

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Lasmiditan (RAYVOW®)

Lilly Deutschland GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 17.04.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	7
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	7
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	8
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	8
2.4 Referenzliste für Modul 2	9

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	7
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Chemische Struktur von Lasmiditan.	6

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-HT _{1B/D/F}	5-Hydroxytriptamin 1B/D/F
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
K _i	inhibitorische Konstante
PZN	Pharmazentralnummer

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.

Zur besseren Lesbarkeit der Texte wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Nomen die maskuline Form verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter und implizieren keinesfalls eine Präferenz oder Wertung.

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:	Lasmiditan
Handelsname:	RAYVOW®
ATC-Code:	N02CC08

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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
17363557	EU/1/21/1587/006	50 mg	2 Filmtabletten
17363586	EU/1/21/1587/008	50 mg	6 Filmtabletten
17363592	EU/1/21/1587/016	100 mg	2 Filmtabletten
17363646	EU/1/21/1587/018	100 mg	6 Filmtabletten

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.

Lasmiditan ist ein hochaffiner, selektiver 5-Hydroxytryptamin 1F (5-HT_{1F})-Rezeptoragonist (Abbildung 2-1).

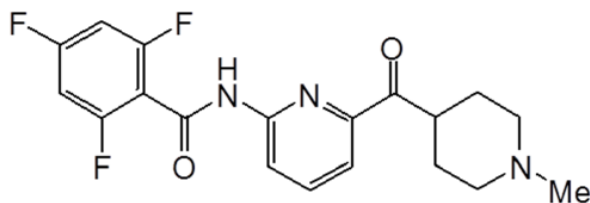


Abbildung 2-1: Chemische Struktur von Lasmiditan.

Chemischer Name: 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-methylpiperidine-4-carbonyl)pyridine-2-yl]benzamide hemisuccinat.

Bislang wurden 14 verschiedene 5-HT-Rezeptor-Subtypen identifiziert, welche in insgesamt sieben Genfamilien organisiert sind (5-HT₁ bis 5-HT₇). Insbesondere die Rezeptor-Subtypen 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D} und 5-HT_{1F} spielen in der Behandlung von akuten Migräneattacken als pharmakologische Zielstrukturen eine bedeutende Rolle [1].

Lasmiditan weist eine besonders hohe Bindungsaffinität zum 5-HT_{1F}-Rezeptor auf ($K_i = 1,85$ nM); diese Bindungsaffinität ist um das > 440-fache stärker als zu den 5-HT_{1B}- und 5-HT_{1D}-Rezeptoren [2]. Dadurch unterscheidet sich Lasmiditan pharmakologisch von anderen bislang verfügbaren Triptanen, die eine signifikante pharmakologische Aktivität auf die 5-HT_{1B}- und 5-HT_{1D}-Rezeptoren ausüben.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Im Gegensatz zu 5-HT_{1B}, der vasokonstriktive Effekte u.a. an den Koronararterien vermittelt, wird 5-HT_{1F} nicht in endothelialen und glatten Muskelzellen exprimiert, und ist daher nicht an der Regulation der Gefäßweite beteiligt [3]. Somit übt Lasmiditan im Gegensatz zu den Triptanen keine vasokonstriktischen Effekte aus, und darf auch bei Patienten mit kardiovaskulär-bedingten Triptan-Kontraindikationen angewendet werden.

Lasmiditan überwindet die Blut-Hirn-Schranke und wirkt sowohl im zentralen als auch peripheren Nervensystem. Der vermutete Wirkmechanismus von Lasmiditan wird auf die Modulation neuronaler Schaltkreise zurückgeführt, welche eine Verringerung der Freisetzung von Neuropeptiden und eine Hemmung von Schmerzwegen, einschließlich des Trigeminalsnervs, zur Folge hat [4]. In nicht-klinischen Studien zeigte sich zum Beispiel, dass Lasmiditan die elektrische Stimulierung im trigeminalen Ganglien inhibierte und außerdem das Potential aufwies, die Freisetzung des exzitatorischen Neurotransmitters Glutamat zu hemmen. Des weiteren reduzierte Lasmiditan die Freisetzung des Calcitonin Gene-Related Peptids [5], einem Neuromodulator, der im Schmerz- und neurogenen Entzündungsgeschehen, in der zerebralen und peripheren Blutzirkulation und in kardiovaskulären Prozessen eine wichtige Rolle spielt [6].

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 Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
RAYVOW® ist angezeigt zur Akutbehandlung der Kopfschmerzphase von Migräne-Attacken mit oder ohne Aura bei Erwachsenen.	nein	17.08.2022	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Die in Tabelle 2-3 genannten Informationen sind der Fachinformation von Lasmiditan entnommen (Stand: August 2022) [4].

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.

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Nicht zutreffend.	

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 Darstellung der in den Abschnitten 2.1 und 2.2 geforderten Angaben wurde die Fachinformation von Lasmiditan (Stand: August 2022) herangezogen und eine orientierende Literaturrecherche in PubMed durchgeführt.

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. Capi, M., de Andrés, F., Lionetto, L., Gentile, G., Cipolla, F., Negro, A., Borro, M., Martelletti, P. & Curto, M. 2017. Lasmiditan for the treatment of migraine. *Expert opinion on investigational drugs*, 26, 227-34.
2. Raffaelli, B., Israel, H., Neeb, L. & Reuter, U. 2017. The safety and efficacy of the 5-HT_{1F} receptor agonist lasmiditan in the acute treatment of migraine. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 18, 1409-15.
3. Cohen, Z., Bouchelet, I., Olivier, A., Villemure, J.-G., Ball, R., Stanimirovic, D. B. & Hamel, E. 1999. Multiple microvascular and astroglial 5-hydroxytryptamine receptor subtypes in human brain: molecular and pharmacologic characterization. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 19, 908-17.
4. Eli Lilly Nederland, B. V. 2022. Fachinformation Lasmiditan (RAYVOW®). Stand: August 2022.
5. Lilly Research Laboratories Eli Lilly and Company 2018. 2.5. Clinical Overview Lasmiditan (LY573144): Acute Treatment of Migraine with or without Aura in Adults.
6. Iyengar, S., Ossipov, M. H. & Johnson, K. W. 2017. The role of calcitonin gene-related peptide in peripheral and central pain mechanisms including migraine. *Pain*, 158, 543-59.