

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Lisdexamfetamindimesilat (Elvanse Adult[®])

Shire Deutschland GmbH, jetzt Teil der Takeda Group

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 30.04.2019

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Eigene Tabellen	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	15
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	15
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	16
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	17
2.4 Referenzliste für Modul 2	17

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	15
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	17

Eigene Tabellen

Tabelle 2-A: Pharmakokinetische und pharmakodynamische Unterschiede zwischen LDX und IR D-Amfetamin im Rattenmodell (Daten aus (Rowley 2012)) 13

Tabelle 2-B: Überblick pharmakodynamische Eigenschaften (angepasst nach (Heal 2012)) 14

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Chemische Struktur und Hydrolyse von LDX.....	7
Abbildung 2: Vergleich der Effekte der Verabreichung von D-Amfetamin und Lisdexamfetamin auf die extrazelluläre Konzentration von Dopamin im Striatum und die motorische Aktivität von frei beweglichen Ratten.....	9
Abbildung 3: Plasma LDX und D-Amfetamin Level zu den Zeitpunkten 0 – 12 h (Pharmakokinetik zu einer mittleren LDX-Dosis von $62,5 \pm 14,2$ mg/Tag).	10

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen
AMP	Amfetamin
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATX	Atomoxetin
Cmax	Maximale Plasmakonzentration
CYP2D6	Cytochrom P450 2D6
D-Amfetamin	Dextroamfetamin
DA	Dopamin
DSM-IV-TR	Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen, 4. Auflage - Textrevision (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4 th Edition - Text Revision)
ER	Verzögerte Freisetzung (extended release)
ip	Intraperitoneal
IR	Sofortige Freisetzung (immediate release)
i.v.	Intravenös
LDX	Lisdexamfetamindimesilat
MAO	Monoaminoxidase
MAOI	Monoaminoxidase-Hemmer (monoamine oxidase inhibitor)
MPH	Methylphenidat
NCCMH	National Collaborating Centre for Mental Health
NA	Noradrenalin
PEPT-1	Peptidtransporter 1
PFK	Präfrontaler Kortex
PZN	Pharmazentralnummer
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SSRI	Selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (selective serotonin reuptake inhibitor)
Tmax	Zeitpunkt des Auftretens der maximalen Plasmakonzentration
ZNS	Zentrales Nervensystem

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Lisdexamfetamindimesilat
Handelsname:	Elvanse Adult®
ATC-Code:	N06BA12

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
15233715	2203231.00.00	30 mg	30 Stück
15233767	2203232.00.00	50 mg	30 Stück
15233773	2203233.00.00	70 mg	30 Stück

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Wirkmechanismus Lisdexamfetamin

Lisdexamfetamindimesilat (LDX) (2S)-2,6-Diamino-N-[(1S)-1-Methyl-2-Phenylethyl]Hexanamid Dimethansulfonat ist das Prodrug eines zentralnervös wirksamen Psychostimulanz, das aus der pharmakologisch inaktiven Vorstufe enzymatisch gebildet wird. Die Wirkweise basiert auf einem Eingriff in den Neurotransmitter-Haushalt mit einer überwiegend noradrenergen und dopaminergen und zu geringerem Teil auch serotonergen Komponente. Der Wirkstoff wird zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) eingesetzt. Er wird als wasserlösliches Pulver in Kapselform zur oralen Gabe in einer einmaligen Tagesdosierung von 30, 50 und 70 mg angeboten (Shire 2019). LDX ist das erste Stimulanz, das als Prodrug entwickelt wurde, wobei Dextroamfetamin (D-Amfetamin) kovalent an die natürlich vorkommende Aminosäure L-Lysin gebunden ist. LDX wird nach enteraler Resorption im Zytosol der Erythrozyten, vermutlich durch Aminopeptidasen, hydrolysiert (Abbildung 1) (Goodman 2010; Krishnan 2008; Pennick 2010; Sharman 2014; Shire 2013). Das resultierende pharmakologisch aktive D-Amfetamin ist ein nicht katecholamines Sympathomimetikum mit Zentrales Nervensystem (ZNS)-stimulierender Wirkung, das vor allem über eine Steigerung der Freisetzung, indirekt aber auch durch eine Hemmung der Wiederaufnahme, einen Anstieg der Konzentration der Katecholamine Dopamin und Noradrenalin im synaptischen Spalt auslöst (Heal 2009).

