

Anlage III



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Datum	23. September 2013
Stellungnahme zu	Lisdexamfetamindimesilat, Nr. 186, A13-24, Version 1.0, 29.08.2013
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer; www.akdae.de

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen (ADHS) gehören zu den häufigsten psychischen Störungen im Kindes- und Jugendalter (1).</p> <p>Häufigkeit</p> <p>Nach einer Erhebung des Robert-Koch-Institutes (2) erhielten in Deutschland 4,8 % der Kinder und Jugendlichen jemals die Diagnose einer ADHS. Nach aktuellen Zahlen der BARMER-GEK (1) betrug die 1-Jahres-Prävalenz in der Gruppe der 0- bis 19-Jährigen im Jahr 2011 4,17 %. Jungen sind dabei mit 7,9 % deutlich häufiger betroffen als Mädchen mit 1,8 % (2).</p> <p>Behandlung</p> <p>Die Behandlung von Patienten mit ADHS sollte immer im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzepts erfolgen. Ein solches kann psychoedukative Elemente für Betroffene und deren Eltern, Psychotherapie (z. B. kognitiv-behaviorale Therapie, interpersonelle Therapie), Training sozialer Kompetenzen sowie eine medikamentöse Behandlung umfassen. Auch Lehrer und andere an der Erziehung beteiligte Personen sollten in die Behandlung einbezogen werden (3;4).</p> <p>Nicht bei allen Patienten mit ADHS ist eine medikamentöse Behandlung indiziert. Als Mittel der Wahl wird eine Arzneimittel-Therapie bei Kindern ab dem Schulalter sowie Jugendlichen empfohlen, wenn eine schwere Symptomausprägung vorliegt (3;4).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zulassungsstatus</p> <p>Für die <u>Arzneimittel-Therapie</u> sind in Deutschland verschiedene Optionen zugelassen: Stimulanzien (Methylphenidat in unterschiedlichen Formulierungen, Dexamfetamin sowie seit März diesen Jahres Lisdexamfetamindimesilat) und Atomoxetin, welches nicht zur Gruppe der Stimulanzien gehört. Allen gemein ist, dass sie „im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie“ (5–8) bzw. „als Teil eines umfassenden Behandlungsprogramms“ (9) eingesetzt werden müssen. Gemäß der Zulassung in Deutschland kann Methylphenidat angewandt werden bei Kindern ab sechs Jahren, „wenn sich andere therapeutische Maßnahmen allein als unzureichend erwiesen haben“ (6;8). Dexamfetamin ist zugelassen bei ADHS, „die auf eine ausreichend lange Behandlung mit Methylphenidat und Atomoxetin in maximaler und verträglicher Dosis nicht ansprach“, bei Kindern und Jugendlichen ab sechs Jahren (5). Atomoxetin kann als Teil eines umfassenden Behandlungsprogramms bei Kindern ab sechs Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen eingesetzt werden (9).</p> <p>Lisdexamfetamindimesilat besitzt eine Zulassung bei Kindern ab sechs Jahren, „wenn eine zuvor erhaltene Behandlung mit Methylphenidat als klinisch unzureichend angesehen wird“ (7).</p> <p>Leitlinienempfehlungen</p> <p>Gemäß aktuellen Leitlinien werden Psychostimulanzien (3;4), insbesondere Methylphenidat (4), als Mittel erster Wahl empfohlen. Die schottische Leitlinie empfiehlt bei Nichtansprechen auf ein erstes Stimulanz zunächst die Umstellung auf ein anderes (3), während die britische NICE-Leitlinie die Umstellung auf Atomoxetin empfiehlt, wenn Methylphenidat in maximal verträglicher Dosierung keinen ausreichenden Effekt zeigt (4). Atomoxetin kann eine Option sein, wenn Stimulanzien</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>kontraindiziert sind (z. B. bei kardialer Vorschädigung) oder bei speziellen Komorbiditäten wie Tic-Störung, Tourette-Syndrom, Angsterkrankung, Substanzmissbrauch (3;4). Allerdings entfaltet Atomoxetin seine volle Wirkung evtl. erst nach Wochen (10). Die Datenlage für Dexamfetamin ist, gerade für Kinder und Jugendliche, unzureichend (4).