet® 5mg/10mg/20mg Medikinet® retard 5mg Medikinet® retard 10/20/30/40mg Methylphenidat 1 A Pharma® Methylphenidat HEXAL® Methylpheni TAD® Ritalin® LA	Indiziert im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörungen (ADHS) bei Kindern ab einem Alter von 6 Jahren, wenn sich andere therapeutische Maßnahmen allein als unzureichend erwiesen haben.

Quellen: (1 A Pharma GmbH 2009; HEXAL AG 2009; JANSSEN-CILAG GmbH 2011a, 2011b; Lilly Deutschland GmbH 2011; Medice Arzneimittel 2011a, 2011b, 2011c, 2011d, 2012; Novartis Pharma GmbH 2012; Shire Pharmaceuticals Ireland Limited 2010, 2011; TAD Pharma GmbH 2010)

Die Leitlinien der AGADHS benennen MPH als Medikament der ersten Wahl (Arbeitsgemeinschaft ADHS der Kinder- und Jugendärzte e.V. (AGADHS) 2007; Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie (DGKJP) 2007).

MPH wurde in Deutschland erstmals 1954 in Verkehr gebracht (Morton und Stockton 2000). Für die Therapie mit MPH stehen Tabletten oder Kapseln in verschiedenen Stärken sowie mit und ohne retardierte Wirkstofffreisetzung zur Verfügung. Der G-BA hat in seinem Beschluss vom 19. Juli 2007 (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2007b) festgestellt, dass die Gruppe der Methylphenidat-Arzneimittel die Voraussetzungen für eine Festbetragsgruppenbildung nach § 35 Abs. 1 Satz 2 erfüllt. Die Arzneimittel enthalten denselben Wirkstoff (Methylphenidat) und für unterschiedliche, für die Therapie bedeutsame Bioverfügbarkeiten gab es keine ausreichenden Hinweise (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2007a).

Für Stimulanzien hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) am 16. September 2010 in einem Beschluss zu der Anlage III der Arzneimittelrichtlinie zu Verordnungseinschränkungen festgelegt (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2010), dass diese Arzneimittel nur von einem Spezialisten für Verhaltensstörungen bei Kindern und/oder Jugendlichen (Fachärztin/Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin; Fachärztin/Facharzt für Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie; Fachärztin/Facharzt für Nervenheilkunde, für Neurologie und / oder Psychiatrie oder für Psychiatrie und Psychotherapie, ärztliche Psychotherapeuten mit einer Zusatzqualifikation zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen, Facharzt für psychosomatische Medizin und Psychotherapie) verordnet und unter dessen Aufsicht angewendet werden dürfen und dass zur Prüfung des langfristigen Arzneimittelnutzens für den einzelnen Patienten regelmäßig behandlungsfreie Zeitabschnitte einzuräumen sind. Konkret wird empfohlen, die Arzneimittel mindestens einmal im Jahr abzusetzen, um das Befinden des Kindes zu beurteilen (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2011, 2012).

Der klinische Einsatz von Stimulanzien ist durch hohe Anforderungen aufgrund der Zulassung und durch die Arzneimittelrichtlinie stark reguliert. So ist vorgeschrieben, dass die medikamentöse Behandlung im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie erfolgen muss, die in der Regel sowohl psychologische, pädagogische, soziale als auch pharmakotherapeutische Maßnahmen umfasst (Lilly Deutschland GmbH 2011; Medice Arzneimittel 2011a, 2012).

ATX wurde 2005 auf den Markt gebracht und ist für die Behandlung der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) bei Kindern ab 6 Jahren und bei Jugendlichen als Teil eines umfassenden Behandlungsprogramms angezeigt.

ATX wird in deutschen und internationalen Leitlinien in der Erstlinie bei Kontraindikationen für MPH und als Zweitlinientherapie bei Nichtansprechen, mangelnder Wirksamkeit oder Unverträglichkeit auf MPH empfohlen (American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP) 2007; Banaschewski et al. 2008; Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Resource Alliance (CADDRA) 2011; Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie (DGKJP) 2007; Hackenberg 2012; National Collaborating Centre for Mental Health (NICE) 2009; Royal Australasian College of Physicians 2009; Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 2009).

DEX wurde im Jahr 2011 auf den deutschen Markt gebracht und hat eine Zulassung für die Behandlung von therapierefraktärer ADHS, die auf eine ausreichend lange Behandlung mit Methylphenidat und Atomoxetin in maximaler und verträglicher Dosis nicht anspricht, bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren (Medice Arzneimittel 2012). DEX hat somit den Status eines Drittliniemedikaments und wird im Folgenden daher nicht weiter betrachtet.

Zielpopulation

Lisdexamfetamin (LDX; Handelsname: Elvanse®) ist im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörungen (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 (Shire 2013a).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

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

Wortlaut der Fachinformation (Shire 2013): Abschnitt 4.1: „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.“; 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 Dosititration zeigte Elvanse eine signifikant größere Wirksamkeit als Placebo.“ Wortlaut der Gebrauchsinformation (Shire 2013): „Elvanse ist zur Behandlung der „Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung“ (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.“

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 muss daher gezeigt werden, dass ein größerer Anteil der Patienten, bei denen ein Stimulanz grundsätzlich indiziert ist, bei denen die Erstlinientherapie mit MPH 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.

Kontext: Frühe Nutzenbewertung eines im ZNS wirksamen Arzneimittels zur Therapie der ADHS

Bisher war noch kein Arzneimittel zur Behandlung einer psychiatrischen Erkrankung Gegenstand der frühen Nutzenbewertung. Da ADHS unter den psychiatrischen Erkrankungen wiederum Besonderheiten aufweist, sollen hier im Rahmen der Beschreibung der Erkrankung und der Charakterisierung der Zielpopulation abschließend noch einmal wesentliche Aspekte im Kontext der frühen Nutzenbewertung zusammengefasst und hervorgehoben werden.

- Kernsymptome der Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung sind eine chronisch kurze Aufmerksamkeitsspanne und erhöhter Ablenkbarkeit, Hyperaktivität und motorische Unruhe sowie Impulsivität,
- Die ADHS-Symptome haben negative Auswirkungen auf die Lebensqualität, auf die Funktion und Akzeptanz der Betroffenen in ihren sozialen Kontexten wie der Familie und auf das Erbringen von den kognitiven Fähigkeiten entsprechenden Leistungen in Schule und Ausbildung / Beruf;
- ADHS tritt vom Kindergarten- bis zum Erwachsenenalter und bei beiden Geschlechtern auf, die Symptomatik der Störung hat entsprechend dem sozialen Charakter von Verhalten unterschiedliche Schwerpunkte im Altersverlauf und zwischen den Geschlechtern;
- Ätiologie und Pathophysiologie von ADHS sind noch nicht vollständig verstanden, aber es gibt inzwischen zahlreiche Forschungsdaten, die die große Bedeutung biologischer Faktoren belegen;

- Als Verhaltensstörung ist ADHS naturgemäß schwieriger vom gesunden Zustand abzugrenzen oder von anderen neuropsychiatrischen Störungen zu differenzieren, als dies bei vielen organischen Erkrankungen der Fall ist; die international etablierten Definitionen von ADHS legen deshalb strenge Kriterien für das Vorliegen der Störung in Bezug auf Dauer und Umfang der Symptome an (z.B. die Kriterien des DSM IV) und für die Diagnose und die Verlaufskontrolle von ADHS existieren etablierte Standards und Methoden wie z.B. die am DSM-IV orientierte ADHD Rating Scale IV;
- Entsprechend der Leitlinien und der Anwendungsvoraussetzungen der zur Behandlung von ADHS zugelassenen Medikamente soll die Diagnose im Fall einer pharmakologischen Therapie von einem Spezialisten für Verhaltensstörungen bei Kindern und/oder Jugendlichen durchgeführt werden;
- Die zur Diagnose und für die Einschätzung des Schweregrads der Erkrankung im Rahmen der Verlaufskontrolle einer Behandlung eingesetzten Instrumente sind im Wesentlichen Fremdbeurteilungsskalen, da es in der Natur von Verhaltensstörungen und spezifisch der Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung bei Kindern und Jugendlichen liegt, dass wichtige Aspekte aus dem von der Erkrankung direkt betroffenen sozialen Umfeld heraus erfasst werden müssen; Verhaltensstörungen sind einer Fremdbeurteilung unmittelbar zugänglich und im Allgemeinen dadurch charakterisiert, dass der Patient sein eigenes Verhalten nicht notwendigerweise als gestört erachtet
- Wesentliches Ziel bei der Behandlung von ADHS ist die schnelle und andauernde Verbesserung der individuellen Symptomatik und die Reduktion der durch sie verursachten psychosozialen Einschränkungen des Patienten;
- Als Behandlungsoptionen stehen nicht-medikamentöse und medikamentöse Therapien zur Verfügung, und die Leitlinien wie auch die Anwendungsvoraussetzungen der zur Behandlung von ADHS zugelassenen Medikamente fordern einen multimodalen Ansatz sowie die Planung und die Verlaufsbeurteilung der individuellen Behandlung durch qualifizierte Spezialisten;
- An den Einsatz medikamentöser Therapien zur Behandlung von ADHS sind gemäß deren Zulassungen zahlreiche Bedingungen geknüpft wie z.B. die Verordnung durch Spezialisten für die Erkrankung;
- Vor den Einsatz von Stimulanzien in der Behandlung von ADHS hat der Gemeinsame Bundesausschuss im Rahmen der Arzneimittelrichtlinie besonders hohe Anforderungen gestellt – so müssen sich bspw. nicht-medikamentöse Verfahren allein zuvor als nicht ausreichend erwiesen haben;
- Unter den drei bislang für die Behandlung von ADHS zur Verfügung stehenden Medikamenten wird das Stimulanz MPH in der Erstlinie empfohlen und auch am

häufigsten eingesetzt, ATX im Wesentlichen in der Zweitlinie verordnet und DEX entsprechend der Einschränkungen in der Zulassung nur in der Drittlinie;

- Für die Zielpopulation von LDX als neuem Wirkstoff mit einer expliziten Zweitlinienzulassung nach MPH bedeutet dies, dass
 - die Patienten bereits als Voraussetzung für die Verordnung von MPH in der Erstlinie von nicht-pharmakologischen Behandlungsmethoden allein nicht ausreichend profitiert haben;
 - der Einsatz von Stimulanzien grundsätzlich indiziert ist und auch die Erfahrung mit dem Einsatz von MPH keine Stimulanz-typischen Unverträglichkeiten gezeigt hat,
 - die Patienten aber nach Einschätzung eines Spezialisten klinisch unzureichend auf MPH angesprochen haben;

Die Bewertung des Zusatznutzens von LDX gegenüber ATX in der Zweitlinie nach klinisch unzureichendem Ansprechen auf MPH, wie vom Gemeinsamen Bundesausschluss festgelegt, spiegelt entsprechend die deutsche Versorgungsrealität exakt wider.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

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 basierend auf der klinischen Einschätzung (Banaschewski und Rothenberger 2010). Ungefähr 70% der Kinder und Jugendlichen, die unter ADHS leiden, profitieren von MPH (Johnson et al. 2005; Spencer et al. 1996; Ter-Stepanian et al. 2010), jedoch können bis zu 90% der Patienten grundsätzlich von einer Stimulanzientherapie profitieren (Banaschewski und Rothenberger 2010). Für die klinische Praxis bedeutet dies, dass die Umstellung auf ein zweites Stimulanz versucht werden sollte, wenn die Behandlung mit dem ersten Stimulanz bei guter Verträglichkeit als klinisch unzureichend angesehen wird (Banaschewski und Rothenberger 2010; Pliszka et al. 2000).

In Deutschland war bislang kein Zweitlinien-Stimulanz bei klinisch unzureichendem Ansprechen auf MPH zugelassen. Diese Versorgungslücke wird durch Lisdexamfetamin (LDX) (Handelsname Elvanse[®]) geschlossen.

Die einzige in Deutschland zugelassene und von den Leitlinien der AGADHS und der DGKJP empfohlene Zweitlinientherapie ist ATX, ein Arzneimittel außerhalb der Gruppe der Stimulanzien (Arbeitsgemeinschaft ADHS der Kinder- und Jugendärzte e.V. (AGADHS) 2007; Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie (DGKJP) 2007). Der Wirkmechanismus von ATX wird ausführlich im Modul 2 dargestellt. ATX gilt als weniger wirksam im Vergleich zu Stimulanzien (American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP) 2007; Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie (DGKJP) 2007; Lilly Deutschland GmbH 2011; Newcorn et al. 2008; Wigal et al. 2009). Ein weiterer Nachteil von ATX besteht in der Latenz von 6 bis 8 Wochen bis zum Eintritt der maximalen Wirkung (Banaschewski et al. 2008; Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie (DGKJP) 2007). Ferner ist die therapeutische Anwendung von ATX durch mögliche Hepatotoxizität eingeschränkt. Seit 2004 ist in der Fachinformation zu ATX der Warnhinweis enthalten, Patienten mit Gelbsucht oder im Labor nachgewiesenen Leberschäden kein ATX zu verabreichen (World Health Organization (WHO) 2009). Weiterhin beinhaltet die Fachinformation den besonderen Warnhinweis zu suizidalen Verhaltensweisen (Lilly Deutschland GmbH 2011).

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 ist ein neuer Wirkstoff aus der Klasse der Stimulanzien, der 2013 in Deutschland zugelassen wurde zur Behandlung von ADHS bei Kindern ab einem Alter von 6 Jahren, wenn das Ansprechen auf eine zuvor erhaltene Behandlung mit MPH als klinisch unzureichend angesehen wird. Der Wirkmechanismus von LDX wird ausführlich im Modul 2 dargestellt. LDX ist hochwirksam zur Kontrolle der ADHS-Symptome und zeigt die typischen, mit Stimulanzien assoziierten Wirkungscharakteristika (siehe Modul 4). Insofern erfüllt LDX 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 (Cassidy et al. 2012; Hodgkins et al. 2012; Jasinski und Krishnan 2009; Sembower et al. 2013; Shire 2013a) (siehe Modul 4).

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland an. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt erfolgen. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Für Deutschland wird die Prävalenz (Schlack et al. 2007) von ADHS bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 3-17 Jahren mit 4,8% und die Inzidenz (Lindemann et al. 2012) mit 9/1.000 Personen-Jahre angegeben.

Tabelle 3-B: ADHS Prävalenz und Inzidenz in Deutschland

ADHS Prävalenz und Inzidenz	Altersgruppe	Rate	Quelle
Prävalenz	3 bis 17 Jahre	4,8%	Robert Koch Institut, KiGGS Studie (Schlack 2007)
Inzidenz	3 bis 17 Jahre	9/1000 Personen-Jahre	Lindemann et al 2012

Quelle: (Lindemann et al. 2012; Schlack et al. 2007)

Zusätzlich zu diesen beiden bundesweit repräsentativen Studien zur ADHS Prävalenz und Inzidenz in Deutschland liefert der Arztreport 2013 der Barmer GEK aktuelle Langzeitdaten (2006-2011) zur Häufigkeit von ADHS-Diagnosen und Verordnungen zur ADHS-Behandlung (Grobe et al. 2013).

Laut der KiGGS Studie (Schlack et al. 2007) haben 4,8% der 3- bis 17-Jährigen eine ärztlich oder psychologisch diagnostizierte ADHS (Tabelle 3-C).

In dieser Studie wurde die erste Erhebungswelle (Basiserhebung) von Mai 2003 bis Mai 2006 vom Robert Koch-Institut (RKI) durchgeführt. Eltern von insgesamt 7.569 Jungen und 7.267 Mädchen im Alter von 3 bis 17 Jahren beantworteten schriftlich einen Fragebogen, der unter anderem ADHS-Diagnosefragen und den Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ) enthielt (Schlack et al. 2007).

Es wurden erhebliche alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede beschrieben. Jungen waren wesentlich häufiger mit ADHS diagnostiziert als Mädchen (7,9%, bzw. 1,8%). Dieser große Geschlechtsunterschied bestand in allen Altersgruppen. Mit 11,3% am häufigsten wurde ADHS bei den 11- bis 13-jährigen Jungen festgestellt. Bei Kindern aus Familien mit einem niedrigen sozioökonomischen Status wurde ADHS häufiger diagnostiziert (6,4%) als bei Kindern aus Familien mit mittlerem (5,0%) und höherem sozioökonomischen Status (3,2%). Kinder mit Migrationshintergrund erhielten seltener eine ADHS-Diagnose (3,1%) als Kinder ohne Migrationshintergrund (5,1%). Ost/West- und Stadt/Land-Unterschiede wurden nicht gefunden (Schlack et al. 2007).

