



## **(20663) INTUNIV, Shire Switzerland GmbH**

### **Neuaufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. August 2018**

#### **1 Zulassung Swissmedic**

INTUNIV wurde von Swissmedic per 15. September 2017 mit folgender Indikation zugelassen:

*„Intuniv ist angezeigt zur Behandlung der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6-17 Jahren, wenn eine Behandlung mit Stimulanzien nicht ausreichend wirksam oder auf Grund von unerwünschten Wirkungen oder Fehlgebrauchs nicht indiziert ist. Die Behandlung soll nur von Ärztinnen bzw. Ärzten, die auf Verhaltensstörungen von Kindern und Jugendlichen bzw. Erwachsenen spezialisiert sind, begonnen werden und muss auch von ihnen überwacht werden.*

*Die Wirksamkeit von INTUNIV bei der Behandlung von ADHS wurde in kontrollierten klinischen Studien an Kindern und Jugendlichen zwischen 6 und 17 Jahren, die die DSM-IV-Kriterien für ADHS aufwiesen, dokumentiert.*

*Die Anwendung von Intuniv sollte sich auf jene Patienten und Patientinnen beschränken, welche ein Präparat benötigen, bei dem die Wirkungen bei morgendlicher Einnahme bis zum Abend andauern. Intuniv sollte als Teil eines umfassenden Therapieprogramms eingesetzt werden, wenn sich Verhaltensmassnahmen allein als unzureichend erwiesen haben. Ein umfassendes Therapieprogramm zur Behandlung von ADHS kann psychologische, pädagogische und soziale Massnahmen beinhalten. Die Diagnose sollte entsprechend den DSM-IV-Kriterien oder der ICD-10-Klassifikation gestellt werden und sollte sich auf eine vollständige Anamnese und Untersuchung des Patienten stützen. Eine Behandlung mit Intuniv ist nicht bei allen Kindern und Jugendlichen mit ADHS angezeigt, und die Entscheidung über die Anwendung des Arzneimittels muss auf einer sehr sorgfältigen Beurteilung des Schweregrads der Symptome des Patienten beruhen. Geeignete pädagogische Massnahmen sind essenziell und eine psychosoziale Betreuung ist oft hilfreich. Die spezifische Ätiologie dieses Syndroms ist unbekannt. Eine adäquate Diagnose kann nicht durch einen einzelnen diagnostischen Test gestellt werden. Sie erfordert den Einsatz medizinischer, spezieller psychologischer, pädagogischer und sozialer Ressourcen. Das Lernen kann, muss aber nicht, beeinträchtigt sein. Durch die Behandlung mit INTUNIV können die Hauptsymptome des ADHS wie mässige bis starke Ablenkbarkeit, rasch nachlassende Aufmerksamkeit, Impulsivität, verstärkte motorische Aktivität und gestörtes Sozialverhalten gemildert werden.“*

#### **2 Beurteilung der Wirksamkeit**

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Die Wirksamkeit von Guanfacin in der ADHS-Behandlung wurde in 5 kontrollierten Studien an Kindern und Jugendlichen (im Alter von 6 bis 17 Jahren), 3 kontrollierten Kurzzeitstudien an Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren, 1 kontrollierten Kurzzeitstudie an Jugendlichen im Alter von 13 bis 17 Jahren und 1 randomisierten klinischen Prüfung zum Arzneimittelentzug an Kindern und Jugendlichen im Alter von 6-17 Jahren untersucht.

### **Studie 1 – Hervas et al. European Neuropsychopharmacology 2014, 24, 1861–1872**

In der Phase-3-Zulassungsstudie SPD503-316 wurden 337 Patienten im Alter von 6 - 17 Jahren untersucht, um die Sicherheit und Wirksamkeit einer einmal täglichen Gabe (Kinder: 1 - 4 mg/Tag, Jugendliche: 1 - 7 mg/Tag) zu bewerten (Hervas et al. European Neuropsychopharmacology 2014, 24, 1861–1872). In dieser 12-wöchigen (6 - 12 Jahre) oder 15-wöchigen (13 - 17 Jahre) randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Dosisitrationsstudie mit Parallelgruppen, in der in einem dritten Arm auch ein für ADHS angewendetes Arzneimittel (Atomoxetin) untersucht wurde, wurde in der Behandlungsgruppe, die Guanfacin eingenommen hatte, in dem primären Symptomen-Endpunkt (ADHD-Rating Scale IV) signifikant bessere Ergebnisse erzielt als in der Gruppe, die Placebo eingenommen hatte. Die mediane Abnahme im ADHD-Rating Score IV in der Woche 15 war für Guanfacin -23.9, für Atomoxetin -18.8 und für Placebo -15.0.

