

IQWiG-Berichte – Nr. 186

**Lisdexamfetamindimesilat –
Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A13-24
Version: 1.0
Stand: 29.08.2013

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Lisdexamfetamindimesilat – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

03.06.2013

Interne Auftragsnummer:

A13-24

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8 (KölnTurm)
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

Wolfgang Rascher, Universitätsklinikum, Kinder- und Jugendmedizin, Erlangen

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

Raphaela Gorris

Katharina Biester

Catharina Brockhaus

Andreas Gerber-Grote

Thomas Kaiser

Florina Kerekes

Marco Knelangen

Min Zhou

Schlagwörter: Lisdexamfetamindimesilat, Aufmerksamkeitsstörung mit Hyperaktivität, Nutzenbewertung

Keywords: Lisdexamfetamine dimesylate, Attention Deficit Disorder with Hyperactivity, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	4
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	4
2.2 Fragestellung	7
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	7
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	14
2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	15
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	15
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	16
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)....	16
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4).....	16
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	16
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	18
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	18
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	19
2.7.2.3.2 Studienpool	20
2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	21
2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	21
2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	21
2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	21
2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	21
2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	21

2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	21
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	22
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	22
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	22
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	22
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	22
3	Kosten der Therapie	23
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2).....	23
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	23
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	23
3.1.3	Prävalenz und Inzidenz	23
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	25
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	25
3.2.1	Behandlungsdauer	25
3.2.2	Verbrauch	25
3.2.3	Kosten.....	25
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen.....	25
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	26
3.2.6	Versorgungsanteile	26
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	26
4	Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	27
4.1	Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1).....	27
4.2	Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)	27
4.3	Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)	27
5	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	29
5.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	29
5.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	29
5.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	29

5.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	30
5.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	30
6	Literatur	33
Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)		36

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Lisdexamfetamin	6
Tabelle 3: Charakterisierung der Studie SPD489-317	8
Tabelle 4: Charakterisierung der Interventionen in der Studie SPD489-317.....	9
Tabelle 5: Dosierungs- und Titrationsleitlinien für Atomoxetin bei Patienten < 70 kg.....	13
Tabelle 6: Lisdexamfetamin: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	15
Tabelle 7: Vorgehensweise zur Ermittlung der GKV-Zielpopulation	24
Tabelle 8: Lisdexamfetamin: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	29
Tabelle 9: Anzahl der GKV Patienten in der Zielpopulation.....	30
Tabelle 10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	30

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADHD-RS	Attention Deficit Hyperactivity Disorder-Rating Scale
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störung
CGI-S	Clinical Global Improvement-Severity
DDD	defined daily dose
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Lisdexamfetamindimesilat gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 03.06.2013 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin/ eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und ggf. zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur

frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 6 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 5 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier	
Abschnitte 4.1 bis 4.3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 1 (Zusammenfassung der Aussagen im Dossier) ▪ Modul 2 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung)
Kapitel 5 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 5.1 bis 5.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Lisdexamfetamindimesilat (im Folgenden Lisdexamfetamin genannt) gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 03.06.2013 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts war die Bewertung des Zusatznutzens von Lisdexamfetamin im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Kindern ab einem Alter von 6 Jahren, wenn eine zuvor erhaltene Behandlung mit Methylphenidat als klinisch unzureichend angesehen wurde, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Atomoxetin.

Der pU hat in Übereinstimmung mit dem G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie für Lisdexamfetamin, welches im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von 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, Atomoxetin benannt. Die Nutzenbewertung von Lisdexamfetamin wurde im Vergleich zu Atomoxetin durchgeführt.

Die Bewertung erfolgte bezüglich patientenrelevanter Endpunkte anhand direkt vergleichender randomisierter kontrollierter Studien.

Ergebnisse

Der pU legte keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Lisdexamfetamin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Der pU schloss die Studie SPD489-317 in seinen Studienpool ein. Diese Studie ist jedoch für die Bewertung des Zusatznutzens von Lisdexamfetamin nicht geeignet. Dies ist dadurch begründet, dass in der Studie weder Lisdexamfetamin noch Atomoxetin gemäß der für Deutschland gültigen Zulassung angewendet wurden. Daraus ergibt sich auch, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA nicht umgesetzt wurde. Darüber hinaus ist die Studiendauer für die Bewertung des Zusatznutzens von Lisdexamfetamin zu kurz.

Nicht zulassungsgemäße Anwendung von Lisdexamfetamin und Atomoxetin / fehlende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Anforderungen an die Umsetzung der Intervention und der zweckmäßigen Vergleichstherapie leiten sich aus dem deutschen Zulassungsstatus für Lisdexamfetamin und

Atomoxetin ab. So gilt laut Zulassung für das Anwendungsgebiet von Lisdexamfetamin, dass dies im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie indiziert ist.

Auch die Fachinformation der zweckmäßigen Vergleichstherapie Atomoxetin gibt an, dass das Arzneimittel nur als Teil eines umfassenden Behandlungsprogramms zugelassen ist.

Damit ist sowohl die Behandlung mit Lisdexamfetamin als auch die mit Atomoxetin nur als Teil einer multimodalen ADHS-Therapie (therapeutische Gesamtstrategie) zugelassen. In den Fachinformationen sowohl von Lisdexamfetamin als auch Atomoxetin wird beschrieben, dass eine therapeutische Gesamtstrategie in der Regel psychologische, pädagogische und soziale Maßnahmen umfasst. Die Fachinformation von Lisdexamfetamin sieht darüber hinaus eine entsprechende pädagogische Betreuung als essenziell und psychosoziale Maßnahmen als im Allgemeinen notwendig an.

Der pU benennt selbst die Notwendigkeit einer therapeutischen Gesamtstrategie an mehreren Stellen des Dossiers. Trotzdem zieht er die Studie SPD489-317 für die Bewertung des Zusatznutzens heran, in der Lisdexamfetamin und Atomoxetin ausschließlich als Arzneimitteltherapie betrachtet wurden, eine therapeutische Gesamtstrategie aber nicht adressiert wurde.

So bestand im Rahmen der Studie beispielsweise kein Angebot zur Teilnahme an psychologischen, pädagogischen oder sozialen Maßnahmen, das hätte wahrgenommen werden können. Die Patienten (und Eltern) mussten sich auch nicht einer entsprechenden Beratung unterziehen, um gegebenenfalls bestehende Maßnahmen anzupassen oder andere (z. B. für den Patienten und die Familie geeignete Maßnahmen als bisher) zu ergreifen.

Darüber hinaus war die Fortführung einer vor Studienbeginn aufgenommenen nichtmedikamentösen Maßnahme in der Studie nur eingeschränkt möglich. Nur 21,8 % der Patienten hatten in ihrer Vergangenheit überhaupt eine nichtmedikamentöse ADHS-Behandlung erhalten und nur 8 % der Patienten haben ihre nichtmedikamentöse Therapie in der Studie fortgeführt.

Folglich wurden in der Studie SPD489-317 weder Lisdexamfetamin noch Atomoxetin im jeweiligen deutschen Zulassungsstatus angewendet. Dies wiederum bedeutet gleichzeitig, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA nicht umgesetzt wurde, da zur Behandlung der Kinder und Jugendlichen keine therapeutische Gesamtstrategie eingesetzt wurde.

Über die oben beschriebenen Aspekte des deutschen Zulassungsstatus und der zweckmäßigen Vergleichstherapie hinausgehend, besteht für Stimulanzien, zu denen Lisdexamfetamin zählt, im Rahmen der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung ein Verordnungsaußchluss. Dieser beinhaltet einen Ausnahmetatbestand für ADHS im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie. Damit sind Stimulanzien auch nur

im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von ADHS verordnungsfähig.

