



(18929) Strattera Kapseln, Eli Lilly (Suisse) S.A.

Erweiterung der Limitierung und Aufnahme von neuen Packungsgrößen und Dosisstärken per 1. Oktober 2015

1 Zulassung Swissmedic

Strattera wurde von Swissmedic per 20. August 2015 für folgende Indikationen zugelassen:
Strattera ist indiziert im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitäts-Störung (ADHS) bei Kindern ab 6 Jahren, und bei Jugendlichen.

Indiziert ist es auch bei Erwachsenen bis 50 Jahren mit einer seit dem Kindesalter fortbestehenden ADHS im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie, für die eine Behandlung mit Stimulanzien, wie methylphenidathaltigen Arzneimitteln, aufgrund von begleitenden psychiatrischen oder Sucht-Erkrankungen nicht in Frage kommt oder die nicht ausreichend auf methylphenidathaltige Arzneimittel angesprochen haben (Mittel der zweiten Wahl).

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 Strattera bei der Behandlung von ADHS wurde in kontrollierten klinischen Studien an Kindern und Jugendlichen zwischen 6 und 17 Jahren und Erwachsenen ab 18 bis 50 Jahren, die die DSM-IV-Kriterien für ADHS aufwiesen, dokumentiert. Ein Teil der Kinder, bei denen ADHS festgestellt wurde, haben die Symptome auch im Erwachsenenalter. Bei Erwachsenen soll die Symptomatik also bereits in der Kindheit begonnen haben, wenn eine Behandlung eingeleitet wird.

Strattera 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-Kriterien oder der ICD-Klassifikation gestellt werden und sollte sich auf eine vollständige Anamnese und Untersuchung des Patienten stützen.

Eine Arzneimittelbehandlung mit Strattera ist nicht bei allen Patienten mit ADHS angezeigt, und die Entscheidung über die Anwendung des Arzneimittels muss auf einer sehr sorgfältigen Beurteilung des Schweregrads und der Chronizität der Symptomatik im Verhältnis zum Alter des Patienten basieren. Arzneimittel zur Behandlung von ADHS sind nicht zur Anwendung bei Patienten vorgesehen, die sekundäre umfeldbedingte Symptome und/oder andere primäre psychiatrische Störungen, einschliesslich Psychosen, zeigen. 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 Strattera können die Hauptsymptome des ADHS wie mässige bis starke Ablenkbarkeit, rasch nachlassende Aufmerksamkeit, Impulsivität, und gestörtes Sozialverhalten gemildert werden.

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Strattera wurde in Studien bei mehr als 4800 Erwachsenen mit ADHS untersucht. Die akute Wirksamkeit von Strattera in der Therapie von Erwachsenen wurde in sechs randomisierten doppel-blinden, placebokontrollierten Studien mit einer Dauer von 10 bis 16 Wochen gezeigt.

In jeder der sechs Studien zeigten sich in der Atomoxetin-Behandlungsgruppe im Vergleich zu Placebo in der Verminderung von Zeichen und Symptomen des ADHS statistisch signifikant bessere Ergebnisse. Eine Verbesserung des ADHS-assoziierten Funktionsniveaus ergab sich aber nur in drei der insgesamt sechs Akutstudien, in denen diese Fragestellung untersucht wurde.

Das Anhalten der Effekte in einer Langzeittherapie von 6 Monaten wurde in 2 placebokontrollierten Studien bestätigt, in einer dritten Studie hielten die Effekte nicht an.

Die hohe Placebo-Response sticht in den Studien hervor, die die Frage nach der exakten Diagnosestellung beim Einschluss der Patienten in die Studien aufwirft. Es scheint nicht ausgeschlossen, dass in den Studien auch erwachsene Personen behandelt wurden, die keine gesicherte ADHS-Diagnose hatten.