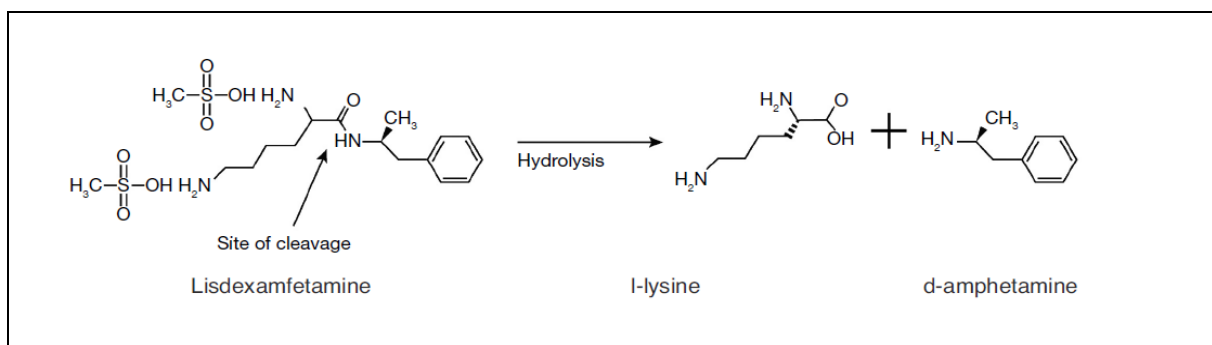


Abbildung 1: Chemische Struktur und Hydrolyse von LDX

Quelle: (Krishnan 2008)

Wirkstoffe, die in den zentralnervösen Neurotransmitterstoffwechsel eingreifen, werden schon seit Jahrzehnten zur Behandlung der ADHS eingesetzt, da bei dieser Störung von einer Fehlregulation des katecholaminergen Systems im Gehirn ausgegangen wird (Arnsten 2005; Durston 2003; Pliszka 1991; Russell 2005). Mit Hilfe bildgebender Verfahren wurden anatomische und funktionelle Veränderungen bei ADHS-Patienten nachgewiesen, die mit einer Reduktion der dopaminergen Funktionen in den dopaminreichen Gehirnarealen wie dem präfrontalen Kortex, dem Striatum und dem Pallidum einhergehen (Castellanos 1996; Cortese 2012; Ernst 1998; Sieg 1995). Die rechten präfrontalen und die parietalen Bereiche sind in die Erhaltung der Aufmerksamkeit involviert, wie mit bildgebenden Verfahren und neuropsychologischen Untersuchungen gezeigt wurde (Grahn 2012). Die Abgabe der Neurotransmitter Dopamin und Noradrenalin im präfrontalen Kortex wird mit dem Wachheitszustand eines Individuums assoziiert, wobei ein Zusammenhang zwischen vermindertem Wachheitszustand und einem niedrigen extrazellulären Spiegel an Katecholaminen und umgekehrt postuliert wird. Bei Patienten mit verminderter Aktivität der Dopamin β -Hydroxylase, dem Enzym der Noradrenalin-Synthese, konnte eine geringere Aufmerksamkeit beobachtet werden (Arnsten 2011). Patienten mit Läsionen im präfrontalen Kortex zeigten ein geringeres Konzentrations- und Organisationsvermögen, und sie hatten Aufmerksamkeitsprobleme (Thompson-Schill 2002; Wilkins 1987). Stimulanzien in geringer Dosierung verbesserten die Aufmerksamkeit und die exekutiven Funktionen sowohl bei ADHS-Patienten als auch in der Kontrollgruppe (Arnsten 2006). Diese Zusammenhänge erklären, warum bei ADHS durch Modulierung des katecholaminergen Systems therapeutische Wirkungen erzielt werden.

In vitro-Untersuchungen zeigten, dass der aktive Metabolit von LDX die synaptische Verfügbarkeit von Katecholaminen im Wesentlichen durch folgende Mechanismen beeinflusst (Heal 2008; Heal 2009; Heal 2012):

1. Freisetzung der Monoamine aus intrazellulären Vesikeln des präsynaptischen Neurons mit reversen Monoamintransport durch den Wiederaufnahmetransporter in den synaptischen Spalt;
2. Hemmung der Katecholaminwiederaufnahme aus dem synaptischen Spalt durch Konkurrenz mit den Monoaminen am Wiederaufnahmetransporter;
3. Hemmung der Monoaminoxidase (MAO) und damit des Monoaminabbaus

In vivo wurden an frei beweglichen Ratten die Effekte nach intraperitonealer (ip) Gabe von LDX im Vergleich mit einer äquivalenten Dosis seines aktiven Metaboliten D-Amfetamin auf die striatale Dopaminfreisetzung und Bewegungsaktivität untersucht (Rowley 2012). Hierbei konnten klinisch bedeutende Unterschiede zwischen dem Prodrug LDX und seinem Metaboliten dargestellt werden. Im Vergleich zu D-Amfetamin bewirkte LDX einen geringeren, aber nachhaltigeren Anstieg des striatalen Dopaminefflux und verursachte auch eine bedeutend geringere lokomotorische Aktivität (Abbildung 2). Die Studie belegt zudem die Dosisabhängigkeit der pharmakodynamischen Wirkungen von LDX. In diesem Tiermodell bestimmte pharmakokinetische und -dynamische Parameter sind für LDX und das daraus freigesetzte D-Amfetamin in Tabelle 2-A vergleichend zusammengefasst.

