



IQWiG-Berichte – Nr. 801

**Lisdexamfetamindimesilat
(Aufmerksamkeitsdefizit-
Hyperaktivitätsstörung bei
Erwachsenen) –**

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A19-40
Version: 1.0
Stand: 30.07.2019

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Lisdexamfetamindimesilat (Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung bei Erwachsenen) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

30.04.2019

Interne Auftragsnummer:

A19-40

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Prof. Dr. Gerhard Gründer, Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Mannheim

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 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Claudia Selbach
- Katharina Biester
- Katharina Hirsch
- Stefan Kobza
- Annette Pusch-Klein
- Cornelia Rüdiger
- Dorothea Sow
- Carolin Weigel

Schlagwörter: Lisdexamfetamin, Aufmerksamkeitsstörung mit Hyperaktivität, Nutzenbewertung, NCT00334880, NCT00697515, NCT01101022, NCT00510276, NCT01259492

Keywords: Lisdexamfetamine, Attention Deficit Disorder with Hyperactivity, Benefit Assessment, NCT00334880, NCT00697515, NCT01101022, NCT00510276, NCT01259492

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
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	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	6
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	7
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	10
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	10
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	11
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	12
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	12
2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A)	12
2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 A)	13
2.7.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung	13
2.7.3.2 Studienpool	16
2.7.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A)	16
2.7.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A)	16
2.7.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A)	17
2.7.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A).....	17
2.7.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A).....	17
2.7.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	17
2.7.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	18

2.7.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4)	18
2.7.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	18
2.7.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	19
2.7.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	19
2.7.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	19
3	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	20
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	20
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	20
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	20
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	20
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	23
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	23
3.2.1	Behandlungsdauer	23
3.2.2	Verbrauch	23
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	24
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	24
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	24
3.2.6	Versorgungsanteile	25
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	26
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	27
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	27
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	27
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	28
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	29
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	30
5	Literatur	32
	Anhang A – Studiencharakteristika	37
	Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....	47

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Lisdexamfetamin.....	3
Tabelle 3: Lisdexamfetamin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	5
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Lisdexamfetamin.....	6
Tabelle 5: Vom pU vorgelegte RCTs.....	7
Tabelle 6: Lisdexamfetamin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	11
Tabelle 7: Lisdexamfetamin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	27
Tabelle 8: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	28
Tabelle 9: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient	29
Tabelle 10: Charakterisierung der vom pU vorgelegten RCTs.....	37
Tabelle 11: Charakterisierung der Intervention in den vom pU vorgelegten RCTs	41

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung
AOK	Allgemeine Ortskrankenkassen
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – Fifth Edition
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
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 Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.04.2019 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 zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

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, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte 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 gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

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 der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach

Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU 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 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 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 Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none">▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie)▪ Modul 4 A (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 Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none">▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)▪ Modul 3 A, 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 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none">▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, 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 Dokuments angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Lisdexamfetamindimesilat (im Folgenden Lisdexamfetamin genannt) gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.04.2019 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Lisdexamfetamin im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS). Die ADHS sollte mindestens einen moderaten Schweregrad aufweisen (mindestens moderate Funktionsbeeinträchtigung in 2 oder mehr Situationen und mehrere Aspekte des Lebens beeinflussend) und die Symptome müssen seit der Kindheit bestehen.

In Abhängigkeit von einer medikamentösen Vortherapie hat der G-BA 2 verschiedene Therapiesituationen unterschieden und jeweils unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapien für diese festgelegt. Daraus ergeben sich 2 Fragestellungen für die vorliegende Nutzenbewertung, die in Tabelle 2 dargestellt sind.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Lisdexamfetamin

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit seit der Kindheit bestehender ADHS mit mindestens moderatem Schweregrad^b		
1	Erwachsene, die bereits eine Arzneimitteltherapie erhalten haben	eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Atomoxetin und Methylphenidat, bei der auch die mögliche Fortführung oder Wiederaufnahme mit einem bereits eingesetzten Arzneimittel zu prüfen und darzustellen ist, im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie
2	Erwachsene, die bisher nicht medikamentös behandelt wurden	Atomoxetin oder Methylphenidat, im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: mindestens moderate Funktionsbeeinträchtigung in 2 oder mehr Situationen und mehrere Aspekte des Lebens beeinflussend ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Der pU gibt an, der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA zu folgen, differenziert jedoch im Folgenden nicht zwischen medikamentös vorbehandelten und nicht medikamentös vorbehandelten Erwachsenen. Er leitet den Zusatznutzen unabhängig von der medikamentösen Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten ab.

Die vorliegende Nutzenbewertung wird separat für 2 Fragestellungen (medikamentös vorbehandelte und nicht medikamentös vorbehandelte Erwachsene) gegenüber der jeweils vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 6 Monaten herangezogen.

Studienpool des pU

Der pU identifiziert insgesamt 3 RCTs, in denen Lisdexamfetamin gegenüber Placebo verglichen wird (NRP104.303, SPD489-316 und SPD489-403). Zudem identifiziert er 1 RCT, in der Atomoxetin gegenüber Placebo (NCT00510276) und 1 RCT, in der Methylphenidat gegenüber Placebo verglichen wird (NCT01259492). Mangels direkt vergleichender Studien zur Ableitung des Zusatznutzens von Lisdexamfetamin gegenüber den zweckmäßigen Vergleichstherapien legt der pU 2 indirekte Vergleiche (Lisdexamfetamin versus Atomoxetin und Lisdexamfetamin versus Methylphenidat) auf Basis der oben genannten RCTs vor. Die Studie SPD489-316 berücksichtigt er dabei nicht, da er nach eigenen Angaben auf der Komparatorseite keine geeignete Studie für den indirekten Vergleich findet.

Die vom pU vorgelegten RCTs mit Lisdexamfetamin sowie mit Atomoxetin beziehungsweise Methylphenidat sind jedoch jeweils aus mehreren Gründen nicht für die vorliegende Nutzenbewertung geeignet. Insbesondere lag in allen 5 RCTs die Behandlungsdauer mit dem jeweiligen Wirkstoff im Vergleich zu Placebo deutlich unter 6 Monaten und war damit zu kurz um Aussagen zum Zusatznutzen von Lisdexamfetamin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet abzuleiten. Zudem sieht die deutsche Zulassung sowohl von Lisdexamfetamin als auch von Atomoxetin und Methylphenidat einen Einsatz dieser Wirkstoffe im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie vor. Diese ist auch explizit Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapien. Eine therapeutische Gesamtstrategie wurde in keiner der 5 RCTs gewährleistet. Damit sind weder die Interventionen gemäß der Zulassung angewendet noch für den Vergleich die zweckmäßige Vergleichstherapie umgesetzt.

Ergebnisse

Der pU hat in seinem Dossier keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Lisdexamfetamin im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit seit der Kindheit bestehender ADHS mit mindestens moderatem Schweregrad vorgelegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lisdexamfetamin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Lisdexamfetamin.

Tabelle 3: Lisdexamfetamin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit seit der Kindheit bestehender ADHS mit mindestens moderatem Schweregrad^b			
1	Erwachsene, die bereits eine Arzneimitteltherapie erhalten haben	eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Atomoxetin und Methylphenidat, bei der auch die mögliche Fortführung oder Wiederaufnahme mit einem bereits eingesetzten Arzneimittel zu prüfen und darzustellen ist, im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie	Zusatznutzen nicht belegt
2	Erwachsene, die bisher nicht medikamentös behandelt wurden	Atomoxetin oder Methylphenidat, im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: mindestens moderate Funktionsbeeinträchtigung in 2 oder mehr Situationen und mehrere Aspekte des Lebens beeinflussend ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Lisdexamfetamindimesilat (im Folgenden Lisdexamfetamin genannt) im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS). Die ADHS sollte mindestens einen moderaten Schweregrad aufweisen (mindestens moderate Funktionsbeeinträchtigung in 2 oder mehr Situationen und mehrere Aspekte des Lebens beeinflussend) und die Symptome müssen seit der Kindheit bestehen.

In Abhängigkeit von einer medikamentösen Vortherapie hat der G-BA 2 verschiedene Therapiesituationen unterschieden und jeweils unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapien für diese festgelegt. Daraus ergeben sich 2 Fragestellungen für die vorliegende Nutzenbewertung, die in Tabelle 4 dargestellt sind.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Lisdexamfetamin

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit seit der Kindheit bestehender ADHS mit mindestens moderatem Schweregrad^b		
1	Erwachsene, die bereits eine Arzneimitteltherapie erhalten haben	eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Atomoxetin und Methylphenidat, bei der auch die mögliche Fortführung oder Wiederaufnahme mit einem bereits eingesetzten Arzneimittel zu prüfen und darzustellen ist, im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie
2	Erwachsene, die bisher nicht medikamentös behandelt wurden	Atomoxetin oder Methylphenidat, im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: mindestens moderate Funktionsbeeinträchtigung in 2 oder mehr Situationen und mehrere Aspekte des Lebens beeinflussend ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

In Modul 3 A gibt der pU an, der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA zu folgen, differenziert jedoch im Folgenden nicht zwischen medikamentös vorbehandelten und nicht medikamentös vorbehandelten Erwachsenen. Zur Ableitung des Zusatznutzens legt der pU Daten aus 1 indirekten Vergleich mit Lisdexamfetamin versus Atomoxetin und 1 indirekten Vergleich mit Lisdexamfetamin versus Methylphenidat vor. Er leitet den Zusatznutzen unabhängig vom medikamentösen Vorbehandlungsstatus der Patientinnen und Patienten ab.

Die vorliegende Nutzenbewertung wird abweichend vom pU separat für 2 Fragestellungen (medikamentös vorbehandelte und nicht medikamentös vorbehandelte Erwachsene) gegenüber der jeweils vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte

kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 6 Monaten herangezogen. Der pU setzt dagegen keine Mindestdauer der Studien bei seinen Einschlusskriterien fest.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Lisdexamfetamin (Stand zum 06.03.2019)
- bibliografische Recherche zu Lisdexamfetamin (letzte Suche am 04.02.2019)
- Suche in Studienregistern zu Lisdexamfetamin (letzte Suche am 12.02.2019)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 04.02.2019)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 12.02.2019)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Lisdexamfetamin (letzte Suche am 10.05.2019)

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert.

Studienpool des pU

Der pU identifiziert die in der folgenden Tabelle 5 aufgeführten RCTs.

Tabelle 5: Vom pU vorgelegte RCTs

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
Lisdexamfetamin vs. Placebo			
NRP104.303 [3-9] ^b	ja	ja	nein
SPD489-316 [10-15]	ja	ja	nein
SPD489-403 [16-22] ^c	ja	ja	nein
Atomoxetin vs. Placebo			
NCT00510276 [23-25] ^c	nein	nein	ja
Methylphenidat vs. Placebo			
NCT01259492 [26,27] ^b	nein	nein	ja
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war b: vom pU herangezogen für den indirekten Vergleich Lisdexamfetamin vs. Methylphenidat c: vom pU herangezogen für den indirekten Vergleich Lisdexamfetamin vs. Atomoxetin pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus			

In seinem Dossier stellt der pU zunächst zur Ableitung eines Nutzens die Ergebnisse der 3 RCTs dar, die Lisdexamfetamin gegenüber Placebo vergleichen. Zur Ableitung eines Zusatznutzens führt der pU indirekte Vergleiche durch. Dafür identifiziert der pU jeweils 1 Studie, die Atomoxetin gegenüber Placebo vergleicht, und 1 Studie, die Methylphenidat gegenüber Placebo vergleicht. Er führt damit 1 indirekten Vergleich mit den Studien NRP104.303 und NCT01259492 von Lisdexamfetamin gegenüber Methylphenidat und 1 indirekten Vergleich mit den Studien SPD489-403 und NCT00510276 von Lisdexamfetamin gegenüber Atomoxetin durch. Die Zusammenstellung der Studienpools für die beiden indirekten Vergleiche begründet der pU mit der Ähnlichkeit des Studiendesigns. Die Studie SPD489-316 berücksichtigt er in den indirekten Vergleichen nicht, da er nach eigenen Angaben auf der Komparatorseite keine geeignete Studie für den indirekten Vergleich findet.