</p> <p>Lisdexamfetamindimesilat</p> <p>Lisdexamfetamindimesilat ist ein pharmakologisch inaktives Prodrug und wird in den Erythrocyten zu Dexamfetamin und l-Lysin hydrolysiert. (11).</p> <p>Dieser Mechanismus der Aktivierung scheint ein zu rasches Anfluten von Dexamfetamin zu verhindern (11) und ermöglicht ein pharmakokinetisches Profil, das die einmal tägliche Gabe zulässt (11).</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></p> <p>Der G-BA hat für Lisdexamfetamindimesilat als ZVT Atomoxetin festgelegt.</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ wäre Dexamfetamin als zweckmäßige Vergleichstherapie geeigneter. Allerdings ist dieses nur als Mittel 3. Wahl zur Behandlung der ADHS zugelassen und kann somit nicht als ZVT herangezogen werden.</p>	
	<p><u>Eingeschlossene Studien</u></p> <p>Im Modul 4a des pharmazeutischen Unternehmers (pU) werden zwei Studien zum Nutzen (SPD489-325) bzw. Zusatznutzen (SPD489-317) von Lisdexamfetamindimesilat vorgelegt. In der vorliegenden Stellungnahme zur Bewertung des Zusatznutzen wird im Wesentlichen auf die Studie SPD489-317 eingegangen, da in der Studie SPD489-325 ein Vergleich mit Placebo durchgeführt wurde, der für die Bewertung des Zusatznutzens irrelevant ist.</p> <p><u>Studiendesign</u></p> <p>Bei der Studie SPD489-317 handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie zum Vergleich von Wirksamkeit und Sicherheit von Lisdexamfetamindimesilat und Atomoxetin.</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossierbewertung S. 11</p> <p>IQWiG Dossierbewertung S. 10</p>	<p>Ein- und Ausschlusskriterien</p> <p><u>Fehlende Begleitbehandlung:</u></p> <p>In den Ein- und Ausschlusskriterien werden keine Angaben gemacht zu etwaiger Begleitbehandlung (z. B. Psychoedukation, Psychotherapie, Trainingsmaßnahmen etc.). Sowohl Lisdexamfetamindimesilat als auch Atomoxetin sind jedoch in Deutschland nur „im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie“ (7) bzw. „als Teil eines umfassenden Behandlungsprogramms“ (9) zugelassen.</p> <p>Aus der Dossierbewertung des IQWiG geht hervor, dass nur 21,8 % der eingeschlossenen Patienten in der Vergangenheit eine nichtmedikamentöse Behandlung der ADHS erhalten haben, und nur 8 % eine solche in der Studie fortgeführt haben. Insofern wurden beide Substanzen in der Studie nicht gemäß ihrer Zulassung angewandt.</p> <p>Somit ist diese Studie – wie vom IQWiG festgestellt – <i>formal</i> nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Lisdexamfetamindimesilat gegenüber der ZVT festzustellen.</p> <p>Eine ausführliche Meta-Analyse zeigte, dass die Effekte auf die ADHS-Kernsymptome bei einer gut kontrollierten alleinigen Pharmakotherapie vergleichbar sind mit den Effekten einer Kombination der Pharmakotherapie mit zusätzlichen psychosozialen-/Verhaltensinterventionen. Dies gilt ebenfalls für die Endpunkte „Schulerfolg“ und „Sozialverhalten“ (12). Somit kann aus Sicht der AkdÄ der zusätzliche Nutzen von Lisdexamfetamin-</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung S. 17	<p>dimesilat gegenüber Atomoxetin im Rahmen einer multimodalen Therapie aus der vorliegenden Studie extrapoliert werden.</p> <p><u>Methylphenidat-Vorbehandlung:</u></p> <p>Bei der untersuchten Population handelt es sich nicht nur um Non-Responder auf Methylphenidat bzw. um Patienten, die Methylphenidat nicht vertragen haben (wie gemäß Zulassung für Lisdexamfetamindimesilat zu fordern). Es muss davon ausgegangen werden, dass sich in der untersuchten Population auch Methylphenidat-Responder befinden, da auch Patienten eingeschlossen werden konnten, die „based on the investigator’s judgement [...] may benefit clinically from an alternative to MPH“ (13). Dies wäre relevant, wenn sich Methylphenidat-Responder und -Nonresponder hinsichtlich der Response auf Lisdexamfetamindimesilat und Atomoxetin unterscheiden würden. Allerdings lässt sich zumindest für Stimulanzen die Response auf ein zweites nicht anhand der Response auf ein erstes ableiten (14;15).