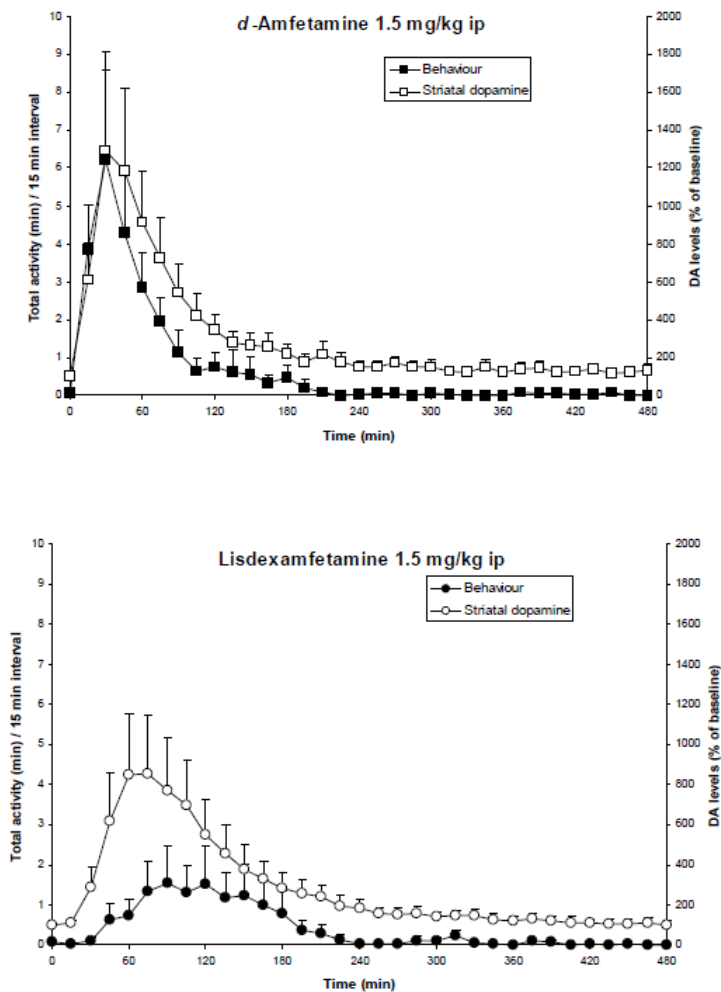


Abbildung 2: Vergleich der Effekte der Verabreichung von D-Amfetamin und Lisdexamfetamin auf die extrazelluläre Konzentration von Dopamin im Striatum und die motorische Aktivität von frei beweglichen Ratten.

Quelle: (Rowley 2012).

LDX ist ein langwirksames Medikament, dessen Wirkung nach Einmaldosierung den ganzen Tag über anhält. Die klinische Wirksamkeit von LDX auf das Verhalten von Erwachsenen mit ADHS konnte in einer Studie bis zum letzten Messpunkt bei 14 Stunden nach Medikamentengabe nachgewiesen werden (Wigal 2010). Nach oraler Gabe wird LDX im Gastrointestinaltrakt rasch resorbiert (Pennick 2010). Im Unterschied zu anderen Stimulanzien ist die Resorption von LDX nicht pH-empfindlich und im Allgemeinen unabhängig von einer Mahlzeit (Haffey 2009). Untersuchungen an einer kleinen Gruppe von Kindern von sechs bis 12 Jahren zeigten eine geringe interindividuelle Variabilität pharmakokinetischer Parameter nach oraler Einnahme von LDX (Biederman 2007; Boellner 2010). Die Konversion von LDX mit Freisetzung des aktiven Metaboliten D-Amfetamin erfolgt im Blutstrom durch ein Erythrozyten-gebundenes Enzym, welches vermutlich Aminopeptidase-Aktivität besitzt (Pennick 2010; Sharman 2014; Shire 2019) Bei Erwachsenen mit ADHS wurde nach fünfwöchiger Gabe

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

von im Mittel $62,5 \pm 14,2$ mg LDX/Tag die maximale Plasmakonzentration (C_{\max}) des Prodrugs LDX im Mittel bereits nach 1,5 Stunden erreicht. Der Zeitpunkt des Auftretens der maximalen Plasmakonzentration (T_{\max}) des aktiven Metaboliten betrug im Mittel hingegen 4,4 Stunden (Abbildung 3) (Adler 2017; Shire 2019). Diese Ergebnisse sind den bei Kindern mit ADHS beobachteten Ergebnissen sehr ähnlich. Bei Kindern mit ADHS wurde die C_{\max} des Prodrugs LDX im Mittel bereits nach einer Stunde erreicht, die T_{\max} des aktiven Metaboliten betrug im Mittel hingegen 3,5 Stunden nach Einmalgabe (Boellner 2010; Shire 2018) bzw. nach Mehrfachgabe von 70 mg im Median 4,5 Stunden (Biederman 2007). Dies belegt die verzögerte Freisetzung des aktiven Metaboliten aus dem Prodrug. Die während der enzymatischen Spaltung von LDX entstehende Menge an L-Lysin besitzt keine pharmakologische Aktivität (Pennick 2010).