Tabelle 3-C: Alters- und geschlechtsspezifische ADHS-Prävalenz nach Schlack (2007)

	ADHS (Arzt- oder Psychologen-Diagnose, jemals)	Zusätzliche ADHS-Verdachtsfälle
Gesamt	4,8%	4,9%
Altersgruppe		
3-6 Jahre	1,5%	6,0%
7-10 Jahre	5,3%	6,4%
11-13 Jahre	7,1%	5,0%
14-17 Jahre	5,6%	2,8%
Geschlecht		
Jungen	7,9%	6,4%
Mädchen	1,8%	3,6%
Sozialstatus		
Niedrig	6,4%	8,0%
Mittel	5,0%	4,6%
Hoch	3,2%	2,9%
Migrationshintergrund		
Ja	3,1%	5,9%
Nein	5,1%	4,8%

ADHS: Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung

Quelle: (Schlack et al. 2007)

In einer systematischen Übersichtsarbeit (Polanczyk et al. 2007) wurde aus 102 eingeschlossenen Studien die weltweite, gepoolte ADHS-Prävalenz in der Altersgruppe 0 bis 18 Jahre auf 5,29% geschätzt. Diese Schätzung liegt etwas über der o.g. Schätzung von 4,8% für Deutschland (Schlack et al. 2007). Jedoch wurde in der Studie zur weltweiten ADHS-Prävalenz signifikante Variabilität in erster Linie aufgrund unterschiedlicher methodischer Charakteristika und diagnostischer Kriterien in den einzelnen Studien festgestellt (Polanczyk et al. 2007).

Der Arztreport 2013 der Barmer GEK berichtet für die Altersgruppe 0 bis 19 Jahre eine Prävalenz von 4,14% im Jahr 2011. Über den Zeitraum von 2006 bis 2011 wurde ein Anstieg der Anzahl ambulant gestellter Diagnosen je 1.000 Personen von 29,21 im Jahr 2006 auf 41,39 im Jahr 2011 dokumentiert. Dies entspricht über den betrachteten 5-Jahres-Zeitraum einem Anstieg von 42% (Grobe et al. 2013).

Basierend auf repräsentativen Daten aus Deutschland (aus der German Pharmacoepidemiological Research Database (GePaRD) Datenbank) wurde in der Altersgruppe 3 bis 17 Jahre die Inzidenz der ADHS mit 0,91% geschätzt (Tabelle 3-D) (Lindemann et al. 2012).

Tabelle 3-D: ADHS Inzidenz und Prävalenz in Deutschland

Tabelle 1. Prävalenz, Inzidenz und zugehörige 95% Konfidenzintervalle (KI) zu neuen Diagnosen von Aufmerksamkeits-Defizit/Hyperaktivitäts Störung (ADHS) und medikamentöser Behandlung von ADHS in Deutschland in 2005			
	<i>Männlich (95% KI)</i>	<i>Weiblich (95% KI)</i>	<i>Gesamt (95% KI)</i>
Altersstandardisierte Inzidenz von neuen Diagnosen (<i>n</i> pro 1000 Personenjahre)	13.5 (13.4-13.6)	4.4 (4.3-4.4)	9.1 (9.0-9.1)
Altersstandardisierte Prävalenz (<i>n</i> pro 1000)	38.2 (38.0-38.3)	10.4 (10.3-10.5)	24.6 (24.6-24.7)
Anteil der neuen ADHS-Fälle mit mindestens einer Verschreibung Bei denen, die im ersten Jahr eine Verschreibung erhalten haben	37.7 (36.8-38.5)	34.1 (32.6-35.7)	36.8 (36.1-37.6)
... war die erste Verschreibung Methylphenidat ^a	90.8 (89.9-91.6)	90.7 (89.0-92.2)	90.8 (90.0-91.5)
... war die erste Verschreibung Atomoxetin ^a	9.1 (8.3-10.0)	9.2 (7.8-10.9)	9.1 (8.4-9.9)
^a In einigen Fällen wurden Methylphenidat und Atomoxetin gleichzeitig verschrieben			

ADHS: Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung; KI: Konfidenzintervall

Quelle: Tabelle übersetzt aus (Lindemann et al. 2012)

Die im Vergleich zu den Daten der KiGGS-Studie (Schlack et al. 2007) und der unten erwähnten Studie der BARMER GEK (Grobe et al. 2013) niedrigere Prävalenz in dieser Studie kann mit der bei Lindemann (Lindemann et al. 2012) beschriebenen Nutzung eines konservativen Algorithmus für den Umgang mit unsicheren Diagnosen erklärt werden (Lindemann et al. 2012).

Der Arztreport 2013 der Barmer GEK (Grobe et al. 2013) mit dem Schwerpunkt ADHS hat die 1-Jahres- und Quartalsinzidenz alters- und geschlechtsspezifisch untersucht (Abbildung 1). Auch hier wurden bei der Inzidenz alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede dokumentiert. Berichtet wird von einer 1-Jahres Inzidenz von bis zu 4,26% bei männlichen Kindern und Jugendlichen, gegenüber einer 1-Jahres Inzidenz von bis zu 1,82% bei weiblichen Kindern und Jugendlichen. Die höchste Rate an Erstdiagnosen einer ADHS wurde demnach für beide Geschlechter in einem Alter zwischen 8 und 9 Jahren (Grobe et al. 2013).

Abbildung 1: ADHS Neuerkrankungsraten der Barmer GEK

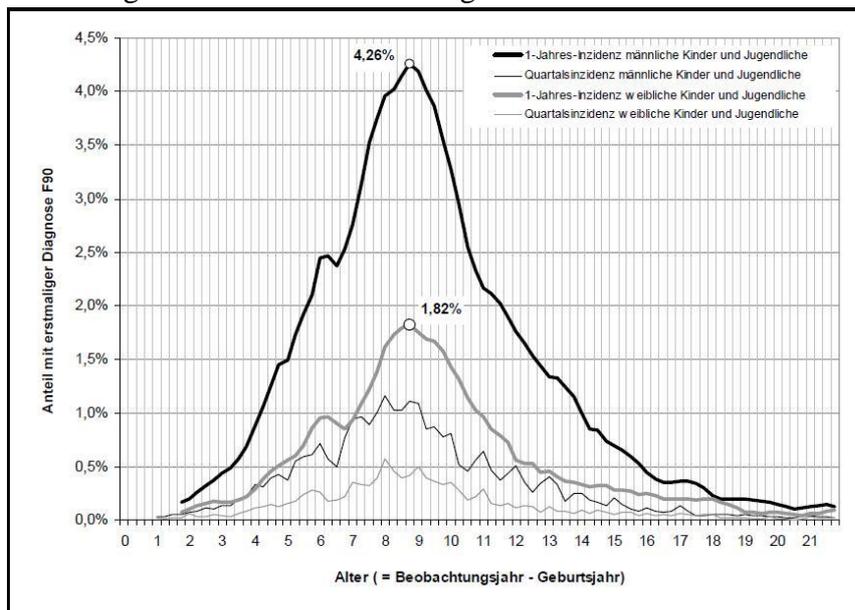


Abbildung 32 Approximative Neuerkrankungsraten mit Hyperkinetischen Störungen (F90) nach Geschlecht und Alter (BARMER GEK)

Quelle: (Grobe et al. 2013)

Für die Schätzung zur ADHS Prävalenz in Deutschland in der Altersgruppe 6 bis 17 Jahre wurden die Bevölkerungszahlen in Tabelle 3-E der GENESIS Online Datenbank des Statistischen Bundesamtes entnommen (Statistisches Bundesamt 2013). Demzufolge macht die Altersgruppe von 6 bis 17 Jahren einen Anteil von 11,2% der Gesamtbevölkerung aus. Die Prävalenz-Schätzungen sind aus den jeweiligen Altersgruppen aus der repräsentativen KiGGS Studie entnommen. Für die 6-Jährigen wurde die Prävalenz der Altersgruppe der 3-6 Jährigen von 1,5%, angenommen, da eine genauere Schätzung für die 6-Jährigen aus dieser Studie nicht vorliegt. Hierdurch wird die Prävalenz für die 6-jährigen möglicherweise unterschätzt, da die Prävalenz für die Altersgruppe 7-10 Jahre mit 5,3% höher liegt (Schlack et al. 2007).

Danach sind 509.443 Personen in der Altersgruppe 6 bis 17 Jahre in Deutschland von ADHS betroffen (Schlack et al. 2007). Dies entspricht in dieser Altersgruppe einer Prävalenz von 5,6%. Die Datenbasis der GENESIS Online Datenbank des Statistischen Bundesamtes ist das Jahr 2011; unten im Abschnitt erwartete ADHS-Erkrankungen in der Altersgruppe 6 bis 17 Jahre und bei der Berechnung der Kosten für die GKV wird jedoch mit den erwarteten Zahlen für die Jahre 2013-2018 gerechnet.

Tabelle 3-E: Bevölkerung und ADHS Prävalenz in Deutschland

Population	Anzahl	Quelle
Bevölkerung Deutschland insgesamt (Jahresdurchschnitt 2011)	81.843.743	Statistisches Bundesamt 2013
Bevölkerung 6 Jahre	691.623	Statistisches Bundesamt 2013
Bevölkerung 7 - 10 Jahre	2.884.368	Statistisches Bundesamt 2013
Bevölkerung 11 - 13 Jahre	2.346.413	Statistisches Bundesamt 2013
Bevölkerung 14 - 17 Jahre	3.207.185	Statistisches Bundesamt 2013
∑ Bevölkerung 6 – 17 Jahre (11,2%)	9.129.589	Statistisches Bundesamt 2013
Prävalenz 6 Jahre (1,5%) (95%-KI [1,1%; 2,2%])	10.374 (95%-KI [7.608; 15.216])	Robert Koch Institut, KiGGS Studie (Schlack 2007)
Prävalenz 7 - 10 Jahre (5,3%) (95%-KI [4,6%; 6,2%])	152.872 (95%-KI [132.681; 178.831])	Robert Koch Institut, KiGGS Studie (Schlack 2007)
Prävalenz 11 - 13 Jahre (7,1%) (95%-KI [6,1%; 8,2%])	166.595 (95%-KI [143.131; 192.406])	Robert Koch Institut, KiGGS Studie (Schlack 2007)
Prävalenz 14 - 17 Jahre (5,6%) (95%-KI [4,8%; 6,6%])	179.602 (95%-KI [153.945; 211.674])	Robert Koch Institut, KiGGS Studie (Schlack 2007)
∑ Prävalenz gesamt 6 - 17 Jahre (5,9%)	509.443	Eigene Berechnung

ADHS: Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung; KI: Konfidenzintervall; KiGGS: Kinder- und Jugendgesundheitssurvey

Quellen: Statistisches Bundesamt 2013 (Schlack et al. 2007); Eigene Berechnungen

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. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Zu der innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwartenden Prävalenz und Inzidenz von ADHS liegen keine hinreichend gesicherten Daten für Deutschland vor. Für die Ableitung der

erwarteten Entwicklung wurden deswegen historische Diagnose- und Verordnungsdaten herangezogen.

Die aktuellste Langzeitstudie (2006-2011) zu der Entwicklung von ADHS-Erkrankungen in Deutschland liefert der Barmer GEK Arztreport 2013 (Grobe et al. 2013). In dem Bericht wird historisch geschlechts- und altersübergreifend (5-Jahres-Altersgruppen von 0 bis 39 Jahre) ein Anstieg der Diagnosezahlen von 49% dargestellt. Für die Altersgruppe 0 bis 19 Jahre wird für denselben Zeitraum eine Zunahme von 42% in der Anzahl der ambulant gestellten ADHS-Diagnosen festgestellt (2011 = 621.000 ambulante Erkrankungsdiagnosen F90 „Hyperkinetische Störung“) (Grobe et al. 2013).

Der Anstieg der ambulant gestellten ADHS-Diagnosen von 42% in der Altersgruppe 0-19 Jahre im Zeitraum von 2006 bis 2011 ist jedoch durch die Veränderung der jährlichen Zuwachsraten zu relativieren, die kontinuierlich abgenommen haben. Für eine verlässliche Schätzung der zu erwartenden Diagnosehäufigkeit in der hier relevanten Altersgruppe der 6- bis 17-Jährigen (Zielpopulation von LDX) wurde zunächst für die drei 5-Jahres-Altersgruppen 5 bis 9 Jahre, 10 bis 14 Jahre und 15 bis 19 Jahre aus Grobe (2013) ein Mittelwert für die Altersgruppe 5 bis 19 Jahre gebildet. Hieraus wurden die absolute und die prozentuale Veränderung jeweils gegenüber dem Vorjahr im Zeitraum von 2006 bis 2011 berechnet. So stieg zu Beginn des Beobachtungszeitraums von 2006 bis 2007 die geschätzte Zunahme der ADHS-Diagnosen in der Altersgruppe 5 bis 19 Jahre noch um 10,9%, von 2010 auf 2011 jedoch nur noch um 3,6% (Tabelle 3-F) (Grobe et al. 2013) (Eigene Berechnung).

Tabelle 3-F: F90 Diagnosen ambulant nach Altersgruppe pro Tsd. 2006 bis 2011

F90 Diagnosen Ambulant (Tsd.) nach Altersgruppe	2006	2007	2008	2009	2010	2011	Quelle
5 bis 9 Jahre	43,61	46,76	50,23	50,84	52,3	51,91	Grobe T.G. et al. 2013
10 bis 14 Jahre	50,42	55,52	60,89	65,44	69,47	72,23	Grobe T.G. et al. 2013
15 bis 19 Jahre	16,92	20,73	24,21	27,53	30,39	33,45	Grobe T.G. et al. 2013
Mittelwert 5-19 Jahre	36,98	41,01	45,11	47,94	50,72	52,53	Eigene Berechnung
Vorjahresvergleich der Mittelwerte für die Altersgruppe 5 bis 19 Jahre							
Jährliches Wachstum Absolut	-	4,03	4,10	2,83	2,78	1,81	Eigene Berechnung
Jährliches Wachstum in %	-	10,90%	9,99%	6,27%	5,81%	3,57%	Eigene Berechnung

Quelle: (Grobe et al. 2013) und eigene Berechnung

Ausgehend von einer Prävalenz von 5,6% für die Altersgruppe 6 bis 17 Jahre, sind - basierend auf dem vorausgerechneten Bevölkerungsstand des Statistischen Bundesamtes – in Tabelle 3-G die erwarteten ADHS-Erkrankungen von 2013 bis 2018 dargestellt.

Aus Gründen der Repräsentativität der Ergebnisse aus der Studie von Schlack (2007) und der Vergleichbarkeit dieser Ergebnisse mit der Zielpopulation von LDX (6 bis 17 Jahre), ist die in Tabelle 3-E angeführte Prävalenz von 5,6% angenommen worden (Schlack et al. 2007).

Aufgrund des kontinuierlich abnehmenden jährlichen Wachstums von 2006 bis 2011 nach Grobe (2013) wurde eine für die kommenden fünf Jahre gleichbleibende Prävalenz von 5,6% angenommen (Grobe et al. 2013; Schlack et al. 2007). Die Veränderung der erwarteten Patientenzahlen von 2013 bis 2018 verläuft analog zu der Veränderung in dem vorausgerechneten Bevölkerungsstand.

Tabelle 3-G: Erwartete ADHS-Erkrankungen in der Altersgruppe 6 bis 17 Jahre (2013 bis 2018)

	2013	2014	2015	2016	2017	2018	Veränderung 2013 bis 2018 (%)	Quelle
Bevölkerung 6 bis 17 Jahre in Tsd.	8.901	8.788	8.639	8.513	8.403	8.296	-6,8%	Statistisches Bundesamt 2013
Prävalenz	5,6%	5,6%	5,6%	5,6%	5,6%	5,6%	-	Schlack (2007)
Erwartete ADHS Erkrankungen in Tsd.	498	492	484	477	471	465	-6,8%	Eigene Berechnung

Quellen: (Schlack et al. 2007; Statistisches Bundesamt 2013)

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).

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Lisdexamfetamin (Elvanse®, Shire Pharmaceuticals)	43.919

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.

LDX 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. (Shire 2013a). Die Größe der Zielpopulation wurde wie folgt berechnet:

Für die Berechnung der Anzahl der Personen, die medikamentös behandelt worden sind, wurden aufgrund der repräsentativen Datenbasis die Prävalenz-Schätzungen von Lindemann et al. (2012) (17% Abdeckung der deutschen Gesamtbevölkerung durch Versicherte in vier gesetzlichen Krankenversicherungen) verwendet (Lindemann et al. 2012).

Anschließend wurde der Anteil der Patienten recherchiert, bei denen das Ansprechen auf eine zuvor erhaltene Behandlung mit Methylphenidat als klinisch unzureichend angesehen wird.

Der in Tabelle 3-H angeführte Anteil von ca. 30%, die klinisch unzureichend auf Methylphenidat (MPH) ansprechen, basiert auf Ergebnissen von systematischen Übersichtsarbeiten zur Effektivität von MPH in der Behandlung von ADHS bei Kindern und Jugendlichen (Johnson et al. 2005; Spencer et al. 1996; Ter-Stepanian et al. 2010).