Zu kurze Studiendauer

Über die Mängel sowohl bezüglich der Anwendung von Lisdexamfetamin und Atomoxetin im jeweiligen Zulassungsstatus als auch der zweckmäßigen Vergleichstherapie hinausgehend war die Studiendauer der vom pU eingeschlossenen Studie SPD489-317 mit insgesamt 9 Wochen Behandlungsdauer für die Bewertung des Zusatznutzens von Lisdexamfetamin zu kurz.

Da es sich bei ADHS um eine chronische Erkrankung handelt und laut Fachinformation von Lisdexamfetamin eine medikamentöse Behandlung von ADHS über eine längere Zeit erforderlich sein kann, ist die Studie SPD489-317 zu kurz, um eine hinreichend lange Behandlungs- und Beobachtungsdauer zu gewährleisten.

Zusammenfassung

Insgesamt hat der pU keine für die Nutzenbewertung geeignete Studie vorgelegt. Aus der vom pU im Dossier präsentierten Bewertung ergibt sich daher kein Beleg für einen Zusatznutzen von Lisdexamfetamin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Lisdexamfetamin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Tabelle 2: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Lisdexamfetamin

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Behandlung von ADHS bei Kindern ab einem Alter von 6 Jahren im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie, wenn das Ansprechen auf eine zuvor erhaltene Behandlung mit Methylphenidat als klinisch unzureichend angesehen wird	Atomoxetin	Zusatznutzen nicht belegt
ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störung		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts war die Bewertung des Zusatznutzens von Lisdexamfetamindimesilat (im Folgenden Lisdexamfetamin genannt) im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Kindern ab einem Alter von 6 Jahren, wenn eine zuvor erhaltene Behandlung mit Methylphenidat als klinisch unzureichend angesehen wurde, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Der pU hat in Übereinstimmung mit dem G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie für Lisdexamfetamin, welches im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von 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, Atomoxetin benannt. Die Nutzenbewertung von Lisdexamfetamin wurde im Vergleich zu Atomoxetin durchgeführt.

Die Bewertung erfolgte bezüglich patientenrelevanter Endpunkte anhand direkt vergleichender randomisierter kontrollierter Studien.

Weitere Informationen zur Fragestellung befinden sich in Modul 3, Abschnitt 3.1 sowie Modul 4, Abschnitt 4.2.1 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.1 sowie 2.7.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Lisdexamfetamin (bis zum 10.04.2013 abgeschlossene Studien)
- Bibliografische Literaturrecherche zu Lisdexamfetamin (letzte Suche am 09.04.2013)
- Recherche in Studienregistern zu Lisdexamfetamin (letzte Suche am 11.04.2013)

Eigene Recherche zur Überprüfung der Rechercheergebnisse des pU:

- Bibliografische Literaturrecherche zu Lisdexamfetamin (letzte Suche am 18.06.2013)
- Recherche in Studienregistern zu Lisdexamfetamin (letzte Suche am 11.06.2013)

Aus den genannten Schritten zur Informationsbeschaffung wurde die Studie SPD489-317 [3] identifiziert, die Lisdexamfetamin in der relevanten Indikation direkt mit Atomoxetin vergleicht. Diese Studie entsprach dem Studienpool des pU.

Die Studie SPD489-317 ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Lisdexamfetamin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA jedoch nicht geeignet.

Tabelle 3 und Tabelle 4 zeigen die Studien- und Interventionscharakteristika der Studie SPD489-317.

Tabelle 3: Charakterisierung der Studie SPD489-317

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
SDP489-317	RCT, doppelblind, aktivkontrolliert, parallel, multizentrisch	Kinder und Jugendliche (6–17 Jahre) mit einer ADHS-Diagnose nach DSM-IV-Kriterien (und einem ADHD-RS-IV-Gesamtwert ≥ 28 bei Baseline) und klinisch unzureichendem Ansprechen auf MPH	Lisdexamfetamin (N = 132) Atomoxetin (N = 135)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Prärandomisierungsphase^b: 2 Wochen ▪ Doppelblindphase: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Titrationsphase: 4 Wochen ▫ Erhaltungsphase: 5 Wochen ▪ Nachbeobachtungsphase: 1 Woche 	51 Zentren in Europa (Belgien, Deutschland, Italien, Polen, Schweden, Spanien, Ungarn) und Nordamerika (Kanada, USA) 06/2010–07/2012	Primär: Zeit bis zum ersten Therapieansprechen (definiert als CGI-I Wert von 1 oder 2) Sekundär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Symptomatik, ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität, ▪ unerwünschte Ereignisse
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b: einschließlich Absetzen der derzeitigen ADHS-Medikation 7 Tage vor Beginn der Doppelblindphase</p> <p>ADHD-RS: Attention Deficit Hyperactivity Disorder-Rating Scale; ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störung; CGI-I: Clinical Global Impression-Improvement; DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; MPH: Methylphenidat; N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Tabelle 4: Charakterisierung der Interventionen in der Studie SPD489-317

Studie	Intervention	Vergleich
SPD489-317	<p>Lisdexamfetamin:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ individuelle Dosis: 30–70 mg/Tag ▪ Titration: Initialdosis: 30 mg/Tag Bei Bedarf Dosiserhöhung in 20 mg-Schritten am Beginn der 2. Woche auf 50 mg/Tag und am Beginn der 3. Woche auf 70 mg/Tag 	<p>Atomoxetin:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ individuelle Dosis: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Personen < 70 kg: ~ 1,2 mg/kg/Tag (nicht > 1,4 mg/kg/Tag) ▫ Personen ≥ 70 kg: 80–100 mg/Tag ▪ Titration: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Personen < 70 kg: Initialdosis: 0,5 mg/kg/Tag Dosiserhöhung am Beginn der 2. Woche auf ca. 1,2 mg/kg/Tag ▫ Personen ≥ 70 kg: Initialdosis: 40 mg/Tag Dosiserhöhung am Beginn der 2. Woche auf 80 mg/Tag und bei Bedarf am Beginn der 3. Woche auf 100 mg/Tag
<p>Umsetzung einer therapeutischen Gesamtstrategie: keine Angaben</p> <p>Möglichkeit zur Fortführung einer Verhaltenstherapie, sofern diese zum Zeitpunkt der Randomisierung bereits seit mindestens einem Monat durchgeführt wurde^a. Alle geplanten Änderungen der Verhaltenstherapie mussten mit dem „Medical Monitor“ der CRO diskutiert werden.</p>		
<p>a: 21,8 % der Patienten erhielten in ihrer Vergangenheit eine nichtmedikamentöse ADHS-Behandlung, 8 % führten diese in der Studie fort.</p> <p>ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störung; CRO: Contract Research Organization; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

Die Studie SPD489-317 ist eine abgeschlossene, randomisierte, doppelblinde Studie mit einem direkten Vergleich von Lisdexamfetamin zu Atomoxetin.

In die Studie wurden Kinder und Jugendliche von 6 bis 17 Jahren mit einer ADHS-Diagnose nach den Diagnostic-and-Statistical-Manual-of-Mental-Disorders-IV-Kriterien (DSM-IV-Kriterien) und einem klinisch unzureichenden Ansprechen auf Methylphenidat eingeschlossen. Nach dem Absetzen einer vorangegangenen ADHS-Medikation mussten die Patienten zu Studienbeginn einen Attention-Deficit-Hyperactivity-Disorder-Rating-Scale-IV-Gesamtwert (ADHD-RS-IV-Gesamtwert) von ≥ 28 aufweisen. Der pU beschreibt ADHS-Patienten mit einem ADHD-RS-IV-Gesamtwert von ≥ 28 als mindestens moderat erkrankt. Die Zuordnung des Gesamtwerts von ≥ 28 zu einem Schweregrad ist nicht offensichtlich, da der pU keine Literatur zur Begründung zitiert. Allerdings ist den Patientencharakteristika zu entnehmen, dass die klinische Einschätzung des ADHS-Schweregrades durch den Studienarzt anhand einer weiteren Skala (Clinical Global Improvement – Severity [CGI-S]) die Patienten als im Mittel merklich erkrankt beschreibt (CGI-S Wert von 5: markedly ill; Median / Mittelwert [Standardabweichung]: 5,0 / 5,0 [0,8]). Diese Einschätzung geht über die einer moderaten Erkrankung (CGI-S Wert von 4: moderately ill) hinaus. Somit unterstützen

diese Daten die Aussage des pU, dass die Studie zumindest mehrheitlich Patienten mit einer mindestens moderaten ADHS umfasste.