LDX wird nicht durch Cytochrom P-450 (CYP)-Isoenzyme metabolisiert (Shire 2019) und hemmt seinerseits CYP nicht signifikant, was nahelegt, dass LDX nur ein geringes Potenzial für Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten besitzt (Krishnan 2007).

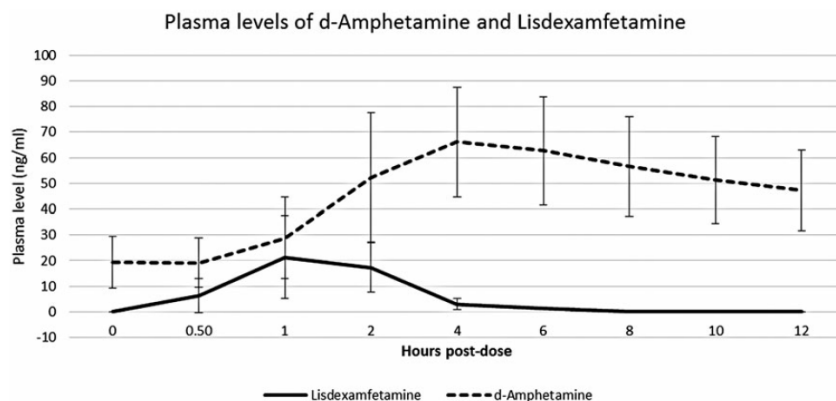


Abbildung 3: Plasma LDX und D-Amfetamin Level zu den Zeitpunkten 0 – 12 h (Pharmakokinetik zu einer mittleren LDX-Dosis von $62,5 \pm 14,2$ mg/Tag).
Quelle: (Adler 2017).

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Neben Elvanse Adult[®] sind in Deutschland für die Behandlung der ADHS bei Erwachsenen lediglich das Stimulanz Methylphenidat (MPH) mit verzögerter Freisetzung (Medice Pharma 2018; Novartis Pharma 2018) und das Nicht-Stimulanz Atomoxetin (ATX) (Lilly Deutschland 2015) zugelassen. Obwohl alle Substanzen letztlich zu einer erhöhten synaptischen Verfügbarkeit der Katecholamine im präfrontalen Kortex und Striatum führen, unterscheiden sie sich hinsichtlich der molekularen Mechanismen, der Rezeptoraffinität und Wirkpotenz, der

klinischen Wirksamkeit und möglicher Nebenwirkungen (Goodman 2010; Heal 2008; Heal 2009; Heal 2012). Unterschiede hinsichtlich An- und Abfluten der Substanz im ZNS und der Wirkdauer können Auswirkungen auf die Therapieführung und –adhärenz haben.

Wirkmechanismus von Methylphenidat

MPH ist ein ZNS-Stimulanz, das einen Anstieg der Katecholamine im synaptischen Spalt primär durch Hemmung des Noradrenalin- und des Dopamin-Transporters bewirkt (Heal 2008; Heal 2009; Heal 2012). MPH ist in etwa gleichermaßen potent in Bezug auf die Wiederaufnahmemhemmung beider Katecholamine, wobei das D-Enantiomer weitaus potenter als das L-Enantiomer ist. Für die Erklärung des potenten Effektes von MPH auf den Dopaminefflux in Striatum und Nucleus accumbens wurde zudem postuliert, dass sich MPH als inverser Agonist am Dopamin-Transporter verhält und seine Richtung umkehrt (Heal 2012). Die molekularen Grundlagen für die Heterogenität im therapeutischen Ansprechen auf MPH sind unbekannt (Kambeitz 2014). Die Nebenwirkungen von MPH sind typisch für Psychostimulanzien (Heal 2012).