Basierend auf einer Population von 267 Kindern in der Altersgruppe zwischen 6 und 12 Jahren aus Kanada, wurde in einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie ein zufriedenstellendes therapeutisches Ansprechen (good response) auf eine Behandlung mit MPH von 69,4% berichtet. Des Weiteren wurde für die Mehrzahl der untersuchten Konstellationen - mit Ausnahme von ADHS in Verbindung mit Angststörungen bzw. Angststörungen und Depression, bei denen jeweils geringere Ansprechraten auf MPH beschrieben wurden - zwischen Kindern mit ADHS und psychiatrischen Komorbiditäten und Kindern mit ADHS ohne Komorbiditäten keine signifikanten Unterschiede bezüglich Ansprechen auf MPH festgestellt (Ter-Stepanian et al. 2010).

Aus einer Übersichtsarbeit von Johnson (2005) über mehrere systematische Übersichtsarbeiten, randomisierte kontrollierte Studien und Metaanalysen, wurde berichtet, dass 70% der Patienten auf stimulierende Medikamente ansprechen, mit schnellen Verbesserungen bei ADHS-Symptomen (Unaufmerksamkeit und Hyperaktivität/Impulsivität) und akademischen Leistungen (Johnson et al. 2005).

Spencer (1996) hat eine systematische Übersichtsarbeit über 155 kontrollierte Studien über die medikamentöse Behandlung von ADHS durchgeführt. Insgesamt wurden 5.768 Personen einbezogen, sowohl Kinder und Jugendliche (n=5.068) als auch Erwachsene (n=160). Auch in dieser Studie wurde berichtet, dass 70% der Probanden positiv auf eine Stimulanzien-Therapie reagieren (Spencer et al. 1996). Da 133 Studien mit über 4.000 Patienten zu MPH inkludiert waren, kann angenommen werden, dass die diese Responderrate in erheblichem Umfang das Therapieansprechen auf MPH widerspiegelt.

Um den Anteil von ca. 30% klinisch unzureichend ansprechenden Patienten weiter zu validieren, wurden Studien herangezogen, welche die Clinical Global Impression (CGI) Skala für die Beurteilung des Ausmaßes des Behandlungserfolgs mit MPH angewandt haben. Die CGI Skala stellt ein valides und vom IQWiG herangezogenes Messinstrument dar. Auf einer sieben Punkte umfassenden Skala wird der Schweregrad der Erkrankung (CGI-S) bzw. die Verbesserung der Krankheitssymptomatik im Verlauf der Therapie (CGI-I) beurteilt (siehe auch Modul 4, Abschnitt 4.2.5.2 „Patientenrelevante Endpunkte“ für eine detaillierte Ausführung zu den CGI Skalen). Für eine Eingrenzung der klinisch unzureichend ansprechenden Patienten ist die CGI-I Skala zur Beurteilung des Ausmaßes des Behandlungserfolgs besonders relevant (1=sehr starke Verbesserung, 2=starke Verbesserung, 3=minimale Verbesserung, 4=keine Veränderung, 5=minimale Verschlechterung, 6=starke Verschlechterung, 7=sehr starke Verschlechterung).

Für die Eingrenzung der mit MPH behandelten, aber klinisch unzureichend ansprechenden Patienten, wurde angenommen, dass eine CGI-I von 1 (sehr starke Verbesserung) und 2 (starke Verbesserung) einem zufriedenstellenden Behandlungsergebnis entspricht. Für

Patienten die klinisch unzureichend auf eine Behandlung mit MPH ansprechen, wurde auf der CGI-I Skala eine Bewertung der Stufe 3 (minimale Verbesserung) angenommen. Diese Herangehensweise wurde bereits in mehreren ADHS-Studien dokumentiert. In Wilens (2009) wurde die CGI-I Stufe 3 als „partial response“ definiert, und in Carlson (2007) wurde die CGI-I Stufe 3 als „*inadequate response*“ definiert (Carlson et al. 2007; Wilens et al. 2009).

Es wurden 4 Studien identifiziert, die mit Hilfe der CGI-I Skala Auswertungen zu der zeitlichen Verbesserung der ADHS Krankheitssymptomatik durch eine Behandlung mit MPH durchgeführt haben (Döpfner et al. 2011; Findling et al. 2006; Kim et al. 2011; Yildiz et al. 2011). Hiervon basiert eine der Studien auf einer deutschen Population von 852 Kindern und Jugendlichen in der Altersgruppe 6 bis 17 Jahre. In dieser Studie wurde ein Anteil von 33,7% der Patienten dokumentiert, bei denen die ADHS-Kernsymptome lediglich als „minimal verbessert“ berichtet wurden (Döpfner et al. 2011).

In der randomisierten, doppelblinden und dreiarmligen Studie von Findling et al. (2006), wurden basierend auf einer Patientenpopulation von 346 Kindern in der Altersgruppe 6 bis 12 Jahre aus Australien, Canada und den USA Anteile von Patienten mit einem CGI-I 3 Score von 26,7% (MPH-IR) und 24,2% (Equasym-XL) dokumentiert (Findling et al. 2006). Die Studie von Kim et al. (2011) berichtet basierend auf einer Population von 102 Kindern in der Altersgruppe 6 bis 12 Jahre, welche nach einer Behandlung von mindestens 3 Wochen mit OROS-MPH XR, mit MPH-IR behandelt wurden, von einer minimalen Verbesserung bei 46.1% der Patienten (Kim et al. 2011). Die Studie von Yildiz et al. (2011) weist mit einer vergleichsweise kleinen Population von 27 Patienten, von diesen wurden 11 mit MPH behandelt, methodische Schwächen auf. Der Anteil von 8,3% MPH „*inadequate responder*“ (n=1) ist somit nicht verwendbar (Yildiz et al. 2011).

Die beiden Studien von Döpfner et al. (2011) und Findling et al. (2006) bestätigen für die Berechnung der Patienten im Indikationsgebiet somit die Ergebnisse der Übersichtsarbeiten von ca. 30% klinisch unzureichend ansprechenden Patienten. Daraus ergibt sich eine Zielpopulation von 51.068 Personen. Die Ergebnisse aus Findling et al. (2006) und Döpfner et al. (2011) mit 24,2%, bzw. 33,7% klinisch unzureichend ansprechenden Patienten, sind jeweils als untere bzw. obere Grenze angeführt (41.195 - 57,366 Patienten) (Tabelle 3-H).

Basierend auf den einheitlichen Ergebnissen der Studien wurde für die weitere Berechnung der Zielpopulation angenommen, dass 30% der mit MPH behandelten Patienten unzureichend auf eine Behandlung mit MPH ansprechen.

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

Population	Anzahl	Quelle
Prävalenz 6 - 17 Jahre	509.443	Robert Koch Institut, KiGGS Studie (Schlack 2007), eigene Berechnung
Medikamentös behandelt (36,8%) (95%-KI [36,1%; 37,6%])	187.475 (95%-KI [183.909; 191.551])	(Lindemann et al. 2012)
Hiervon mit MPH behandelt (90,8%) (95%-KI [90,0%; 91,5%])	170.227 (95%-KI [168.728; 171.540])	(Lindemann et al. 2012)
MPH klinisch unzureichend (ca. 30,0%) (Spannweite: 24,2%; 33,7%)	51.068 (41.195 - 57.366)	(Johnson et al. 2005; Spencer et al. 1996; Ter Stepanian et al. 2010; Döpfner et al. 2011; Findling et al. 2006)

KI: Konfidenzintervall; KiGGS: Kinder- und Jugendgesundheitssurvey; MPH: Methylphenidat

Quellen: (Döpfner et al. 2011; Findling et al. 2006; Johnson et al. 2005; Lindemann et al. 2012; Schlack et al. 2007; Spencer et al. 1996; Ter-Stepanian et al. 2010)

Innerhalb der deutschen Bevölkerung sind 70.011.508 (Jahresdurchschnitt im Jahr 2009) aller Personen gesetzlich krankenversichert (Gesundheitsberichtserstattung des Bundes 2013); auf die Gesamtpopulation berechnet bedeutet das, dass ca. 86% der Bevölkerung in Deutschland GKV-Versicherte sind (Jahr 2009).

Wird dieser Anteil auf die 51.068 ADHS-Patienten (Berechnungsgrundlage Tabelle 3-H) übertragen, die auf eine medikamentöse Behandlung mit MPH klinisch unzureichend ansprechen, führt dies zu der geschätzten Anzahl von 43.919 Patienten in der Zielpopulation.

3.2.4 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. 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
Lisdexamfetamin (Elvanse®, Shire Deutschland GmbH)	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Kindern ab einem Alter von 6 Jahren, wenn das Ansprechen auf eine zuvor erhaltene Behandlung mit Methylphenidat als klinisch unzureichend angesehen wird	beträchtlich	43.919

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 angegeben) heran.

Lisdexamfetamin (Elvanse®) ist zugelassen für die Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Kindern ab einem Alter von 6 Jahren, wenn das Ansprechen auf eine zuvor erhaltene Behandlung mit Methylphenidat als klinisch unzureichend angesehen wird (Shire 2013a). Wie in Tabelle 3-2 beschrieben, ist die Behandlung mit Elvanse® und der damit verbundene therapeutisch bedeutsame, als beträchtlich einzustufende Zusatznutzen, für die gesamte Anzahl der Patienten bzw. die gesamte Zielpopulation in der GKV relevant.

Die angegebene Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Gesamtheit der GKV-Patienten in der Zielpopulation, vgl. Abschnitt 3.2.3 und Tabelle 3-1) für Lisdexamfetamin ist als rechnerische Größe zu betrachten.

3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Informationen zur Krankheitsbeschreibung und Epidemiologie der ADHS wurden sowohl über PubMed/Medline und Google orientierend gesucht, als auch über backward and forward citation in den identifizierten Leitlinien aus der systematischen Leitlinienrecherche im Rahmen der Anfrage für das G-BA-Beratungsgespräch (Shire 2013b). Folgende Suchbegriffe (oder deren Kombination) wurden verwendet:

- #1 ADHD
- #2 ADD
- #3 Attention deficit disorder
- #4 Attention deficit hyperactivity disorder
- #5 ADHS
- #6 Aufmerksamkeitsdefizit
- #7 Hyperaktivitätsstörung
- #8 Hyperkinetische Störung
- #9 HKS
- #10 Aufmerksamkeits-Defizit-Störung
- #11 Guideline
- #12 Leitlinie
- #13 Guidance
- #14 unmet need
- #15 treatment gap
- #16 treatment
- #17 therapy
- #18 path*
- #19 epidemiolog*
- #20 incidence or inzidenz
- #21 prevalence or praevalenz

Die durch die orientierende Literaturrecherche identifizierten Publikationen wurden auf ihre Verwendbarkeit überprüft und bei Eignung wurde der Volltext beschafft. Eingeschlossen wurden alle Publikationen, die relevanten Informationsgewinn zu den folgenden Themen erbrachten:

- Beschreibung und Klassifikation der Erkrankung
- Medikamentöse Therapie der ADHS mit besonderem Fokus auf Zweitlinientherapien
- Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

- Bezug auf Epidemiologie der ADHS,
- Aussagen zu Prävalenz und / oder Inzidenz in Deutschland,
- Aussagen zu Prävalenz und / oder Inzidenz von ADHS bei Kindern im Alter ab 6 Jahren.

Die Dokumente aus der Recherche wurden von Duplikaten bereinigt und von einem Reviewer hinsichtlich der definierten Einschlusskriterien auf Relevanz beurteilt. Handelte es sich bei relevanten Publikationen um Übersichtsarbeiten, wurden relevante Einzelpublikationen von demselben Reviewer separat gesichtet und im Volltext auf die in den Übersichtsartikeln getroffenen Aussagen geprüft. Zusätzlich wurden die Referenzlisten relevanter Artikel gesichtet um weitere relevante Publikationen zu identifizieren.

3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.4 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. 1 A Pharma GmbH 2009 *Fachinformation Methylphenidat - 1 A Pharma® (Methylphenidathydrochlorid) 10 mg*. Fachinformation. Zugriff am: 29.01.2013, http://www.1apharma.de/shop/fi/Methylphenidat_600485_2_oPk.pdf.
2. Aguiar A. et al. 2010 *Attention Deficit/Hyperactivity Disorder: A Focused Overview for Children's Environmental Health Researchers*. Environmental Health Perspectives 118 (12), S.1646–1653.
3. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP) 2007 *Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder*. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 46 (7), S.894–921.
4. Arbeitsgemeinschaft ADHS der Kinder- und Jugendärzte e.V. (AGADHS) 2007 *ADHS bei Kindern und Jugendlichen (Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung)*. Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft ADHS der Kinder- und Jugendärzte e.V. Zugriff am: 29.01.2013, <http://www.agadhs.de/uploads/Leitlinie2009.pdf>.
5. Banaschewski T. et al. 2008 *Langwirksame Medikamente zur Behandlung der hyperkinetischen Störungen. Eine systematische Übersicht und europäische Behandlungsleitlinien. Teil 1: Übersicht und Empfehlungen*. Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie 36 (2), S.81–94.
6. Banaschewski T. 2010 *Kapitel 9: Genetik*, in: Steinhausen H.-C. et al. (Eds.), *Handbuch ADHS. Grundlagen, Klinik, Therapie und Verlauf der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung*, 1st ed. Verlag W. Kohlhammer, Stuttgart, S.113–127.
7. Banaschewski T. und Rothenberger A. 2010 *Kapitel 26: Pharmakotherapie mit Stimulanzien bei Kindern und Jugendlichen*, in: Steinhausen H.-C. et al. (Eds.), *Handbuch ADHS. Grundlagen, Klinik, Therapie und Verlauf der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung*, 1st ed. Verlag W. Kohlhammer, Stuttgart, S.289–307.
8. Barbaresi W. J. et al. 2013 *Mortality, ADHD, and Psychosocial Adversity in Adults With Childhood ADHD: A Prospective Study*. Pediatrics 131 (4), S.637–644.
9. Baumgaertel A. et al. 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.
10. Ben Amor L. et al. 2005 *Perinatal complications in children with attention-deficit hyperactivity disorder and their unaffected siblings*. Journal of psychiatry & neuroscience: JPN 30 (2), S.120–126.
11. Brandeis D. und Banaschewski T. 2010 *Kapitel 6: Neurophysiologie-elektrische Hirnaktivität*, in: Steinhausen H.-C. et al. (Eds.), *Handbuch ADHS. Grundlagen, Klinik, Therapie und Verlauf der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung*, 1st ed. Verlag W. Kohlhammer, Stuttgart, S.57–75.
12. 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.
13. Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Resource Alliance (CADDRA) 2011 *Canadian ADHD Practice Guidelines, Third Edition, CADDRA, 2011*. Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Resource Alliance. Zugriff am: 22.01.2013, <http://www.caddra.ca/cms4/pdfs/caddraGuidelines2011.pdf>.