</p> <p>Studienablauf</p> <p><u>Fehlender Placeboarm</u></p> <p>Die Studie SPD489-317 umfasst neben dem Lisdexamfetamindimesilat-Arm nur einen Kontrollarm mit Atomoxetin; ein Placeboarm fehlt. Ohne Placeboarm kann nicht abgeschätzt werden, inwieweit auch andere, nicht pharmakologisch bedingte Effekte (z. B. durch intensive Betreuung in der Studie) das Ergebnis beeinflussen haben. Auch die “Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of attention deficit hyper-</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung S. 11–12	<p>activity disorder (ADHD)” (16) empfiehlt nicht nur eine aktive sondern auch eine Placebo-Kontrolle. Das Fehlen eines Placeboarms erscheint in diesem besonderen Falle vertretbar, da beide Medikamente in der Behandlung der ADHS deutliche Effektstärken aufgewiesen haben (10;17–21). Insofern ist die Notwendigkeit einer Validierung der vorliegenden head-to-head- Studie nicht unabweisbar notwendig.</p> <p><u>Studiendauer</u></p> <p>Vom IQWiG wurde dargestellt, dass die Studiendauer der Studie SPD489-317 mit neun Wochen zu kurz sei, um den Effekt von Atomoxetin in vollem Ausmaß darzustellen. Für eine Kurzzeitstudie sind die Kriterien der EMA (16) mit sechs Wochen in stabiler Dosierung erfüllt. Es handelt sich bei der ADHS jedoch um eine chronische Erkrankung, oftmals verbunden mit der Notwendigkeit einer dauerhaften Medikation. Entsprechend ist für die Bewertung des Zusatznutzens auch eine Langzeitstudie mit geeignetem Design zu fordern.</p> <p>Da die maximale Wirkung von Atomoxetin erst nach bis zu zwölf Wochen erreicht wird (10), endete die Beobachtungszeit der vorgelegten Studie SPD489-317 als evtl. noch gar nicht die volle Wirkung von Atomoxetin zu beobachten war. Dies kann zu einer Fehleinschätzung des Therapieansprechens und der Responderate unter Lisdexamfetamindimesilat im Vergleich mit Atomoxetin führen. Es ist jedoch zu bemerken, dass die Auswahl des primären Endpunktes danach angelegt war, dass auch die Dauer bis zum Ansprechen erfasst werden konnte.</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Dauer bis zum Wirkungseintritt ist aus klinischer Sicht ein wichtiges Kriterium. Der gefundene Unterschied ist klinisch relevant im Hinblick auf die Verweildauer in stationärer Behandlung für Patienten mit ausgeprägter Symptomatik. Ein rasches Ansprechen – insbesondere bei einer vorausgegangenen Non-Response auf Methylphenidat (MPH) – ist hinsichtlich der Abschwächung ausgeprägter Symptome und Verbesserung des Funktionsniveaus relevant. Daher empfehlen Behandlungsleitlinien eine First-line-Pharmakotherapie bei schwer ausgeprägtem ADHS (3;4). Ein weiteres Argument aus klinischer Sicht – auch bei mäßig ausgeprägtem ADHS – ist die verbesserte Compliance nach einem erfolglosen Behandlungsversuch, wenn bei Umstellen der Medikation der Therapieerfolg sich bereits nach wenigen Tagen einstellt. Diese Überlegungen sind jedoch empirisch und in ihrer Evidenz nicht durch Studienergebnisse abgestützt.</p> <p><u>Schadenspotential</u></p> <p>Auch für die valide Beurteilung des Schadenspotentials von Lisdexamfetamindimesilat im Vergleich zur ZVT ist die Studiedauer zu kurz. Das Missbrauchs- und Abhängigkeitspotential von Lisdexamfetamindimesilat ist in der Fachinformation beschrieben. (vgl. Kapitel „Schaden“ S. 14–16)</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier zur Nutzenbewertung, Modul 4A, Seite 53	<p>Endpunkte</p> <p>Der primäre Endpunkt „time to first clinical response“ in Studie SPD489-317 erscheint aus <i>klinischer Sicht</i> relevant. Allerdings werden in der Literatur andere primäre Endpunkte (z. B. Änderung des Gesamtscores auf symptom-spezifischen Skalen) verwendet (22).