Wirkmechanismus von Atomoxetin

Bei Atomoxetin handelt es sich um ein Nicht-Stimulanz, das vor allem die Wiederaufnahme von Noradrenalin und Dopamin durch selektive Hemmung des Noradrenalin-Transporters im präfrontalen Kortex beeinflusst. Die Affinität zum Noradrenalin-Transporter ist im Vergleich zum Dopamin-Transporter 290-fach höher (Hammerness 2009). Im Unterschied zu den Stimulanzien führt ATX zu einem geringeren und langsameren Katecholaminefflux und zeigt einen Ceiling-Effekt (Heal 2012). Die pharmakologischen Daten von ATX sind vergleichend in Tabelle 2-B zusammengefasst (verändert nach (Heal 2012)). Der durch Oxidation entstehende aktive Metabolit 4-Hydroxyatomoxetin hemmt den Noradrenalin-Transporter ebenso potent wie ATX und besitzt zudem eine inhibitorische Komponente für den Serotonin-Transporter (Lilly Deutschland 2015). ATX erreicht ein bis zwei Stunden nach oraler Einnahme seine C_{max} . Die Metabolisierung von ATX erfolgt über die Leber. Im Gegensatz zu LDX sind am Metabolismus von ATX CYP-Isoenzyme beteiligt, hauptsächlich handelt es sich dabei um CYP2D6 (Banaschewski 2008; Hammerness 2009). Bei Individuen, die aufgrund einer stark eingeschränkten Funktion des CYP2D6, die bei etwa sieben Prozent der kaukasischen Bevölkerung vorkommt, als schwache Metabolisierer einzuordnen sind, wurden bis zu fünffach höhere Spitzenwerte von ATX und bis zu zehnfach höhere Plasmakonzentrationen im Vergleich zur restlichen Bevölkerung festgestellt. Leberdysfunktionen sind somit bei der Dosierung von ATX zu berücksichtigen und können zum Ausschlusskriterium werden (Hammerness 2009). Klinische Studien deuten darauf hin, dass die Wirksamkeit von ATX geringer ist als die von stimulierenden Substanzen (Lilly Deutschland 2015). Die Nebenwirkungen sind unter anderem Schläfrigkeit, Müdigkeit und trockener Mund, und sie treten mit ähnlicher Inzidenzrate auf wie die Nebenwirkungen von MPH und Amfetamin. ATX gilt jedoch bei Patienten mit bestimmten Komorbiditäten wie Angstzuständen, Depressionen, Tics und Tourette-Syndrom als Therapie erster Wahl. Leitlinien des National Collaborating Centre for Mental Health (NCCMH) empfehlen bei der Behandlung mit ATX, die Patienten in regelmäßigen Abständen hinsichtlich Reizbarkeit, Unruhe, suizidaler Gedanken und weiteren ungewöhnlichen Verhaltensänderungen, vor allem nach einer Dosisanpassung, zu beobachten

(NICE 2018). ATX ist ohne Suchtpotenzial und daher bei Patienten mit Suchtgefährdung oder einer Drogenmissbrauchsvorgeschichte geeignet (Lilly Deutschland 2015). In der klinischen Praxis und entsprechend den Leitlinienempfehlungen hat sich ATX als Zweitlinientherapeutikum in Deutschland etabliert.

Missbrauchspotenzial

Prinzipiell besteht für alle ZNS-Stimulanzien ein Missbrauchspotenzial. Dieses unterscheidet sich jedoch sowohl zwischen als auch innerhalb der verschiedenen Stoffgruppen, u. a. in Abhängigkeit vom Wirkmechanismus, insbesondere aber auch in Abhängigkeit von der Pharmakokinetik und dem Anflutungsverhalten im ZNS. In einer Studie mit Erwachsenen, die bereits durch Substanzmissbrauch von Stimulanzien aufgefallen waren, wurde eine signifikant höhere Missbrauchsneigung nach intravenös (i.v.) verabreichtem D-Amfetamin mit sofortiger Freisetzung (immediate release, IR) gegenüber Placebo bestimmt, während i.v. verabreichtes LDX in therapeutischer Dosis – verglichen mit Placebo – keinen signifikanten Unterschied zeigte (Jasinski 2009). In einer 10.000 Erwachsene im Alter von 18 bis 49 Jahren umfassenden US-Stichprobe war – verglichen mit anderen ZNS-Stimulanzien – die Rate an missbräuchlicher Anwendung für LDX am geringsten, gefolgt von – in ansteigender Reihenfolge – MPH mit verzögerter Freisetzung (extended release, ER), ER D-Amfetamin, IR MPH, und schließlich IR D-Amfetamin mit der höchsten Missbrauchsrate (Cassidy 2015). Diese Studiendaten untermauern ein vergleichsweise geringes Missbrauchs- und Suchtpotenzial von LDX, das wahrscheinlich auf die Hydrolyse des Prodrugs zurückzuführen ist, die ihrerseits eine verzögerte Freisetzung des aktiven Metaboliten mit einem langsameren Anfluten zur Folge hat. Auf der Basis von US-Verschreibungsdaten wurde die missbräuchliche Anwendung von Stimulanzien anhand von Spontanmeldungen bei Giftnotrufzentralen im Zeitraum von 2007 bis 2011 ausgewertet. Es wurde berichtet, dass das Missbrauchspotenzial von ER-Amfetamin und LDX dem von ER-MPH in etwa vergleichbar und als gering anzusehen ist (Sembower 2013).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-A: Pharmakokinetische und pharmakodynamische Unterschiede zwischen LDX und IR D-Amfetamin im Rattenmodell (Daten aus (Rowley 2012))