14. Carlson G. A. et al. 2007 *A pilot study for augmenting atomoxetine with methylphenidate: Safety of concomitant therapy in children with attention-deficit/hyperactivity disorder.* Child and adolescent psychiatry and mental health 1 (1), S.10–17.
15. Cassidy T. A. et al. 2012 *Nonmedical Use and Diversion of ADHD Stimulants among U.S. Adults Ages 18-49: A National Internet Survey.* Journal of attention disorders (Epub ahead of print), S.1–11.
16. Danckaerts M. et al. 2010 *The quality of life of children with attention deficit/hyperactivity disorder: a systematic review.* European Child & Adolescent Psychiatry 19 (2), S.83–105.
17. Davidson M. A. 2008 *ADHD in adults: a review of the literature.* Journal of attention disorders 11 (6), S.628–641.
18. Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie (DGKJP) 2007 *Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von psychischen Störungen im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter (wird zur Zeit überprüft): Hyperkinetische Störungen.* Deutscher Ärzte Verlag. Zugriff am: 22.01.2013, http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/028-019l_S1_Hyperkinetische_Stoerungen_ADHS_01.pdf.
19. Döpfner M. et al. 2010 *Kapitel 12: Integrative ätiologische Modelle,* in: Steinhausen H.-C. et al. (Eds.), *Handbuch ADHS. Grundlagen, Klinik, Therapie und Verlauf der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung*, 1st ed. Verlag W. Kohlhammer, Stuttgart, S.145–151.
20. Döpfner M. et al. 2011 *An observational study of once-daily modified-release methylphenidate in ADHD: effectiveness on symptoms and impairment, and safety.* European Child & Adolescent Psychiatry 20 (Suppl 2), S.243–S255.
21. Döpfner M. und Sobanski E. 2010 *Kapitel 25: Multimodale Therapie,* in: Steinhausen H.-C. et al. (Eds.), *Handbuch ADHS. Grundlagen, Klinik, Therapie und Verlauf der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung*, 1st ed. Verlag W. Kohlhammer, Stuttgart, S.272–288.
22. Döpfner M. und Steinhausen H. C. 2010 *Kapitel 11: Psychosoziale Faktoren,* in: Steinhausen H.-C. et al. (Eds.), *Handbuch ADHS. Grundlagen, Klinik, Therapie und Verlauf der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung*, 1st ed. Verlag W. Kohlhammer, Stuttgart, S.134–144.
23. DuPaul G. J. 1998 *ADHD rating scale-IV: Checklists, norms, and clinical interpretation.* Guilford Press, New York.
24. Faraone S. V. et al. 2000 *Attention-deficit/hyperactivity disorder in adults: an overview.* Biological psychiatry 48 (1), S.9–20.
25. 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.
26. Findling R. L. et al. 2006 *Comparison of the clinical efficacy of twice-daily Ritalin and once-daily Equasym XL with placebo in children with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder.* European Child & Adolescent Psychiatry 15 (8), S.450–459.
27. Franke B. et al. 2009 *Genome-wide association studies in ADHD.* Human genetics 126 (1), S.13–50.
28. Galera C. et al. 2012 *Childhood attention problems and socioeconomic status in adulthood: 18-year follow-up.* Br J Psychiatry (The British journal of psychiatry: the journal of mental science) 201 (1), S.20–25.
29. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2007a *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Festbetragsgruppenneubildung Methylphenidat, Gruppe 1, in Stufe 1.* Gemeinsamer

- Bundesausschuss (G-BA). Zugriff am: 29.01.2013, http://www.g-ba.de/downloads/40-268-444/2007-07-19-AMR2-Methylphenidat1_TrGr.pdf.
30. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2007b *Bekanntmachung [1047 A] eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Festbetragsgruppenbildung Methylphenidat, Gruppe 1, in Stufe 1*. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zugriff am: 11.04.2013, http://www.g-ba.de/downloads/39-261-450/2007-07-19-AMR2-Methylphenidat1_BAnz.pdf.
31. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2010 *Bekanntmachung [1821 A] eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage III Nummer 44 Stimulantien vom 16. September 2010*. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zugriff am: 29.01.2013, http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1185/2010-09-16_AM-RL3_Stimulantien_BAnz.pdf.
32. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2011 *Anlage III – Übersicht über Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung durch die Arzneimittel-Richtlinie und aufgrund anderer Vorschriften (§ 34 Absatz 1 Satz 6 und Absatz 3 SGB V): Hinweise zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln für Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und für Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr sowie Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse von sonstigen Produkten*. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zugriff am: 20.03.2013, <http://www.g-ba.de/downloads/83-691-269/AM-RL-III-Verordnungseinschränkung-2011-10-01.pdf>.
33. 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*. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zugriff am: 29.01.2013, http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1933/2012-04-03_AM-RL3_SN_Stimulantien_TrG.pdf.
34. Gesundheitsberichtserstattung des Bundes 2013 *GKV-Mitglieder und Mitversicherte Familienangehörige in Deutschland 2009*. Bundesministerium für Gesundheit; Statistisches Bundesamt; Robert Koch-Institut (RKI). Zugriff am: 08.02.2013, http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=3&p_aid=76870695&nummer=249&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=94106206.
35. Görtz-Dorten A. et al. 2010 *Kapitel 19: Fragebögen und Beurteilungsskalen*, in: Steinhausen H.-C. et al. (Eds.), *Handbuch ADHS. Grundlagen, Klinik, Therapie und Verlauf der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung*, 1st ed. Verlag W. Kohlhammer, Stuttgart, S.216–233.
36. Grobe T. et al. 2013 *Barmer GEK Arztreport 2013: Schwerpunkt: Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen ADHS*. Asgard-Verlag, Siegburg.
37. Hackenberg B. 2012 *Konsensus-Statement –State of the art 2012: Sonderausgabe April 2012*. Clinicum-Das Magazin für Führungskräfte. Zugriff am: 22.01.2013, http://www.medizin-akademie.at/mm/mm027/low_Kons_ADHS_cc_2012_jh_jh.pdf.
38. Hausotter W. 2012a *ADHS als Begutachtungsproblem bei Erwachsenen (1)*. Versicherungsmedizin 64 (4), S.186–189.
39. Hausotter W. 2012b *Begutachtung der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung bei Erwachsenen*. Nervenarzt 83 (5), S.618–628.
40. Hechtman L. 2000 *Assessment and diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder*. Child and adolescent psychiatric clinics of North America 9 (3), S.481–498.

41. HEXAL AG 2009 *Fachinformation Methylphenidat HEXAL® (Methylphenidathydrochlorid) 10 mg*. Fachinformation. Zugriff am: 29.01.2013, http://www.hexal.de/praeparate/dokumente/fi/methylphenidat_hexal_10mg_fachinformation.pdf.
42. Hodgkins P. et al. 2012 *The pharmacology and clinical outcomes of amphetamines to treat ADHD: does composition matter?* CNS Drugs 26 (3), S.245–268.
43. Huss M. 2004 *Was wird aus Kindern mit Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung?* MMW-Fortschritte der Medizin 146 (13), S.36 ff.
44. JANSSEN-CILAG GmbH 2011a *Fachinformation Concerta® (Methylphenidathydrochlorid) 18 mg / 36 mg / 54 mg*. Fachinformation. Zugriff am: 29.01.2013, <http://www.fachinfo.de/viewFI?FINR=001234,011458&RL=CONCERTA%2018%26nbsp%3Bmg/-27%26nbsp%3Bmg/-36%26nbsp%3Bmg/-54%26nbsp%3Bmg%20Retardtabletten>.
45. JANSSEN-CILAG GmbH 2011b *Fachinformation Concerta® (Methylphenidathydrochlorid) 27 mg*. Fachinformation. Zugriff am: 29.01.2013, <http://www.fachinfo.de/viewFI?FINR=001234,011458&RL=CONCERTA%2018%26nbsp%3Bmg/-27%26nbsp%3Bmg/-36%26nbsp%3Bmg/-54%26nbsp%3Bmg%20Retardtabletten>.
46. Jans T. 2010 *Kapitel 15: Psychotherapie der ADHS bei Jugendlichen*, in: Rösler M. et al. (Eds.), *Diagnose und Therapie der ADHS. Kinder - Jugendliche - Erwachsene*, 1st ed. Verlag W. Kohlhammer, Stuttgart, S.116–121.
47. Jasinski D. R. und Krishnan S. 2009 *Human pharmacology of intravenous lisdexamfetamine dimesylate: abuse liability in adult stimulant abusers*. Journal of Psychopharmacology 23 (4), S.410–418.
48. Johnson L. A. et al. 2005 *What is the most effective treatment for ADHD in children?* The Journal of family practice 54 (2), S.166–168.
49. Kessler R. C. 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.
50. Kim B.-N. et al. 2011 *Switching from Methylphenidate-Immediate Release (MPH-IR) to Methylphenidate-OROS (OROS-MPH): A Multi-center, Open-label Study in Korea*. Clinical Psychopharmacology and Neuroscience 9 (1), S.29–35.
51. Klassen A. F. et al. 2004 *Health-related quality of life in children and adolescents who have a diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder*. Pediatrics 114 (5), S.541–547.
52. Lehmkuhl G. und Schubert I. 2013 *Versorgung bei ADHS im Übergang zum Erwachsenenalter aus Sicht der Betroffenen: Ein Newsletter der Bertelsmann Stiftung und der BARMER GEK*. Bertelsmann Stiftung. Zugriff am: 08.04.2013, http://www.bertelsmann-stiftung.de/cps/rde/xbcr/SID-2BD25679-B17182AE/bst/xcms_bst_dms_37595__2.pdf.
53. Lempp T. J. et al. 2010 *Kapitel 3: Diagnose und Differenzialdiagnose der ADHS im Kindes- und Jugendalter*, in: Rösler M. et al. (Eds.), *Diagnose und Therapie der ADHS. Kinder - Jugendliche - Erwachsene*, 1st ed. Verlag W. Kohlhammer, Stuttgart, S.29–43.
54. Lilly Deutschland GmbH 2011 *Fachinformation Strattera® (Atomoxetinhydrochlorid) 10 mg / 18 mg / 25 mg / 40 mg / 60 mg / 80 mg / 100 mg*. Fachinformationen (online). Fachinformation. Zugriff am: 22.01.2013, <http://www.fachinfo.de/data/fi/jsearch/FachInfo/data/fi/pdf/00/87/008758.pdf>.

55. Lindemann C. et al. 2012 *Age-Specific Prevalence, Incidence of New Diagnoses, and Drug Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Germany*. Journal of child and adolescent psychopharmacology 22 (4), S.307–314.
56. 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), S.643–654.
57. Medice Arzneimittel 2011a *Fachinformation Medikid® 5mg/10mg/20 mg*. Fachinformation. Zugriff am: 23.01.2013, <http://www.fachinfo.de/data/fi/jsearch/FachInfo/data/fi/pdf/01/20/012023.pdf>.
58. Medice Arzneimittel 2011b *Fachinformation Medikinet® (Methylphenidathydrochlorid) 5 mg / 10 mg / 20 mg*. Fachinformation. Zugriff am: 29.01.2013, <http://www.fachinfo.de/data/fi/jsearch/FachInfo/data/fi/pdf/00/20/002039.pdf>.
59. Medice Arzneimittel 2011c *Fachinformation Medikinet® retard (Methylphenidathydrochlorid) 10 mg / 20 mg / 30 mg / 40 mg*. Fachinformation. Zugriff am: 29.01.2013, <http://www.fachinfo.de/data/fi/pdf/00/96/009621.pdf>.
60. Medice Arzneimittel 2011d *Fachinformation Medikinet® retard (Methylphenidathydrochlorid) 5 mg*. Fachinformation. Zugriff am: 29.01.2013, <http://www.fachinfo.de/viewFI?FINR=002039,010919,009621&RL=Medikinet%26reg%3B%205%26nbsp%3Bmg/-10%26nbsp%3Bmg/-20%26nbsp%3Bmg%3B%20-retard%205%26nbsp%3Bmg/-10%26nbsp%3Bmg/-20%26nbsp%3Bmg/-30%26nbsp%3Bmg/-40%26nbsp%3Bmg>.
61. Medice Arzneimittel 2012 *Fachinformation Attentin® (Dexamfetaminhemisulfat) 5 mg*. Fachinformation. Zugriff am: 29.01.2013, <http://www.fachinfo.de/data/fi/jsearch/FachInfo/data/fi/pdf/01/33/013378.pdf>.
62. 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.
63. National Collaborating Centre for Mental Health (NICE) 2009 *Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Diagnosis and Management of ADHD in Children, Young People and Adults: Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists*. National Collaborating Centre for Mental Health. Zugriff am: 29.01.2013, <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/ADHDFullGuideline.pdf>.
64. Newcorn J. H. et al. 2008 *Atomoxetine and osmotically released methylphenidate for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder: acute comparison and differential response*. The American journal of psychiatry 165 (6), S.721–730.
65. Novartis Pharma GmbH 2012 *Fachinformation Ritalin® LA (Methylphenidathydrochlorid) 10 mg / 20 mg / 30 mg / 40 mg*. Fachinformation. Zugriff am: 29.01.2013, <http://www.fachinfo.de/viewFI?FINR=010445&RL=Ritalin%26reg%3B%20LA%2010%26nbsp%3Bmg/-20%26nbsp%3Bmg/-30%26nbsp%3Bmg/-40%26nbsp%3Bmg%20Hartkapseln%20mit%20over%26aum%3Bnderter%20Wirkstofffreisetzung>.
66. Philipsen A. et al. 2008 *Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung im Erwachsenenalter: Diagnostik, Ätiologie und Therapie*. Deutsches Ärzteblatt 105 (17), S.311–317.
67. Pliszka S. R. et al. 2000 *The Texas Children's Medication Algorithm Project: Report of the Texas Consensus Conference Panel on Medication Treatment of Childhood Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. Part I. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder*. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 39 (7), S.908–919.

68. Polanczyk G. et al. 2007 *The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis*. The American journal of psychiatry 164 (6), S.942–948.
69. Polanczyk G. und Rohde L. A. 2007 *Epidemiology of attention-deficit/hyperactivity disorder across the lifespan*. Current opinion in psychiatry 20 (4), S.386–392.
70. Roessner V. und Rothenberger A. 2010 *Kapitel 7: Neurochemie*, in: Steinhausen H.-C. et al. (Eds.), *Handbuch ADHS. Grundlagen, Klinik, Therapie und Verlauf der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung*, 1st ed. Verlag W. Kohlhammer, Stuttgart, S.76–91.
71. Rösler M. und Retz W. 2007 *Sozialmedizinische Aspekte der ADHS - über die Ursachen und Folgen komorbider Störungen*. Psychoneuro (33), S.390–394.
72. Royal Australasian College of Physicians 2009 *Australian Guidelines on Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) (Draft)*. The Royal Australasian College of Physicians. Zugriff am: 29.01.2013, http://www.nhmrc.gov.au/_files_nhmrc/publications/attachments/ch54_draft_guidelines.pdf.
73. Schlack R. et al. 2007 *Die Prävalenz der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Ergebnisse des Kinder- und Jugendgesundheits surveys (KiGGS)*. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 50 (5/6), S.827–835.
74. Schonwald A. 2005 *Update: attention deficit/hyperactivity disorder in the primary care office*. Current opinion in pediatrics 17 (2), S.265–274.
75. Schulte-Körne G. 2008 *Diagnostik des ADHS*. Monatsschrift Kinderheilkunde 156 (8), S.740–747.
76. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 2009 *Management of attention deficit and hyperkinetic disorders in children and young people. (SIGN Guideline No 112)*. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Zugriff am: 22.01.2013, <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign112.pdf>.
77. Sembower M. A. et al. 2013 *Surveillance of Diversion and Non-Medical Use of Extended-Release Prescription Amphetamine and Oral Methylphenidate in the United States*. Journal of Addictive Diseases 32 (1), S.26–38.
78. Shaw M. 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 (1), S.99 ff.
79. Shire 2013a *Fachinformation Elvanse® (Lisdexamfetamindimesilat) 30 mg / 50 mg / 70 mg, Stand März 2013. Data on file*. Fachinformation, Data on file.
80. Shire 2013b *Lisdexamfetamindimesilat (Elvanse®) – Anforderung einer Beratung zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und zur Auswahl der geeigneten Endpunkte*. Shire, Berlin.
81. Shire Pharmaceuticals Ireland Limited 2010 *Fachinformation Equasym® (Methylphenidathydrochlorid) 5 mg / 10 mg / 20 mg*. Fachinformation. Zugriff am: 29.01.2013, <http://www.fachinfo.de/data/fi/jsearch/FachInfo/data/fi/pdf/01/20/012097.pdf>.
82. Shire Pharmaceuticals Ireland Limited 2011 *Fachinformation Equasym® Retard 10/20/30 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung*. Fachinformation. Zugriff am: 23.01.2013, <http://www.fachinfo.de/data/fi/pdf/01/21/012100.pdf>.
83. Smith A. K. et al. 2009 *Advances in genetic studies of attention-deficit/hyperactivity disorder*. Current psychiatry reports 11 (2), S.143–148.

84. Spencer T. et al. 1996 *Pharmacotherapy of attention-deficit hyperactivity disorder across the life cycle*. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 35 (4), S.409–432.
85. Statistisches Bundesamt 2013 *Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland*. Statistisches Bundesamt. Zugriff am: 08.02.2013, https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data;jsessionid=8ACF643BE0E1C94AEBBDA0F8FC8DFFFF.tomcat_GO_2_2?operation=statistikAbruftabellen&levelindex=0&levelid=1331131197669&index=3.
86. Steinhausen H. C. et al. 2010 *Kapitel 23: Therapien - Einleitung und Überblick*, in: Steinhausen H.-C. et al. (Eds.), *Handbuch ADHS. Grundlagen, Klinik, Therapie und Verlauf der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung*, 1st ed. Verlag W. Kohlhammer, Stuttgart, S.256–257.
87. Steinhausen H.-C. 2010a *Kapitel 2: Definition und Klassifikation*, in: Steinhausen H.-C. et al. (Eds.), *Handbuch ADHS. Grundlagen, Klinik, Therapie und Verlauf der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung*, 1st ed. Verlag W. Kohlhammer, Stuttgart, S.17–28.
88. Steinhausen H.-C. 2010b *Kapitel 3: Epidemiologie*, in: Steinhausen H.-C. et al. (Eds.), *Handbuch ADHS. Grundlagen, Klinik, Therapie und Verlauf der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung*, 1st ed. Verlag W. Kohlhammer, Stuttgart, S.29–40.
89. Steinhausen H.-C. und Sobanski E. 2010 *Kapitel 13: Klinischer Verlauf*, in: Steinhausen H.-C. et al. (Eds.), *Handbuch ADHS. Grundlagen, Klinik, Therapie und Verlauf der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung*, 1st ed. Verlag W. Kohlhammer, Stuttgart, S.152–171.
90. Swensen A. 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 (4), S.346–349.
91. TAD Pharma GmbH 2010 *Fachinformation Methylpheni TAD® (Methylphenidathydrochlorid) 5 mg / 10 mg / 20 mg*. Fachinformation. Zugriff am: 29.01.2013, <http://www.tad.de/produkte/fachinfo-pdf/Methylpheni%20TAD%20FI%20NOV10.pdf>.
92. Ter-Stepanian M. et al. 2010 *Clinical response to methylphenidate in children diagnosed with attention-deficit hyperactivity disorder and comorbid psychiatric disorders*. Canadian journal of psychiatry 55 (5), S.305–312.
93. Thapar A. et al. 2007 *Gene-environment interplay in attention-deficit hyperactivity disorder and the importance of a developmental perspective*. Br J Psychiatry (The British journal of psychiatry: the journal of mental science) 190 (1), S.1–3.
94. Weiss M. D. 2000 *Weiss Functional Impairment Rating Scale Self-Report (WFIRS-S)*. University of British Columbia, Vancouver, 3.
95. Wigal S. B. et al. 2009 *A 13-hour laboratory school study of lisdexamfetamine dimesylate in school-aged children with attention-deficit/hyperactivity disorder*. Child and adolescent psychiatry and mental health 3 (1), S.17 ff.
96. Wilens T. E. et al. 2002 *Attention deficit/hyperactivity disorder across the lifespan*. Annual review of medicine 53 (2), S.113–131.
97. Wilens T. E. et al. 2009 *An open study of adjunct OROS-methylphenidate in children and adolescents who are atomoxetine partial responders: I. Effectiveness*. Journal of child and adolescent psychopharmacology 19 (5), S.485–492.
98. Willcutt E. G. 2012 *The Prevalence of DSM-IV Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Meta-Analytic Review*. Neurotherapeutics 9 (3), S.490–499.