Die Ergebnisse der auf eine Funktionsbeeinträchtigung bezogenen Endpunkte, stimmten mit denen des primären Endpunkts überein. Guanfacin zeigte auch in dem auf die Lernleistung, das schulische Verhalten sowie auf das Verhalten in der Familie bezogenen WFIRS-P-Score, bessere Ergebnisse als Placebo.

### **Studie 2 – Wilens et al. 2015 J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2015;54(11):916–925**

Ferner wurde eine 13-wöchige, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Dosisoptimierungsstudie (SPD503-312) an Jugendlichen im Alter von 13 - 17 Jahren (n=314) mit Guanfacin (1 bis 7 mg/Tag) durchgeführt, wobei die Dosisoptimierungsphase 7 Wochen und die Aufrechterhaltungsphase 6 Wochen dauerte (Wilens et al. 2015 J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2015;54(11):916–925).

In der Behandlungsgruppe, die Guanfacin eingenommen hatte, zeigten sich in der ADHD-RS-IV Skala signifikant bessere Ergebnisse als in der Gruppe, die mit Placebo behandelt wurde (-24.6 vs. -18.5,  $p < 0.001$ ).

Mit Guanfacin behandelte Patienten zeigten am Ende der Studie auch in Bezug auf den funktionellen Endpunkt bessere Ergebnisse als die mit Placebo behandelten Patienten, wie die CGI-S-Messung (Global Clinical Impression of Severity; Skala zur Erhebung des globalen klinischen Eindrucks des Schweregrades) zeigte.

In den Endpunkten, die sich auf das Verhalten in der Familie, Schule und auf das Lernen beziehen (WFIRS-PScore), konnte in dieser Studie bei den mit Guanfacin behandelten Studienteilnehmern keine Überlegenheit gegenüber den mit Placebo behandelten Teilnehmer nachgewiesen werden.

46.5 % der Teilnehmer in dieser Studie haben eine optimale Dosierung erhalten, welche höher war als 4 mg.

### **Studie 3 – Newcorn et al. Journal of Child Psychology and Psychiatry 2016, 57:6 (2016), pp 717–728**

Studie (SPD503-315) war eine 41-wöchige Studie zur Untersuchung der Langzeitwirksamkeit einer Erhaltungstherapie, die eine offene Phase (bis zu 13 Wochen), gefolgt von einer doppelblinden, placebokontrollierten, randomisierten Absetzphase (bis zu 26 Wochen) umfasste (Newcorn et al. Journal of Child Psychology and Psychiatry 2016, 57:6 (2016), pp 717–728). Es nahmen daran pädiatrische Patienten (Kinder und Jugendliche im Alter von 6 - 17 Jahren, n=526 in der offenen Phase und n=315 in der doppelblinden randomisierten Absetzphase) teil. Die Dosierung von Guanfacin betrug einmal täglich 1 - 4 mg/Tag bei Kindern und 1 - 7 mg/Tag bei Jugendlichen.

Die Messungen des kumulativen Behandlungsversagens zeigten, dass bei der langfristigen Erhaltungstherapie von Kindern und Jugendlichen mit ADHS, die mit Guanfacin behandelten im Vergleich zu Placebo bessere Ergebnisse aufwiesen (49.3 % für Intuniv und 64.9 % für Placebo,  $p=0.006$ ). Ein Behandlungsversagen war definiert als ein Anstieg des ADHD-RS-IV- Gesamtscores um  $\geq 50$  % und ein Anstieg des CGI-S-Scores um  $\geq 2$  Punkte im Vergleich zu den entsprechenden Scores beim Base-line-Besuch der Doppelblindphase.