	LDX 1,5 mg/kg ip*	LDX 5 mg/kg ip*	IR D-Amfetamin 1,5 mg/kg ip*
<i>Pharmakokinetische Parameter^{1c}</i>			
C _{max} Prodrug (ng/ml)	261	604	
T _{max} Prodrug (Minuten)	15	15	
Nachweisgrenze Prodrug (Minuten)	≤ 180	≤ 180	
C _{max} D-Amfetamin (ng/ml)	41	129	86
T _{max} D-Amfetamin (Minuten)	30	60	15
Nachweisgrenze D-Amfetamin (Minuten)	≤ 480	≤ 480	≤ 240
<i>Pharmakodynamische Parameter</i>			
Effluxbeginn ^{1a} (Minuten)	≥ 15	≥ 15	sofort
Zeit bis Erreichen des Peakeffektes ^{1a} (Minuten)	75	60	30
Erhöhung des Efflux ^{1a} (%)	854 ± 294	1.581 ± 242	1.291 ± 522
Wirkdauer / Bewegungsaktivität ^{1b} (Minuten)	≤ 195	≤ 255	≤ 90
Maximaler Aktivitätsanstieg ^{1b} bei (Minuten)	90 – 120	75	30
Daten aus Mikrodialyseexperimenten mit frei beweglichen Ratten. 1a: gemessen: Efflux von Dopamin im Striatum nach Wirkstoffgabe 1b: gemessen: Bewegungsaktivität der Ratten (Aktivitätsanstieg) 1c: Pharmakokinetische Parameter für die Plasmakonzentration von LDX, D-Amfetamin aus LDX, IR D-Amfetamin *ip: intraperitoneale Injektion IR: Sofortige Freisetzung (immediate release)			

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-B: Überblick pharmakodynamische Eigenschaften (angepasst nach (Heal 2012))

	D-Amfetamin 1 mg/kg ip*	Methylphenidat 20 mg/kg ip*	Atomoxetin 3 mg/kg ip*
Neurotransmitter	Noradrenalin Dopamin 5-HT	Noradrenalin Dopamin	Noradrenalin Dopamin im PFK ¹
Wirkort	extraneuronal intraneuronal	extraneuronal	extraneuronal
Pharmakologischer Mechanismus	- Freisetzung der Neurotransmitter - Hemmung der Wiederaufnahme - Hemmung der MAO	Wiederaufnahme-Inhibitor	Wiederaufnahme-Inhibitor
Effluxbeginn der Neurotransmitter ²	sofort	sofort	verzögert
Zeit bis Erreichen des Peakeffektes ²	< 1 Stunde	< 1 Stunde	≥ 1 Stunde
Erhöhung des Efflux ²	> 500 % (NA) > 1.000 % (DA)	> 500 %	< 500 %
Wirkdauer ² (Stunden)	2,0 – 3,0	3,0 – 4,0	> 4
Dosis-Wirkungs-Sättigungseffekt ²	nein	nein	ja
Klinische Wirksamkeit ³	+++	+++	++
<p>1: Indirekter Effekt</p> <p>2: Aus Mikrodialyseexperimenten mit frei beweglichen Ratten: gemessen Efflux von Dopamin (DA) im Striatum, Noradrenalin (NA) im Präfrontalen Kortex (PFK)</p> <p>3: Klassifikation Klinische Wirksamkeit (Antwortquote): nd = nicht bestimmt; ++ = 51-60 %; +++ = 70 %</p> <p>5-HT: 5-Hydroxytryptamin (Serotonin)</p> <p>*ip: intraperitoneale Injektion</p> <p>MAO: Monoaminoxidase</p>			

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungs-erteilung	Kodierung im Dossier ^a
<p>Elvanse Adult[®] wird im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörungen (ADHS) bei Erwachsenen angewendet.</p> <p>Elvanse Adult[®] ist nicht bei allen erwachsenen Patienten indiziert und bei der Entscheidung, dieses Arzneimittel einzusetzen, muss das Profil des Patienten berücksichtigt und eine umfassende Bewertung der Schwere und Chronizität der Symptome des Patienten, des Potenzials für Missbrauch, Fehlgebrauch oder Zweckentfremdung und des klinischen Ansprechens auf frühere medikamentöse Therapien zur Behandlung von ADHS durchgeführt werden.</p> <p>Die Behandlung muss unter der Aufsicht eines Spezialisten für Verhaltensstörungen durchgeführt werden. Die Diagnose 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</p>	nein	26.02.2019	A

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<p>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.</p> <p>Die spezifische Ätiologie dieses Syndroms ist unbekannt. Ein spezifischer diagnostischer Test steht nicht zur Verfügung. Eine adäquate Diagnose erfordert die Berücksichtigung medizinischer und spezieller psychologischer, pädagogischer Quellen sowie des sozialen Umfeldes.</p> <p>Eine therapeutische Gesamtstrategie umfasst in der Regel sowohl psychologische, pädagogische, verhaltens- und beschäftigungstherapeutische sowie soziale als auch pharmakotherapeutische Maßnahmen und zielt auf eine Stabilisierung des erwachsenen Patienten mit einem Verhaltenssyndrom ab, das durch folgende chronische Symptome in der Anamnese charakterisiert sein kann: kurze Aufmerksamkeitsspanne, Ablenkbarkeit, Impulsivität und Hyperaktivität.</p>			
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 2-3 basieren auf der Fachinformation von Lisdexamfetamindimesilat (Elvanse Adult®) (Shire 2019).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Zur Informationsbeschaffung von Abschnitt 2.1.2 – Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels – erfolgte eine orientierende Literaturrecherche unter der Verwendung von relevanten Schlagwörtern in den Datenbanken MEDLINE und Cochrane Library, in Pubmed, im Internet über Suchmaschinen wie Google und in anschließenden Handrecherchen.