99. World Health Organization (WHO) 2009 *Safety and Efficacy Issues*. WHO Drug Information 23 (1), S.27–28.
100. Yildiz O. et al. 2011 *Atomoxetine and methylphenidate treatment in children with ADHD: the efficacy, tolerability and effects on executive functions*. Child Psychiatry & Human Development 42 (3), S.257–269.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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 und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen (z. B. Zyklen, Episoden) pro Patient pro Jahr an (bei kontinuierlicher Behandlung ist in der Spalte „Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr“ „kontinuierlich“ anzugeben). Geben Sie jeweils auch die Behandlungsdauer in Tagen an (bei kontinuierlicher Behandlung: 365 Tage bei täglicher Behandlung, 182 bei zweitäglicher Behandlung etc.; sonst Angabe als Mittelwert und Spannweite) an. Fügen Sie für jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)
Lisdexamfetamindimesilat (Elvanse®, Shire Deutschland)	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Kindern ab einem Alter von 6 Jahren, wenn das Ansprechen auf eine zuvor erhaltene Behandlung mit Methylphenidat als klinisch unzureichend angesehen wird	Kontinuierlich (1x täglich)	Kontinuierlich	365 Tage*
Atomoxetin (Strattera®, Lilly)	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Kindern ab einem Alter von 6 Jahren, wenn das Ansprechen auf eine zuvor erhaltene Behandlung mit Methylphenidat als klinisch unzureichend angesehen wird	Kontinuierlich (1-2 x täglich)	Kontinuierlich	365 Tage
Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen				
Lisdexamfetamindimesilat (Elvanse®, Shire Deutschland)	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Kindern ab einem Alter von 6 Jahren, wenn das Ansprechen auf eine zuvor erhaltene Behandlung mit Methylphenidat als klinisch unzureichend angesehen wird	Keine Abweichung des Behandlungsmodus zwischen der gesamten Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen		

* Wegen der in der Zulassung von LDX vorgeschriebenen jährlichen behandlungsfreien Zeitabschnitte werden 365 Tage in der Realität nicht erreicht

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 von Lisdexamfetamindimesilat (LDX) (Shire 2013a) und Atomoxetin (ATX) (Lilly Deutschland GmbH 2011).

Die kontinuierliche Behandlung erfolgt basierend auf der einmal täglichen oralen Einnahme von LDX und der ein- bis zweimal täglichen oralen Einnahme von ATX als der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Lilly Deutschland GmbH 2011).

Bei einer Behandlung mit LDX über längere Zeit (mehr als 12 Monate) muss laut Fachinformation mindestens einmal jährlich der Nutzen der Behandlung neu bewertet werden. Dabei sind behandlungsfreie Zeitabschnitte einzulegen, vorzugsweise während der Schulferien, um das Verhalten des Patienten ohne medikamentöse Behandlung zu beurteilen (Shire 2013a).

Bei einer Behandlung mit ATX über ein Jahr hinaus wird eine erneute Überprüfung der Behandlungsnotwendigkeit durch einen Arzt empfohlen, der über ein entsprechendes Fachwissen in der Behandlung von ADHS verfügt (Lilly Deutschland GmbH 2011).

Die Berechnung der erforderlichen Dosis wird in Abschnitt 3.3.2 näher beschrieben.

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 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	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Lisdexamfetamindimesilat (Elvanse®, Shire Deutschland)	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Kindern ab einem Alter von 6 Jahren, wenn das Ansprechen auf eine zuvor erhaltene Behandlung mit Methylphenidat als klinisch unzureichend angesehen wird	365*
Atomoxetin (Strattera®, Lilly)	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Kindern ab einem Alter von 6 Jahren, wenn das Ansprechen auf eine zuvor erhaltene Behandlung mit Methylphenidat als klinisch unzureichend angesehen wird	365
Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen		
Lisdexamfetamindimesilat (Elvanse®, Shire Deutschland)	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Kindern ab einem Alter von 6 Jahren, wenn das Ansprechen auf eine zuvor erhaltene Behandlung mit Methylphenidat als klinisch unzureichend angesehen wird	Keine Abweichung der Behandlungstage pro Patient zwischen der gesamten Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

* Wegen der in der Zulassung von LDX vorgeschriebenen jährlichen behandlungsfreien Zeitabschnitte werden 365 Tage in der Realität nicht erreicht

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 als DDD (Defined Daily Dose) an. 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)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Lisdexamfetamindimesilat (Elvanse®, Shire Deutschland GmbH)	DDD: 30mg 365 DDD = 10.950mg
Atomoxetin (Strattera®, Lilly)	DDD: 80mg 365 DDD = 29.200mg

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).

Der Wert der Defined Daily Dose (DDD) für LDX wurde der aktuellen amtlichen Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland entnommen (Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO) 2013).

Der Wert der Defined Daily Dose (DDD) für die zweckmäßige Vergleichstherapie ATX wurde der aktuellen amtlichen Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland entnommen (Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO) 2013).

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. 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 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 (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
Lisdexamfetamindimesilat (Elvanse®, Shire Pharmaceutical)	147,33 € (30mg Hartkapseln, 30 Stück)	128,30 € (30mg Hartkapseln, 30 Stück)
Lisdexamfetamindimesilat (Elvanse®, Shire Pharmaceutical)	161,00 € (50mg Hartkapseln, 30 Stück)	140,24 € (50mg Hartkapseln, 30 Stück)
Lisdexamfetamindimesilat (Elvanse®, Shire Pharmaceutical)	181,48 € (70mg Hartkapseln, 30 Stück)	158,13 € (70mg Hartkapseln, 30 Stück)
Atomoxetin (STRATTERA®, Lilly Deutschland)	36,79 € (10mg Hartkapseln, 7 Stück)	31,75 € (10mg Hartkapseln, 7 Stück)
Atomoxetin (STRATTERA®, Lilly Deutschland)	114,78 € (10mg Hartkapseln, 28 Stück)	99,87 € (10mg Hartkapseln, 28 Stück)
Atomoxetin (STRATTERA®, Lilly Deutschland)	36,79 € (18mg Hartkapseln, 7 Stück)	31,75 € (18mg Hartkapseln, 7 Stück)
Atomoxetin (STRATTERA®, Lilly Deutschland)	114,78 € (18mg Hartkapseln, 28 Stück)	99,87 € (18mg Hartkapseln, 28 Stück)
Atomoxetin (STRATTERA®, Lilly Deutschland)	36,79 € (25mg Hartkapseln, 7 Stück)	31,75 € (25mg Hartkapseln, 7 Stück)
Atomoxetin (STRATTERA®, Lilly Deutschland)	114,78 € (25mg Hartkapseln, 28 Stück)	99,87 € (25mg Hartkapseln, 28 Stück)
Atomoxetin (STRATTERA®, Lilly Deutschland)	36,79 € (40mg Hartkapseln, 7 Stück)	31,75 € (40mg Hartkapseln, 7 Stück)
Atomoxetin (STRATTERA®, Lilly Deutschland)	114,78 € (40mg Hartkapseln, 28 Stück)	99,87 € (40mg Hartkapseln, 28 Stück)
Atomoxetin (STRATTERA®, Lilly Deutschland)	218,75 € (40mg Hartkapseln, 56 Stück)	190,68 € (40mg Hartkapseln, 56 Stück)
Atomoxetin (STRATTERA®, Lilly Deutschland)	114,78 € (60mg Hartkapseln, 28 Stück)	99,87 € (60mg Hartkapseln, 28 Stück)
Atomoxetin (STRATTERA®, Lilly Deutschland)	218,75 € (60mg Hartkapseln, 56 Stück)	190,68 € (60mg Hartkapseln, 56 Stück)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten (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
Lilly Deutschland)	Stück)	Stück)
Atomoxetin (STRATTERA®, Lilly Deutschland)	149,10 € (80mg Hartkapseln, 28 Stück)	129,85 € (80mg Hartkapseln, 28 Stück)
Atomoxetin (STRATTERA®, Lilly Deutschland)	149,10 € (100mg Hartkapseln, 28 Stück)	129,85 € (100mg Hartkapseln, 28 Stück)
Atomoxetin (STRATTERA®, CC Pharma)	35,72 € (25mg Hartkapseln, 7 Stück)	30,81 € (25mg Hartkapseln, 7 Stück)
Atomoxetin (STRATTERA®, CC Pharma)	111,36 € (25mg Hartkapseln, 28 Stück)	93,01 € (25mg Hartkapseln, 28 Stück)
Atomoxetin (STRATTERA®, CC Pharma)	35,72 € (40mg Hartkapseln, 7 Stück)	28,95 € (40mg Hartkapseln, 7 Stück)
Atomoxetin (STRATTERA®, CC Pharma)	112,48 € (40mg Hartkapseln, 28 Stück)	93,24 € (40mg Hartkapseln, 28 Stück)
Atomoxetin (STRATTERA®, CC Pharma)	201,94 € (40mg Hartkapseln, 56 Stück)	185,17 € (40mg Hartkapseln, 56 Stück)
Atomoxetin (STRATTERA®, CC Pharma)	131,92 € (80mg Hartkapseln, 28 Stück)	114,84 € (80mg Hartkapseln, 28 Stück)

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

In Tabelle 3-6 sind die Apothekenabgabepreise sowie die der GKV tatsächlich entstehenden Kosten für das zu bewertende Arzneimittel LDX sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie ATX dargestellt. Die Apothekenabgabepreise wurden der Lauer-Taxe mit Preis- und Produktstand vom 01.04.2013 entnommen (Lauer-Fischer 2013).

Die der GKV tatsächlich entstehenden Kosten wurden anhand des Apothekenabgabepreises nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 genannten Rabatte) berechnet. Die entsprechenden Rabatte wurden für die zweckmäßige Vergleichstherapie Atomoxetin der Lauer-Taxe mit Preis- und Produktstand vom 01.04.2013 entnommen (Lauer-Fischer 2013).

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten wird zunächst anhand der DDD die passende Wirkstärke gewählt. Für die passende Wirkstärke erfolgt die Kostenberechnung für LDX und ATX anhand des Apothekenabgabepreises. Für das zu bewertende Arzneimittel Lisdexamfetamindimesilat wird die verfügbare Packung mit 30 Hartkapseln in der Wirkstärke 30mg verwendet. Bei der Berechnung wird von einer einmal täglichen Gabe ausgegangen (Shire 2013a).

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie Atomoxetin wird die einzig verfügbare Packung in der Wirkstärke 80mg verwendet. Die Preise des Reimporteurs CC-Pharma werden zur

Berechnung der Jahrestherapiekosten aufgrund der unklaren Lieferfähigkeit nicht berücksichtigt. Bei der Berechnung wird trotz des Hinweises aus dem Zulassungstext von ATX zur Möglichkeit der Aufteilung der Dosis auf zwei Gaben (zwei Kapseln) mit entsprechend der abgebildeten Preise folgender Verdoppelung der Kosten von einer einmal täglichen Gabe ausgegangen (Lilly Deutschland GmbH 2011).

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 Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung der Arzneimittel entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist, und zwar sowohl bezogen auf eine Episode, einen Zyklus etc. als auch bezogen auf ein Jahr. 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.

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
Lisdexamfetamindimesilat (Elvanse®, Shire Deutschland GmbH)	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Kindern ab einem Alter von 6 Jahren, wenn das Ansprechen auf eine zuvor erhaltene Behandlung mit Methylphenidat als klinisch unzureichend angesehen wird	Kontinuierliche Überwachung von psychiatrischem und kardiovaskulärem Status	Bei jeder Dosisanpassung und mindestens alle sechs Monate	3
		Kontinuierliche Überwachung von Körpergröße, Gewicht und Appetit anhand eines Wachstumsdiagramms	Mindestens alle sechs Monate	2
		Überwachung auf neu oder verstärkt auftretendes aggressives oder feindseliges Verhalten	Zu Beginn der ADHS-Behandlung	1
		Kontinuierliche Überwachung hinsichtlich des Risikos von Missbrauch, Fehlgebrauch und Zweckentfremdung	Keine Angabe	3
		Neubewertung des Nutzens der Behandlung, bzw. der Behandlungsnotwendigkeit	Einmal jährlich	1
Atomoxetin (Strattera®, Lilly)	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Kindern ab einem Alter von 6 Jahren, wenn das Ansprechen auf eine zuvor erhaltene Behandlung mit Methylphenidat als klinisch unzureichend angesehen wird	Kontinuierliche Überwachung von Wachstum und kardiovaskulärem Status	Bei jeder Dosisanpassung und mindestens alle sechs 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	Keine Angabe	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
		Überwachung auf neu oder verstärkt auftretendes aggressives oder feindseliges Verhalten		
		Neubewertung des Nutzens der Behandlung, bzw. der Behandlungsnotwendigkeit	Einmal jährlich	1
		Überwachung bezüglich der Kognition und Sexualentwicklung	Keine Angabe	3
Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen				
Lisdexamfetamindimesilat (Elvanse®, Shire Deutschland GmbH)	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	Keine Abweichung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zwischen der Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen		

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.

Zur Ermittlung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden die Fach- und Gebrauchsinformationen für LDX und ATX auf Vorgaben und Empfehlungen hin untersucht, die zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung des jeweiligen Arzneimittels entsprechend der Fach- und Gebrauchsinformation erfordern. Als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden solche Vorgaben und Empfehlungen betrachtet, die die Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder die Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV nach sich ziehen.

Die hier genannten Vorgaben und Empfehlungen für ATX beziehen sich auf die hier betrachtete Population, bzw. Patientengruppe, gelten aber auch für das gesamte

Anwendungsgebiet von ATX. Es sind keine Unterschiede zwischen der hier betrachteten Population zum Anwendungsgebiet laut Fachinformation zu erwarten.

Wenn in den Fachinformationen eine Überwachung des Patienten alle sechs Monate empfohlen wird, wurde angenommen, dass die Überwachung zweimal pro Jahr anfällt. Wenn in den Fachinformationen angegeben ist, dass zusätzlich eine Überwachung bei einer Dosisanpassung anfällt, wurde eine Dosisanpassung pro Jahr angenommen. Bei einer Empfehlung zu Beginn der ADHS-Behandlung wurde eine zusätzlich notwendige GKV-Leistung pro Jahr angenommen. Wenn in den Fachinformationen keine Angaben zur empfohlenen Häufigkeit einer Überwachung gemacht wurden, wurde eine dreimalige Überwachung pro Jahr angenommen.

Die Vorgaben und Empfehlungen aus den Fachinformationen von LDX und ATX lassen sich in vier Kategorien zusammenfassen. Diese Kategorien beziehen sich auf den kardiovaskulären Status, psychologische Auffälligkeiten, die Entwicklung von Wachstum und Gewicht sowie das Potenzial für Missbrauch, Fehlgebrauch oder Zweckentfremdung.

Die Vorgaben und Empfehlungen aus den Fachinformationen werden im Folgenden in drei Kategorien dargestellt:

1. nach gemeinsamen Vorgaben und Empfehlungen für LDX und ATX
2. nach Stimulanz-spezifischen Vorgaben und Empfehlungen für LDX
3. nach spezifischen Vorgaben und Empfehlungen für ATX.

Zusätzlich wird geprüft, ob diese Vorgaben und Empfehlungen zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darstellen.