</p> <p>Kritisch ist weiterhin anzumerken, dass durch die Clinical-Global-Impression(CGI)-Scale ADHS-Kernsymptome nicht ausreichend erfasst werden. Hierzu sind z. B. die ADHD-Rating-Scale oder die Conners'-Parent-Rating-Scale-Revised geeignet.</p> <p>In der vorliegenden Studie SPD489-317 werden verschiedene Response-Definitionen untersucht (Verbesserung um $\geq 30\%$ auf der ADHD-Rating-Scale <u>plus</u> Score von 1 oder 2 auf der Clinical-Global-Impression-Improvement(CGI-I)-Scale; alleinige Verbesserung um $\geq 30\%$ auf der ADHD-Rating-Scale; alleiniger Score von 1 oder 2 auf der CGI-I).</p> <p>Die EMA fordert in ihrer Guideline: „...the primary endpoint should be both a reduction of symptoms and an improvement in functioning in a short-term trial followed by a maintenance of effect study...“ (16).</p> <p>Im Modul 4a des pU schlägt dieser eine solche Kombination zur Response-Definition vor: „Zuverlässige Aussagen über den Behandlungserfolg ermöglicht eine Kombination von patientenrelevanten störungsspezifischen und nicht störungsspezifischen Beurteilungsskalen. Für eine solche Kombination bieten sich die</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ADHD-RS-IV und CGI-I an, da diese die genannten unterschiedlichen Sichtweisen abbilden: die ADHD-RS-IV ist eine valide störungsspezifische Skala, welche die Kernsymptome der ADHS erfasst. Die CGI-I hingegen ermöglicht eine valide nicht störungsspezifische Beurteilung des klinischen Gesamteindrucks des Patienten und seiner funktionellen Beeinträchtigung“. Es wird nicht erläutert, weshalb nach diesen Ausführungen dennoch für die Beschreibung des primären Endpunkts nur die CGI-I herangezogen wird.	
	<p><u>Ergebnisse</u></p> <p>Zeit bis zum Ansprechen</p> <p>Primärer Endpunkt der Studie war die Zeit bis zum Ansprechen (definiert durch einen Score auf der CGI-I von 1 oder 2). Unter Atomoxetin wurde eine mediane Zeit bis zum Ansprechen von 21 Tagen (95 % Konfidenzintervall [CI] 14,0–23,0) gefunden, unter Lisdexamfetamindimesilat von 12 Tagen (95 % CI 8,0–16,0; p = 0,001). Wenn man die von uns vorgeschlagene Response-Definition (Verbesserung auf der ADHD-Rating-Scale von ≥ 30 % <u>PLUS</u> Score auf der CGI-I von 1 oder 2) anlegt, beträgt die mediane Zeit bis zum Ansprechen 14 Tage unter Lisdexamfetamindimesilat und 21 Tage unter Atomoxetin.</p> <p>Responderrate</p> <p>Der Anteil der Patienten, die eine Response (ADHD-Rating-Scale <u>PLUS</u> CGI-I) zeigten, betrug 80,95 % unter Lisdexamfetamindimesilat und 62,88 % unter Atomoxetin (p = 0,001). Aller-</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier zur Nutzenbewertung, Modul 4A, Seiten 103, 110 Dossier zur Nutzenbewertung, Modul 4A, Seite 284-285	<p>dings ist der Anteil <u>anhaltender</u> Responder mit 48,82 % vs. 37,78 % (p = 0,055) statistisch nicht signifikant. Die Responserate bezieht sich dabei auf die letzte auswertbare Studienvisite (Dossier Modul 4a, S. 103). Der Anteil anhaltender Responder gibt diejenigen Patienten wieder, welche eine Response von Untersuchung vier bis Untersuchung neun zeigten (Dossier Modul 4a, S. 110). Aus Sicht der AkdÄ hätten in die Definition der anhaltenden Responder Patienten einbezogen werden sollen, die eine irgendwann erreichte Response bis zum Studienende aufrechterhalten konnten. Auch unter diesem Aspekt ist die Vorlage von geeigneten Langzeitdaten zu fordern.</p> <p>Subgruppenanalysen</p> <p>Es werden verschiedene Subgruppenanalysen durchgeführt, unter anderem für das Alter (Kinder: 6–12 Jahre; Jugendliche: 13–17 Jahre) und das Geschlecht. Diese Subgruppen waren a priori definiert. Es konnte in der Subgruppe der Jugendlichen sowie der weiblichen Patienten kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Zeit bis zur Response und der Responderrate gefunden werden.</p>	