Alle 5 vom pU vorgelegten RCTs sind jedoch aus folgenden Gründen nicht für Ableitung eines Zusatznutzens geeignet.

Zu kurze Behandlungsdauer

Alle 5 vom pU vorgelegten RCTs weisen eine zu kurze Behandlungsdauer mit dem jeweiligen Wirkstoff gegenüber Placebo auf. Bereits in der Nutzenbewertung zur Anwendung von Lisdexamfetamin bei Kindern mit ADHS (Auftrag A13-24) wurde darauf hingewiesen, dass eine Kurzzeitstudie für die Bewertung der Zusatznutzens nicht ausreichend ist [28,29]. Aufgrund des chronischen Verlaufs von ADHS empfiehlt auch die Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) neben Kurzzeitstudien mindestens 1 kontrollierte Langzeitstudie mit einer Dauer von mindestens 6 Monaten [30]. Auch die Allgemeinen Methoden des IQWiG beschreiben, dass Kurzzeitstudien für die Evaluation von Interventionen zur Behandlung chronischer Erkrankungen in der Regel nicht für die vollständige Nutzenbewertung geeignet sind [31]. Dies trifft insbesondere dann zu, wenn die Behandlung über mehrere Jahre oder sogar lebenslang erforderlich ist. Laut den Fachinformationen kann eine medikamentöse Behandlung der ADHS über eine längere Zeit (mehr als 12 Monate) bei allen 3 Wirkstoffen erforderlich sein [32-34]. Daher wird für die vorliegenden Fragestellungen eine Mindeststudiendauer von 6 Monaten als notwendig angesehen.

Wie Tabelle 10 in Anhang A zeigt, liegt die Dauer der Anwendung des jeweiligen Wirkstoffs im Vergleich zu Placebo bei allen 5 RCTs mit 4 bis 12 Wochen (einschließlich Titrationsphase) weit unter der im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Bewertung eines Zusatznutzens notwendigen Dauer von mindestens 6 Monaten.

In der Studie NCT01259492 (Methylphenidat) gab es nach der 1. placebokontrollierten Phase von 9 Wochen (Dosis-Bestätigungsphase) und 1 Phase, in der alle Patientinnen und Patienten Methylphenidat erhielten (Dosis-Optimierungsphase), noch eine weitere placebokontrollierte Behandlungsphase von 6 Monaten (Dosis-Aufrechterhaltungsphase). Diese Behandlungsphase unterscheidet sich von den anderen randomisierten Behandlungsphasen, da sie das Absetzen von Methylphenidat untersucht (siehe Tabelle 11 in Anhang A).

Insgesamt sind alle 5 vom pU vorgelegten RCTs zu kurz, um den Zusatznutzen von Lisdexamfetamin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beurteilen zu können.

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

Die Wirkstoffe Lisdexamfetamin, Atomoxetin und Methylphenidat sollen gemäß Zulassung im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie bzw. eines umfassenden Behandlungsprogramms angewendet werden. Diese zusätzlichen Maßnahmen umfassen in der Regel psychologische, pädagogische, verhaltens- und beschäftigungstherapeutische sowie soziale aber auch pharmakotherapeutische Maßnahmen [32-34]. Auch die vom G-BA festgelegte zweckmäßigen Vergleichstherapie sieht die Gabe der Wirkstoffe Atomoxetin bzw. Methylphenidat im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie vor. Zudem besteht für Stimulanzien, zu denen Lisdexamfetamin zählt, im Rahmen der Arzneimittel-Richtlinie über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse eine Verordnungseinschränkung. Diese beinhaltet einen Ausnahmetatbestand bei Erwachsenen mit ADHS, sofern die Erkrankung bereits im Kindesalter bestand, im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie, wenn sich andere Maßnahmen allein als unzureichend erwiesen haben [35].

Aus den Unterlagen zu den Lisdexamfetamin-Studien NRP104.303, SPD489-316 und SPD489-403 sowie der Atomoxetin-Studie NCT00510276 und der Methylphenidat-Studie NCT01259492 (ein Protokoll zu NCT01259492 liegt nicht vor) geht nicht hervor, dass eine therapeutische Gesamtstrategie gefordert oder im Rahmen der Behandlung angeboten wurde. In allen 5 RCTs gab es jedoch vielfältige Einschränkungen bezüglich der medikamentösen Begleitbehandlung. Eine Psychotherapie und Verhaltenstherapie war in der Methylphenidat-Studie NCT01259492 vollständig untersagt und wird in den Lisdexamfetamin-Studien NRP104.303 und SPD489-316 nicht erwähnt (siehe Tabelle 11 in Anhang A). In den Studien SPD489-403 mit Lisdexamfetamin und NCT00510276 mit Atomoxetin durfte Psychotherapie lediglich ohne Anpassungen fortgesetzt werden. Es liegen keine Angaben dazu vor wie viele Patientinnen und Patienten in diesen beiden Studien eine Psychotherapie während der Studie fortsetzten. In den vom pU vorgelegten RCTs ist somit die Behandlung nicht gemäß Zulassung im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie bzw. eines umfassenden Behandlungsprogramms gewährleistet. Damit ist in den 5 RCTs die Intervention jeweils nicht gemäß der Fachinformation eingesetzt worden und damit auch die zweckmäßige Vergleichstherapie in den RCTs mit Methylphenidat oder Atomoxetin nicht umgesetzt.

Anmerkung zur Dosistitration von Lisdexamfetamin, Atomoxetin und Methylphenidat

Gemäß Fachinformation soll die tägliche Dosis von Lisdexamfetamin, Atomoxetin und Methylphenidat im Rahmen einer vorgegebenen Spanne an möglichen Dosierungen patientenindividuell angepasst werden [32-34]. Eine patientenindividuelle Dosistitration war jedoch nicht in allen Studien gegeben.

In den Studien NRP104.303 (Lisdexamfetamin) und NCT01259492 (Methylphenidat, Dosis-Bestätigungsphase) wurde bis zu einer randomisiert vorgegebenen Dosis titriert. In der Studie

NCT01259492 erfolgte zwar in der anschließenden Dosis-Optimierungsphase eine patientenindividuelle Titration, jedoch ohne Kontrollarm (siehe Tabelle 11 in Anhang A). Diese Studienphase eignet sich nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens und wurde auch vom pU nicht berücksichtigt.

In der Lisdexamfetamin-Studie SPD489-316 wurde die Dosis zunächst patientenindividuell titriert, jedoch ohne Kontrollarm (siehe Tabelle 11 in Anhang A). Während der sich anschließenden placebokontrollierten Behandlungsphase (Cross-over-Phase) war keine Dosisanpassung erlaubt. Allerdings dauerte diese Phase nur 1 Woche.

In den Studien SPD489-403 (Lisdexamfetamin) und NCT00510276 (Atomoxetin) wurde die Dosis zwar zunächst patientenindividuell titriert. Anschließend durfte die Dosis jedoch in der Studie SPD489-403 (Lisdexamfetamin) 6 Wochen lang nicht angepasst werden. In der Studie NCT00510276 (Atomoxetin) waren die Anpassungen während der 12-wöchigen Behandlungsphase nur eingeschränkt möglich (siehe Tabelle 11 in Anhang A). Ob die in den Studienprotokollen vorgesehenen patientenindividuellen Anpassungen ausreichend waren, ist anhand der vorhandenen Daten nicht abschätzbar.

Zusammenfassung

Insgesamt liegen keine Daten vor, die zur Beantwortung der Fragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung geeignet sind. Dies ist zum einen durch zu kurze Behandlungsdauern in allen 5 RCTs bedingt. Zum anderen sieht die deutsche Zulassung sowohl von Lisdexamfetamin als auch von Atomoxetin und Methylphenidat einen Einsatz dieser Wirkstoffe im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie vor. Diese ist auch explizit Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapien. Ein Einsatz der Studienmedikation im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie wurde jedoch in keiner der 5 RCTs gewährleistet. Damit sind weder die Interventionen gemäß der Zulassung angewendet noch für den Vergleich die zweckmäßige Vergleichstherapie umgesetzt.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU hat in seinem Dossier keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Lisdexamfetamin im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit seit der Kindheit bestehender ADHS mit mindestens moderatem Schweregrad vorgelegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lisdexamfetamin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Lisdexamfetamin im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit seit der Kindheit bestehender ADHS mit mindestens moderatem Schweregrad keine geeigneten Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen von Lisdexamfetamin für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht belegt.

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

Tabelle 6: Lisdexamfetamin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit seit der Kindheit bestehender ADHS mit mindestens moderatem Schweregrad^b			
1	Erwachsene, die bereits eine Arzneimitteltherapie erhalten haben	eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Atomoxetin und Methylphenidat, bei der auch die mögliche Fortführung oder Wiederaufnahme mit einem bereits eingesetzten Arzneimittel zu prüfen und darzustellen ist, im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie	Zusatznutzen nicht belegt
2	Erwachsene, die bisher nicht medikamentös behandelt wurden	Atomoxetin oder Methylphenidat, im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: mindestens moderate Funktionsbeeinträchtigung in 2 oder mehr Situationen und mehrere Aspekte des Lebens beeinflussend ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Lisdexamfetamin gegenüber Atomoxetin oder Methylphenidat ableitet und zudem nicht zwischen solchen Patientinnen und Patienten differenziert, die bereits eine Arzneimitteltherapie erhalten haben und solchen, die bisher nicht medikamentös behandelt wurden.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt hat.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

Der pU benennt für Erwachsene, die bereits eine Arzneimitteltherapie erhalten haben, als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Atomoxetin und Methylphenidat, bei der auch die mögliche Fortführung oder Wiederaufnahme mit einem bereits eingesetzten Arzneimittel zu prüfen und darzustellen ist, im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie. Für Erwachsene, die bisher nicht medikamentös behandelt wurden, benennt der pU Atomoxetin oder Methylphenidat, im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie, als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Somit folgt der pU der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Die vorliegende Nutzenbewertung von Lisdexamfetamin wird gegenüber der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapien durchgeführt.

2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A)

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

Fragestellung

Der pU gibt in Modul 4 A Abschnitt 4.2.1 zunächst erneut die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA wörtlich wieder. Ziel des Dossiers sei es, das Ausmaß des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Lisdexamfetamin auf Grundlage der besten vorhandenen Evidenz hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte darzustellen. Im selben Abschnitt gibt der pU an, dass die Bewertung des Zusatznutzens von Lisdexamfetamin für die Behandlung von Erwachsenen mit ADHS gegenüber Atomoxetin und / oder Methylphenidat erfolgt.

Obwohl der pU die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA auch in diesem Abschnitt wörtlich wiedergibt, wird in dem Absatz zur Vergleichstherapie ohne weitere Erläuterungen Atomoxetin und / oder Methylphenidat der zweckmäßigen Vergleichstherapie gleichgesetzt. Die Differenzierung zwischen den zweckmäßigen Vergleichstherapien für jeweils medikamentös vorbehandelte Erwachsene und medikamentös nicht vorbehandelte Erwachsene berücksichtigt der pU hier nicht.