Einheitliche Vorgaben und Empfehlungen für LDX und ATX

Vor einer Verordnung von LDX oder ATX ist es notwendig, den Patienten hinsichtlich seines kardiovaskulären Status einschließlich Blutdruck und Herzfrequenz in der Ausgangslage zu beurteilen. Des Weiteren sollte vor der Behandlung eine sorgfältige Anamnese erhoben und eine körperliche Untersuchung auf bestehende Herzerkrankungen durchgeführt werden. Während der Behandlung mit LDX oder ATX muss der kardiovaskuläre Zustand regelmäßig kontrolliert werden, wobei Blutdruck und Puls nach jeder Dosisanpassung und dann mindestens alle sechs Monate in einer graphischen Darstellung dokumentiert werden müssen (Lilly Deutschland GmbH 2011; Shire 2013a).

Wenn Patienten über ein Jahr hinaus mit LDX oder ATX behandelt werden, wird eine erneute Überprüfung der Behandlungsnotwendigkeit empfohlen (Lilly Deutschland GmbH 2011; Shire 2013a).

Spezifische Vorgaben und Empfehlungen für LDX

Vor der Behandlung mit Stimulanzien ist eine exakte Erfassung von Körpergröße und -gewicht in einem Wachstumsdiagramm erforderlich. Des Weiteren sollten Körpergröße, Gewicht und Appetit während der Behandlung mindestens alle sechs Monate anhand eines Wachstumsdiagramms dokumentiert werden (Shire 2013a).

Zu Beginn der Behandlung sind die Patienten auf ein neu oder verstärkt auftretendes aggressives oder feindseliges Verhalten hin zu überwachen. Während der Behandlung ist die Entwicklung neuer oder die Verschlechterung bereits bestehender psychiatrischer Erkrankungen bei jeder Dosisanpassung und dann mindestens alle sechs Monate und bei jedem Kontrolltermin zu erfassen (Shire 2013a).

Bei der Verordnung von Stimulanzien ist das Potenzial für Missbrauch, Fehlgebrauch, Abhängigkeit und Zweckentfremdung zu bedenken. Während der Behandlung sollten Patienten weiterhin hinsichtlich des Risikos von Missbrauch, Fehlgebrauch und Zweckentfremdung überwacht werden (Shire 2013a).

Patienten, bei denen unter der Behandlung mit Stimulanzien Symptome wie Thoraxschmerzen bei Belastung, unklare Synkope oder andere Symptome, die auf eine Herzerkrankung schließen lassen, auftreten, sollten umgehend kardial untersucht werden (Shire 2013a). Patienten mit Symptomen, die auf eine Herzerkrankung schließen lassen, stellen jedoch nicht den Regelfall dar. Diese kardiale Untersuchung ist somit keine regelhafte Leistung und ist damit nicht als zusätzlich notwendige GKV-Leistung zu sehen.

Vor Behandlungsbeginn mit Stimulanzien 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. Patienten mit depressiven Begleitsymptomen stellen jedoch nicht den Regelfall dar. Diese Untersuchung ist somit keine regelhafte Leistung und ist damit nicht als zusätzlich notwendige GKV-Leistung zu sehen.

Kinder und deren Familien sind vor der Anwendung von Stimulanzien klinisch auf Tics und das Tourette-Syndrom zu untersuchen (Shire 2013a). Die Untersuchung auf Tics bzw. das Tourette-Syndrom ist relevant für die Entscheidung, eine Therapie mit Stimulanzien einzuleiten. Diese Abklärung stellt nach den Leitlinien somit einen Teil der grundsätzlichen Diagnostik von Patienten mit ADHS dar (Arbeitsgemeinschaft ADHS der Kinder- und Jugendärzte e.V. (AGADHS) 2007; Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie (DGKJP) 2007). Diese Untersuchung steht danach nicht in einem direkten Zusammenhang mit der Behandlung mit LDX, sondern mit der grundsätzlichen Behandlung von ADHS und stellt daher keine zusätzlich notwendige GKV-Leistung dar. Aus der Vorbehandlung mit MPH sind im Rahmen der Therapieentscheidung über LDX Informationen über das Auftreten und Verhalten von Tics unter Stimulanzientherapie bereits bekannt.

Spezifische Vorgaben und Empfehlungen für ATX

Patienten müssen hinsichtlich des Auftretens oder der Verschlimmerung von suizidalen Verhaltensweisen sorgfältig überwacht werden. Patienten sind im Hinblick auf das Auftreten oder die Verschlimmerung von aggressiven Verhaltensweisen, Feindseligkeit und emotionaler Labilität engmaschig zu überwachen. Des Weiteren müssen Patienten, die mit ATX behandelt werden, bezüglich des Auftretens oder der Verschlechterung einer Angstsymptomatik, depressiven Verstimmung, Depression oder Tics beobachtet werden (Lilly Deutschland GmbH 2011).

Wachstum und Entwicklung sollen während einer ATX-Behandlung beobachtet werden. Des Weiteren sollten Patienten, die in einer Langzeittherapie mit ATX sind, bezüglich der Kognition und Sexualentwicklung sorgfältig überwacht werden (Lilly Deutschland GmbH 2011).

Patienten, bei denen die initialen Untersuchungen einen Hinweis auf eine kardiale Vorerkrankung oder eine kardiale Vorgeschichte ergeben, müssen durch einen Herzspezialisten weitergehend untersucht werden. Bei Patienten, die während ihrer ATX-Behandlung Symptome entwickeln, die eine kardiale Erkrankung annehmen lassen, muss umgehend eine Untersuchung durch einen Herzspezialisten erfolgen (Lilly Deutschland GmbH 2011). Patienten mit Symptomen, die auf eine kardiale Erkrankung schließen lassen, stellen jedoch nicht den Regelfall dar. Die Untersuchung durch einen Herzspezialisten ist somit keine regelhafte Leistung und ist damit nicht als zusätzlich notwendige GKV-Leistung zu sehen.

Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren für zerebrovaskuläre Risikofaktoren (wie z.B. bekannter kardiovaskulärer Erkrankung, Medikation, die den Blutdruck erhöht) müssen nach Beginn der Behandlung mit ATX bei jeder Visite auf das Auftreten von neurologischen Symptomen untersucht werden (Lilly Deutschland GmbH 2011). Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren für zerebrovaskuläre Risikofaktoren stellen jedoch nicht den Regelfall dar. Die Untersuchung auf das Auftreten von neurologischen Symptomen ist somit keine regelhafte Leistung und ist damit nicht als zusätzlich notwendige GKV-Leistung zu sehen.

Für die hier aufgeführten Leistungen sind im Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) keine spezifischen EBM-Ziffern definiert. Daher wird im Folgenden geprüft, inwieweit diese Leistungen weiteren 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. 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 Einheit in Euro
Kontinuierliche Überwachung von psychiatrischem und kardiovaskulärem Status	0 €
Kontinuierliche Überwachung von Körpergröße, Gewicht und Appetit anhand eines Wachstumsdiagramms	0 €
Kontinuierliche Überwachung von Wachstum und kardiovaskulärem Status	0 €
Überwachung auf neu oder verstärkt auftretendes aggressives oder feindseliges Verhalten	0 €
Engmaschige Überwachung auf neu oder verstärkt auftretendes aggressives oder feindseliges Verhalten	0 €
Überwachung bezüglich des psychiatrischen Status (Angstsymptomatik, depressive Stimmung, Depression, Tics) insbesondere hinsichtlich des Auftretens oder der Verschlimmerung von suizidalen Verhaltensweisen	0 €
Kontinuierliche Überwachung hinsichtlich des Risikos von Missbrauch, Fehlgebrauch und Zweckentfremdung	0 €
Neubewertung des Nutzens der Behandlung, bzw. der Behandlungsnotwendigkeit	0 €
Überwachung bezüglich der Kognition und Sexualentwicklung	0 €

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

Die folgenden in Tabelle 3-8 genannten Maßnahmen sind im Rahmen der Grund- bzw. Versichertenpauschale je Quartal bereits abgegolten (Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2013)

- kontinuierliche Überwachung von psychiatrischem und kardiovaskulärem Status
- kontinuierliche Überwachung von Körpergröße, Gewicht und Appetit anhand eines Wachstumsdiagramms
- kontinuierliche Überwachung von Wachstum und kardiovaskulärem Status
- Überwachung auf neu oder verstärkt auftretendes aggressives oder feindseliges Verhalten
- engmaschige Überwachung auf neu oder verstärkt auftretendes aggressives oder feindseliges Verhalten
- Überwachung bezüglich des psychiatrischen Status (Angstsymptomatik, depressive Stimmung, Depression, Tics) insbesondere hinsichtlich des Auftretens oder der Verschlimmerung von suizidalen Verhaltensweisen
- kontinuierliche Überwachung hinsichtlich des Risikos von Missbrauch, Fehlgebrauch und Zweckentfremdung
- Neubewertung des Nutzens der Behandlung, bzw. der Behandlungsnotwendigkeit
- Überwachung bezüglich der Kognition und Sexualentwicklung

Bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS ist davon auszugehen, dass unabhängig von der gewählten Medikation mindestens ein Arztbesuch pro Quartal zur Routinekontrolle erfolgt. Somit entstehen durch die Überwachung der o.g. Parameter und der Neubewertung des Nutzens der Behandlung, bzw. der Behandlungsnotwendigkeit, für die GKV 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
Lisdexamfetamin-dimesilat (Elvanse®, Shire Deutschland GmbH)	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Kindern ab einem Alter von 6 Jahren, wenn das Ansprechen auf eine zuvor erhaltene Behandlung mit Methylphenidat als klinisch unzureichend angesehen wird	Kontinuierliche Überwachung von psychiatrischem und kardiovaskulärem Status	0 €	0 €
		Kontinuierliche Überwachung von Körpergröße, Gewicht und Appetit anhand eines Wachstumsdiagramms	0 €	0 €
		Überwachung auf neu oder verstärkt auftretendes aggressives oder feindseliges Verhalten	0 €	0 €
		Kontinuierliche Überwachung hinsichtlich des Risikos von Missbrauch, Fehlgebrauch und Zweckentfremdung	0 €	0 €
		Neubewertung des Nutzens der Behandlung, bzw. der Behandlungsnotwendigkeit	0 €	0 €
Atomoxetin (Strattera®, Lilly)	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Kindern ab einem Alter von 6 Jahren, wenn das Ansprechen auf eine zuvor erhaltene Behandlung mit Methylphenidat als klinisch unzureichend angesehen wird	Kontinuierliche Überwachung von Wachstum und kardiovaskulärem 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	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
		oder verstärkt auftretendes aggressives oder feindseliges Verhalten		
		Neubewertung des Nutzens der Behandlung, bzw. der Behandlungsnotwendigkeit	0 €	0 €
		Überwachung bezüglich der Kognition und Sexualentwicklung	0 €	0 €
Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen				
Lisdexamfetamin-dimesilat (Elvanse®, Shire Deutschland GmbH)	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Kindern ab einem Alter von 6 Jahren, wenn das Ansprechen auf eine zuvor erhaltene Behandlung mit Methylphenidat als klinisch unzureichend angesehen wird	Keine Abweichung der Leistungen zwischen Patientengruppen mit zusätzlichem Zusatznutzen	zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen der Zielpopulation und therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	

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, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2, Tabelle 3-2) aus. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Lisdexamfetamindimesilat (Elvanse®, Shire Deutschland GmbH)	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Kindern ab einem Alter von 6 Jahren, wenn das Ansprechen auf eine zuvor erhaltene Behandlung mit Methylphenidat als klinisch unzureichend angesehen wird	1.560 ,98€	68.556.680,62 €
Atomoxetin (Strattera®, Lilly)	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Kindern ab einem Alter von 6 Jahren, wenn das Ansprechen auf eine zuvor erhaltene Behandlung mit Methylphenidat als klinisch unzureichend angesehen wird	1.692,69 €	74.341.252,11 €
Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen			
Lisdexamfetamindimesilat (Elvanse®, Shire Deutschland GmbH)	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Kindern ab einem Alter von 6 Jahren, wenn das Ansprechen auf eine zuvor erhaltene Behandlung mit Methylphenidat als klinisch unzureichend angesehen wird	1.560 ,98€	68.556.680,62 €
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2, Tabelle 3-2 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2 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 sollten bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Versorgungssituation

In Deutschland waren zur Behandlung von ADHS bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren bis zur Zulassung von LDX drei Wirkstoffe zugelassen: Atomoxetin (ATX), Methylphenidat (MPH) und Dexamfetamin (DEX) (Lilly Deutschland GmbH 2011; Medice Arzneimittel 2012; beispielhaft für MPH: Shire Pharmaceuticals Ireland Limited 2011).

MPH ist seit 1954 für den deutschen Markt zugelassen (Morton und Stockton 2000). Die Verordnungen sind während des Zeitraums von 2008 bis 2011 von 52,3 Mio. DDD in 2008 auf 55,8 Mio. DDD in 2011 gestiegen. Im Vorjahresvergleich von 2008 zu 2009 sind die Verordnungen um 5,75% gestiegen und von 2009 zu 2010 um 1,81%. Von 2010 zu 2011 sind die MPH-Verordnungen um 0,89% zurückgegangen (siehe Tabelle 3-I) (Schwabe und Paffrath 2010, 2011, 2012). Die Verordnungszahlen zeigen seit 2008 rückläufige Steigerungsraten und für 2011 sogar einen Rückgang der Verordnungen.

Tabelle 3-I: Verordnungen von MPH 2008-2011 (Mio. DDD)

Jahr	MPH	Vorjahresvergleich MPH
2008	52,3	
2009	55,3	+5,74%
2010	56,3	+1,81%
2011	55,8	-0,89%

MPH: Methylphenidat,

Quellen: (Schwabe und Paffrath 2009, 2010, 2011, 2012)

ATX wurde 2005 in den deutschen Markt eingeführt (Schwabe und Paffrath 2006). Die Verordnungen sind über den Zeitraum von 2008 bis 2011 von 2,9 Mio. DDD in 2008 auf 2,4 Mio. DDD in 2011 zurückgegangen (Schwabe und Paffrath 2009, 2010, 2011, 2012).

Die aktuellen Daten des Arzneiverordnungsreports sprechen somit für eine Marktsättigung von MPH und ATX.

DEX ist in der ADHS-Behandlung lediglich als Drittlinientherapie indiziert, wenn eine ausreichend lange Behandlung mit MPH und ATX in maximaler und verträglicher Dosis nicht angesprochen hat (Medice Arzneimittel 2012). Daher wird DEX für die Ableitung der erwarteten Versorgungsanteile für LDX nicht weiter berücksichtigt.

Kontraindikationen

In der medikamentösen Behandlung von ADHS besteht eine Reihe von Kontraindikationen. Zum Vergleich dieser Kontraindikationen wurden die Gegenanzeigen für die Anwendung von LDX, ATX und MPH zusammengefasst und in

Tabelle 3-J gegenübergestellt (1 A Pharma GmbH 2009; Hexal AG 2009; Janssen-Cilag GmbH 2011b; Lilly Deutschland GmbH 2011; Medice Arzneimittel 2011c; Novartis Pharma GmbH 2012; Shire 2013a; TAD Pharma GmbH 2010). Dabei wurden die Gegenanzeigen und Warnhinweise 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-J: Gegenanzeigen in der medikamentösen ADHS Behandlung

Nr.	Gegenanzeigen	Lisdexamfetamin (Shire)	Atomoxetin (Lilly)	Methylphenidat
1	Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile	X	X	X
2	Glaukom	X	X (Engwinkelglaukom)	X
3	Während der Behandlung mit Monoaminoxidasehemmern 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-Kreislauf-Erkrankung	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 Herzfrequenz-Anstiegs eine Verschlechterung des Zustandes erwarten lässt		X	
11	Vorbestehende Herz-Kreislaufkrankungen			X
12	Vorbestehende zerebrovaskuläre Erkrankungen			X

Nr.	Gegenanzeigen	Lisdexamfetamin (Shire)	Atomoxetin (Lilly)	Methylphenidat
13	Diagnostizierte oder in der Familie vorgekommene motorische Tics, Tourette-Syndrom oder andere motorische Störungen			X (nur nach der Fachinformation von MPH 1A Pharma)
14	Diagnose oder Anamnese von schwerer Depression, Anorexia nervosa/ anorektischen Störungen, Suizidneigung, psychotischen Symptomen, schweren affektiven Störungen, Manie, Schizophrenie, psychopathischen/ Borderline-Persönlichkeitsstörungen			X
15	Diagnose oder Anamnese von schweren und episodischen (Typ I) bipolaren affektiven Störungen			X
16	Bei bekannter ausgeprägter Anazidität des Magens mit einem pH-Wert über 5,5, bei H2-Rezeptorenblocker- oder Antazidatherapie			X (nur nach der Fachinformation von MPH Medice)
17	Patienten mit bekannter Drogenabhängigkeit bzw. Drogenabhängigkeit oder Alkoholismus in der Anamnese			X (nur nach der Fachinformation von MPH 1A Pharma)

MPH: Zusammengefasste Fachinformationen von Shire, Novartis, Janssen, TAD Pharma, Hexal, 1A Pharma, Medice

Quellen: (1 A Pharma GmbH 2009; Hexal AG 2009; Janssen-Cilag GmbH 2011a, 2011b; Lilly Deutschland GmbH 2011; Medice Arzneimittel 2011a, 2011b, 2011c; Novartis Pharma GmbH 2009, 2012; Shire 2013a; Shire Pharmaceuticals Ireland Limited 2010, 2011; TAD Pharma GmbH 2010)

Aus der Gegenüberstellung der Gegenanzeigen von LDX, ATX und MPH geht hervor, dass die meisten Gegenanzeigen bei einer Behandlung mit Methylphenidat bestehen. Aus den Gegenanzeigen von LDX und ATX ist kein klarer Unterschied auszumachen. Hieraus lässt sich nicht auf eine mögliche unterschiedliche Entwicklung der Versorgungsanteile aufgrund der Kontraindikationen schließen.