	<p><u>Schaden</u></p> <p>Die Rate an unerwünschten Ereignissen (UE) war mit 71,9 % unter Lisdexamfetamindimesilat vergleichbar zu Atomoxetin (70,9 %). Schwere UE oder Todesfälle traten in beiden Gruppen nicht auf.</p> <p>Nur in der Studienpublikation (13) wird dabei differenzierter auf</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>die Nebenwirkung <u>Gewichtsabnahme</u> eingegangen: So wurde ein Outlier-Kriterium definiert als ≥ 7 % Gewichtsabnahme im Vergleich zum Ausgangswert. Dieses Kriterium erfüllten mehr Patienten unter Lisdexamfetamindimesilat (26,8 %) als unter Atomoxetin (4,5 %). Ein Signifikanzniveau wird hierfür nicht angegeben. Dies muss jedoch aus klinischer Sicht als erhebliches Problem unter Lisdexamfetamindimesilat angesehen werden, da Gewichtsabnahme langfristig einen negativen Einfluss auf das Größenwachstum haben kann (7). Langzeitstudien über das Auftreten unerwünschter Ereignisse liegen bisher nicht vor und sind zu fordern.</p> <p>Zum Abhängigkeitsrisiko wird in der vorgelegten Studie keine Aussage gemacht.</p> <p>Das Missbrauchspotenzial von Amphetaminen ist aber gut bekannt (23).</p> <p>In der Fachinformation (7) ist im Kapitel 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ zu finden: „Stimulanzien einschließlich Elvanse haben ein Potenzial für Missbrauch, Fehlgebrauch, Abhängigkeit und Zweckentfremdung,... [...] Toleranz, extreme psychische Abhängigkeit und schwere soziale Störungen sind bei Missbrauch von Stimulanzien aufgetreten. [...] Zu den Manifestationen einer chronischen Amphetamin-Intoxikation können schwere Dermatosen, ausgeprägte Schlafstörungen, Reizbarkeit, Hyperaktivität und Persönlichkeitsveränderungen gehören. Die schwerste Manifestation einer chronischen Intoxikation ist die Psychose, die klinisch von</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Schizophrenie häufig nicht unterscheidbar ist“ (7). Atomoxetin scheint kein Abhängigkeitspotenzial zu besitzen (9;24) Lisdexamfetamindimesilat hat somit im Vergleich zu Atomoxetin ein zusätzliches Schadenspotenzial.	
	<u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u> Die Patientenrelevanz des vom pU gewählten Endpunktes (rascheres Ansprechen) in der Studie ist nicht evidenzbasiert belegt. Zu berücksichtigen ist das Schadenspotenzial von Lisdexamfetamindimesilat. Neben der klinisch relevanten teilweise erheblichen Gewichtsabnahme ist das Abhängigkeitspotenzial ein schwerwiegendes Risiko (7;23), das bei Atomoxetin nicht zu bestehen scheint (24). Aus Sicht der AkdÄ ergibt sich zusammenfassend kein Zusatznutzen für Lisdexamfetamindimesilat.	
	<u>Fazit</u> Die AkdÄ sieht im Vergleich zur ZVT keinen Zusatznutzen von Lisdexamfetamindimesilat.	

Literaturverzeichnis

1. Barmer GEK: Arztreport 2013: Auswertungen zu Daten bis 2011 Schwerpunkt: Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen ADHS. Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse, Band 18. Januar 2013.
2. Schlack R, Holling H, Kurth BM, Huss M: [The prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) among children and adolescents in Germany. Initial results from the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS)]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2007; 50: 827-835.
3. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN): Management of attention deficit and hyperkinetic disorders in children and young people. A national clinical guideline. Nr. 112. 2009.
4. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), National Collaborating Centre for Mental Health: Attention deficit hyperactivity disorder. The NICE Guideline on Diagnosis and Management of ADHD in Children, Young People and Adults. National Clinical Practice Guideline Number 72. The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists. 2009.
5. Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG: Fachinformation "Attentin[®] 5 mg, Tablette". Stand: August 2012.
6. Janssen-Cilag GmbH: Fachinformation "Concerta[®] 27 mg Retardtabletten". Stand: November 2012.
7. Shire Pharmaceutical Contracts Ltd: Fachinformation "Elvanse[®] 30 mg/50 mg/70 mg, Hartkapseln". Stand: März 2013.
8. Novartis Pharma GmbH: Fachinformation "Ritalin[®] 10 mg Tabletten". Stand: Februar 2013.
9. Lilly Deutschland GmbH: Fachinformation "Strattera[®]". Stand: Mai 2013.
10. Bushe CJ, Savill NC: Systematic review of atomoxetine data in childhood and adolescent attention-deficit hyperactivity disorder 2009-2011: Focus on clinical efficacy and safety. J Psychopharmacol 2013.
11. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA): Public Assessment Report (PAR) decentralised procedure: Elvanse 30 mg, 50 mg and 70 mg capsules, hard - Lisdexamfetamine dimesylate (Shire Pharmaceuticals contracts limited): <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/par/documents/websiteresources/con261790.pdf>. UK/H/3326/01-3/DC - UK licence no: PL 08081/0050-2. London, 1. Februar 2013.
12. Van der Oord S, Prins PJ, Oosterlaan J, Emmelkamp PM: Efficacy of methylphenidate, psychosocial treatments and their combination in school-aged children with ADHD: a meta-analysis. Clin Psychol Rev 2008; 28: 783-800.

13. Dittmann RW, Cardo E, Nagy P et al.: Efficacy and Safety of Lisdexamfetamine Dimesylate and Atomoxetine in the Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: a Head-to-Head, Randomized, Double-Blind, Phase IIIb Study. *CNS Drugs* 2013.
14. Arnold LE: Methylphenidate vs. amphetamine: Comparative review. *J Atten Disord* 2000; 3: 200-211.
15. Dobie C, Donald WB, Hanson M et al.: Health Care Guideline - Diagnosis and Management of Attention DeficitHyperactivity Disorder in Primary Care for School-AgeChildren and Adolescents. Updated March 2013.
16. EMA: Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/08/WC500095686.pdf. EMEA/CHMP/EWP/431734/2008. Stand: 22. Juli 2010.
17. Faraone SV: Understanding the effect size of lisdexamfetamine dimesylate for treating ADHD in children and adults. *J Atten Disord* 2012; 16: 128-137.
18. Dittmann RW, Schacht A, Helsberg K et al.: Atomoxetine versus placebo in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbid oppositional defiant disorder: a double-blind, randomized, multicenter trial in Germany. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2011; 21: 97-110.
19. Montoya A, Hervas A, Cardo E et al.: Evaluation of atomoxetine for first-line treatment of newly diagnosed, treatment-naive children and adolescents with attention deficit/hyperactivity disorder. *Curr Med Res Opin* 2009; 25: 2745-2754.
20. Najib J: The efficacy and safety profile of lisdexamfetamine dimesylate, a prodrug of d-amphetamine, for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adults. *Clin Ther* 2009; 31: 142-176.
21. Coghill D, Banaschewski T, Lecendreux M et al.: European, randomized, phase 3 study of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013.
22. Benkert D, Krause K-H, Wasem J, Aiddelsburger P: Medikamentöse Behandlung der ADHS (Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung) im Erwachsenenalter in Deutschland: http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta267_bericht_de.pdf. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). HTA-Bericht 108; Köln 2010.
23. Frolich J, Banaschewski T, Spanagel R et al.: [The medical treatment of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) with amphetamines in children and adolescents]. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother* 2012; 40: 287-299.
24. Upadhyaya HP, Desai D, Schuh KJ et al.: A review of the abuse potential assessment of atomoxetine: a nonstimulant medication for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychopharmacology (Berl)* 2013; 226: 189-200.