Einschlusskriterien

In Modul 4 A Abschnitt 4.2.2 führt der pU sowohl die Einschlusskriterien für einen direkten Vergleich als auch die Einschlusskriterien für einen indirekten Vergleich mit dem Brückenkomparator Placebo auf.

Die vom pU genannten Einschlusskriterien für den direkten Vergleich sind nur teilweise dazu geeignet relevante Studien für die vorliegende Nutzenbewertung zu identifizieren. Als Vergleichstherapie sucht er nach Atomoxetin oder Methylphenidat für den direkten Vergleich bzw. nach Placebo für den indirekten Vergleich. Er nimmt keine Einschränkung bezüglich der Studiendauer vor.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird eine Mindeststudiendauer von 6 Monaten als angemessen angesehen (siehe Abschnitt 2.3). Für den indirekten Vergleich legt der pU bereits in den Einschlusskriterien den Brückenkomparator Placebo fest, ohne dies zu begründen. Studien mit anderen möglichen Brückenkomparatoren kann er so nicht identifizieren.

2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 A)

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Der pU führt in seiner Studienliste mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Modul 4 A Abschnitt 4.3.1.1.1 die Studien NRP104.303, SPD489-316, SPD489-401 und SPD489-403 auf. Die Studie SPD489-401 schließt er wegen des Studiendesigns (Entzugsstudie) aus. Der pU legt keine Studienunterlagen zu der Studie SPD489-401 vor. Aus dem Registereintrag der Studie geht jedoch bereits hervor, dass das Design nicht für die vorliegende Nutzenbewertung geeignet ist [36]. Der Ausschluss der Studie SPD489-401 ist angemessen.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgenden Grund:

Erhebliche Abweichungen ergaben sich bei einer Überprüfung der Plausibilität der angegebenen Trefferzahlen für das EU Clinical Trials Register. Eine Überprüfung der Suchsyntax des pU ergab 15 Treffer, im Gegensatz zu den vom pU dokumentierten 511 Treffern. Diese Differenz ist nicht durch den unterschiedlichen Suchzeitraum zu erklären, zumal eine Einschränkung nach neuen Referenzen auf der Suchoberfläche für den Zeitraum von 12.02.2019 (Suche des pU) bis 05.06.2019 (eigene Suche) 0 neue Treffer ergab. Auch sind Registereinträge (2008-000679-90, 2009-011745-94) zu Studien zur gleichen Intervention und Indikation nicht im dokumentierten Suchergebnis des pU enthalten. Diese Studien sind für die vorliegende Nutzenbewertung zwar aufgrund einer anderen Population (Kinder und Jugendliche mit ADHS) nicht relevant, sie wurde aber in einem vorangegangenen Dossier [37] identifiziert und sollten daher im Rechercheergebnis enthalten sein.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Es wurde keine relevante Studie für die vorliegende Nutzenbewertung identifiziert.

Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Der pU hat für Lisdexamfetamin gemeinsame Recherchen für den direkten und indirekten Vergleich auf Basis von RCTs durchgeführt. Die Prüfung ist bereits im Abschnitt zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs enthalten. Dort genannte Aspekte, die auch für den indirekten Vergleich auf Basis von RCTs relevant sind, werden im Folgenden nicht erneut kommentiert.

Studienliste des pU

In seiner Studienliste für den indirekten Vergleich in Modul 4 A Abschnitt 4.3.2.1.1.1 führt der pU die gleichen 4 Studien auf wie in Modul 4 A Abschnitt 4.3.1.1.1. Für den indirekten Vergleich schließt er jedoch nicht nur die Studie SPD489-401 (Lisdexamfetamin) aufgrund des Studiendesigns aus. Auch die Studie SPD489-316 (Lisdexamfetamin) zieht er für die Ableitung des Zusatznutzens nicht heran, da er auf der Komparatorseite keine für den indirekten Vergleich geeignete Studie identifiziert. Da die Studie SPD489-316 aus mehreren Gründen nicht für die vorliegende Nutzenbewertung geeignet ist (siehe Abschnitt 2.3), ist der Ausschluss der Studie SPD489-316 sachgerecht.

Bibliografische Recherche

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen indirekten Vergleich auf Basis von RCTs hat der pU eine separate bibliografische Recherche zu Methylphenidat und Atomoxetin durchgeführt.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen indirekten Vergleich auf Basis von RCTs hat der pU separate Suchen in Studienregistern zu Methylphenidat und Atomoxetin durchgeführt.

Die Suche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat insbesondere folgende Gründe:

Es ist fraglich, ob die Suchstrategien in allen Studienregistern in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden. So hat der pU z. B. in ClinicalTrials.gov und im ICTRP Search Portal eine „?“ Trunkierung (z. B. ClinicalTrials.gov, Modul 4, Anhang 4-B2, Tabelle 4-154: ly?139603) dargestellt, die in dieser Form nicht von den Suchfunktionalitäten der Studienregister unterstützt werden. Zusätzlich hat der pU in den Suchstrategien im EU Clinical Trials Register zusammengesetzte Suchbegriffe in Anführungszeichen dargestellt, die aber nicht vom System als solche erkannt werden; weiter fehlt das Leerzeichen zwischen einem Suchbegriff und einem booleschen Operator, wodurch dieser Suchbegriff keine Treffer generiert (EU Clinical Trials Register, Modul 4, Anhang 4-B2, Tabelle 4-159).

Zusammenfassung

Die Prüfung und Bewertung der Informationsbeschaffung zu Lisdexamfetamin findet sich bei der Kommentierung zum direkten Vergleich. Die daraus resultierende Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools für den indirekten Vergleich ergab keine relevante Studie zu Lisdexamfetamin für die vorliegende Nutzenbewertung.

Die Informationsbeschaffung des pU zu Atomoxetin und Methylphenidat ist nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools wurde verzichtet, da für einen indirekten Vergleich keine relevante Studie mit Lisdexamfetamin identifiziert wurde.

Weitere Untersuchungen

Der pU hat für Lisdexamfetamin identische Recherchen für den direkten Vergleich auf Basis von RCTs und die weiteren Untersuchungen durchgeführt. Die Informationsbeschaffung des pU zu weiteren Untersuchungen ist für die Nutzenbewertung nicht relevant und wird deshalb nicht weiter betrachtet.

2.7.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Der pU führt in Modul 4 A Abschnitt 4.3.1.1 3 Studien auf, die Lisdexamfetamin mit Placebo vergleichen (NRP104.303, SPD489-316 und SPD489-403). Da in keiner der Studien der Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gegeben ist, sind die Studien für die Ableitung des Zusatznutzens nicht geeignet.

Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Der pU führt in Modul 4 A Abschnitt 4.3.2.1.1 die Studien SPD489-403 und NCT00510276 für den indirekten Vergleich von Lisdexamfetamin mit Atomoxetin sowie die Studien NRP104.303 und NCT01259492 für den indirekten Vergleich von Lisdexamfetamin mit Methylphenidat auf. Wie in Abschnitt 2.3 dargestellt sind die Studien maßgeblich wegen der zu kurzen Studiendauer und der fehlenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet.

Weitere Untersuchungen

Der pU führt in Modul 4 A Abschnitt 4.3.2.3.1 die Studie NRP104.304 auf. Hierbei handelt es sich um eine offene 1-armige Studie zu Lisdexamfetamin, an der Patientinnen und Patienten nach Abschluss der Studie NRP104.303 teilnehmen konnten (siehe auch Abschnitt 2.7.7). Diese 1-armige Studie eignet sich nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens von Lisdexamfetamin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

2.7.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A)

Es liegen keine geeigneten randomisierten kontrollierten Studien zur Bewertung des Zusatznutzens von Lisdexamfetamin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Die Charakteristika der vom pU vorgelegten randomisierten kontrollierten Studien sind ergänzend in Anhang A dargestellt.

2.7.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A)

Es liegen keine geeigneten randomisierten kontrollierten Studien zur Bewertung des Zusatznutzens von Lisdexamfetamin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie unter Verwendung eines indirekten Vergleichs vor. Die Charakteristika der vom pU vorgelegten randomisierten kontrollierten Studien sind ergänzend in Anhang A dargestellt.

2.7.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A)

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

2.7.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A)

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

Der pU stellt jedoch in Modul 4 A Abschnitt 4.3.2.3 die Studie NRP104.304 ergänzend dar. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten nach Abschluss der Studie NRP104.303 eingeschlossen. Im Rahmen der 1-armigen, offenen Studie NRP104.304 starteten alle Patientinnen und Patienten mit der Dosis 30 mg Lisdexamfetamin pro Tag, die dann über 4 Wochen im Rahmen der Zulassung patientenindividuell angepasst werden konnte. Auch in der darauffolgenden Erhaltungsphase von 11 Monaten konnte die Dosis monatlich angepasst werden. Die Angaben zur Umsetzung einer therapeutischen Gesamtstrategie entsprechen denen zu NRP104.303. Diese 1-armige Studie ist zur Beschreibung des Zusatznutzens von Lisdexamfetamin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet.

2.7.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A)

2.7.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Der pU gibt an, dass die Ergebnisse der Nutzenbewertung von Lisdexamfetamin im Vergleich zu Placebo auf den Studien NRP104.303, SPD489-316 und SPD489-403 basieren. Unterstützend wurde die 1-armige Studie NRP104.304 betrachtet. Die Auswertung der Endpunkte erfolgte separat pro Studie, beruhend auf der Gesamtpopulation. Im Rahmen der Subgruppenanalysen präsentiert der pU Auswertungen für das Subgruppenmerkmal „ADHS Vorbehandlung“. Da der pU in diesem Merkmal für seine berücksichtigten Endpunkte keine Evidenz für eine Effektmofifikation identifiziert, betrachtet er die Gesamtpopulation. Diese Vorgehensweise ist nicht sachgerecht, da abhängig von der Vorbehandlung unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapien vorliegen.

Zum Nachweis des Zusatznutzens hat der pU 2 indirekte Vergleiche durchgeführt. Zum Vergleich von Lisdexamfetamin mit Atomoxetin stellt der pU den indirekten Vergleich der Studie SPD489-403 und der Studie NCT00510276 mit dem Brückenkomparator Placebo dar. Zum Vergleich von Lisdexamfetamin mit Methylphenidat stellt der pU den indirekten Vergleich der Studie NRP104.303 mit der Studie NCT01259492 mit dem Brückenkomparator

Placebo dar. Er gibt an, dass aus diesen indirekten Vergleichen jeweils Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen abgeleitet werden können.

Der pU macht keine weiteren Angaben zur Differenzierung zwischen solchen Patientinnen und Patienten, die bereits eine Arzneimitteltherapie erhalten haben und solchen, die bisher nicht medikamentös behandelt wurden sowie zur Umsetzung der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie. Wie bereits in Abschnitt 2.3 erläutert, sind die vom pU vorgelegten Daten maßgeblich wegen der zu kurzen Studiendauer und der fehlenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für die vorliegende Nutzenbewertung geeignet.

2.7.8.2 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 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU stellt die Ergebnisse des Vergleichs von Lisdexamfetamin gegenüber Placebo sowie gegenüber Atomoxetin und gegenüber Methylphenidat dar. Daraus leitet er insgesamt einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Lisdexamfetamin im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie gegenüber Atomoxetin und Methylphenidat für Erwachsene mit ADHS ab. Jedoch zeigt sich in den indirekten Vergleichen des pU in keinem der Endpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Lisdexamfetamin gegenüber Atomoxetin oder Methylphenidat und der pU bezieht die Ergebnisse des Vergleichs von Lisdexamfetamin gegenüber Placebo in die Ableitung des Zusatznutzens mit ein.

Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht.

2.7.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4)

2.7.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Die Angaben des pU zur Begründung der Vorlage indirekter Vergleiche befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.5.1) des Dossiers.