Therapieabbrüche

Informationen zu Studien- bzw. Therapieabbrüchen ergeben sich aus der in Modul 4 zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogenen Zulassungsstudie SPD489-317. Hierbei zeigte sich für LDX eine Therapieabbruchrate wegen Nebenwirkungen von 6,0% (8/133) vs. 7,5% (10/134) für ATX, wegen mangelnder Effektivität von 1,5% (2/133) für LDX vs. 9,7% (13/134) für ATX und auf Patientenwunsch von 6,0% (8/133) für LDX vs. 3,0% (4/134) für ATX (Shire 2013b). Aus diesen Abbruchraten lassen sich keine Schlüsse auf die zukünftigen Versorgungsanteile ziehen.

Patientenpräferenzen

Über die Patientenpräferenzen in Bezug auf den Einsatz von LDX bei Kindern und Jugendlichen, die auf eine zuvor erhaltene Behandlung mit MPH nicht ausreichend angesprochen haben, liegen derzeit keine Informationen vor.

Versorgungsanteile im ambulanten bzw. stationären Sektor

Ergebnisse des Barmer GEK Arztreports 2013 zeigen, dass sowohl für männliche als auch weibliche Patienten über 95% der ADHS-Diagnosen ambulant gestellt werden (Tabelle 3-K) (Grobe et al. 2013). Die stationäre medikamentöse Behandlung mit Psychostimulanzien scheint demnach die Ausnahme einer dauerhaften Therapie darzustellen. Dies stimmt überein mit den Aussagen der Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft ADHS, dass eine stationäre Behandlung nur empfohlen wird, wenn mit den gängigen therapeutischen Maßnahmen die Therapieziele nicht befriedigend zu erreichen sind, „[...] insbesondere wenn infolge assoziierter Störungen und/oder schwer wiegender familiärer Krisensituationen eine ambulante Therapie keinen Erfolg mehr hat.“ (Arbeitsgemeinschaft ADHS der Kinder- und Jugendärzte e.V. (AGADHS) 2007).

Tabelle 3-K: ADHS-Diagnosen im ambulanten und stationären Sektor

Diagnosen pro 1.000	2011	%	Männlich	%	Weiblich	%
Diagnose F90 Ambulant	41,39	95,8%	61,32	95,6%	20,4	96,5%
Diagnose F90 im Krankenhaus	1,8	4,2%	2,81	4,4%	0,73	3,5%

Quelle: (Grobe et al. 2013)

Erwartete Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel

Da LDX indiziert ist für Patienten, die klinisch unzureichend auf eine Behandlung mit MPH ansprechen, wurde zur Schätzung der erwarteten Versorgungsanteile die Entwicklung der Verordnungszahlen von MPH im Zeitraum von 2008 bis 2011 als Grundlage herangezogen. Des Weiteren wurde entsprechend Abschnitt 3.2.3 angenommen, dass ca. 30% der mit MPH behandelten Patienten klinisch unzureichend auf MPH ansprechen (Döpfner et al. 2011; Findling et al. 2006; Johnson et al. 2005; Spencer et al. 1996; Ter-Stepanian et al. 2010).

Hierauf basierend wurden die erwarteten Versorgungsanteile für LDX berechnet.

Die geschätzten Patientenzahlen und deren Anteil an der Zielpopulation sind in Tabelle 3-L veranschaulicht.

Tabelle 3-L: Erwartete Patientenzahl nach Markteinführung von LDX

Erwartete Patientenzahlen (Anteil an Zielpopulation)					
Jahr	2013	2014	2015	2016	2017
Patienten in der Zielpopulation	49.967	49.332	48.496	47.789	47.171
Mit LDX behandelte Patienten	1.534	5.830	11.340	17.420	22.222
Anteil von mit LDX behandelten Patienten an der Zielpopulation	3,1%	11,8%	23,4%	36,5%	47,1%

LDX: Lisdexamfetamin

Insgesamt ergibt sich nach dieser Vorgehensweise im 1. Jahr für LDX eine erwartete Patientenzahl von 1.534 Patienten. Für das 4. Jahr wird eine Zahl behandelter Patienten von 22.222 erwartet. Dies würde einem Anteil von 47,1% der Zielpopulation entsprechen.

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.

Die Änderungen der in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten auf Basis der erwarteten Versorgungsanteile sind in Tabelle 3-M beschrieben.

Tabelle 3-M: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel anhand der Versorgungsanteile

	2013	2014	2015	2016	2017
Patientenzahl LDX und Anteil an der Zielpopulation (GKV)	1.319	5.014	9.753	14.981	19.111
Jahrestherapiekosten (GKV-Perspektive)	2.058.932,62 €	7.826.753,72 €	15.224.237,94 €	23.385.041,38 €	29.831.888,78 €

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, LDX: Lisdexamfetamin

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft ADHS der Kinder- und Jugendärzte e.V. (AGADHS) (2007) in Abschnitt 3.3.4 entstammt der in Abschnitt 3.2 zitierten systematischen Leitlinienrecherche (Arbeitsgemeinschaft ADHS der Kinder- und Jugendärzte e.V. (AGADHS) 2007).

Die Artikel von Morton (2000), Johnson (2005) und Spencer (1996) wurden in der orientierenden Recherche für Abschnitt 3.2 identifiziert (Johnson et al. 2005; Morton und Stockton 2000; Spencer et al. 1996). Die Fachinformationen für die zweckmäßige Vergleichstherapie Atomoxetin und Methylphenidat, sowie die Fachinformation für Dexamfetamin wurden über die Internetseite www.fachinfo.de heruntergeladen (1 A Pharma GmbH 2009; HEXAL AG 2009; JANSSEN-CILAG GmbH 2011a, 2011b; Lilly Deutschland GmbH 2011; Medice Arzneimittel 2011a, 2011b, 2011c; Novartis Pharma GmbH 2009, 2012; Shire 2013a; Shire Pharmaceuticals Ireland Limited 2010, 2011; TAD Pharma GmbH 2010).

Die Daten zum Verbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.3.2) wurden dem amtlichen ATC-Index für Deutschland entnommen (Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO) 2012).

Die Preis- und Rabattinformationen (Abschnitt 3.3.3) wurden der Lauer-Taxe mit Preis- und Produktstand vom 01.04.2013 entnommen (Lauer-Fischer 2013). Zur Berechnung der Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (Abschnitt 3.3.4) wurde der einheitliche Bewertungsmaßstab herangezogen (Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2013).

Die Daten zur tabellarischen Darstellung der Versorgungsanteile von Psychostimulanzien in Abschnitt 3.3.6 wurden dem Arzneiverordnungs-Report 2009-2012 (Schwabe und Paffrath 2009, 2010, 2011, 2012) entnommen.

Der Arztreport 2013 der Barmer GEK Arztreport (Grobe et al. 2013) wurde den Recherchen aus Modul 3 Abschnitt 3.2.3 entnommen.

Weitere Dokumente, die dem pharmazeutischen Unternehmer vorliegen, sind:

- Die Fachinformation für das zu bewertende Arzneimittel Lisdexamfetamin (Elvanse) (Shire 2013a)
- Die klinische Studie aus Abschnitt 3.3.6 (Shire 2013b).

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. 1 A Pharma GmbH 2009 *Fachinformation Methylphenidat - 1 A Pharma® (Methylphenidathydrochlorid) 10 mg.* Fachinformation. Zugriff am: 29.01.2013, http://www.1apharma.de/shop/fi/Methylphenidat_600485_2_oPk.pdf.
2. Arbeitsgemeinschaft ADHS der Kinder- und Jugendärzte e.V. (AGADHS) 2007 *ADHS bei Kindern und Jugendlichen (Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung).* Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft ADHS der Kinder- und Jugendärzte e.V. Zugriff am: 29.01.2013, <http://www.agadhs.de/uploads/Leitlinie2009.pdf>.
3. Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie (DGKJP) 2007 *Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von psychischen Störungen im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter (wird zur Zeit überprüft): Hyperkinetische Störungen.* Deutscher Ärzte Verlag. Zugriff am: 22.01.2013, http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/028-019l_S1_Hyperkinetische_Stoerungen_ADHS_01.pdf.
4. Döpfner M. et al. 2011 *An observational study of once-daily modified-release methylphenidate in ADHD: effectiveness on symptoms and impairment, and safety.* *European Child & Adolescent Psychiatry* 20 (Suppl 2), S.243–S255.
5. Findling R. L. et al. 2006 *Comparison of the clinical efficacy of twice-daily Ritalin and once-daily Equasym XL with placebo in children with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder.* *European Child & Adolescent Psychiatry* 15 (8), S.450–459.
6. Grobe T. et al. 2013 *Barmer GEK Arztreport 2013: Schwerpunkt: Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen ADHS.* Asgard-Verlag, Siegburg.
7. HEXAL AG 2009 *Fachinformation Methylphenidat HEXAL® (Methylphenidathydrochlorid) 10 mg.* Fachinformation. Zugriff am: 29.01.2013, http://www.hexal.de/praeparate/dokumente/fi/methylphenidat_hexal_10mg_fachinformation.pdf.
8. JANSSEN-CILAG GmbH 2011a *Fachinformation Concerta® (Methylphenidathydrochlorid) 18 mg / 36 mg / 54 mg.* Fachinformation. Zugriff am: 29.01.2013, <http://www.fachinfo.de/viewFI?FINR=001234,011458&RL=CONCERTA%2018%26nbsp%3Bmg/-27%26nbsp%3Bmg/-36%26nbsp%3Bmg/-54%26nbsp%3Bmg%20Retardtabletten>.
9. JANSSEN-CILAG GmbH 2011b *Fachinformation Concerta® (Methylphenidathydrochlorid) 27 mg.* Fachinformation. Zugriff am: 29.01.2013, <http://www.fachinfo.de/viewFI?FINR=001234,011458&RL=CONCERTA%2018%26nbsp%3Bmg/-27%26nbsp%3Bmg/-36%26nbsp%3Bmg/-54%26nbsp%3Bmg%20Retardtabletten>.
10. Johnson L. A. et al. 2005 *What is the most effective treatment for ADHD in children?* *The Journal of family practice* 54 (2), S.166–168.
11. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2013 *Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 1. Quartal 2013.* Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Zugriff am: 13.02.2013, <http://daris.kbv.de/daris/link.asp?ID=1003757070>.

12. Lauer-Fischer 2013 *WINAPO Lauer-Taxe (Preis- und Produktstand: 01.04.2013)*. Lauer-Fischer, Fürth.
13. Lilly Deutschland GmbH 2011 *Fachinformation Strattera® (Atomoxetinhydrochlorid) 10 mg / 18 mg / 25 mg / 40 mg / 60 mg / 80 mg / 100 mg. Fachinformationen (online)*. Fachinformation. Zugriff am: 22.01.2013, <http://www.fachinfo.de/data/fi/jsearch/FachInfo/data/fi/pdf/00/87/008758.pdf>.
14. Medice Arzneimittel 2011a *Fachinformation Medikid® 5mg/10mg/20 mg*. Fachinformation. Zugriff am: 23.01.2013, <http://www.fachinfo.de/data/fi/jsearch/FachInfo/data/fi/pdf/01/20/012023.pdf>.
15. Medice Arzneimittel 2011b *Fachinformation Medikinet® (Methylphenidathydrochlorid) 5 mg / 10 mg / 20 mg*. Fachinformation. Zugriff am: 29.01.2013, <http://www.fachinfo.de/data/fi/jsearch/FachInfo/data/fi/pdf/00/20/002039.pdf>.
16. Medice Arzneimittel 2011c *Fachinformation Medikinet® retard (Methylphenidathydrochlorid) 10 mg / 20 mg / 30 mg / 40 mg*. Fachinformation. Zugriff am: 29.01.2013, <http://www.fachinfo.de/data/fi/pdf/00/96/009621.pdf>.
17. Medice Arzneimittel 2012 *Fachinformation Attentin® (Dexamfetaminhemisulfat) 5 mg*. Fachinformation. Zugriff am: 29.01.2013, <http://www.fachinfo.de/data/fi/jsearch/FachInfo/data/fi/pdf/01/33/013378.pdf>.
18. 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.
19. Novartis Pharma GmbH 2009 *Fachinformation Ritalin® (Methylphenidathydrochlorid) 10 mg*. Fachinformation. Zugriff am: 29.01.2013, <http://www.fachinfo.de/viewFI?FINR=002958,010445&RL=Ritalin%26reg%3B%2010%26nbsp%3Bmg%20Tabletten%3B%20-LA%2010%26nbsp%3Bmg/-20%26nbsp%3Bmg/-30%26nbsp%3Bmg/-40%26nbsp%3Bmg%20Hartkapseln%20mit%20ver%26aum%3Bnderter%20Wirkstoffreisetzung>.
20. Novartis Pharma GmbH 2012 *Fachinformation Ritalin® LA (Methylphenidathydrochlorid) 10 mg / 20 mg / 30 mg / 40 mg*. Fachinformation. Zugriff am: 29.01.2013, <http://www.fachinfo.de/viewFI?FINR=010445&RL=Ritalin%26reg%3B%20LA%2010%26nbsp%3Bmg/-20%26nbsp%3Bmg/-30%26nbsp%3Bmg/-40%26nbsp%3Bmg%20Hartkapseln%20mit%20ver%26aum%3Bnderter%20Wirkstoffreisetzung>.
21. Schwabe U. und Paffrath D. 2006 *Arzneiverordnungs-Report 2006*. Springer, Berlin.
22. Schwabe U. und Paffrath D. 2009 *Arzneiverordnungs-Report 2009*. Springer, Berlin.
23. Schwabe U. und Paffrath D. 2010 *Arzneiverordnungs-Report 2010*. Springer, Berlin.
24. Schwabe U. und Paffrath D. 2011 *Arzneiverordnungs-Report 2011*. Springer, Berlin.
25. Schwabe U. und Paffrath D. 2012 *Arzneiverordnungs-Report 2012*. Springer, Berlin.
26. Shire 2013a *Fachinformation Elvanse® (Lisdexamfetamindimesilat) 30 mg / 50 mg / 70 mg, Stand März 2013. Data on file*. Fachinformation, Data on file.
27. Shire 2013b *CLINICAL STUDY REPORT: Study No. SPD489-317: A Phase 3b, Double-blind, Randomised, Active-controlled, Parallel-group Study to Compare the Time to Response of Lisdexamfetamine Dimesylate to Atomoxetine Hydrochloride in Children and Adolescents aged 6-17 Years with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) Who*

Have Had an Inadequate Response to Methylphenidate Therapy. Confidential Clinical Study Report. Shire Pharmaceutical Development Ltd., Basingstoke.

28. Shire Pharmaceuticals Ireland Limited 2010 *Fachinformation Equasym® (Methylphenidathydrochlorid) 5 mg / 10 mg / 20 mg.* Fachinformation. Zugriff am: 29.01.2013, <http://www.fachinfo.de/data/fi/jsearch/FachInfo/data/fi/pdf/01/20/012097.pdf>.
29. Shire Pharmaceuticals Ireland Limited 2011 *Fachinformation Equasym® Retard 10/20/30 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung.* Fachinformation. Zugriff am: 23.01.2013, <http://www.fachinfo.de/data/fi/pdf/01/21/012100.pdf>.
30. Spencer T. et al. 1996 *Pharmacotherapy of attention-deficit hyperactivity disorder across the life cycle.* Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 35 (4), S.409–432.
31. TAD Pharma GmbH 2010 *Fachinformation Methylpheni TAD® (Methylphenidathydrochlorid) 5 mg / 10 mg / 20 mg.* Fachinformation. Zugriff am: 29.01.2013, <http://www.tad.de/produkte/fachinfo-pdf/Methylpheni%20TAD%20FI%20NOV10.pdf>.
32. Ter-Stepanian M. et al. 2010 *Clinical response to methylphenidate in children diagnosed with attention-deficit hyperactivity disorder and comorbid psychiatric disorders.* Canadian journal of psychiatry 55 (5), S.305–312.
33. Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO) 2013 *Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen: Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2013.* GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO) des AOK-Bundesverbandes GbR im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit. Zugriff am: 04.04.2013, <http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/atcddd/version2013/atc-ddd-amtlich-2013.pdf>.