Am Ende der doppelblinden Behandlung zeigte ein signifikant grösserer Anteil von Patienten in der Guanfacin-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe ein unauffälliges Verhalten oder nur grenzwertige Befunde, wie die Messungen auf der CGI-S-Skala (Global Clinical Impression of Severity), die auch eine Bewertung der Funktionsfähigkeit einschlossen, belegen.

In den Endpunkten, die sich auf das Verhalten in der Familie, Schule und auf das Lernen beziehen (WFIRS-P-Score), konnte in dieser Studie bei den mit Guanfacin behandelten Studienteilnehmern dagegen keine übereinstimmende Überlegenheit gegenüber den, mit Placebo behandelten Teilnehmer nachgewiesen werden.

### **Sicherheit/Verträglichkeit**

In dem aus kontrollierten doppelblinden und unverblindeten klinischen Studien mit Intuniv gewonnenen Datenset sind die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen (sehr häufig) Somnolenz (40.6 %), Kopfschmerzen (27.4 %), Müdigkeit (18.1 %), Oberbauchschmerzen (12.0 %) und Sedierung (10.2 %).

Schwerwiegende, häufig gemeldete Nebenwirkungen sind Hypotonie (3.2 %), Gewichtszunahme (2.9 %), Bradykardie (1.5 %) und Synkope (gelegentlich) (0.7 %).

Die Nebenwirkungen Somnolenz und Sedierung traten überwiegend zu Beginn der Behandlung auf und können im günstigen Fall 2 - 3 Wochen andauern, in manchen Fällen aber auch länger fortbestehen.

### **3 Beurteilung der Zweckmässigkeit**

Die Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen gegeben:

#### **Dosisstärken/Packungsgrössen/Dosierung**

Intuniv ist als Retardtabletten erhältlich, die einmal am Tag, entweder morgens oder abends, eingenommen werden kann. Intuniv ist in vier Stärken (1, 2, 3 und 4 mg) verfügbar. Die Dosierung muss individualisiert werden und eine sorgfältige Titration ist zu Beginn der Behandlung notwendig.

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 1 mg pro Tag.

Die Tagesdosis wird in Schritten von nicht mehr als 1 mg pro Woche eingestellt. Abhängig von der Reaktion und der Verträglichkeit des Patienten liegt die Erhaltungsdosis zwischen 0.05 - 0.12 mg/kg/Tag (1 - 7 mg / Tag).

Wird eine Tagesdosierung von über 4 mg Intuniv angestrebt, sind für eine Monatskur 2 Packungen notwendig. Für Jugendliche (im Alter von 13 – 17 Jahren) mit einem Gewicht von 58.5 kg und mehr beträgt die Höchstdosis 7 mg.

Die Zweckmässigkeit von INTUNIV gilt als erfüllt sobald und solange die Kleinpackungen mit 7 Retardtabletten zu 1 mg und 2 mg auf dem Markt verfügbar sind.

#### **Medizinischer Bedarf**

Eine Reihe von verschiedenen Behandlungen können eingesetzt verwendet, um ADHS zu behandeln. Diese sind weitgehend in Stimulanzen und Nicht-Stimulanzen unterteilt. Alle wirken auf die dopaminerge und noradrenerge Neurotransmission, wenn auch in unterschiedlicher Weise:

- Stimulanzen wie Methylphenidat (MPH) und Amphetamine (AMF), einschliesslich Lisdexamphetamin (LDX), blockieren die Wiederaufnahme von Noradrenalin und Dopamin in präsynaptischen Neuronen.
- AMF fördern zusätzlich die Freisetzung von beiden Neurotransmittern im extraneuronalen Raum.
- Atomoxetin (ATX), bisher das einzige Nicht-Stimulans, das für die ADHS-Behandlung indiziert ist, ist ein selektiver Noradrenalin-Wiederaufnahme-Inhibitor, was zu erhöhten Konzentrationen von Noradrenalin führt. Es erhöht auch die Dopamin-Konzentrationen im präfrontalen Kortex.
- Das neue Nicht-Stimulans Intuniv ist ein selektiver  $\alpha 2A$ -Rezeptor-Agonist.