Die randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden Phase-III-Zulassungsstudien LYAA und LYAO mit insgesamt 536 Patienten wurden zur Untersuchung der Wirksamkeit von Strattera in der Behandlung von ADHS-Symptomen bei Erwachsenen während eines 10-wöchigen Behandlungszeitraums durchgeführt (Michelson D. et al. Biol. Psychiatry 2003;53:112-120). Patienten, die mit Strattera behandelt wurden, zeigten im Vergleich zu Placebo in beiden Studien eine signifikante Verbesserung aller ADHS-Symptome. Durchschnittlich wurde der Wert auf der CAARS-Inv:SV-Skala (Conners Skala zu Aufmerksamkeit und Verhalten bei Erwachsenen) innerhalb der Strattera-Gruppe in Studie 1 um 9.5 Punkte (Placebo 6.0 Punkte, $p=0.005$) und in Studie 2 um 10.5 Punkte verbessert (Placebo 6.7 Punkte, $p=0.002$). Der Wirkungseffekt von 0.35 und 0.40 für den primären Endpunkt stimmt in den Studien mit Erwachsenen mit dem Wirkungseffekt in Studien bei Erwachsenen mit psychiatrischen Störungen wie Depressionen überein. Er war jedoch kleiner als der Wirkungseffekt in den Studien bei Kindern und Jugendlichen mit Atomoxetin, der von 0.63 bis 0.77 in den vier placebokontrollierten Studien reichte. Diese Diskrepanz ist laut den Verfassern der Studie wahrscheinlich auf die grössere Placebo-Reaktion unter Erwachsenen im Vergleich zu Kindern, sowie den niedrigeren absoluten Ausgangswerten bei den Erwachsenen gegenüber Kindern zurück zu führen.

In einer 6-monatigen, randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden Phase-IV-Studie mit 440 Patienten wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Strattera (einmal täglich morgens) bei erwachsenen ADHS-Patienten sowie die Wirksamkeit von Strattera in der Verbesserung der Symptomatik am Abend untersucht. Strattera war Placebo im AISRS-Gesamtwert (Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Investigator Symptom Rating Scale) ab Woche 2 und im gesamten weiteren Verlauf statistisch signifikant überlegen (MMRM-Analyse). Die Reduktion der Mittelwerte im AISRS betragen für Strattera 38.6 zu Studienbeginn und 22.9 zu Studienende im Vergleich zu Placebo mit 38.6 und 27.

Eine placebokontrollierte, randomisierte Erhaltungsstudie nach einer offenen Behandlung mit Strattera bei Erwachsenen mit ADHS untersuchte 2017 erwachsene Patienten, die in der 12-wöchigen offenen Studienphase die Responsekriterien erfüllten und diese Response in den ersten 12 Wochen der verblindeten Studienphase aufrechterhielten. Die Responder wurden auf Weiterbehandlung mit Strattera ($n=266$) oder Umstellung auf Placebo ($n=258$) für weitere 25 Wochen randomisiert (Upadhyaya H et al. J Euro Coil Neuropsychopharmacol 2012; 22(Suppl 2):S427 / Upadhyaya H et al. Atten Defic Hyperact Disord 2013; 5:222).

Am Studienende war die Weiterbehandlung mit Strattera gegenüber der Aufrechterhaltung der Response mit Placebo statistisch signifikant überlegen (64,3% mit Strattera vs. 50% mit Placebo, $p<0,001$).

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Sicherheit / Verträglichkeit

Neben den bereits bekannten Nebenwirkungen wurden keine neuen unerwünschten Ereignisse oder Risiken in den mit Erwachsenen durchgeführten Studien festgestellt. Unter Behandlung mit Strattera traten im Vergleich zum Placebo häufiger die für noradrenerge Substanzen typischen unerwünschten Wirkungen auf (Übelkeit, Mundtrockenheit, Verstopfungen, abdominale Beschwerden, Müdigkeit, verminderter Appetit, Schwindel, Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Harnverhalt, erektile Dysfunktion). Etwa ein Drittel der Patienten, die mindestens ein Jahr mit Strattera behandelt wurden, zeigten eine Gewichtsreduktion von > 7 %. Vor Beginn der Behandlung mit Strattera ist es notwendig einen kardiovaskulären Status zu erheben und zu dokumentieren. Da keine Langzeitdaten vorliegen, sollten Blutdruck und Herzfrequenz in regelmässigen Abständen im Verlauf der Behandlung kontrolliert werden. Die Fachinformation von Strattera enthält einen Warnhinweis auf ein Risiko für suizidale Gedanken und Handlungen. In einigen sehr seltenen Fällen, wurden auch über schwere Leberschädigungen, einschliesslich akutem Leberversagen, berichtet.

Dosisstärken / Packungsgrössen

Die neu beantragten Packungsgrössen mit 7 Kapseln zu 40 mg, 28 Kapseln zu 80 mg und 28 Kapseln zu 100 mg sind für die neue Indikation bzw. zur Behandlung von Erwachsenen bestimmt. Die Therapie mit Strattera sollte mit einer Gesamttagesdosis von 40 mg begonnen werden. Die Initialdosis sollte für mindestens 7 Tage beibehalten werden, bevor die Dosis entsprechend dem klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit gesteigert wird. Die empfohlene Erhaltungsdosis beträgt 80 mg bis 100 mg täglich. Die empfohlene Tageshöchstdosis ist 100 mg.