Die Studie SPD489-317 ist für die Nutzenbewertung von Lisdexamfetamin insgesamt aber nicht geeignet. Dies ist dadurch begründet, dass in der Studie weder Lisdexamfetamin noch Atomoxetin gemäß der für Deutschland gültigen Zulassung angewendet wurden. Daraus ergibt sich auch, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA nicht umgesetzt wurde. Darüber hinaus ist die Studiendauer für die Nutzenbewertung eines Arzneimittels zur Behandlung einer chronischen Erkrankung zu kurz.

Nachfolgend werden die Ausschlussgründe detailliert erläutert.

Nicht zulassungsgemäße Anwendung von Lisdexamfetamin und Atomoxetin / fehlende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Anforderungen an die Umsetzung der Intervention und der zweckmäßigen Vergleichstherapie leiten sich aus dem deutschen Zulassungsstatus für Lisdexamfetamin und Atomoxetin ab. So gilt laut Zulassung für das Anwendungsgebiet von Lisdexamfetamin [4], dass dies im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie indiziert ist. Diese, so weiter in der Fachinformation, umfasst in der Regel sowohl psychologische, pädagogische und soziale als auch pharmakotherapeutische Maßnahmen. Weiterhin sieht die Fachinformation eine entsprechende pädagogische Betreuung als essenziell und psychosoziale Maßnahmen als im Allgemeinen notwendig an.

Auch die Fachinformation von Atomoxetin [5] gibt an, dass das Arzneimittel nur als Teil eines umfassenden Behandlungsprogramms zugelassen ist. Ein umfassendes Behandlungsprogramm schließt laut Fachinformation typischerweise psychologische, pädagogische und soziale Maßnahmen ein.

Damit ist sowohl die Behandlung mit Lisdexamfetamin als auch die mit Atomoxetin nur als Teil einer multimodalen ADHS-Therapie zugelassen. Diese wird zwar in der jeweiligen Fachinformation unterschiedlich benannt (Lisdexamfetamin: „therapeutische Gesamtstrategie“, Atomoxetin: „umfassendes Behandlungsprogramm“), beschreibt aber denselben Inhalt (siehe oben), sodass dies bereits in Tabelle 4 und im Folgenden für beide Arzneimittel als therapeutische Gesamtstrategie bezeichnet wird.

Der pU benennt selbst die Notwendigkeit einer therapeutischen Gesamtstrategie an mehreren Stellen des Dossiers, beispielsweise dort, wo er seine zweckmäßige Vergleichstherapie in Übereinstimmung mit der des G-BA, die Behandlungsoptionen für ADHS sowie den Zulassungsstatus von Lisdexamfetamin beschreibt (Abschnitte 3.1, 3.2 in Modul 3 und Abschnitt 4.2.1 im Modul 4). Trotzdem definiert er keine entsprechenden Kriterien für den Studieneinschluss für sein Dossier (siehe Abschnitt 2.7.2.1) und zieht die Studie SPD489-317 für die Bewertung des Zusatznutzens heran, in der Lisdexamfetamin und Atomoxetin

ausschließlich als Arzneimitteltherapie betrachtet wurden, eine therapeutische Gesamtstrategie aber nicht adressiert wurde.

So bestand im Rahmen der Studie beispielsweise kein Angebot zur Teilnahme an psychologischen, pädagogischen oder sozialen Maßnahmen, das hätte wahrgenommen werden können. Die Patienten (und Eltern) mussten sich auch nicht einer entsprechenden Beratung unterziehen, um gegebenenfalls bestehende Maßnahmen anzupassen oder andere (z. B. für den Patienten und die Familie geeignete Maßnahmen als bisher) zu ergreifen.

Darüber hinaus war die Fortführung einer vor Studienbeginn aufgenommenen nichtmedikamentösen Maßnahme in der Studie nur eingeschränkt möglich. So geht aus den Studienunterlagen hervor, dass nur ein sehr kleiner Anteil der Patienten mit einer therapeutischen Gesamtstrategie versorgt war. Die in der Studie erlaubte Begleitbehandlung ermöglichte die Fortführung einer bestehenden Verhaltenstherapie im Rahmen der Studie nur dann, wenn diese zum Zeitpunkt der Randomisierung bereits seit mindestens einem Monat durchgeführt wurde. Nur 21,8 % der Patienten hatten in ihrer Vergangenheit überhaupt eine nichtmedikamentöse ADHS-Behandlung erhalten, von denen 17,2 % Verhaltenstherapie und Beratungen ausmachten (eine Doppelzählung von Patienten ist nicht ausgeschlossen). Ansonsten bezogen sich die nichtmedikamentösen Behandlungen z. B. auf Familientherapie oder Elternterapie. Nur 8 % der Patienten haben ihre nichtmedikamentöse ADHS-Behandlung in der Studie fortgeführt.

Folglich wurden in der Studie SPD489-317 weder Lisdexamfetamin noch Atomoxetin im jeweiligen deutschen Zulassungsstatus angewendet. Dies wiederum bedeutet gleichzeitig, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA nicht umgesetzt wurde, da zur Behandlung der Kinder und Jugendlichen keine therapeutische Gesamtstrategie eingesetzt wurde.

Über die oben beschriebenen Aspekte des deutschen Zulassungsstatus und der zweckmäßigen Vergleichstherapie hinausgehend, besteht für Stimulanzien, zu denen Lisdexamfetamin zählt, im Rahmen der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung ein Verordnungsaußchluss. Dieser beinhaltet einen Ausnahmetatbestand für ADHS im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie [6]. Damit sind Stimulanzien auch nur im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von ADHS verordnungsfähig.

Einen Bezug der Anforderungen zu seiner in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie und zu der darin umgesetzten Anwendung von Lisdexamfetamin stellt der pU an keiner Stelle im Dossier her.

Zu kurze Studiendauer

Der pU definiert keine Mindeststudiendauer für die Bewertung des Zusatznutzens von Lisdexamfetamin. Die vom pU eingeschlossene Studie SPD489-317 behandelt die Patienten

innerhalb der Doppelblindphase für insgesamt 9 Wochen mit der jeweiligen Studienmedikation.

Der pU beschreibt in Abschnitt 4.2.5.2 in Modul 4 einen Beobachtungszeitraum von 7 bis 9 Wochen als patientenrelevant. Er argumentiert, dass in Banaschewski 2010 [7] ein Zeitraum von ca. 6 Wochen genannt würde, nachdem bei unzureichendem Ansprechen eine Neubeurteilung der Therapieoptionen erfolgen müsse. In Mattingly 2013 [8] wird laut pU beschrieben, dass etwa 75 % der Patienten, die nach 4 bis 6 Wochen Therapieansprechen zeigten, auch noch nach einem Zeitraum von 5 bis 12 Monaten ein stabiles Therapieansprechen aufweisen würden. In Vitiello 2012 [9] wurde laut pU gezeigt, dass mehr als die Hälfte der Patienten, die nach 5 Wochen auf Methylphenidat klinisch unzureichend oder nicht ansprachen, auch nach 6 Monaten keine Veränderung im Therapieansprechen zeigen würden. Zuletzt bezieht der pU sich auf Atzori 2009 [10], deren Ergebnis gezeigt habe, dass 70 % der Patienten im Alter von 4 bis 16 Jahren, die Methylphenidat über einen Monat eingenommen hatten, nach 36 Monaten immer noch auf Therapie gewesen seien oder die Medikation hätten absetzen können, weil sie eine Remission der Symptome erreicht hatten.