Der pU führt 2 indirekte Vergleiche durch, da keine direkt vergleichenden RCTs identifiziert wurden. Er gibt an, dass die Charakteristika der Studien NRP104.303 und NCT01259492 für den indirekten Vergleich von Lisdexamfetamin gegenüber Methylphenidat und der Studien SPD489-403 und NCT00510276 für den indirekten Vergleich von Lisdexamfetamin gegenüber Atomoxetin jeweils vergleichbar seien.

Da keine direkt vergleichenden RCTs mit Lisdexamfetamin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen, ist die Vorlage von indirekten Vergleichen mit RCTs nachvollziehbar. Die vom pU herangezogenen RCTs sind jedoch maßgeblich wegen der zu

kurzen Studiendauer und der fehlenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für die vorliegende Nutzenbewertung geeignet (siehe Abschnitt 2.3). Daher sind auch die indirekten Vergleiche mit diesen RCTs nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Lisdexamfetamin geeignet.

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

Die Angaben des pU zur Begründung der Vorlage indirekter Vergleiche befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.5.2) des Dossiers.

Der pU gibt an, dass er die 1-armige Studie NRP104.304 aufgrund der niedrigen Evidenzstufe lediglich unterstützend betrachtet.

Die Einschätzung des pU, dass die 1-armige Studie NRP104.304 nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Lisdexamfetamin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet ist, ist richtig (siehe Abschnitt 2.7.7).

2.7.9.3 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.

2.7.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Die Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte wurde in der vorliegenden Bewertung nicht geprüft, da keine relevante Studie eingeschlossen wurde (siehe Abschnitt 2.3).

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Erkrankung ADHS bei Erwachsenen nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation von Lisdexamfetamin [32]. Lisdexamfetamin wird im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von Erwachsenen mit ADHS angewendet. Die Indikation ist dabei auf Patientinnen und Patienten beschränkt, deren ADHS seit der Kindheit besteht und mindestens moderat ausgeprägt ist (mindestens moderate Funktionsbeeinträchtigung in 2 oder mehr Situationen und mehrere Aspekte des Lebens beeinflussend). Der G-BA unterscheidet in Abhängigkeit einer medikamentösen Vortherapie 2 Fragestellungen:

- Erwachsene, die bereits eine Arzneimitteltherapie erhalten haben (Fragestellung 1)
- Erwachsene, die bisher nicht medikamentös behandelt wurden (Fragestellung 2)

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Nach Angabe des pU besteht der Bedarf einer alternativen Therapieoption für Erwachsene mit ADHS, die mit den medikamentösen Therapiealternativen bisher nicht oder nicht ausreichend behandelt wurden.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU bestimmt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) in mehreren Schritten.

Schritt 1)

Zunächst geht der pU auf Basis der Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamts [38] und der Mitgliederstatistik der GKV, herausgegeben vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) [39], von 60 841 095 erwachsenen GKV-Versicherten für das Jahr 2018 aus.

Schritt 2)

Laut pU liegen im internationalen Vergleich für Deutschland nur wenige Daten zur Prävalenz von ADHS bei Erwachsenen vor. Die Anteile zur Prävalenz in 4 durch den pU identifizierten Publikationen zu deutschen Daten liegen zwischen 0,04 % und 4,7 % [40-43]. Der pU wählt zur Schätzung der Prävalenz von Erwachsenen mit ADHS in Deutschland die Angaben aus der Publikation von Bachmann et al. (2017) [42], da diese auf aktuellen Versichertendaten basieren.

Der Auswertung liegt ein Datensatz von ca. 24 Millionen Versicherten der Allgemeinen Ortskrankenkassen (AOK) aus den Jahren 2009 und 2014 zugrunde.

Als Diagnosekriterium wurden folgende Diagnoseziffern der International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD)-10 herangezogen:

- F90.0 (Einfache Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung)
- F90.1 (Hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens)
- F90.8 (Sonstige hyperkinetische Störungen)
- F90.9 (Hyperkinetische Störung, nicht näher bezeichnet)
- F98.8- (Sonstige näher bezeichnete Verhaltens- und emotionale Störungen mit Beginn in der Kindheit und Jugend)

Hierzu musste mindestens 1 der genannten Diagnosen im jeweiligen Jahr als gesichert im ambulanten Sektor codiert worden sein.

In der Altersgruppe der 18- bis 69-Jährigen wurden im Jahr 2014 bei 0,4 % der AOK-Versicherten ADHS diagnostiziert (0,2 % im Jahr 2009). Unter Heranziehung des Anteils von 0,4 % zur Prävalenz ermittelt der pU 243 364 Erwachsene mit ADHS in der GKV.

Schritt 3)

Da das Anwendungsgebiet weitere Einschränkungen umfasst (Anwendung im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von Erwachsenen mit seit der Kindheit bestehender ADHS mit mindestens moderatem Schweregrad) operationalisiert der pU diese im nächsten Schritt näherungsweise mittels eines Anteils von 30 % der Patientinnen und Patienten, die grundsätzlich für eine medikamentöse Therapie infrage kommen. Hierzu zieht der pU eine Medikationsquote von 30 % aus der Publikation von Bachmann et al. (2017) [42] heran.

Der pU überträgt diesen Anteil auf das Zwischenergebnis aus Schritt 2) und berechnet so eine Anzahl von 73 009 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Der pU weist auf Unsicherheit hin, die sich daraus ergibt, dass sich die Medikationsquote von 30 % nur auf die Altersgruppe der 30- bis 50-Jährigen bezieht.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar, methodisch jedoch nur teilweise nachvollziehbar. Folgende Aspekte führen zu Unsicherheit:

Einerseits können durch den Einbezug der ICD-10-Diagnoseziffer F98.8 in die Analyse von Bachmann et al. (2017) [42] auch Erwachsene ohne ADHS eingeschlossen worden sein. Andererseits kann der aktuelle Anteil zur Prävalenz aus folgenden Gründen auch höher liegen als die vom pU herangezogenen 0,4 %:

- Ein bedeutsamer Anstieg an ADHS-Diagnosen ist der Publikation [42] im Vergleich der Jahre 2009 und 2014 zu entnehmen. Ein weiterer Anstieg über das Jahr 2014 hinaus ist nicht ausgeschlossen.
- Im aktuellen Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – Fifth Edition (DSM-5) wurden im Vergleich zur Vorversion Kriterien zur Diagnosestellung angepasst. Dies kann möglicherweise zu steigenden Fallzahlen führen. So wurde beispielsweise die Anzahl der zugrunde liegenden Symptomkriterien von 5 auf 6 erweitert [44].

Des Weiteren wurde im DSM-5 das Alter, zu dem bereits Belege für das Vorhandensein einer ADHS vorgelegen haben müssen, von 7 auf 12 Jahre angehoben. Dadurch kommen potenziell mehr Patientinnen und Patienten für eine Behandlung mit Lisdexamfetamin infrage.

Weitere Unsicherheit entsteht durch die Operationalisierung der weiteren Einschränkungen des Anwendungsgebiets mittels der Medikationsquote. Es ist unklar, wie viele Patientinnen und Patienten mit mindestens moderatem Schweregrad in der Analyse [42] im Bezugsjahr (2014) **nicht** mit mindestens 1 der in der Analyse berücksichtigten Wirkstoffe behandelt wurden. Diese Betroffenen sind Teil der Zielpopulation, jedoch über die Medikationsquote nicht erfasst. Zudem bezieht sich die Medikationsquote von 30 % – wie auch schon vom pU angegeben – nicht durchgängig auf alle Erwachsenen in der Analyse. Stattdessen stellt sie lediglich das ungefähre Maximum dar; zu fast allen anderen Zeitpunkten im Erwachsenenalter liegt die Medikationsquote laut Publikation niedriger. Darüber hinaus kann die aktuelle Medikationsquote von der herangezogenen Quote aus dem Jahr 2014 abweichen; in Figure 2 der Publikation sind bereits bedeutsame Unterschiede im Vergleich der Jahre 2009 und 2014 erkennbar [42]. Des Weiteren ist unklar, ob alle Patientinnen und Patienten in der Analyse [42], die medikamentös behandelt wurden, einen mindestens moderaten Schweregrad aufwiesen.

Bachmann et al. (2017) [42] weisen in ihrer Publikation zudem darauf hin, dass aufgrund des sozioökonomischen Status der Kohorte die tatsächliche Prävalenzrate von ADHS in Deutschland niedriger sein kann.

Des Weiteren unterscheidet der pU bei seiner Angabe zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation nicht nach Fragestellung 1 und 2 (siehe Abschnitt 3.1.1). Nach seiner Angabe umfasst die ausgewiesene Anzahl beide Fragestellungen, jedoch ist die Fragestellung 2 (Erwachsene, die bisher nicht medikamentös behandelt wurden), mittels einer Medikationsquote nicht zu operationalisieren. Es bleibt daher unklar wie viele Patientinnen und Patienten in Fragestellung 2 fallen.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht von einem konstanten Anteil von 0,4 % zur Prävalenz aus und erwartet in den nächsten 5 Jahren keine wesentlichen Änderungen der Anzahl der Erwachsenen mit ADHS.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

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

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt benannt:

- Für die Fragestellung 1: eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Atomoxetin und Methylphenidat, bei der auch die mögliche Fortführung oder Wiederaufnahme mit einem bereits eingesetzten Arzneimittel zu prüfen und darzustellen ist, im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie
- Für die Fragestellung 2: Atomoxetin oder Methylphenidat, im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie

Für Atomoxetin und Methylphenidat liefert der pU Angaben zu mehreren Präparaten. Im Folgenden werden ausschließlich die wirtschaftlichsten Präparate berücksichtigt. Angaben des pU zu folgenden Präparaten werden daher nicht dargestellt und nicht kommentiert:

- für Atomoxetin: STRATTERA 4 mg/ml Lösung zum Einnehmen
- für Methylphenidat (auf Basis der Festbeträge): Medikinet retard, Ritalin Adult und Kinecteen

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen von Lisdexamfetamin [32], Atomoxetin [33] und Methylphenidat [34,45-48]. Der pU gibt korrekt an, dass – mit Ausnahme von Atomoxetin – laut Fachinformationen jährliche behandlungsfreie Zeitabschnitte vorgesehen sind. Dadurch wird eine kontinuierliche Behandlung über 365 Tage in der Realität nicht erreicht. Der pU rechnet dennoch, aufgrund des vorgesehenen kontinuierlichen Behandlungsmodus und einer täglichen Arzneimitteleinnahme, mit 365 Behandlungstagen pro Jahr.

3.2.2 Verbrauch

Für Lisdexamfetamin und Atomoxetin entsprechen die Angaben des pU zum Verbrauch den Fachinformationen [32,33].

Für Methylphenidat entsprechen die Angaben des pU zum Verbrauch den Fachinformationen [34,45-48]. Für das Präparat Medikinet adult gilt die vom pU angegebene untere Grenze (täglich 5 mg) für Erwachsene, die schon im Kindes- bzw. Jugendalter eindeutig von einer

Behandlung mit Medikinet retard profitiert haben. Bei einer Neueinstellung auf Medikinet adult hingegen liegt die empfohlene Initialdosis bei täglich 10 mg [34], realisierbar durch 2 Hartkapseln zu je 5 mg, und somit die untere Grenze des Verbrauchs entsprechend höher.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der pU liefert teilweise je Präparat und Wirkstärke Angaben zu mehreren Packungsgrößen. In der vorliegenden Bewertung werden ausschließlich die Angaben zu den für die unteren und oberen Grenzen der Jahrestherapiekosten relevanten Wirkstärken und den dafür wirtschaftlichsten verordnungsfähigen Packungsgrößen kommentiert. Die dazu vom pU angegebenen Kosten geben für Lisdexamfetamin, Atomoxetin und Methylphenidat korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.02.2019 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Für diejenigen vom pU aufgeführten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen, die sich zwischen Lisdexamfetamin und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden können, gibt der pU an, dass sie im Rahmen der Grund- bzw. Versichertenpauschale je Quartal bereits abgegolten sind. Daher veranschlagt der pU keine Kosten für diese zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen. Dies ist plausibel.