Medizinischer Bedarf

Das für Erwachsene ADHS Patienten zugelassene Methylphenidat zeigt sowohl in klinischen Studien als auch in der praktischen klinischen Anwendung eine sehr gut wirksame Therapieoption. Stimulanzien können jedoch Symptome von Euphorie hervorrufen, was sie offen für Missbrauch macht. Methylphenidat ist bei Patienten mit Drogen- oder Alkoholabhängigkeit kontraindiziert, da das Risiko für Missbrauch oder Fehlgebrauch besteht.

Atomoxetin ist kein Stimulans und ist nicht mit Euphorie assoziiert. Die Strattera Fachinformation enthält auch keine Warnungen bei Kombination mit Alkohol.

Es hat sich gezeigt, dass Atomoxetin bei der Behandlung von Personen mit psychiatrischen Begleiterkrankungen oder Suchterkrankungen sowie Neigung zum Arzneimittelmisbrauch eine therapeutische Bedeutung hat und das Nutzen-Risiko-Verhältnis für diese Population positiv ist.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das BAG beurteilt die Wirtschaftlichkeit von Arzneimitteln in der Regel aufgrund des Vergleichs mit dem Preis der Referenzländer (Auslandpreisvergleich [APV]) sowie aufgrund des Vergleichs mit dem Preis und der Wirksamkeit anderer Arzneimittel (Therapeutischer Quervergleich [TQV]). Nach Artikel 71 der Verordnung vom 27. Juni 1995 über die Krankenversicherung (KVV; SR 832.102) veröffentlicht das BAG keine Informationen bezüglich des APV.

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- Mit einer Limitierung:

Kinder und Jugendliche

Nur zur second-line Behandlung des ADHS, d.h. bei Unverträglichkeit, Kontraindikation oder nicht Ansprechen von Methylphenidat bei Kindern ab 6 Jahren und Jugendlichen im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie. 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 des ADHS verfügt.

Erwachsene

Nur zur second-line Behandlung des ADHS bei Erwachsenen bis 50 Jahren mit einer seit dem Kindesalter fortbestehenden ADHS im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie, für die eine Behandlung mit Stimulanzien, wie methylphenidathaltigen Arzneimitteln, aufgrund von begleitenden psychiatrischen oder Sucht-Erkrankungen nicht in Frage kommt oder die nicht ausreichend auf methylphenidathaltige Arzneimittel angesprochen haben. Die Diagnosestellung und initiale Verordnung hat durch einen Facharzt der Psychiatrie und Psychotherapie mit Spezialisierung auf Behandlung des ADHS zu erfolgen. Die Diagnose hat anhand der Kriterien resp. Richtlinien der Fachinformation zu erfolgen. Wenn Patienten über 1 Jahr hinaus behandelt werden, so hat eine erneute Überprüfung der Behandlungsnotwendigkeit durch einen Facharzt der Psychiatrie und Psychotherapie mit Spezialisierung auf Behandlung des ADHS zu erfolgen.

- Ohne Innovationszuschlag.
- Aufgrund des Preisvergleiches mit Elvanse. Die Tagestherapiekosten (TTK) von Elvanse betragen Fr. 3.72. Das BAG berechnete die TTK ausnahmsweise aus dem Durchschnitt der 3 Dosisstärken von Elvanse und nicht aufgrund der kleinsten Packung und Dosisstärke. Dies aufgrund des flat pricing von Strattera und da nur die Preise für die Dosisstärken für Erwachsene von Strattera neu festgelegt werden. Unter Berücksichtigung von TTK von Fr. 3.72 ergibt dies FAP nach TQV für die Packungen mit 80mg und 100mg von Strattera von Fr. 104.16.
- Zu folgenden Preisen:

Galenische Form	Fabrikabgabepreis (FAP)	Publikumspreis (PP)
Packung mit 7 Kapseln, 40 mg	Fr. 24.43	Fr. 44.40
Packung mit 28 Kapseln, 80 mg	Fr. 121.98	Fr. 156.45
Packung mit 28 Kapseln, 100 mg	Fr. 121.98	Fr. 156.45