Die Argumente des pU führten nicht dazu, eine Kurzzeitstudie für die Bewertung des Zusatznutzens eines Arzneimittels zur Behandlung einer chronischen Erkrankung als ausreichend zu akzeptieren. So unterscheidet die European Medicines Agency (EMA [11]) bei der Therapie von ADHS zwischen Kurz- und Langzeitstudien. Für Kurzzeitstudien wird eine Behandlungszeit von mindestens 6 Wochen unter stabiler Dosis empfohlen. Dieses Kriterium wird von der Studie SPD489-317 erfüllt, da aus der Abbildung zum Studiendesign in Modul 4 hervorgeht, dass eine letzte Dosisanpassung in Woche 3 der Titrationsphase erfolgen konnte. Daher summiert sich die Zeit, in der die Patienten unter stabiler Dosis mit der Studienmedikation behandelt wurden, auf insgesamt 6 Wochen. Darüber hinaus fordert die EMA aufgrund des chronischen Verlaufs von ADHS zusätzlich zu einer Kurzzeitstudie mindestens eine Langzeitstudie für den Nachweis der Wirksamkeit. Diese Studie soll eine Behandlungsdauer von 6 Monaten umfassen.

Auch die Allgemeinen Methoden des Instituts [12] beschreiben, dass Kurzzeitstudien für die Evaluation von Interventionen zur Behandlung chronischer Erkrankungen in der Regel nicht für die vollständige Nutzenbewertung geeignet sind. Dies trifft insbesondere dann zu, wenn die Behandlung über mehrere Jahre oder sogar lebenslang erforderlich ist.

Bei ADHS handelt es sich um eine chronische Erkrankung. Laut Fachinformation von Lisdexamfetamin [4] kann eine medikamentöse Behandlung von ADHS über eine längere Zeit erforderlich sein. Folglich ist die Studie SPD489-317 zu kurz, um den Zusatznutzen von Lisdexamfetamin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beurteilen zu können.

Ergänzende Anmerkungen zur Dosierung und Titration von Lisdexamfetamin und Atomoxetin

Die Dosierung und Titration von Lisdexamfetamin wurde in der Studie SPD489-317 nach den Vorgaben der Fachinformation [4] durchgeführt.

Der Abgleich der Umsetzung von Dosierung und Titration von Atomoxetin in der Studie SPD489-317 mit den Angaben der Fachinformation [5] zeigte, dass Atomoxetin grundsätzlich im Rahmen der Zulassung dosiert und titriert wurde. Allerdings fielen 2 Punkte auf, welche möglicherweise die Interpretation der Studienergebnisse beeinflussen könnten:

1. Laut Fachinformation von Atomoxetin können „Patienten, die bei einmal täglicher Einnahme der [...] Gesamttagesdosis kein zufriedenstellendes klinisches Ansprechen bezüglich Verträglichkeit (z.B. Übelkeit oder Schläfrigkeit) und Wirksamkeit zeigen“, möglicherweise davon profitieren, die einmalige Gesamttagesdosis auf 2 halbe Tagesdosen aufzuteilen (morgens, später Nachmittag). In der Studie erfolgte die Einnahme der Tagesdosis von Atomoxetin als Einmaldosis am Morgen. Das könnte dazu geführt haben, dass unter den Studienbedingungen bei einigen Patienten eine verringerte Wirksamkeit über den Tag hinweg oder mehr Nebenwirkungen als nach einer aufgeteilten Gabe zu beobachten waren.
2. In der Studie erfolgte die gewichtsabhängige Dosistitration von Atomoxetin bei Patienten < 70 kg nicht individuell, sondern nach Gewichtsklassen. Diese waren auf die in der Studie verfügbaren Atomoxetin-Kapselstärken abgestimmt. Tabelle 5 enthält die für die Studie gebildeten Gewichtsklassen, die jeweils zugehörige erste Dosis mit Angabe der angestrebten Zieldosis sowie die Erhaltungsdosis ab Beginn der 2. Woche.

Tabelle 5: Dosierungs- und Titrationsleitlinien für Atomoxetin bei Patienten < 70 kg

Körpergewicht zu Studienbeginn [kg] ^a	Zieldosis für Initialdosis (0,5 mg/kg) [mg]	Zieldosis für Erhaltungsdosis (~ 1,2 mg/kg; keine Überschreitung von 1,4 mg/kg) [mg]	Dosisbereich der Erhaltungsdosis innerhalb der Gewichtsklasse ^b [mg/kg]
22,7–29,9	10	25	1,1–0,8
30,0–44,5	18	40	1,3–0,9
44,6–64,5	25	60	1,3–0,9
64,6–69,9	40	80	1,2–1,1

a: Erlaubte Tagesdosen von Atomoxetin für Patienten < 70 kg Körpergewicht: 10 mg, 18 mg, 25 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg; abhängig vom Gewicht zu Studienbeginn
b: eigene Berechnung

Diese Art der Dosistitration führte zu einer Behandlung der Patienten in einem Gesamtdosisrahmen von 0,8 bis 1,3 mg/kg. Entsprechend lag die Dosierung einiger Patienten bis zu einem Drittel unterhalb der laut Fachinformation angestrebten empfohlenen Erhaltungsdosis von ~ 1,2 mg/kg, sodass diese Patienten eher unterdosiert waren. Das könnte zum einen dazu geführt haben, dass die Wirksamkeit von Atomoxetin

in der Studie bei einigen Patienten unterschätzt wurde. Zum anderen könnten durch die Unterdosierung weniger Nebenwirkungen aufgetreten sein als unter der empfohlenen Tagesdosis von ca. 1,2 mg/kg. Der in der Studie eigentlich vorgegebene Dosisrahmen bis 1,4 mg/kg wurde nicht ausgeschöpft.

Zusammenfassung

Die vom pU eingeschlossene Studie SPD489-317 ist für die Beantwortung der vorliegenden Fragestellung nicht geeignet. Die deutsche Zulassung sieht sowohl für Lisdexamfetamin als auch Atomoxetin eine therapeutische Gesamtstrategie vor, und diese ist damit auch Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Der pU übernimmt die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA. Trotzdem zieht er eine Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Lisdexamfetamin heran, in der Lisdexamfetamin und Atomoxetin ausschließlich als Arzneimitteltherapie betrachtet wurden, eine therapeutische Gesamtstrategie aber nicht adressiert wurde. Folglich wurden weder Lisdexamfetamin noch Atomoxetin zulassungskonform angewendet. Daraus ergibt sich auch, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA nicht umgesetzt wurde. Darüber hinaus besteht eine Verordnungsfähigkeit für Stimulanzien zur Behandlung von ADHS, zu denen Lisdexamfetamin zählt, nur im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie.

Zusätzlich war die Behandlungszeit der Studie SPD489-317 zu kurz.

Somit lag keine Studie vor, die geeignet war, den Zusatznutzen von Lisdexamfetamin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA zu untersuchen.