Es ist zu beachten, dass Lisdexamfetamin, Atomoxetin und Methylphenidat laut Fachinformationen im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie [32,34,45-48] bzw. als Teil eines umfassenden Behandlungsprogramms [33] angewendet werden. Es liegen keine Informationen vor, inwieweit sich die zugehörigen Kosten zwischen den Behandlungen mit Lisdexamfetamin, Atomoxetin oder Methylphenidat unterscheiden.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten.

Lisdexamfetamin

Der pU gibt Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 1313,51 € bis 1441,99 € an. Diese Angaben sind für die Arzneimittelkosten nachvollziehbar.

Atomoxetin (Darreichungsform Hartkapseln)

Untere Grenze

Die vom pU angegebene untere Grenze (1379,63 €) der Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient basiert auf einer Gesamttagesdosis von 40 mg, die sich laut Fachinformation [33] auf den Behandlungsbeginn bezieht. Wird stattdessen die zur empfohlenen Erhaltungsdosis angegebene untere Grenze von 80 mg täglich [33] veranschlagt, so liegt die untere Grenze der Arzneimittelkosten höher als vom pU angegeben.

Obere Grenze

Die vom pU angegebene obere Grenze (1890,77 €) basiert auf einer Gesamttagesdosis von 100 mg und ist unterschätzt, da sich teilweise bei niedrigeren Dosierungen (z. B. Gesamttagesdosis 90 mg, realisiert durch 2 Hartkapseln zu je 40 mg und 1 Hartkapsel zu 10 mg) und den damit verbundenen Packungskombinationen höhere Arzneimittelkosten ergeben.

Methylphenidat

Untere Grenze

Die vom pU für das Präparat Medikinet adult angegebene untere Grenze (114,34 €) der Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient basiert auf einer Gesamttagesdosis von 5 mg. Diese Angabe ist für die Arzneimittelkosten bei Erwachsenen, die schon im Kindes- bzw. Jugendalter eindeutig von einer Behandlung mit Medikinet retard profitiert haben, nachvollziehbar. Bei einer Neueinstellung auf Medikinet adult hingegen liegt wegen der dann höheren unteren Grenze des Verbrauchs (Gesamttagesdosis 10 mg, siehe Abschnitt 3.2.2) die untere Grenze der Arzneimittelkosten entsprechend höher.

Obere Grenze

Die vom pU für das Präparat Medikinet adult angegebene obere Grenze (1051,49 €) der Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient basiert auf einer Gesamttagesdosis von 80 mg (realisiert durch 1 Hartkapsel zu 60 mg und 1 Hartkapsel zu 20 mg). Dieser Betrag ist als obere Grenze der Arzneimittelkosten nachvollziehbar für Erwachsene, die neu auf Medikinet adult eingestellt werden (im Fall der Kombination von 50 mg und 30 mg oder 2-mal 40 mg ergeben sich leicht höhere Arzneimittelkosten). Für Erwachsene, deren Behandlung vor dem Erwachsenenalter begonnen wurde, sind zusätzlich weitere Präparate [45-48] zugelassen, für die die obere Grenze der Arzneimittelkosten pro Patientin bzw. Patient pro Jahr mit 688,15 € niedriger liegt.

Zusätzlich für die Jahrestherapiekosten zu berücksichtigende Aspekte

Es ist zu beachten, dass die Angaben des pU für Lisdexamfetamin und Methylphenidat auf der Veranschlagung von 365 Behandlungstagen pro Jahr basieren. Bei Berücksichtigung jährlicher behandlungsfreier Zeitabschnitte [32,34,45-48] reduzieren sich die Arzneimittelkosten entsprechend.

Für alle 3 Wirkstoffe entstehen durch weitere Komponenten der therapeutischen Gesamtstrategie bzw. des umfassenden Behandlungsprogramms zusätzliche Kosten. Es liegen keine Informationen vor, inwieweit sich diese Kosten zwischen den Behandlungen mit Lisdexamfetamin, Atomoxetin oder Methylphenidat unterscheiden.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU liefert keine quantitativen Angaben zu den für Lisdexamfetamin zu erwartenden Versorgungsanteilen. Der pU geht davon aus, dass die stationäre medikamentöse Behandlung mit Psychostimulanzien die Ausnahme einer dauerhaften Therapie darstellt. Der pU geht außerdem

davon aus, dass die von ihm hergeleiteten Therapiekosten eine Überschätzung der tatsächlich anfallenden Kosten darstellen und diese Kosten für die GKV geringer ausfallen werden.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Der pU unterscheidet bei seiner Angabe zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation nicht nach Fragestellung 1 und 2. Nach seiner Angabe umfasst die ausgewiesene Anzahl beide Fragestellungen, jedoch ist die Fragestellung 2 (Erwachsene, die bisher nicht medikamentös behandelt wurden) mittels einer Medikationsquote nicht zu operationalisieren. Es bleibt daher unklar wie viele Patientinnen und Patienten in Fragestellung 2 fallen.

Die vom pU ausgewiesene Anzahl von 73 009 Patientinnen und Patienten in der GKV ist aus den in Abschnitt 3.1.3 angegebenen Gründen unsicher. Dies bezieht sich zum einen auf den vom pU herangezogenen Anteil der Prävalenz in Höhe von 0,4 %. Zum anderen besteht Unsicherheit dadurch, dass der pU die Operationalisierung der weiteren Einschränkungen des Anwendungsgebiets (mindestens moderater Schweregrad) mittels einer Medikationsquote vornimmt.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten.

Für Lisdexamfetamin und Methylphenidat (ausschließliche Berücksichtigung der wirtschaftlichsten Präparate auf Basis der Festbeträge) sind die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten pro Patientin bzw. Patient pro Jahr nachvollziehbar, wobei für Methylphenidat Folgendes zu beachten ist:

- Für Erwachsene, die neu auf Medikinet adult eingestellt werden, liegt die untere Grenze höher als vom pU angegeben.
- Für Erwachsene, deren Behandlung vor dem Erwachsenenalter begonnen wurde, sind zusätzlich weitere Präparate zugelassen, für die die obere Grenze der Arzneimittelkosten niedriger liegt.

Für Atomoxetin in der Darreichungsform Hartkapseln liegt die untere Grenze der Arzneimittelkosten höher als vom pU angegeben, falls nicht die Gesamttagesdosis des Behandlungsbeginns, sondern die untere Grenze der empfohlenen Erhaltungsdosis veranschlagt wird. Die vom pU angegebene obere Grenze basiert auf einer Gesamttagesdosis von 100 mg und ist unterschätzt, da sich bei niedrigeren Gesamttagesdosen (z. B. 90 mg) durch Packungskombinationen höhere Arzneimittelkosten ergeben.

Der pU veranschlagt eine Behandlungsdauer von 365 Tagen pro Jahr. Bei jährlichen behandlungsfreien Zeitabschnitten reduzieren sich die Arzneimittelkosten entsprechend für Lisdexamfetamin und Methylphenidat.

Durch weitere Komponenten der therapeutischen Gesamtstrategie bzw. des umfassenden Behandlungsprogramms entstehen zusätzliche Kosten, zu denen keine Informationen vorliegen.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Lisdexamfetamin ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet [32]:

Lisdexamfetamin wird im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von ADHS bei Erwachsenen angewendet.

Bei Erwachsenen müssen die Symptome einer bereits seit der Kindheit bestehenden ADHS vorliegen und dies sollte rückblickend bestätigt werden.

Entsprechend der klinischen Beurteilung sollte eine ADHS von mindestens moderat ausgeprägter Schwere vorliegen, die sich in einer mindestens moderaten Funktionsbeeinträchtigung in 2 oder mehr Situationen äußert und die mehrere Aspekte des Lebens der betroffenen Person beeinflusst.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 7 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 7: Lisdexamfetamin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit seit der Kindheit bestehender ADHS mit mindestens moderatem Schweregrad^b			
1	Erwachsene, die bereits eine Arzneimitteltherapie erhalten haben	eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Atomoxetin und Methylphenidat, bei der auch die mögliche Fortführung oder Wiederaufnahme mit einem bereits eingesetzten Arzneimittel zu prüfen und darzustellen ist, im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie	Zusatznutzen nicht belegt
2	Erwachsene, die bisher nicht medikamentös behandelt wurden	Atomoxetin oder Methylphenidat, im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: mindestens moderate Funktionsbeeinträchtigung in 2 oder mehr Situationen und mehrere Aspekte des Lebens beeinflussend ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 8: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Lisdexamfetamin	Erwachsene mit seit der Kindheit bestehenden ADHS mit mindestens moderatem Schweregrad (mindestens moderate Funktionsbeeinträchtigung in 2 oder mehr Situationen und mehrere Aspekte des Lebens beeinflussend), davon	73 009	Der pU unterscheidet bei seiner Angabe zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation nicht nach Fragestellung 1 und 2. Nach seiner Angabe umfasst die ausgewiesene Anzahl beide Fragestellungen, jedoch ist die Fragestellung 2 (Erwachsene, die bisher nicht medikamentös behandelt wurden) mittels einer Medikationsquote nicht zu operationalisieren.
	diejenigen, die bereits eine Arzneimitteltherapie erhalten haben (Fragestellung 1)	keine Angabe	Die vom pU ausgewiesene Anzahl von 73 009 Patientinnen und Patienten in der GKV ist unsicher. Dies bezieht sich zum einen auf den vom pU herangezogenen Anteil der Prävalenz in Höhe von 0,4 %. Zum anderen besteht Unsicherheit dadurch, dass der pU die Operationalisierung der weiteren Einschränkungen des Anwendungsgebiets (mindestens moderater Schweregrad) mittels einer Medikationsquote vornimmt.
	diejenigen, die bisher nicht medikamentös behandelt wurden (Fragestellung 2)	keine Angabe	
<p>a: Angabe des pU ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 9: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Lisdexamfetamin	Erwachsene mit seit der Kindheit bestehenden ADHS mit mindestens moderatem Schweregrad (mindestens moderate Funktionsbeeinträchtigung in 2 oder mehr Situationen und mehrere Aspekte des Lebens beeinflussend)	1313,51–1441,99	Die Spanne ist für die Arzneimittelkosten ^b plausibel ^c .
Atomoxetin (Hartkapseln ^d)		1379,63–1890,77	Die untere Grenze liegt höher, falls nicht die Gesamttagesdosis des Behandlungsbeginns, sondern die untere Grenze der empfohlenen Erhaltungsdosis veranschlagt wird. Die obere Grenze ist unterschätzt, da sich bei niedrigeren Gesamttagesdosen (z. B. 90 mg) durch Packungskombinationen höhere Arzneimittelkosten ^b ergeben.
Methylphenidat		114,34–1051,49 ^e	Die Spanne ist für die Arzneimittelkosten ^b plausibel ^c , wobei Folgendes zu beachten ist: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Für Erwachsene, die neu auf Medikinet adult eingestellt werden, liegt die untere Grenze höher. ▪ Für Erwachsene, deren Behandlung vor dem Erwachsenenalter begonnen wurde, sind zusätzlich weitere Präparate [45-48]^f zugelassen, für die die obere Grenze der Arzneimittelkosten mit 688,15 € niedriger liegt.