Die Informationsbeschaffung zu Abschnitt 2.2 – Zugelassene Anwendungsgebiete - wurden der aktuellen deutschen Fachinformation von Elvanse Adult[®] mit Stand März 2019 entnommen (Shire 2019).

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Adler L. A., Alperin S., Leon T. et al. 2017. *Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Lisdexamfetamine in Adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder*. Journal of child and adolescent psychopharmacology 27 (2), S. 196–199.
2. Arnsten A. F. T. 2006. *Stimulants: Therapeutic Actions in ADHD*. Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology 31 (11), S. 2376–2383.

3. Arnsten A. F. T. und Dudley A. G. 2005. *Methylphenidate improves prefrontal cortical cognitive function through alpha2 adrenoceptor and dopamine D1 receptor actions: Relevance to therapeutic effects in Attention Deficit Hyperactivity Disorder*. Behavioral and Brain Functions: BBF 1 (1), S. 1–9.
4. Arnsten A. F. T. und Pliszka S. R. 2011. *Catecholamine influences on prefrontal cortical function: Relevance to treatment of attention deficit/hyperactivity disorder and related disorders*. Pharmacology, Biochemistry, and Behavior 99 (2), S. 211–216.
5. Banaschewski T., Coghill D., Santosh P. et al. 2008. *Langwirksame Medikamente zur Behandlung der hyperkinetischen Störungen: Eine systematische Übersicht und europäische Behandlungsleitlinien*. Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie 36 (2), S. 81-107.
6. Biederman J., Boellner S. W., Childress A. et al. 2007. *Lisdexamfetamine Dimesylate and Mixed Amphetamine Salts Extended-Release in Children with ADHD: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Analog Classroom Study*. Biological Psychiatry 62 (9), S. 970–976.
7. Boellner S. W., Stark J. G., Krishnan S. et al. 2010. *Pharmacokinetics of Lisdexamfetamine Dimesylate and Its Active Metabolite, d-Amphetamine, With Increasing Oral Doses of Lisdexamfetamine Dimesylate in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Single-Dose, Randomized, Open-Label, Crossover Study*. Clinical Therapeutics 32 (2), S. 252–264.
8. Cassidy T. A., Varughese S., Russo L. et al. 2015. *Nonmedical Use and Diversion of ADHD Stimulants Among U.S. Adults Ages 18-49: A National Internet Survey*. Journal of Attention Disorders 19 (7), S. 630–640.
9. Castellanos F. X., Giedd J. N., Marsh W. L. et al. 1996. *Quantitative Brain Magnetic Resonance Imaging in Attention-Deficit Hyperactivity Disorder*. Archives of General Psychiatry 53 (7), S. 607–616.
10. Cortese S. und Castellanos F. X. 2012. *Neuroimaging of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Current Neuroscience-Informed Perspectives for Clinicians*. Current psychiatry reports 14 (5), S. 568–578.
11. Durston S. 2003. *A Review of the Biological Bases of ADHD: What Have we Learned from Imaging Studies?* Mental retardation and developmental disabilities research reviews 9 (3), S. 184–195.
12. Ernst M., Zametkin A. J., Matochik J. A. et al. 1998. *DOPA Decarboxylase Activity in Attention Deficit Hyperactivity Disorder adults. A [Fluorine-18]Fluorodopa Positron Emission Tomographic Study*. The Journal of Neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience 18 (15), S. 5901–5907.
13. Goodman D. W. 2010. *Lisdexamfetamine Dimesylate (Vyvanse), A Prodrug Stimulant for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder*. Pharmacy and Therapeutics 35 (5), S. 273–287.
14. Grahn J. A. und Manly T. 2012. *Common Neural Recruitment across Diverse Sustained Attention Tasks*. PloS one 7 (11), S. e49556.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