Weitere Informationen zu den Einschlusskriterien für Studien in die vorliegende Nutzenbewertung und zur Methodik der Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.2.2 sowie 4.2.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.1 sowie 2.7.2.3 der vorliegenden Dossierbewertung. Weitere Informationen zum Ergebnis der Informationsbeschaffung und zum daraus hervorgehenden Studienpool befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.3.1 sowie 2.7.2.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung. Weitere Informationen zum Studiendesign und zu den Studienpopulationen befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.3.1.2.1 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.2.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU hat in seinem Dossier keine Bewertung von Lisdexamfetamin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA vorgelegt. Da keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt wurden, ergab sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Lisdexamfetamin im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Dieses Ergebnis weicht vom Ergebnis des pU ab, der anhand der von ihm eingeschlossenen Studie einen Zusatznutzen ableitet.

Weitere Informationen zu den Ergebnissen zum Zusatznutzen befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.2.4 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Tabelle 6 stellt das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Lisdexamfetamin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 6: Lisdexamfetamin: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Behandlung von ADHS bei Kindern ab einem Alter von 6 Jahren im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie, wenn das Ansprechen auf eine zuvor erhaltene Behandlung mit Methylphenidat als klinisch unzureichend angesehen wird	Atomoxetin	Zusatznutzen nicht belegt
ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störung		

Diese Bewertung weicht von der Bewertung des pU ab, der für Lisdexamfetamin einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU in seine Bewertung keine relevante Studie zur Bestimmung des Zusatznutzens von Lisdexamfetamin gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie eingeschlossen hat.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

Wie in Abschnitt 2.3 ausführlich dargestellt, basiert das Dossier des pU auf einer Studie, die nicht geeignet ist, Lisdexamfetamin mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA zu vergleichen. Der pU hat damit in seinem Dossier keine relevanten Analysen vorgelegt. Im Folgenden werden daher nur solche Abschnitte des Dossiers ausführlich kommentiert, die für die Feststellung der Relevanz der vom pU eingeschlossen Studien von Bedeutung sind (Abschnitt 2.7.1 zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, Abschnitt 2.7.2.1 zu Fragestellung / Einschlusskriterien und Abschnitt 2.7.2.3 zur Methodik und Ergebnissen der Informationsbeschaffung). Auf ausführliche Kommentierung weiterer methodischer Aspekte des Dossiers sowie der Ergebnisse der vom pU in die Bewertung herangezogenen Studien wird verzichtet.

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU benennt als zweckmäßige Vergleichstherapie für Lisdexamfetamin, welches im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von 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, Atomoxetin. Damit folgt der pU bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Festlegung des G-BA.

Der vom G-BA festgelegten und vom pU übernommenen zweckmäßigen Vergleichstherapie wird auch in der vorliegenden Dossierbewertung gefolgt.

2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4)

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studienauswahl befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Die Fragestellung des pU ist der Nachweis des Zusatznutzens von Lisdexamfetamin in der Behandlung von ADHS bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 6 Jahren, bei denen eine zuvor erhaltene Behandlung mit Methylphenidat als klinisch unzureichend angesehen wird, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Atomoxetin in demselben Anwendungsgebiet.

Diese Definition des pU ist allerdings nur in Teilen nachvollziehbar, da eine therapeutische Gesamtstrategie zur Behandlung von ADHS als Bestandteil der für Deutschland gültigen Zulassung und somit auch der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht adressiert wird. Der weiteren Darstellung des pU zur Fragestellung wird nur im Bereich der Endpunkte gefolgt, da

er lediglich allgemein angibt, patientenrelevante Endpunkte heranzuziehen. Die Abweichungen werden im Folgenden dargestellt.

Population

Der pU beschreibt bereits in Abschnitt 4.2.1, Modul 4 bei der Beschreibung der Patientenpopulation, dass der Nachweis des Zusatznutzens von Lisdexamfetamin auf der Studie SPD489-317 basiert. Dieses Vorgehen ist nicht adäquat. Das Kapitel 4.2 des Dossiers soll die Methodik beschreiben, welche zur systematischen Auswahl geeigneter Studien führt, um einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzubilden. Die Benennung einer bestimmten Studie bereits an dieser Stelle des Dossiers könnte dazu führen, dass relevante Studien nicht eingeschlossen werden.

Darüber hinaus benennt der pU mit dem Einschlusskriterium E3 zur Vorbehandlung nicht nur ein klinisch unzureichendes Ansprechen auf Methylphenidat als Voraussetzung für einen Studieneinschluss, sondern akzeptiert auch eine Vorbehandlung mit Methylphenidat (ohne Berücksichtigung eines unzureichenden Ansprechens). Eine alleinige Vorbehandlung mit Methylphenidat ohne Berücksichtigung eines klinisch unzureichenden Ansprechens weicht vom Anwendungsgebiet von Lisdexamfetamin laut Fachinformation [4] sowie von der vom pU genannten zweckmäßigen Vergleichstherapie ab. Dieser Erweiterung des pU wird nicht gefolgt.

Der pU bezieht sich auf Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 6 Jahren. Damit scheint er zunächst die Formulierung der Patientenpopulation des Anwendungsgebiets der Fachinformation von Lisdexamfetamin (Abschnitt 4.1, [4]) und die der zweckmäßigen Vergleichstherapie „Kinder ab einem Alter von 6 Jahren“ um den Begriff „Jugendliche“ zu erweitern. Da laut Abschnitt 4.2 der Fachinformation aber eine Fortsetzung der Behandlung mit Lisdexamfetamin ins Erwachsenenalter bei Jugendlichen angemessen sein kann, deren Symptome ins Erwachsenenalter persistieren und die von einer Behandlung mit Lisdexamfetamin eindeutig profitiert haben, ist das Vorgehen des pU nachvollziehbar.

Intervention / Vergleichstherapie

Als zu bewertende Intervention für den Nachweis des Zusatznutzens benennt der pU die Arzneimitteltherapie mit Lisdexamfetamin, als zweckmäßige Vergleichstherapie Atomoxetin. Beide Medikamente werden laut pU in der gemäß Fachinformation vorgegebenen Dosierung betrachtet. Zusätzlich beschreibt der pU, dass für beide Medikamente laut Fachinformation zu Beginn der Behandlung eine sorgfältige Dositration erforderlich ist, die mit der niedrigsten möglichen Dosis beginnen sollte.

Die Aussage zur niedrigsten möglichen Dosis trifft nur auf Lisdexamfetamin [4] zu, Atomoxetin ist laut Fachinformation [5] gewichtsabhängig zu dosieren und titrieren.

In seiner Beschreibung der Kriterien zum Studieneinschluss zur Intervention und zur Vergleichstherapie weicht der pU von den Angaben der Fachinformationen zum jeweiligen

Zulassungsstatus und somit von den Anforderungen an die von ihm übernommene zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA ab. Die Fachinformationen von Lisdexamfetamin und Atomoxetin benennen im Rahmen des Anwendungsgebietes zusammen mit der Gabe des Arzneimittels jeweils eine therapeutische Gesamtstrategie, welche der pU aber nicht erwähnt. Dies kann dazu führen, dass in den vom pU eingeschlossenen Studien Lisdexamfetamin und / oder Atomoxetin nicht gemäß deutscher Zulassung eingesetzt werden. Daraus würde sich ergeben, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt ist.

Studientyp

Als einzuschließenden Studientyp benennt der pU klinisch und methodisch hochwertige RCTs. In der Übersichtstabelle in Abschnitt 4.2.2 (Modul 4) schränkt er den Studientyp auf doppelblinde RCTs ein.

Es ist unklar, was genau der pU mit hochwertigen RCTs meint. Möglicherweise umfasst das seine Einschränkung auf doppelblinde RCTs. Eine solche Einschränkung ist inadäquat. Für die Bewertung des Zusatznutzens potenziell relevante nicht verblindete RCTs könnten dadurch fälschlicherweise ausgeschlossen werden.

Studiendauer

Der pU benennt keine Einschränkung der Studiendauer. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt.