a: Angaben des pU (enthalten ausschließlich Arzneimittelkosten)
b: Durch weitere Komponenten der therapeutischen Gesamtstrategie bzw. des umfassenden Behandlungsprogramms entstehen zusätzliche Kosten. Es liegen keine Informationen vor, inwieweit sich diese Kosten zwischen den Behandlungen mit Lisdexamfetamin, Atomoxetin oder Methylphenidat unterscheiden.
c: Die vom pU angegebene Spanne basiert auf der Veranschlagung von 365 Behandlungstagen pro Jahr. Bei Berücksichtigung jährlicher behandlungsfreier Zeitabschnitte reduzieren sich die Arzneimittelkosten entsprechend.
d: Die Angaben des pU zur Darreichungsform Lösung zum Einnehmen werden nicht dargestellt und nicht kommentiert, da die Darreichungsform Hartkapseln die wirtschaftlichere Option darstellt.
e: Vom pU für das Präparat Medikinet adult angegebene Spanne; die Angaben des pU zu anderen Methylphenidat-Hartkapsel-Präparaten werden nicht dargestellt und nicht kommentiert, da auf Basis der Festbeträge für die Methylphenidat-Darreichungsform Hartkapseln Medikinet adult das wirtschaftlichere Präparat darstellt.
f: wirtschaftlichste Optionen auf Basis der Festbeträge für die Methylphenidat-Darreichungsform Retardtabletten
ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung; GKV: gesetzliche Krankenversicherung;
pU: pharmazeutischer Unternehmer

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Diagnostik

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

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

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

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

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen

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

Behandlungsdauer

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

Überwachungsmaßnahmen

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

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

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

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

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) [online]. 04.05.2017 [Zugriff: 05.09.2018]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. Adler LA, Goodman DW, Kollins SH, Weisler RH, Krishnan S, Zhang Y et al. Double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry* 2008; 69(9): 1364-1373.
4. Adler LA, Goodman D, Weisler R, Hamdani M, Roth T. Effect of lisdexamfetamine dimesylate on sleep in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Behav Brain Funct* 2009; 5: 34.
5. Faraone SV, Spencer TJ, Kollins SH, Glatt SJ, Goodman D. Dose response effects of lisdexamfetamine dimesylate treatment in adults with ADHD: an exploratory study. *J Atten Disord* 2012; 16(2): 118.
6. New River Pharmaceuticals. Study to assess the safety and efficacy of NRP104 in adults with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): study details [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 02.07.2009 [Zugriff: 05.07.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00334880>.
7. New River Pharmaceuticals. A phase 3, randomized, double-blind, multi-center, placebo-controlled, parallel-group, forced dose titration, safety and efficacy study of NRP104 in adults with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD); study NRP104.303; clinical study report [unveröffentlicht]. 2007.
8. New River Pharmaceuticals. A phase 3, randomized, double-blind, multi-center, placebo-controlled, parallel-group, forced dose titration, safety and efficacy study of NRP104 in adults with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD); study NRP104.303; clinical study protocol [unveröffentlicht]. 2006.
9. New River Pharmaceuticals. A phase 3, randomized, double-blind, multi-center, placebo-controlled, parallel-group, forced dose titration, safety and efficacy study of NRP104 in adults with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD); study NRP104.303; statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2007.

10. Shire. Safety and efficacy workplace environment study of lisdexamfetamine dimesylate (LDX) in adults with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 12.12.2011 [Zugriff: 05.07.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00697515>.
11. Shire. A phase IIIb randomized, double-blind, multicenter, placebocontrolled, dose optimization, crossover, safety and efficacy workplace environment study of lisdexamfetamine dimesylate (LDX) in adults with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD); study SPD489-316; statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2008.
12. Shire. A phase IIIb randomized, double-blind, multicenter, placebocontrolled, dose optimization, crossover, safety and efficacy workplace environment study of lisdexamfetamine dimesylate (LDX) in adults with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD); study SPD489-316; clinical study protocol [unveröffentlicht]. 2008.
13. Shire Development. A phase IIIb randomized, double-blind, multicenter, placebocontrolled, dose optimization, crossover, safety and efficacy workplace environment study of lisdexamfetamine dimesylate (LDX) in adults with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD); study SPD489-316; clinical study report [unveröffentlicht]. 2009.
14. Wigal T, Brams M, Gasior M, Gao J, Squires L, Giblin J. Randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study of the efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: novel findings using a simulated adult workplace environment design. *Behav Brain Funct* 2010; 6: 34.
15. Wigal T, Brams M, Gasior M, Gao J, Giblin J. Effect size of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Postgrad Med* 2011; 123(2): 169-176.
16. Shire Development. A phase 4, randomized, double-blind, multi-center, placebocontrolled, parallel-group study evaluating the safety and efficacy of SPD489 on executive function (self-regulation) behaviors in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) reporting clinically significant impairment of real-world executive function behavior: study SPD489-403; clinical study report [unveröffentlicht]. 2010.
17. Shire Development. A phase 4, randomized, double-blind, multi-center, placebo-controlled, parallel-group study evaluating the safety and efficacy of SPD489 on executive function (Self-regulation) behaviors in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) reporting clinically significant impairment of real-world executive function behavior: study SPD489-403; clinical study protocol [unveröffentlicht]. 2010.
18. Shire. A phase 4, randomized, double-blind, multi-center, placebocontrolled, parallel-group study evaluating the safety and efficacy of SPD489 on executive function (self-regulation) behaviors in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) reporting clinically significant impairment of real-world executive function behavior; study SPD489-403; statistiela analysis plan [unveröffentlicht]. 2010.

19. Shire. Safety and efficacy of SPD489 on executive function behaviors in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 06.02.2014 [Zugriff: 05.07.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01101022>.
20. Adler LA, Dirks B, Deas P, Raychaudhuri A, Dauphin M, Saylor K et al. Self-reported quality of life in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and executive function impairment treated with lisdexamfetamine dimesylate: a randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled, parallel-group study. BMC Psychiatry 2013; 13: 253.
21. Adler LA, Dirks B, Deas PF, Raychaudhuri A, Dauphin MR, Lasser RA et al. Lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder who report clinically significant impairment in executive function: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Clin Psychiatry 2013; 74(7): 694-702.
22. Weisler R, Ginsberg L, Dirks B, Deas P, Adeyi B, Adler LA. Treatment with lisdexamfetamine dimesylate improves self- and informant-rated executive function behaviors and clinician- and informant-rated ADHD symptoms in adults: data from a randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Atten Disord 2017; 21(14): 1198-1207.
23. Adler LA, Clemow DB, Williams DW, Durell TM. Atomoxetine effects on executive function as measured by the BRIEF-A in young adults with ADHD: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. PLoS One 2014; 9(8): e104175.
24. Durell TM, Adler LA, Williams DW, Deldar A, McGough JJ, Glaser PE et al. Atomoxetine treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in young adults with assessment of functional outcomes: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. J Clin Psychopharmacol 2013; 33(1): 45-54.
25. Eli Lilly. Treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) with atomoxetine in young adults and its effects on functional outcomes: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 14.04.2010 [Zugriff: 05.07.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00510276>.
26. Huss M, Ginsberg Y, Tvedten T, Arngrim T, Philipsen A, Carter K et al. Methylphenidate hydrochloride modified-release in adults with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized double-blind placebo-controlled trial. Adv Ther 2014; 31(1): 44-65.
27. Novartis Pharmaceuticals. Efficacy and safety study of methylphenidate hydrochloride extended release in adults with childhood-onset attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 07.10.2014 [Zugriff: 05.07.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01259492>.
28. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Lisdexamfetamindimesilat: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-24 [online]. 29.08.2013 [Zugriff: 14.06.2019]. (IQWiG-Berichte; Band 186). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-24_Lisdexamfetamindimesilat_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

29. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Lisdexamfetamindimesilat [online]. 13.11.2013 [Zugriff: 28.05.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2558/2013-11-14_AM-RL-XII_Lisdexamfetamin_TrG.pdf.
30. 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: 28.05.2019]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-attention-deficit-hyperactivity_en.pdf.
31. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.
32. Shire. Elvanse Adult: Fachinformation [online]. 03.2019 [Zugriff: 09.05.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
33. Lilly. Strattera: Fachinformation [online]. 06.2015 [Zugriff: 13.05.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
34. Medice. Medikinet adult: Fachinformation [online]. 03.2018 [Zugriff: 14.05.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
35. 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 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 [online]. 15.02.2019 [Zugriff: 12.07.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-520/AM-RL-III-Verordnungseinschraenkung_2019-02-15.pdf.
36. Shire. Safety and efficacy of vyvanse in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 07.08.2012 [Zugriff: 13.06.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00877487>.
37. Shire Deutschland. Lisdexamfetamindimesilat (Elvanse): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 30.05.2013 [Zugriff: 07.06.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/71/#tab/dossier>.
38. Statistisches Bundesamt. Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung; Basis: 31.12.2013 [online]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/logon>.

39. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Jahresdurchschnitt 2017 [online]. 20.03.2019 [Zugriff: 19.02.2019]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2017_2.pdf.
40. Zwaan M, Gruss B, Müller A, Graap H, Martin A, Glaesmer H et al. The estimated prevalence and correlates of adult ADHD in a German community sample. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2012; 262(1): 79-86.
41. Fayyad J, Graaf R, Kessler R, Alonso J, Angermeyer M, Demyttenaere K et al. Cross-national prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder. *Br J Psychiatry* 2007; 190(5): 402-409.
42. Bachmann CJ, Philipsen A, Hoffmann F. ADHD in Germany: trends in diagnosis and pharmacotherapy. *Dtsch Arztebl Int* 2017; 114(9): 141-148.
43. Schlander M, Schwarz O, Trott G-E, Viapiano M, Bonauer N. Who cares for patients with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD)? Insights from Nordbaden (Germany) on administrative prevalence and physician involvement in health care provision. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2007; 16(7): 430-438.
44. Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie, Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde, Deutsche Gesellschaft für Sozialpädiatrie und Jugendmedizin. Langfassung der interdisziplinären evidenz- und konsensbasierten (S3) Leitlinie "Aufmerksamkeitsdefizit- / Hyperaktivitätsstörung (ADHS) im Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalter": AWMF-Registernummer 028-045 [online]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/028-0451_S3_ADHS_2018-06.pdf.
45. Janssen-Cilag. Concerta 18 mg/- 36 mg/- 54 mg Retardtabletten: Fachinformation [online]. 01.2018 [Zugriff: 14.05.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
46. Hexal. Fachinformation Methylphenidathydrochlorid HEXAL Retardtabletten 18 mg / 36 mg / 54 mg [online]. 04.2017. URL: <http://www.fachinfo.de>.
47. Ratiopharm. Methylphenidat-HCl-ratiopharm Retardtabletten: Fachinformation [online]. 10.2018 [Zugriff: 14.05.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
48. Neuraxpharm Arzneimittel. Methylphenidathydrochlorid-neuraxpharm: Fachinformation [online]. 07.2015 [Zugriff: 14.05.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