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.

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels.

Anforderungen an die 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.“ (Shire 2013)

„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.“ (Shire 2013)

Kinder unter 6 Jahren

„Elvanse darf nicht bei Kindern unter 6 Jahren angewendet werden. Sicherheit und Wirksamkeit in dieser Altersgruppe sind nicht erwiesen.“ (Shire 2013)

Ältere Patienten

„Die Dexamfetamin-Clearance ist bei älteren Patienten vermindert, sodass eine Dosisanpassung erforderlich sein kann (siehe Abschnitt 5.2).“ (Shire 2013)

Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion

„Bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion wurden keine Studien durchgeführt. Bei älteren Personen fand sich kein Zusammenhang zwischen der Kreatinin-Clearance und der Amfetamin-Pharmakokinetik (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann eine Dosisreduktion erforderlich sein.“ (Shire 2013)

Missbrauch und Abhängigkeit

„Patienten mit Drogenmissbrauch oder -abhängigkeit in der Vorgeschichte sollten Stimulanzien nur mit Vorsicht verschrieben werden.“ (Shire 2013)

Kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse

„Obwohl manche schwerwiegende Herzerkrankungen alleine schon ein erhöhtes Risiko für plötzlichen Tod bedeuten können, sollten Stimulanzien 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.“ (Shire 2013)

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 sollten erfolgen, wenn die Befunde auf eine solche Erkrankung hinweisen (z. B. Elektrokardiogramm oder Echokardiographie). Patienten, bei denen unter der Behandlung mit Stimulanzien Symptome wie Thoraxschmerzen bei Belastung, unklare Synkope oder andere Symptome, die auf eine Herzerkrankung schließen lassen, auftreten, sollten umgehend kardial untersucht werden.“ (Shire 2013)

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 2013)

Tics

„Unter Stimulanzien wurde über eine Verschlimmerung von motorischen und verbalen Tics und des Tourette-Syndroms berichtet. Daher sind Kinder und deren Familien vor der Anwendung von Stimulanzien klinisch auf Tics und das Tourette-Syndrom zu untersuchen.“ (Shire 2013)

Schwangerschaft

„Sobald Mädchen zu menstruieren beginnen, sollte der Arzt mit ihnen über die Behandlung mit Elvanse sprechen. Elvanse sollte in der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potentielle Nutzen das potentielle Risiko für den Fetus rechtfertigt.“ (Shire 2013)

Stillzeit

„Amfetamine werden in die Muttermilch abgegeben. Elvanse darf während der Stillzeit nicht angewendet werden.“ (Shire 2013)

Gegenanzeigen

Elvanse ist bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen sympathomimetische Amine oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile nicht angezeigt. Elvanse ist zudem nicht angezeigt bei Patienten mit Hyperthyreose oder Thyreotoxikose, Erregungszuständen, symptomatischer Herz-Kreislauf-Erkrankung, fortgeschrittener Arteriosklerose, mittelschwerer bis schwerer Hypertonie oder Glaukom (Shire 2013).

Die Anwendung von Elvanse ist kontraindiziert bei Patienten mit symptomatischen Herz-Kreislauf-Erkrankungen und auch bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Hypertonie (siehe Abschnitt 4.3) (Shire 2013).

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

Die Behandlung muss unter der Aufsicht eines Spezialisten für Verhaltensstörungen bei Kindern und/oder Jugendlichen begonnen und durchgeführt werden (Shire 2013).

„Eine entsprechende pädagogische Betreuung ist essenziell und psychosoziale Maßnahmen sind im Allgemeinen notwendig.“ (Shire 2013)

Anforderungen an die Infrastruktur

Die Fachinformation von Lisdexamfetamindimesilat benennt keine besonderen Anforderungen an die Infrastruktur (Shire 2013).

Anforderungen an die Behandlungsdauer

„Die medikamentöse Behandlung von ADHS kann über längere Zeit erforderlich sein. 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, vorzugsweise während der Schulferien, um das Verhalten des Patienten ohne medikamentöse Behandlung zu beurteilen.“ (Shire 2013)

Anwendung bei Erwachsenen

„Wenn die Behandlung nicht erfolgreich abgesetzt werden konnte, nachdem ein Jugendlicher das 18. Lebensjahr vollendet hatte, kann eine Fortsetzung der Behandlung ins Erwachsenenalter erforderlich sein. Die Notwendigkeit der Weiterbehandlung dieser Erwachsenen sollte in regelmäßigen Abständen überprüft werden, wobei dies jährlich erfolgen soll.“ (Shire 2013)

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 sollte Begleitmedikationen, frühere und aktuelle internistische und psychiatrische Begleiterkrankungen oder Symptome, familienanamnestisch bekannte plötzliche kardiale/unerwartete Todesfälle sowie eine exakte Erfassung von Körpergröße und -gewicht vor der Behandlung in einem Wachstumsdiagramm (siehe Abschnitt 4.3 und Abschnitt 4.4) umfassen.

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

Laufende Überwachung

Das Wachstum und der psychiatrische und kardiovaskuläre Status sollten kontinuierlich überwacht werden (siehe auch Abschnitt 4.4).

- Blutdruck und Puls sollten bei jeder Dosisanpassung und mindestens alle sechs Monate in einer graphischen Darstellung dokumentiert werden.
- Körpergröße, Gewicht und Appetit sollten mindestens alle sechs Monate anhand eines Wachstumsdiagramms 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 sollten hinsichtlich des Risikos von Zweckentfremdung, Fehlgebrauch und Missbrauch von Elvanse überwacht werden.“ (Shire 2013)

Hypertonie und andere Herz-Kreislaufkrankungen

Alle Patienten sollten auf größere 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 2013).

Aggression

„Die Patienten sollten zu Beginn der ADHS-Behandlung auf ein neu oder verstärkt auftretendes aggressives oder feindseliges Verhalten hin überwacht werden.“ (Shire 2013)

Langfristige Unterdrückung des Wachstums (Längenwachstum und Gewicht)

„Körpergröße, Gewicht und Appetit sollten mindestens alle 6 Monate erfasst werden.“ (Shire 2013)

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. Die Erfahrungen mit Hämodialyse oder Peritonealdialyse reichen nicht aus, um diesbezüglich eine Empfehlung auszusprechen. 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.“ (Shire 2013)

Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten

„Elvanse sollte bei Patienten, die andere Sympathomimetika anwenden, nur mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).“ (Shire 2013)

Enzymhemmung *in vitro*

„*In-vitro*-Untersuchungen an Mikrosomen vom Menschen weisen auf eine geringfügige Hemmung von CYP2D6 durch Amfetamin und eine geringfügige Hemmung von CYP1A2, 2D6 und 3A4 durch einen oder mehrere Metaboliten hin. Obwohl die klinische Relevanz wahrscheinlich minimal ist, sollte diese Wechselwirkung bei der Anwendung von Arzneimitteln, welche über diese Stoffwechselwege metabolisiert werden, beachtet werden.“ (Shire 2013)

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 2013).

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

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten Anforderungen abweichenden Anforderungen.

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

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Anhang IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des European Public Assessment Reports (EPAR) für das zu bewertende Arzneimittel ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der vorliegende Public Assessment Report enthält keine Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind. Somit ergeben sich daraus keine Anforderungen für Lisdexamfetamindimesilat (Shire Pharmaceutical Contracts Ltd. 2013).

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

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten Anforderungen abweichenden Anforderungen.

3.4.3 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.

Die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung, die in der Zusammenfassung des Risk-Management-Plans beschrieben und im Public Assessment Report veröffentlicht sind, sind in Tabelle 3-N dargestellt.

Tabelle 3-N: Zusammenfassung des Risk-Management-Plans

Tabelle 46. Zusammenfassung des „Risk Management Plans“		
Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Maßnahmen seitens Pharmakovigilanz (routinemäßig und zusätzlich)	Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)
Tachykardie	Routine-Pharmakovigilanz	Aufforderung zu einem kardialen Screening vor Behandlungsbeginn in Abschnitt 4.2 der Fachinformation Warnhinweise bzgl. des kardiovaskulären Status in Abschnitt 4.4 der Fachinformation Ebenso in Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen aufgeführt Informationsmaterial („Educational tool“)
Kardiomyopathie	Routine-Pharmakovigilanz	Dieses Risiko wird in den Abschnitten 4.2., 4.3. und 4.4. der Fachinformation adressiert. Informationsmaterial („Educational tool“)
Erhöhter Blutdruck	Routine-Pharmakovigilanz	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

		<p>Ebenso in Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen aufgeführt</p> <p>Informationsmaterial („Educational tool“)</p>
Anorexie	Routine-Pharmakovigilanz	<p>Aufforderung zur Feststellung des Gewichts vor Behandlungsbeginn und zur laufenden Überwachung von Gewicht und Appetit, beschrieben in Abschnitt 4.2 der Fachinformation</p> <p>Ebenso in Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen aufgeführt</p> <p>Informationsmaterial („Educational tool“)</p>
Retardierung des Wachstums und Entwicklungsverzögerung	Routine-Pharmakovigilanz SPD 489-404	<p>Aufforderung zur Überwachung des Wachstums vor Behandlungsbeginn, beschrieben in Abschnitt 4.2 der Fachinformation</p> <p>Warnhinweis bzgl. des Wachstums in Abschnitt 4.4 der Fachinformation</p> <p>Ebenso in Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen aufgeführt</p> <p>Informationsmaterial („Educational tool“)</p>
Halluzinationen (auditiv, Hautempfinden, Sehstörungen)	Routine-Pharmakovigilanz	<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> <p>Informationsmaterial („Educational tool“)</p>
Psychosen, Manie	Routine-Pharmakovigilanz	<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> <p>Informationsmaterial („Educational tool“)</p>

Feindseliges Verhalten/ Aggression	Routine-Pharmakovigilanz	<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> <p>Informationsmaterial („Educational tool“)</p>
Depression	Routine-Pharmakovigilanz	<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> <p>Informationsmaterial („Educational tool“)</p>
Tics	Routine-Pharmakovigilanz	<p>Warnhinweise zu Tics und Tourette Syndrom sind in Abschnitt 4.4 der Fachinformation aufgeführt</p> <p>Ebenso in Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen aufgeführt</p> <p>Informationsmaterial („Educational tool“)</p>
Vorsätzlicher Medikamenten- Missbrauch (Fehlgebrauch) und Missbrauch	Routine-Pharmakovigilanz	<p>Aufforderung zur Überwachung auf Anzeichen von Fehlgebrauch und Missbrauch ist in Abschnitt 4.2 der Fachinformation beschrieben</p> <p>Warnhinweise zu Fehlgebrauch und Missbrauch sind in Abschnitt 4.4 der Fachinformation aufgeführt</p> <p>Informationsmaterial („Educational tool“)</p>
Schwerwiegende Hautreaktionen	Routine-Pharmakovigilanz	<p>Aufgeführt in Abschnitt 4.8 der Fachinformation „Nebenwirkungen“</p> <p>Informationsmaterial („Educational tool“)</p>

Zweckentfremdung („Diversions“)	Routine-Pharmakovigilanz und Überwachung der Versorgungskette	Überprüfung auf Anzeichen von Zweckentfremdung, beschrieben in Abschnitt 4.3 der Fachinformation Hinweis zur Überwachung bei Anzeichen von Zweckentfremdung, beschrieben in Abschnitt 4.4 der Fachinformation Informationsmaterial („Educational tool“)
Ischämische kardiale Ereignisse	Routine-Pharmakovigilanz	Dieses Risiko wird in den Abschnitten 4.2., 4.3. und 4.4. der Fachinformation behandelt Informationsmaterial („Educational tool“)
Plötzlicher Tod	Routine-Pharmakovigilanz	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 Informationsmaterial („Educational tool“)
Entzugssyndrom	Routine-Pharmakovigilanz	Dieses Risiko wird in Abschnitt 4.4. der Fachinformation beschrieben
Suizidalität	Routine-Pharmakovigilanz	Dieses Risiko wird in den Abschnitten 4.2. und 4.4. der Fachinformation beschrieben Informationsmaterial („Educational tool“)
Migräne	Routine-Pharmakovigilanz	Keine Maßnahmen zur Risikominimierung geplant
Synkope	Routine-Pharmakovigilanz	Warnhinweis in Abschnitt 4.4 der Fachinformation bzgl Thoraxschmerzen bei Belastung, unklaren Synkopen oder anderen Symptome, die auf eine Herzerkrankung schließen lassen Informationsmaterial („Educational tool“)
Kanzerogenität	Routine-Pharmakovigilanz	Zusammenfassung präklinischer Daten in Abschnitt 5.3 der Fachinformation
Kardiorespiratorische Toxizität bei Neugeborenen (Neonatale/Fötale Tachykardie, Atemnot/Apnoe)	Routine-Pharmakovigilanz	Diese Risiken werden in Abschnitt 4.6 der Fachinformation adressiert Informationsmaterial („Educational tool“)

Effekte auf das Wachstum bei Neugeborenen (durch Säugen)	Routine-Pharmakovigilanz	Diese Risiken werden in Abschnitt 4.6 der Fachinformation adressiert. Informationsmaterial („Educational tool“)
Off-label Gebrauch	Routine-Pharmakovigilanz Medizinnutzungsstudie	Off-label Gebrauch bzgl. Altersgruppen in Abschnitt 4.2 der Fachinformation adressiert
Cerebrovaskuläre Erkrankungen (Ischämischer und hämorrhagischer Schlaganfall)	Routine-Pharmakovigilanz	Dieses Risiko wird in den Abschnitten 4.2., 4.3. und 4.4. der Fachinformation adressiert
Raynaud-Syndrom	Routine-Pharmakovigilanz	Keine Maßnahmen zur Risikominimierung geplant
Langzeitsicherheit (kardiovaskuläre, cerebrovaskuläre und psychiatrische Wirkungen)	Routine-Pharmakovigilanz SPD 489-404 ADDUCE Studie	Langzeitanwendung ist in Abschnitt 4.2 beschrieben
Sicherheit bei Schwangeren	Routine-Pharmakovigilanz	Hinweise zur Anwendung in der Schwangerschaft sind Abschnitt 4.6 der Fachinformation aufgeführt
Sicherheit bei Älteren	Routine-Pharmakovigilanz	Hinweise zur Anwendung bei Älteren sind in Abschnitt 4.2 der Fachinformation aufgeführt

Quelle: (Shire Pharmaceutical Contracts Ltd. 2012)

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

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten Anforderungen abweichenden Anforderungen.

3.4.4 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.

In der Fachinformation für Lisdexamfetamindimesilat werden die folgenden weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung genannt, die über die Angaben in Abschnitt 3.4.1 hinausgehen:

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 2013)

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 anamnestisch 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 2013)

Langfristige Unterdrückung des Wachstums (Längenwachstum und Gewicht)

„Das Wachstum sollte unter der Behandlung mit Stimulanzien überwacht werden, und Patienten, die nicht wie erwartet wachsen oder deren Körpergewicht nicht erwartungsgemäß zunimmt, müssen möglicherweise ihre Behandlung unterbrechen.“ (Shire 2013)

Krampfanfälle

Wenn die Anfallshäufigkeit bei Patienten mit bekannten EEG-Auffälligkeiten ohne Krampfanfälle in der Anamnese und bei Patienten ohne anamnestisch bekannte Krampfanfälle und ohne EEG-Hinweise auf Krampfanfälle zunimmt oder neue Anfälle auftreten, sollte das Arzneimittel abgesetzt werden (Shire 2013).

Notwendige Verlaufskontrollen

Elvanse 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 sollten vor diesen möglichen Effekten gewarnt und beim Auftreten dieser Effekte potenziell gefährliche Aktivitäten wie das Führen von Fahrzeugen oder das Bedienen von Maschinen vermeiden (Shire 2013).

Weitere Informationen sind der Fachinformation zu entnehmen (Shire 2013).

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

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten Anforderungen abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Fachinformation, der Public Assessment Report und der Risk Management Plan liegen dem pharmazeutischen Hersteller vor (Shire 2013; Shire Pharmaceutical Contracts Ltd. 2012, 2013).

3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. Shire 2013 *Fachinformation Elvanse® (Lisdexamfetamindimesilat) 30 mg / 50 mg / 70 mg, Stand März 2013. Data on file.* Fachinformation, Data on file.
2. Shire Pharmaceutical Contracts Ltd. 2012 *Risk Management Plan: Lisdexamfetamine dimesylate 30, 50 or 70mg capsules, hard. data on file.*
3. Shire Pharmaceutical Contracts Ltd. 2013 *Public Assessment Report Decentralised Procedure: Elvanse 30 mg, 50 mg and 70 mg capsules, hard. Lisdexamfetamine dimesylate. data on file.*