Für die vorliegende Fragestellung wird eine Mindeststudiendauer von 6 Monaten als notwendig angesehen. Die inhaltliche Begründung ist in Abschnitt 2.3 dargestellt.

2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Da für die Bewertung des Zusatznutzens von Lisdexamfetamin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine relevanten Daten vorliegen (zur Begründung siehe Abschnitte 2.3 und 2.7.2.3.2), wird die Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und Analyse nicht kommentiert.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, Anhang 4-A bis 4-C) des Dossiers.

Studienliste des pU

Der pU benennt in seiner Studienliste für die Therapie mit Lisdexamfetamin 11 Studien, von denen er für den Nachweis des Zusatznutzens von Lisdexamfetamin nur die Studie SPD489-317 als relevant erachtet. Es gibt kein Anzeichen dafür, dass die Studienliste unvollständig ist.

Bibliografische Literaturrecherche

Um die relevanten Studien zu Lisdexamfetamin zu identifizieren, war eine bibliografische Literaturrecherche gefordert, da Zulassungen vorliegen, die mehr als 12 Monate vor Einreichung des Dossiers erteilt wurden. Diese führte der pU auch durch.

Aus der Prüfung der bibliografischen Literaturrecherche ergaben sich folgende Mängel:

Die Strategien in MEDLINE, EMBASE und CENTRAL weisen mehrere Syntaxfehler auf, die so umgesetzt in der Datenbankoberfläche Ovid nicht zu den angegebenen Resultaten führen, sondern Fehlermeldungen hervorrufen (z. B. EMBASE-Suchstrategie , Modul 4 A, Anhang 4-A, Zeile 5: hyperactivity adj2 (deficit or disorder)).mp., *es fehlt eine Klammer*). Die Suchstrategie in EMBASE weist zudem einen Schreibfehler auf (Modul 4 A, Zeile 2), es fehlt das Leerzeichen zwischen den Begriffen der Phrase „Deficit Hyperactivity“. Dennoch erscheinen die angegebenen Trefferzahlen plausibel. Dies weist darauf hin, dass nicht die Originalstrategien zur Dokumentation verwendet wurden, sondern ein manueller Übertrag bzw. eine Nachbearbeitung stattgefunden hat. Eine Überprüfung der Suchstrategien ist somit nicht zuverlässig möglich.

Es ist außerdem fraglich, ob die Suchstrategien in MEDLINE und EMBASE in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden. Der pU verwendet keine validierten Studienfilter zur Identifikation von randomisiert kontrollierten Studien für diese Datenbanken. Es erfolgt die explizite Angabe „kein Filter“ (z. B. EMBASE-Suchstrategie, Modul 4 A, Anhang 4-A). Diese Angabe widerspricht allerdings den dokumentierten Strategien, die jeweils die Anwendung eines adaptierten Filters nach Wong [13] nahelegen. Weiterhin hat der pU die Suchstrategien nicht datenbankspezifisch angepasst.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die laut Dossievorlagen geforderte Suche in Studienregistern (RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) durch.

Aus der Prüfung der Suche in Studienregistern ergaben sich folgende Mängel:

Es ist fraglich, ob die Suchstrategie im ICTRP Search Portal in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurde. Eine Überprüfung der Suchsyntax des pU ergab 42 Treffer, im Gegensatz zu den vom pU dokumentierten 6. Diese Differenz ist nicht durch den unterschiedlichen Suchzeitraum zu erklären, zumal eine Einschränkung nach neuen Referenzen auf der Suchoberfläche für den Zeitraum vom 11.04.2013 (Suche des pU) bis 10.06.2013 (eigene Suche) lediglich einen neuen Treffer ergab. Es wird vermutet, dass eine Limitierung des Rekrutierungsstatus mit „Recruitment status is Recruitment“ vorgenommen wurde. Der pU hat außerdem die Suche nach der Indikation stark eingeschränkt, indem er die Freitextbegriffe nur im Feld „Title“ sucht.

Zusammenfassung

Die oben beschriebenen Mängel in bibliografischen Datenbanken und Studienregistern haben möglicherweise zur Folge, dass der resultierende Studienpool des pU für den direkten Vergleich unvollständig ist.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov sowie dem ICTRP Search Portal durchgeführt. Weiterhin wurde mittels Kombination verschiedener Suchtechniken (einfache Boolesche Suche sowie „related citations“ Funktion in PubMed) die Vollständigkeit der bibliografischen Literaturrecherche überprüft.

Dabei wurden keine zusätzlichen relevanten Studien zu Lisdexamfetamin identifiziert.

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, Anhang 4-D, 4-E) des Dossiers.

Der Studienpool des pU zum Nachweis des Zusatznutzens enthält die Studie SPD489-317. Diese Studie ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Lisdexamfetamin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet. Dies ist dadurch begründet, dass in der Studie weder Lisdexamfetamin noch Atomoxetin gemäß der für Deutschland gültigen Zulassung angewendet wurden. Daraus ergibt sich auch, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA nicht umgesetzt wurde. Darüber hinaus ist die Studiendauer mit 9 Wochen für die Nutzenbewertung eines Arzneimittels zur Behandlung einer chronischen Erkrankung zu kurz.

Die detaillierte Erläuterung des Designs und der darauf beruhenden Begründung für den Ausschluss der Studie ist dem Abschnitt 2.3 zu entnehmen.

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es liegen keine relevanten Studien zur Bewertung des Zusatznutzens von Lisdexamfetamin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Die Angaben des pU werden daher nicht weiter kommentiert.

2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Lisdexamfetamin herangezogen.

2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Lisdexamfetamin herangezogen.

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Lisdexamfetamin herangezogen.

2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU bezieht sich in seinen Ausführungen zur Aussagekraft der Nachweise auf die von ihm eingeschlossene Studie SPD489-317. Die vorgelegten Daten sind jedoch für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet (siehe Abschnitt 2.3).

2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU legt keine relevante Studie mit Lisdexamfetamin vor. Die Aussagen, die im Dossier zur Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens sowie zu Patientengruppen mit

therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen getroffen werden, beziehen sich ausschließlich auf die nicht relevante Studie SPD489-317.

Auf dieser Basis leitet der pU einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für die gesamte Zielpopulation Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 6 Jahren mit klinisch unzureichendem Ansprechen auf Methylphenidat ab. Die Einschätzung des pU wird nicht geteilt.

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Lisdexamfetamin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie eingesetzt.

2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nichtrandomisierten vergleichenden Studien und weitere Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Lisdexamfetamin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen.

2.7.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU beschreibt, dass keine Surrogatendpunkte zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen wurden.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU beschreibt ausführlich und nachvollziehbar die Erkrankung. Er gibt korrekterweise an, dass Lisdexamfetamin laut Fachinformation 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 Behandlung mit Methylphenidat als klinisch unzureichend angesehen wird [4].

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU gibt an, dass bis zu 90 % der Kinder mit ADHS von einer Therapie mit Stimulanzien profitieren; bei etwa 70 % der Kinder mit ADHS wird eine Verbesserung mit dem Stimulanz Methylphenidat erreicht. Lisdexamfetamin ist ein neuer Wirkstoff aus der Klasse der Stimulanzien.

3.1.3 Prävalenz und Inzidenz

GKV-Patienten in der Zielpopulation

Zur Bestimmung der Anzahl der Zielpopulation in der GKV geht der pU wie folgt vor (siehe Tabelle 7):

- a) Anzahl der Kinder über 6 Jahre in der deutschen Bevölkerung;
- b) Prävalenz der ADHS bei Kindern über 6 Jahre;
- c) Anteil der medikamentösen Behandlung bei Kindern über 6 Jahre mit ADHS;
- d) Anteil der medikamentösen Behandlung mit Methylphenidat bei Kindern über 6 Jahre mit ADHS;
- e) Anteil der unzureichenden Behandlung mit Methylphenidat bei Kindern über 6 Jahre mit ADHS;
- f) GKV-Anteil an e).