Basierend auf den zugelassenen Indikationen können entweder MPH oder ATX als first-line Behandlung verwendet werden. MPH ist die first-line-Behandlungsoption gemäss Leitlinien.

Im Gegensatz dazu ist LDX als zweite Therapieoption auf Patienten beschränkt, bei denen die vorherige Reaktion auf MPH als unzureichend angesehen wird.

Spezifische Kontraindikationen und Vorsichtsmassnahmen, die die Verwendung von Stimulanzen einschränken, sind das Potenzial für Missbrauch, schwere kardiovaskuläre Erkrankungen, schwere zerebrovaskuläre Erkrankungen, bestimmte psychiatrische Erkrankungen und ein verringertes Wachstum. Ein Nicht-Stimulans wie Intuniv kann eine Therapieoption bei einigen dieser Patienten sein.

#### 4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- Mit einer Limitierung:  
*„Nur zur secondline Behandlung der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) im Rahmen eines umfassenden Therapieprogramms, bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 - 17 Jahren die die DSM-IV-Kriterien oder die ICD-10-Klassifikation für ADHS aufweisen, wenn eine Behandlung mit Stimulanzien nicht ausreichend wirksam oder auf Grund von unerwünschten Wirkungen oder Fehlgebrauchs nicht indiziert ist.  
Die Behandlung soll nur von Ärztinnen bzw. Ärzten, die auf Verhaltensstörungen von Kindern und Jugendlichen spezialisiert sind, begonnen werden und muss auch von ihnen überwacht werden. Wenn Patienten über 1 Jahr hinaus behandelt werden, so hat eine erneute Überprüfung der Behandlungsnotwendigkeit durch einen Arzt zu erfolgen, der über das notwendige Fachwissen in der Behandlung der ADHS verfügt.  
Vergütet wird 1 Kleinpackung pro Patient pro 7 Tage oder 1 Grosspackung pro 28 Tage. Die Shire Switzerland GmbH, 6300 Zug, zahlt nach Aufforderung durch denjenigen Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, pro weitere Packung 100 Prozent des Fabrikabgabepreises der günstigeren Packung an den Krankenversicherer zurück. Die Mehrwertsteuer kann nicht zusätzlich zu den Rückvergütungsbeträgen zurückgefordert werden. Die Aufforderung zur Rückvergütung soll in der Regel innerhalb von 6 Monaten erfolgen.“*
- Aufgrund des Preisvergleiches mit STRATTERA auf der Grundlage der Tagestherapiekosten von Fr. 3.49 unter Berücksichtigung der therapeutischen Äquivalenz (TQV-Niveau = Fr. 97.72, 28 Stück).
- Unter Berücksichtigung des Auslandpreisvergleichs, dem die durchschnittlichen Fabrikabgabepreise folgender Referenzländer zu Grunde liegen: DK, DE, NL, GB, SE, FI, BE, AT.  
Es galten die folgenden Wechselkurse: 1 DKK = Fr. 0.1494, 1 GBP = Fr. 1.27, 1 EUR = Fr. 1.11, 1 SEK = Fr. 0.1153.  
Es resultieren folgende APV-Niveaus:  
1 mg, 28 Stk, Fr. 74.32  
2 mg, 28 Stk, Fr. 77.93  
3 mg, 28 Stk, Fr. 86.06  
4 mg, 28 Stk, Fr. 100.39
- Ohne Innovationszuschlag.
- Unter Berücksichtigung Auslandpreisvergleichs und des therapeutischen Quervergleichs im Verhältnis 1 zu 1.
- Zu folgenden Preisen:

Galenische Form	Fabrikabgabepreis (FAP)	Publikumspreis (PP)
1 mg, 7 Retardtabletten	Fr. 21.51	Fr. 41.10
2 mg, 7 Retardtabletten	Fr. 21.96	Fr. 41.60
1 mg, 28 Retardtabletten	Fr. 86.02	Fr. 115.15
2 mg, 28 Retardtabletten	Fr. 87.83	Fr. 117.25
3 mg, 28 Retardtabletten	Fr. 91.89	Fr. 121.90
4 mg, 28 Retardtabletten	Fr. 99.06	Fr. 130.10