Anhang A – Studiencharakteristika

Tabelle 10: Charakterisierung der vom pU vorgelegten RCTs

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Lisdexamfetamin vs. Placebo						
NRP104.303	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (18–55 Jahre) mit einer ADHS-Diagnose nach DSM-IV-TR- Kriterien und einem ADHS-RS-Gesamt- wert ≥ 28 vor Behandlungsbeginn	Lisdexamfetamin 30 mg (N = 119) Lisdexamfetamin 50 mg (N = 117) Lisdexamfetamin 70 mg (N = 122) Placebo (N = 62) davon Teilpopulation zu: ▪ Fragestellung 1 ^b Lisdexamfetamin ^c (n = 62) Placebo (n = 7) ▪ Fragestellung 2 ^d Lisdexamfetamin ^c (n = 296) Placebo (n = 55)	Screening und Absetzen von Medikation gemäß Protokoll: ≤ 4 Wochen Behandlungsphase: 4 Wochen Nachbeobachtung ^e : 30 Tage	48 Zentren in den USA 05/2006–11/2006	primär: Veränderung des ADHS-RS- Gesamtwerts von Behandlungsbeginn zum Behandlungsende sekundär: Morbidität; UEs
SPD489-316	RCT, doppelblind, Cross-over	Erwachsene (18–55 Jahre) mit einer ADHS-Diagnose nach DSM-IV-TR- Kriterien und einem ADHS-RS-Gesamt- wert ≥ 28 vor Behandlungsbeginn	Dosis-Optimierungsphase: Lisdexamfetamin ^f N=142 Cross-over-Phase I ^g : Lisdexamfetamin ^c (N = 63) Placebo (N = 64) Cross-over-Phase II ^g : Lisdexamfetamin ^c (N = 52) Placebo (N = 53)	Screening und Absetzen von Medikation gemäß Protokoll: ≤ 6 Wochen Behandlung: ▪ Dosis-Optimierungs- phase: 4 Wochen ▪ Cross-over-Phasen Phase I: 1 Woche Phase II: 1 Woche Nachbeobachtung: 1 Woche	5 Zentren in den USA 07/2008–12/2008	primär: Mittelwerte des PERMP (Mathematiktest) sekundär: Morbidität; gesundheitsbezogene Lebensqualität; UEs

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Charakterisierung der vom pU vorgelegten RCTs (Fortsetzung)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Lisdexamfetamin vs. Placebo						
SPD489-403	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (18–55 Jahre) mit einer ADHS-Diagnose nach DSM-IV-TR- Kriterien und einem ADHS-RS-Gesamt- wert ≥ 28 vor Behandlungsbeginn	Lisdexamfetamin ^f (N = 80) Placebo (N = 81) davon Teilpopulation zu: ▪ Fragestellung 1 ^b Lisdexamfetamin ^c (n = 34 ^h) Placebo (n = 40 ^h) ▪ Fragestellung 2 ^d Lisdexamfetamin ^c (n = 45 ^h) Placebo (n = 40 ^h)	Screening und Absetzen von Medikation gemäß Protokoll: ≤ 5 Wochen Behandlung: ▪ Dosis-Optimierungs- phase: 4 Wochen ▪ Dosis-Aufrecht- erhaltungsphase: 6 Wochen Nachbeobachtung: 1 Woche	33 Zentren in den USA 05/2010–11/2010	primär: Veränderung des BRIEF-A-GEC- Gesamtwerts von Behandlungsbeginn zum Behandlungsende sekundär: Morbidität; gesundheitsbezogene Lebensqualität; UEs
Atomoxetin vs. Placebo						
NCT00510276	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (18–30 Jahre) mit einer ADHS-Diagnose nach DSM-IV-TR- Kriterien und einem CGI-S-Gesamt- wert ≥ 4 vor Behandlungsbeginn	Atomoxetin ⁱ (N = 220) Placebo (N = 225) davon Teilpopulation zu Fragestellung 1 ^b oder 2 ^d : k. A.	Screening und Absetzen von Medikation gemäß Protokoll: 5–28 Tage Behandlungsphase: 12 Wochen Erweiterungsphase: optional 12 Wochen Atomoxetin nach der Behandlungsphase	32 Zentren in Puerto Rico und USA 08/2007–02/2009	primär: Veränderung des CAARS- Gesamtwerts von Behandlungsbeginn zum Behandlungsende (nach 12 Wochen) sekundär: Morbidität; gesundheitsbezogene Lebensqualität; UEs

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Charakterisierung der vom pU vorgelegten RCTs (Fortsetzung)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Methylphenidat vs. Placebo						
NCT01259492	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (18–60 Jahre) mit einer ADHS-Diagnose nach DSM-IV-TR- Kriterien und einem ADHS-RS-Gesamt- wert ≥ 30 vor Behandlungsbeginn	Dosis-Bestätigungsphase: Methylphenidat 40 mg (N = 181) Methylphenidat 60 mg (N = 182) Methylphenidat 80 mg (N = 181) Placebo (N = 181) Dosis-Optimierungsphase: Methylphenidat ^l (N = 584) Dosis-Aufrechterhaltungsphase: Methylphenidat ^k (N = 366) Placebo (N = 123) davon Teilpopulation zu Fragestellung 1 ^b oder 2 ^d : k. A.	Screening und Absetzen von Medikation gemäß Protokoll: 2–4 Wochen Behandlung: ▪ placebokontrollierte Dosis-Bestätigungsphase ^l : □ Titrationsphase: 3 Wochen □ Phase mit stabiler Dosis: 6 Wochen ▪ 1-armige Dosis- Optimierungsphase ^m : 5 Wochen ▪ placebokontrollierte Dosis-Aufrechterhal- tungsphase ⁿ : 6 Monate 1-armige Erweiterungsphase: 6 Monate	67 Zentren in Belgien, Dänemark, Deutschland, Kolumbien, Norwegen, Schweden, Singapur, Südafrika, USA 11/2010–08/2012	primär: ▪ Veränderung des ADHD-RS- Gesamtwerts von Behandlungsbeginn zum Ende der Dosis- Bestätigungsphase ▪ Veränderung des SDS-Gesamtwerts von Behandlungs- beginn zum Ende der Dosis-Bestätigungs- phase ▪ Prozentsatz an Therapieversagern während der Dosis- Aufrechterhaltungs- phase sekundär: Morbidität; UEs

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Charakterisierung der vom pU vorgelegten RCTs (Fortsetzung)

<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b: Erwachsene, die bereits eine Arzneimitteltherapie erhalten haben</p> <p>c: 30 mg, 50 mg oder 70 mg pro Tag</p> <p>d: Erwachsene, die bisher nicht medikamentös behandelt wurden</p> <p>e: Patientinnen und Patienten, die mindestens 2 Wochen an der Behandlungsphase teilgenommen hatten, und den Einschlusskriterien entsprachen, konnten an der 1-armigen, offenen Studie NRP104.304 teilnehmen.</p> <p>f: individuelle Dosistitration von 30 mg über 50 mg bis zu 70 mg pro Tag Lisdexamfetamin für jede Patientin und jeden Patienten</p> <p>g: Die Patientinnen und Patienten wurden 2 alternierenden Behandlungsarmen zugeteilt. Entweder erhielten sie in der 1. Woche (Cross-over-Phase I) die optimierte Lisdexamfetamin-Dosis (30 mg, 50 mg oder 70 mg pro Tag) und in der 2. Woche (Cross-over-Phase II) das Placebo, oder die Behandlungsabfolge wurde umgekehrt durchgeführt.</p> <p>h: Zu 1 Patientin oder 1 Patienten im Lisdexamfetamin-Arm und 1 Patientin oder 1 Patienten im Placeboarm liegt keine Angabe zur Vorbehandlung vor. Diese 2 randomisierten Patientinnen oder Patienten haben keine Studienmedikation erhalten.</p> <p>i: individuelle Dosistitration auf 40–100 mg pro Tag</p> <p>j: individuelle Dosistitration von 40 mg über 60 mg bis zu 80 mg pro Tag Methylphenidat für jede Patientin und jeden Patienten</p> <p>k: 40 mg, 60 mg, 80 mg pro Tag</p> <p>l: Die Therapie wurde mit einer Dosis von 20 mg/Tag Methylphenidat gestartet und in wöchentlichen Intervallen um 20 mg/Tag Methylphenidat erhöht bis die randomisierte Dosis erreicht war.</p> <p>m: Therapiebeginn mit 20 mg/Tag Methylphenidat für alle Patientinnen und Patienten. Wochenweise Titration um 20 mg/Tag bis die patientenindividuelle Dosis (40 mg Methylphenidat; 60 mg Methylphenidat oder 80 mg Methylphenidat) erreicht war.</p> <p>n: Diese Studienphase untersucht das Absetzen von Methylphenidat. Patientinnen und Patienten, die am Ende der vorangegangenen Optimierungsphase eine $\geq 30\%$ige Verbesserung des DSM-IV ADHS RS im Vergleich zum Behandlungsbeginn aufwiesen, wurden rerandomisiert 3: 1 (optimale Methylphenidat-Konzentration: Placebo). Die Studienteilnahme musste beendet werden, sobald eine $\geq 30\%$ige Verschlechterung des DSM-IV ADHS RS im Vergleich zum Behandlungsanfang auftrat oder die Verbesserung bei $< 30\%$ stagnierte.</p> <p>ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung; ADHS-RS: ADHS-Rating Scale; BRIEF-A: Behavior Rating Inventory of Executive Function-Adult Version; CAARS: Conners' Adult ADHD Rating Scale; CGI-I: Clinical Global Impression-Improvement; CGI-S: Clinical Global Impression-Severity; DSM-IV-TR: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – Fourth Edition – Text Revision; EKG: Elektrokardiogramm; GEC: Global Executive Composite; ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; PERMP: Permanent Product Measure of Performance; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter (eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SDS: Sheehan Disability Scale; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>
--

Tabelle 11: Charakterisierung der Intervention in den vom pU vorgelegten RCTs

Studie	Intervention	Vergleich
Lisdexamfetamin vs. Placebo		
NRP104.303	Lisdexamfetamin: randomisierte Dosis: 30 mg, 50 mg ^a oder 70 mg ^b pro Tag, 1 Kapsel morgens	Placebo: 1 Kapsel morgens
<p>Erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Koffein und Tabak ▪ nicht sedierende Antihistaminika ▪ Verwendung von Bronchodilatoren ▪ Antibiotika und nicht verschreibungspflichtige Medikamente, die den Blutdruck, Herzschlag oder die Funktion des zentralen Nervensystems nicht beeinflussen ▪ Erkältungsmittel ohne Stimulanzien ▪ hormonelle Verhütungsmittel <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ jegliche ADHS-Medikation^c ▪ psychoaktive Medikamente ▪ Antipsychotika^d ▪ Anxiolytika^d ▪ Beruhigungs- und Schlafmittel^d ▪ sedierende Antihistaminika ▪ Psychostimulanzien^e ▪ Amphetamine^e ▪ Clonidine^d ▪ Monoamin-Oxidase-Inhibitoren ▪ trizyklische Antidepressiva^d ▪ pflanzliche Arzneimittel ▪ blutdrucksenkende Mittel ▪ krampflösende Mittel ▪ selektive Serotonin- Wiederaufnahmehemmer ▪ Neuroleptika 		

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Charakterisierung der Intervention in den vom pU vorgelegten RCTs
(Fortsetzung)