Für Schritt a) entnimmt der pU die Anzahl der Kinder nach Alter den entsprechenden Angaben des Statistischen Bundesamts [14]. Es ergeben sich für 2011 9 129 589 Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren.

Für Schritt b) zitiert der pU den Kinder- und Jugendgesundheitsurvey des Robert Koch-Instituts 2012 [15]. Hierauf basierend geht der pU von einer gewichteten Prävalenz von 5,58 % aus.

In Schritt c) gibt der pU an, dass der Anteil der Kinder mit medikamentöser Behandlung ca. 36,8 % beträgt [16].

In Schritt d) geht der pU davon aus, dass ca. 90,8 % der Patienten, die sich einer medikamentösen Behandlung unterziehen, mit Methylphenidat behandelt werden. [16].

Zur Bestimmung des Anteils der unzureichenden Behandlung mit Methylphenidat zitiert der pU in Schritt e) mehrere Publikationen. Die Spannweite liegt zwischen 24,2 % und 33,7 % [17,18], während 2 Übersichtsarbeiten und eine Studie eher von ca. 30 % ausgehen [19-21].

Zum Schluss der Berechnung geht der pU von 86 % GKV-Versicherten in Deutschland aus und überträgt diesen Anteil.

Tabelle 7: Vorgehensweise zur Ermittlung der GKV-Zielpopulation

Zwischenschritte	Anzahl bzw. Anteil ^a
a) Anzahl der Kinder über 6 Jahre in der deutschen Bevölkerung	9 129 589
b) Prävalenz der ADHS bei Kindern über 6 Jahre	Durchschnittlich 5,58 %
c) Anteil der medikamentösen Behandlung bei Kindern über 6 Jahre mit ADHS	ca. 36,8 %
d) Anteil der medikamentösen Behandlung mit Methylphenidat bei Kindern über 6 Jahre mit ADHS	ca.90,8 %
e) Anteil der unzureichenden Behandlung mit Methylphenidat bei Kindern über 6 Jahre mit ADHS	ca.30 %
f) GKV-Anteil an e)	86 %
Ergebnis	43 919
a: Angaben des pharmazeutischen Unternehmers GKV: gesetzliche Krankenversicherung	

Bewertung des Instituts

Die Darstellung des pU ist verständlich und leicht nachvollziehbar. Laut pU beträgt die GKV-Zielpopulation 43 919. Die Angaben des pU sind aus Sicht des Instituts plausibel. Der pU gibt die Unsicherheit in den Schritten b) bis e) an – die jeweiligen 95 %-KI in den Schritten b) bis d) und eine Spanne in Schritt e) –, berücksichtigt jedoch nicht die gesamte sich daraus ergebende Unsicherheit im Ergebnis. Das Institut nimmt daher eine Neuberechnung vor, in der die Unsicherheit durch die vom pU dargestellten 95 %-KI und die Spanne berücksichtigt wird. Es ergibt sich eine Größe der GKV-Zielpopulation von 29 574 bis 59 570.

Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz

Der pU geht von einer konstanten Prävalenz von 5,6 % in den nächsten 5 Jahren aus. Somit entwickelt sich die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation analog zur Veränderung des Bevölkerungsstands für Kinder ab 6 Jahren. Da man derzeit einen Anstieg der Diagnosestellung des AHDS beobachtet (vgl. S. 31 Modul 3), geht das Institut eher von einer Zunahme der Prävalenz aus.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde das Ausmaß des Zusatznutzens von Lisdexamfetamin auf Basis der Daten als „Zusatznutzen nicht belegt“ eingestuft (siehe Abschnitt 2.5).

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.3) des Dossiers. Nach Fachinformation sind Lisdexamfetamin und Atomoxetin nur im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zugelassen. Eine therapeutische Gesamtstrategie umfasst in der Regel sowohl psychologische, pädagogische und soziale als auch pharmakotherapeutische Maßnahmen. Auf den Einsatz der beiden Arzneimittel im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie geht der pU jedoch nicht ein; daher werden Kosten, die im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie entstehen, nicht bewertet.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die vom pU angegebene Behandlungsdauer von 365 Tagen ist plausibel.

3.2.2 Verbrauch

Der pU gibt ausschließlich die Defined Daily Doses (DDD) an, jedoch nicht die zugelassenen Dosierungen nach Fachinformation.

3.2.3 Kosten

Der pU gibt die Kosten für Lisdexamfetamin und die zweckmäßige Vergleichstherapie Atomoxetin korrekt an.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen

Der pU gibt an, dass keine Kosten für zusätzliche notwendige Leistungen anfallen. Dies ist nachvollziehbar und plausibel.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU berechnet die Jahrestherapiekosten auf Basis der DDD statt der Dosierung nach Fachinformation. Dieses Vorgehen weist einen methodischen Mangel auf. Er gibt Jahrestherapiekosten in Höhe von 1560,98 € für Lisdexamfetamin und 1692,69 € für Atomoxetin an. Als Jahrestherapiekosten werden vom Institut auf Basis der zugelassenen Dosierungen nach Fachinformation 1560,98 € bis 1923,92 € für Lisdexamfetamin und 1242,83 € bis 1692,69 € für Atomoxetin errechnet.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU erwartet, dass 2017 ca. die Hälfte der GKV-Patienten in der Zielpopulation mit Lisdexamfetamin behandelt wird.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Angabe zur GKV-Zielpopulation ist in ihrer Größenordnung plausibel. Die Jahrestherapiekosten für Lisdexamfetamin und Atomoxetin liegen innerhalb der vom Institut berechneten Spanne.

4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

4.1 Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)

Modul 1 stellt primär eine Zusammenfassung der Angaben aus anderen Modulen dar. Angaben zur Bewertung der Inhalte befinden sich in den Abschnitten 0, 3.1, 3.2, 4.2, und 4.3 und in Kapitel 5 dieses Dokuments.

4.2 Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)

Die allgemeinen Angaben des pU zum Arzneimittel und zugelassenen Anwendungsgebieten befinden sich in Modul 2 (Abschnitte 2.1 bis 2.4) des Dossiers.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

Im Abschnitt 2.1.2 des Dossiers beschreibt der pU den Wirkmechanismus von Lisdexamfetamin und von weiteren in Deutschland zur ADHS-Therapie zugelassenen Arzneimitteln. Darüber hinaus macht der pU Angaben zum Missbrauchspotential von Stimulanzien. Die Angaben sind an dieser Stelle ausreichend.

Zugelassene Anwendungsgebiete

Die Angaben des pU in Abschnitt 2.2 zum Anwendungsgebiet, auf das sich das Dossier bezieht sowie zu weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten von Lisdexamfetamin entsprechen der Fachinformation [4]. Darüber hinaus stellt der pU nachvollziehbar den internationalen Zulassungsstatus dar.

4.3 Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)

Die Angaben des pU zur qualitätsgesicherten Anwendung befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.4) des Dossiers.

Die Angaben des pU in den Abschnitten 3.4.1, 3.4.3 und 3.4.4 des Dossiers sind im Abgleich mit der Fachinformation von Lisdexamfetamin sowie dem Risk-Management-Plan umfassend.

Allerdings benennt der pU eine therapeutische Gesamtstrategie nicht explizit, zitiert aber im Rahmen der Beschreibung der Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren Personals die Fachinformation von Lisdexamfetamin: „Eine entsprechende pädagogische Betreuung ist essenziell und psychosoziale Maßnahmen sind im Allgemeinen notwendig.“

Darüber hinaus ergaben sich keine Mängel in der Darstellung der qualitätsgesicherten Anwendung im Dossier.