15. Haffey M. B., Buckwalter M., Zhang P. et al. 2009. *Effects of Omeprazole on the Pharmacokinetic Profiles of Lisdexamfetamine Dimesylate and Extended-Release Mixed Amphetamine Salts in Adults*. *Postgraduate medicine* 121 (5), S. 11–19.
16. Hammerness P., McCarthy K., Mancuso E. et al. 2009. *Atomoxetine for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents: a review*. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 5 (n.a.), S. 215–226.
17. Heal D. J., Cheetham S. C. und Smith S. L. 2009. *The neuropharmacology of ADHD drugs in vivo: Insights on efficacy and safety*. *Neuropharmacology* 57 (7-8), S. 608–618.
18. Heal D. J., Smith S. L. und Findling R. L. 2012. *ADHD: Current and Future Therapeutics*, S. 361–390, in: *Stanford, C; Tannock, R. (Hrsg.): Behavioral Neuroscience of Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Its Treatment*. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, Vol. 9. Springer, Berlin, Heidelberg.
19. Heal D. J., Smith S. L., Kulkarni R. S. et al. 2008. *New perspectives from microdialysis studies in freely-moving, spontaneously hypertensive rats on the pharmacology of drugs for the treatment of ADHD*. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior* 90 (2), S. 184–197.
20. Jasinski D. R. und Krishnan S. 2009. *Human pharmacology of intravenous lisdexamfetamine dimesylate: abuse liability in adult stimulant abusers*. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)* 23 (4), S. 410–418.
21. Kambeitz J., Romanos M. und Ettinger U. 2014. *Meta-analysis of the association between dopamine transporter genotype and response to methylphenidate treatment in ADHD*. *The Pharmacogenomics Journal* 14 (1), S. 77–84.
22. Krishnan S. und Moncrief S. 2007. *An Evaluation of the Cytochrome P450 Inhibition Potential of Lisdexamfetamine in Human Liver Microsomes*. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals* 35 (1), S. 180–184.
23. Krishnan S. und Zhang Y. 2008. *Relative Bioavailability of Lisdexamfetamine 70-mg Capsules in Fasted and Fed Healthy Adult Volunteers and in Solution: A Single-Dose, Crossover Pharmacokinetic Study*. *Journal of clinical pharmacology* 48 (3), S. 293–302.
24. Lilly Deutschland 2015. *Fachinformation Strattera® 10 mg / 18 mg / 25 mg / 40 mg / 60 mg / 80 mg / 100 mg Hartkapseln: Stand: Juni 2015*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 18.02.2019.
25. Medice Pharma 2018. *Fachinformation Medikinet® adult (Methylphenidathydrochlorid) 5 mg / 10 mg / 20 mg / 30 mg / 40 mg / 50 mg / 60 mg: Stand: März 2018*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 19.02.2019.
26. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2018. *Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management: NICE guideline*. Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng87>, abgerufen am: 20.02.2019.
27. Novartis Pharma 2018. *Fachinformation Ritalin® Adult 10 mg / 20 mg / 30 mg / 40 mg / 60 mg Hartkapseln: Stand: Dezember 2018*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 11.03.2019.

28. Pennick M. 2010. *Absorption of lisdexamfetamine dimesylate and its enzymatic conversion to d-amphetamine*. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 6 (n.a.), S. 317–327.
29. Pliszka S. R. 1991. *Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: A Clinical Review*. *American Family Physician* 43 (4), S. 1267–1275.
30. Rowley H. L., Kulkarni R., Gosden J. et al. 2012. *Lisdexamfetamine and immediate release d-amphetamine - differences in pharmacokinetic/pharmacodynamic relationships revealed by striatal microdialysis in freely-moving rats with simultaneous determination of plasma drug concentrations and locomotor activity*. *Neuropharmacology* 63 (6), S. 1064–1074.
31. Russell V. A., Sagvolden T. und Johansen E. B. 2005. *Animal models of attention-deficit hyperactivity disorder*. *Behavioral and Brain Functions: BBF* 1 (n.a.), S. 9.
32. Sembower M. A., Ertischek M. D., Buchholtz C. et al. 2013. *Surveillance of Diversion and Nonmedical Use of Extended-Release Prescription Amphetamine and Oral Methylphenidate in the United States*. *Journal of addictive diseases* 32 (1), S. 26–38.
33. Sharman J. und Pennick M. 2014. *Lisdexamfetamine prodrug activation by peptidase-mediated hydrolysis in the cytosol of red blood cells*. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 10 (n.a.), S. 2275–2280.
34. Shire Pharmaceutical Development Limited (Shire) 2013. *DMPK REPORT. SPD489: IN VITRO HUMAN BLOOD HYDROLYSIS STUDY USING SSP-001090D (LISDEXAMFETAMINE DIMESYLATE SALT, LDX)* SHIRE REFERENCE NUMBER: V4269M-SPD489. Data on file.
35. Shire Pharmaceutical Ireland Limited (Shire) 2018. *Fachinformation Elvanse® (Lisdexamfetamindimesilat) 20 mg / 30 mg / 40 mg / 50 mg / 60 mg / 70 mg Hartkapseln: Stand Oktober 2018*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 18.02.2019.
36. Shire Pharmaceutical Ireland Limited (Shire) 2019. *Fachinformation Elvanse Adult® 30 mg / 50 mg / 70 mg Hartkapseln: Stand: März 2019*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 26.04.2019.
37. Sieg K. G., Gaffney G. R., Preston D. F. et al. 1995. *SPECT Brain Imaging Abnormalities in Attention Deficit Hyperactivity Disorder*. *Clinical nuclear medicine* 20 (1), S. 55–60.
38. Thompson-Schill S. L., Jonides J., Marshuetz C. et al. 2002. *Effects of frontal lobe damage on interference effects in working memory*. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience* 2 (2), S. 109–120.
39. Wigal T., Brams M., Gasior M. et al. 2010. *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*. *Behavioral and Brain Functions: BBF* 6 (n.a.), S. 34.
40. Wilkins A. J., Shallice T. und McCarthy R. 1987. *Frontal lesions and sustained attention*. *Neuropsychologia* 25 (2), S. 359–365.