Studie	Intervention	Vergleich
Lisdexamfetamin vs. Placebo		
SPD489-316	<p>Dosis-Optimierungsphase^f (4 Wochen): Lisdexamfetamin: individuelle Dosis 30 mg, 50 mg oder 70 mg pro Tag, 1 Kapsel morgens</p> <p>Cross-over-Phase (2 Wochen): Lisdexamfetamin (1 Woche): optimale Dosis 30 mg, 50 mg oder 70 mg pro Tag, 1 Kapsel morgens</p> <p>Erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Diuretika <p>Nicht erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ blutdrucksenkende Mittel (sofern nicht anderweitig spezifiziert) <p>Erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Koffein und Tabak ▪ nicht sedierende Antihistaminika ▪ Verwendung von Bronchodilatoren (stabile Dosis) ▪ Antibiotika und nicht verschreibungspflichtige Medikamente, die den Blutdruck, Herzschlag oder die Funktion des zentralen Nervensystems nicht beeinflussen ▪ Erkältungsmittel ohne Stimulanzien ▪ hormonelle Verhütungsmittel ▪ Thyroid-Medikation (stabile Dosis seit mindestens 3 Monaten) <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ psychoaktive Medikamente ▪ Antipsychotika^d ▪ Anxiolytika^d ▪ Beruhigungs- und Schlafmittel^d ▪ sedierende Antihistaminika^e ▪ Psychostimulanzien^{e, g} ▪ Amphetamine^e ▪ Clonidine^d ▪ Monoamin-Oxidase-Inhibitoren^h ▪ Antidepressiva^d ▪ pflanzliche Arzneimittel ▪ blutdrucksenkende Mittel ▪ Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer^{d, i} ▪ chronische Nutzung von oralen Corticosteroiden 	<p>Dosis-Optimierungsphase (4 Wochen): kein Vergleichsarm</p> <p>Cross-over-Phase (2 Wochen): Placebo (1 Woche): 1 Kapsel morgens</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Charakterisierung der Intervention in den vom pU vorgelegten RCTs
(Fortsetzung)

Studie	Intervention	Vergleich
Lisdexamfetamin vs. Placebo		
SPD489-403	<p>Dosis-Optimierungsphase^f (4 Wochen): Lisdexamfetamin: individuelle Dosis 30 mg, 50 mg oder 70 mg pro Tag, 1 Kapsel morgens</p> <p>Dosis-Aufrechterhaltungsphase (6 Wochen): Lisdexamfetamin: optimale Dosis 30 mg, 50 mg oder 70 mg pro Tag, 1 Kapsel morgens</p>	<p>Dosis-Optimierungsphase (4 Wochen) Placebo: 1 Kapsel morgens</p> <p>Dosis-Aufrechterhaltungsphase (6 Wochen): Placebo: 1 Kapsel morgens</p>
<p>Erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Koffein und Tabak ▪ nicht sedierende Antihistaminika ▪ Verwendung von Bronchodilatoren (stabile Dosis) ▪ Antibiotika und nicht verschreibungspflichtige Medikamente, die den Blutdruck, Herzschlag oder die Funktion des zentralen Nervensystems nicht beeinflussen ▪ Erkältungsmittel ohne Stimulanzien^j ▪ hormonelle Verhütungsmittel ▪ Thyroid-Medikation (stabile Dosis seit mindestens 3 Monaten) ▪ Psychotherapie^k <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ psychoaktive Medikamente ▪ Antipsychotika^d ▪ Anxiolytika^d ▪ Beruhigungs- und Schlafmittel^d ▪ sedierende Antihistaminika^e ▪ Psychostimulanzien^{g, j} ▪ Amphetamine^j ▪ Clonidine^d ▪ Antidepressiva, inklusive Monoamin-Oxidase-Inhibitoren^d ▪ pflanzliche Arzneimittel ▪ blutdrucksenkende Mittel^l ▪ Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer^{i, m} ▪ chronische Nutzung von oralen Corticosteroiden 		

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Charakterisierung der Intervention in den vom pU vorgelegten RCTs
 (Fortsetzung)

Studie	Intervention	Vergleich
Atomoxetin vs. Placebo		
NCT00510276	<p>Behandlungsphaseⁿ (12 Wochen): Atomoxetin: individuelle Dosis: 40–100 mg pro Tag, 1 Kapsel morgens und 1 Kapsel am Nachmittag oder frühen Abend mit Nahrung (zu je 20–50 mg)</p> <p>Erweiterungsphase (12 Wochen): Atomoxetin: individuelle Dosis: 36–100 mg pro Tag, 1 oder 2 Kapseln pro Tag mit Nahrung</p>	<p>Behandlungsphase (12 Wochen): Placebo: 1 Kapsel morgens und 1 Kapsel am Nachmittag oder frühen Abend mit Nahrung</p> <p>Erweiterungsphase (12 Wochen): kein Vergleichsarm</p>
<p>Erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Antihistaminika (sofern nicht anderweitig spezifiziert) ▪ Verwendung von Bronchodilatoren ▪ Thyroid-Medikation (stabile Dosis seit mindestens 3 Monaten) ▪ blutdrucksenkende Mittel (sofern nicht anderweitig spezifiziert) ▪ Erkältungsmittel ohne Stimulanzien ▪ hormonelle Verhütungsmittel ▪ Diuretika ▪ Psychotherapie^o <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Medikamente, die aktivierend auf das zentrale Nervensystem wirken ▪ Psychostimulanzien ▪ psychotrope Medikamente ▪ Anxiolytika ▪ Antipsychotika ▪ Anticoagulationen ▪ Beruhigungs- und Schlafmittel ▪ Diphenhydramin ▪ Clonidine, Guanabenz, Guanfacin, Methyldopa, Reserpin, Guanethidin, Guanadrel, Metirosin, Ketanserin ▪ Monoamin-Oxidase-Inhibitoren^h ▪ Antidepressiva 		

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Charakterisierung der Intervention in den vom pU vorgelegten RCTs
 (Fortsetzung)

Studie	Intervention	Vergleich
Methylphenidat vs. Placebo		
NCT01259492	<p>Dosis-Bestätigungsphase (9 Wochen):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Titrationsphase^p (3 Wochen): 20–80 mg Methylphenidat pro Tag, 1 Kapsel pro Tag ▪ Dosis-Aufrechterhaltungsphase (6 Wochen): randomisierte Dosis: 40, 60 oder 80 mg Methylphenidat pro Tag, 1 Kapsel pro Tag <p>Dosis-Optimierungsphase^q (5 Wochen):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Titrationsphase (3 Wochen): 20–80 mg Methylphenidat, 1 Kapsel pro Tag ▪ Optimale Dosis (mind. 1 Woche): 40, 60 oder 80 mg Methylphenidat, 1 Kapsel pro Tag <p>Dosis-Aufrechterhaltungsphase^r (6 Monate):</p> <p>40, 60 oder 80 mg Methylphenidat, 1 Kapsel pro Tag</p>	<p>Dosis-Bestätigungsphase (9 Wochen): Placebo: 1 Kapsel pro Tag</p> <p>Dosis-Optimierungsphase (5 Wochen): kein Vergleichsarm</p> <p>Dosis-Aufrechterhaltungsphase (6 Monate) Placebo: 1 Kapsel pro Tag</p>
<p>Erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ k. A. <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ jegliche ADHS-Medikation ▪ Antipsychotika^e ▪ psychotrope Medikamente^e ▪ Psychostimulanzien^{e, g} ▪ Beruhigungs- und Schlafmittel^h ▪ Monoamin-Oxidase-Inhibitoren^h ▪ Antidepressiva ▪ Psychotherapie^d ▪ Antiepileptika^e 		

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Charakterisierung der Intervention in den vom pU vorgelegten RCTs
(Fortsetzung)

<p>a: Die Patientinnen und Patienten erhielten in der 1. Behandlungswoche eine 30 mg Lisdexamfetamin-Dosis und ab der 2. Woche 50 mg Lisdexamfetamin.</p> <p>b: Die Patientinnen und Patienten erhielten in der 1. Behandlungswoche eine 30 mg Lisdexamfetamin-Dosis, in der 2. Woche 50 mg Lisdexamfetamin und ab der 3. Woche 70 mg Lisdexamfetamin.</p> <p>c: Methylphenidat musste mindestens 7 Tage vor Behandlungsbeginn abgesetzt werden. Atomoxetin musste mindestens 28 Tage vor Behandlungsbeginn abgesetzt werden.</p> <p>d: mussten mindestens 30 Tage vor Studienbeginn abgesetzt werden</p> <p>e: mussten mindestens 7 Tage vor Behandlungsbeginn abgesetzt werden</p> <p>f: schrittweise Titration auf optimale Lisdexamfetamin-Dosis (30, 50 und 70 mg). Startdosis: 30 mg Lisdexamfetamin, nach 7 Tagen Prüfung auf Verträglichkeit und Wirksamkeit und ggf. Titration auf nächste verfügbare Dosisstärke, 1-malige Rücktitration auf vorherige, niedrigere Dosis zur Optimierung der Verträglichkeit und Wirksamkeit möglich. Nach Erreichen der optimalen Dosis, wurde diese beibehalten.</p> <p>g: inklusive Methylphenidat</p> <p>h: mussten mindestens 14 Tage vor Behandlungsbeginn abgesetzt werden</p> <p>i: inklusive Atomoxetin</p> <p>j: mussten innerhalb von 7–14 Tage vor Behandlungsbeginn abgesetzt werden</p> <p>k: Falls sich die Patientinnen und Patienten schon seit mindestens 1 Monat vor Behandlungsbeginn in Therapie befand durfte diese weitergeführt werden.</p> <p>l: 1 blutdrucksenkendes Mittel war bei stabiler Dosis bei Patientinnen und Patienten mit einer milden Form des Bluthochdrucks, die gut eingestellt waren, erlaubt.</p> <p>m: mussten mindestens 28 Tage vor Behandlungsbeginn abgesetzt werden</p> <p>n: Für mindestens 7 Tage erhielten die Patientinnen und Patienten 40 mg/Tag Atomoxetin (2-mal 20 mg/Tag). Anschließend wurde für mindestens 7 Tage auf 80 mg/Tag Atomoxetin (2-mal 40 mg/Tag) hochtitriert. Im Falle von verbleibenden Restsymptomen konnte in Woche 8 die Atomoxetin-Gabe bis auf ein Maximum von 100 mg/Tag (2-mal 50 mg/Tag) erhöht werden. Eine 1-malige Dosisoptimierung (eine Dosisstärke höher oder niedriger) war erlaubt. Patientinnen oder Patienten, die 40 mg/Tag Atomoxetin nicht tolerierten, mussten die Studienteilnahme beenden.</p> <p>o: Psychotherapie, kognitive Verhaltenstherapie, unterstützende Therapie und andere nicht medikamentöse Therapien wie Akkupunktur oder Hypnose durften nicht innerhalb 30 Tage vor Studienbeginn und während der Studie starten oder angepasst werden.</p> <p>p: Die Therapie wurde mit einer Dosis von 20 mg/Tag Methylphenidat gestartet und in wöchentlichen Intervallen um 20 mg/Tag Methylphenidat erhöht bis die randomisierte Dosis erreicht war.</p> <p>q: Therapiebeginn mit 20 mg/Tag Methylphenidat. Wochenweise Titration um 20 mg/Tag bis die patientenindividuelle Dosis (40 mg Methylphenidat: 60 mg Methylphenidat oder 80 mg Methylphenidat) erreicht war.</p> <p>r: Diese Studienphase untersucht das Absetzen von Methylphenidat. Patientinnen und Patienten, die am Ende der vorangegangenen Optimierungsphase eine $\geq 30\%$ige Verbesserung des DSM-IV ADHS RS im Vergleich zum Behandlungsbeginn aufwiesen, wurden rerandomisiert 3: 1 (optimale Methylphenidat-Konzentration: Placebo). Die Studienteilnahme musste beendet werden, sobald eine $\geq 30\%$ige Verschlechterung des DSM-IV ADHS RS im Vergleich zum Behandlungsanfang auftrat oder die Verbesserung bei $< 30\%$ stagnierte.</p> <p>ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung; ADHS-RS: ADHS-Rating Scale, DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – Fourth Edition; k. A.: keine Angabe; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus</p>
--

Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von 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 Person 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	Frage 7
Gründer, Gerhard	ja	ja / nein	ja / nein	ja / nein	ja	nein	nein

Für die Bewertung war die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte 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 gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

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 bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

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 (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie 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 (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie 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 oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie 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?

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen 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 für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, 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? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?