Abschnitt 3.4.2 des Dossiers soll Anforderungen für das zu bewertende Arzneimittel benennen, die sich aus dem Anhang IV des European Public Assessment Reports (EPAR)

ergeben. Lisdexamfetamin ist in Deutschland im Rahmen eines dezentralen Zulassungsverfahrens aus Großbritannien zugelassen worden [22]. Aus diesem Grund liegt kein EPAR vor. Daher entfällt eine Kommentierung dieses Abschnitts.

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die vom pU in die Bewertung eingeschlossene Studie ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Lisdexamfetamin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nicht geeignet.

Tabelle 8 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 8: Lisdexamfetamin: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Behandlung von ADHS bei Kindern ab einem Alter von 6 Jahren im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie, wenn das Ansprechen auf eine zuvor erhaltene Behandlung mit Methylphenidat als klinisch unzureichend angesehen wird	Atomoxetin	Zusatznutzen nicht belegt
ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störung		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Die Darstellung des pU zur Bestimmung der Größe der Zielpopulation in der GKV ist verständlich und leicht nachvollziehbar. Seine Angaben sind plausibel. Unter Einbeziehung der Unsicherheit ergibt sich eine Spanne von 29 574 bis 59 570.

Tabelle 9: Anzahl der GKV Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	Kommentar des Instituts
Lisdexamfetamin	43 919 ^a	Die Angaben des pU sind aus Sicht des Instituts plausibel. Unter Einbeziehung der Unsicherheit ergibt sich eine Spanne von 29 574–59 570.
a: Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung, pU: pharmazeutischer Unternehmer		

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientenpopulation	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar des Instituts
Lisdexamfetamin	Kinder und Jugendliche mit ADHS ab einem Alter von 6 Jahren, die im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie behandelt werden sollten, wenn sie auf eine zuvor erhaltene Behandlung mit Methylphenidat klinisch unzureichend angesprochen haben	1560,98 ^a	Die Jahrestherapiekosten errechnet das Institut auf Basis der zugelassenen Dosierungen nach Fachinformation auf 1560,98 € bis 1923,92 € ^b für Lisdexamfetamin und auf 1242,83 € bis 1692,69 € ^b für Atomoxetin. Die Angaben des pU liegen innerhalb der vom Institut berechneten Spanne.
Atomoxetin	siehe oben	1692,69 ^a	
a: Angaben des pU b: Angaben des Institut ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen, GKV: gesetzliche Krankenversicherung, pU: pharmazeutischer Unternehmer			

5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne weitere Anpassung präsentiert. Details zur Bewertung dieser Inhalte sind Abschnitt 4.3 zu entnehmen.

„Diagnostik

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

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

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

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

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen

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

Behandlungsdauer

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

Überwachungsmaßnahmen

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

6 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung – AM-NutzenV). Bundesgesetzblatt Teil 1 2010; (68): 2324-2328.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 11.06.2013 [Zugriff: 28.06.2013]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-711/VerfO_2013-06-11.pdf.
3. Shire. 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: study SPD489-317; clinical study report [unveröffentlicht]. 2013.
4. Shire. Elvanse 30 mg/50 mg/70 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. 03.2013 [Zugriff: 31.05.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Lilly. Strattera: Fachinformation [online]. 05.2013 [Zugriff: 12.06.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 Ordnungsweise 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 [online]. 14.06.2013 [Zugriff: 25.07.2013]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/83-691-328/AM-RL-III-Verordnungseinschraenkung_2013-06-14.pdf.
7. Banaschewski T, Rothenberger A. Pharmakotherapie mit Stimulanzien bei Kindern und Jugendlichen. In: Steinhausen HC, Rothenberger A, Döpfner M (Ed). Handbuch ADHS: Grundlagen, Klinik, Therapie und Verlauf der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung. Stuttgart: Kohlhammer; 2010. S. 289-307.
8. Mattingly GW, Weisler RH, Young J, Adeyi B, Dirks B, Babcock T et al. Clinical response and symptomatic remission in short- and long-term trials of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. BMC Psychiatry 2013; 13: 39.
9. Vitiello B, Elliott GR, Swanson JM, Arnold LE, Hechtman L, Abikoff H et al. Blood pressure and heart rate over 10 years in the multimodal treatment study of children with ADHD. Am J Psychiatry 2012; 169(2): 167-177.
10. Atzori P, Usala T, Carucci S, Danjou F, Zuddas A. Predictive factors for persistent use and compliance of immediate-release methylphenidate: a 36-month naturalistic study. J Child Adolesc Psychopharmacol 2009; 19(6): 673-681.

11. European Medicines Agency. Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) [online]. 22.07.2010 [Zugriff: 29.07.2013]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/08/WC500095686.pdf.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.0 [online]. 19.06.2013 [Zugriff: 23.09.2011]. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf.
13. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc* 2006; 94(4): 451-455.
14. Statistisches Bundesamt. Fortschreibung des Bevölkerungsstandes; Bevölkerung: Deutschland, Stichtag (2007 - 2011), Altersjahre (6-Jährige - 17-Jährige), Nationalität/Geschlecht/Familienstand (Geschlecht; männlich, weiblich) [online]. In: GENESIS-Online. [Zugriff: 06.02.2013]. URL: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data;jsessionid=7714D96D700EFA897C4F45D790F0F4F1.tomcat_GO_2_2?operation=abrufetabelleAbrufen&selectionname=12411-0006&levelindex=1&levelid=1375268318254&index=6.
15. Schlack R, Hölling H, Kurth BM, Huss M. Die Prävalenz der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland: Ergebnisse des Kinder- und Jugendgesundheitssurveys (KiGGS). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2007; 50(5/6): 827-835.
16. Lindemann C, Langner I, Kraut AA, Banaschewski T, Schad-Hansjosten T, Petermann U et al. Age-specific prevalence, incidence of new diagnoses, and drug treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in Germany. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2012; 22(4): 307-314.
17. Findling RL, Quinn D, Hatch SJ, Cameron SJ, DeCory HH, McDowell M. Comparison of the clinical efficacy of twice-daily Ritalin and once-daily Equasym XL with placebo in children with attention deficit/hyperactivity disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2006; 15(8): 450-459.
18. Döpfner M, Görtz-Dorten A, Breuer D, Rothenberger A. An observational study of once-daily modified-release methylphenidate in ADHD: effectiveness on symptoms and impairment, and safety. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2011; 20(Suppl 2): S243–S255.
19. Johnson LA, Safranek S, Friemoth J. What is the most effective treatment for ADHD in children? *J Fam Pract* 2005; 54(2): 166-168.
20. Spencer T, Biederman J, Wilens TE, Harding M, O'Donnell D, Griffin S. Pharmacotherapy of attention-deficit hyperactivity disorder across the life cycle. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996; 35(4): 409-432.

21. Ter-Stepanian M, Grizenko N, Zappitelli M, Joobar R. Clinical response to methylphenidate in children diagnosed with attention-deficit hyperactivity disorder and comorbid psychiatric disorders. *Can J Psychiatry* 2010; 55(5): 305-312.

22. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. Elvanse 30 mg, 50 mg and 70 mg capsules, hard: lisdexamfetamine dimesylate; public assessment report; decentralised procedure [online]. 01.02.2013 [Zugriff: 16.07.2013]. URL: <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/par/documents/websiteresources/con261790.pdf>.

Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Rascher, Wolfgang	nein	nein / nein	nein / nein	ja / nein	ja	nein

Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name; Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Bürschgens, Herta; ADHS Deutschland e. V.	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	ja	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie darüber hinaus das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels, direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie darüber hinaus von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie darüber hinaus persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?