

New drugs: New evidence and future directions

Tobias Banaschewski

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters, Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Mannheim

DGKJPP Tagung, Essen 2011

Potentielle Interessenkonflikte



- Mitglied in Advisory Boards / Beratende Tätigkeit BMS, Desitin, Lilly, Medice, Shire, Viforpharma
- Vortragshonorare / Kongressreisen
 Janssen-Cilag, Lilly, Medice, Novartis, Shire,
 Viforpharma
- Forschungsförderung
 EU, DFG & BMBF

Neue medikamentöse Therapieoptionen?

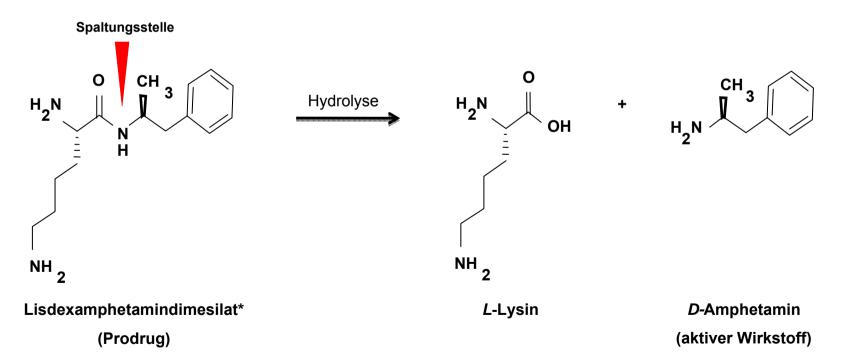


- Lisdexamphetamindimesilat (LDX)
- Guanfacine Extended Release (GXR)

Lisdexamphetamindimesilat (LDX)



- Lisdexamphetamindimesilat (LDX): Prodrug
- Hydrolytisch gespalten: aktives D-Amphetamin und L-Lysin



*Die chemische Strukturformel zeigt Lisdexamphetamin und nicht das Dimesilatsalz

Lisdexamphetamindimesilat (LDX)



- In den USA seit 2007/2008 indiziert für die Behandlung von ADHS bei Kindern (6 bis 12 Jahre) und Erwachsenen¹
- Dosierung:
 - 1x täglich
 - Dosierung in 20-70 mg Kapseln

- LDX $t_{1/2} = 1$ Stunde
- LDX ist nach 8 Stunden nicht mehr nachweisbar¹
- D-Amphetamin t_{1/2}: 9-10 Stunden
- Steady State von D-Amphetamin wird nach ungefähr 5 Tagen erreicht²
- Geringe inter- und intraindividuelle
 Variabilität der PK Parameter von D-Amphetamin nach der Gabe von LDX³
- Metabolismus von Amphetamin ist noch nicht vollständig geklärt; es ist bekannt, dass der Metabolismus zum Teil über CYP450 erfolgt, insbesondere über das Isoenzym CYP2D6^{1,4}
- D-Amphetamin wird primär im Urin ausgeschieden

¹Vyvanse [package insert] Shire US Inc.; 2008.

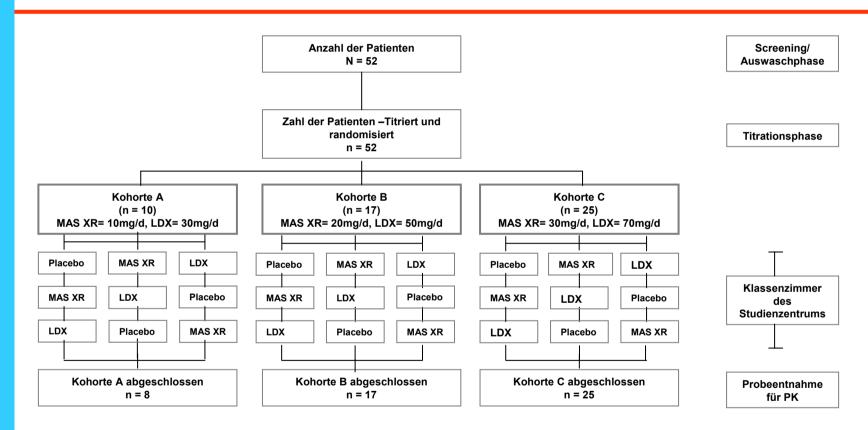
²Krishnan SM, et al. Curr Med Res. 2008;48:293-302.

³Biederman J, et al. Biol Psychiatry. 2007;62:970-976

⁴Krishnan S, et al. Drug Metabol Dispo. 2007;35(1)180-184.

Analog Classroom study – Studiendesign





MAS: Mixed amphetamine salts

XR: Langzeitfreisetzung

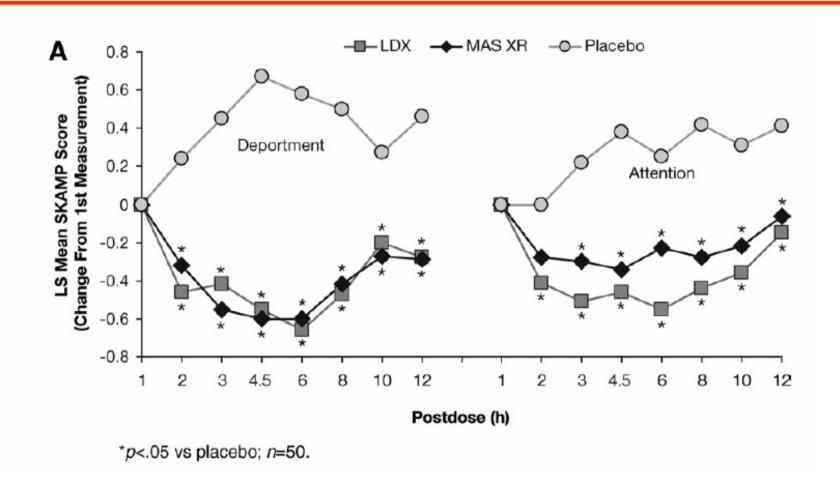
Analog Classroom study – Studienpopulation

Parameter	Kohorte A (n=10)	Kohorte B (n=17)	Kohorte C (n=25)	Safety Population (n=52)
Geschlecht, n (%) Männlich Weiblich	7 (70,0) 3 (30,0)	11 (64,7) 6 (35,3)	15 (60,0) 10 (40,0)	33 (63,5) 19 (36,5)
Alter, in Jahren Mittelwert ± SD*	7,8 ±1,3	9,6 ± 1,7	9,2 ± 1,7	9,1 ± 1,7
Diagnose, n (%) Mischtyp	10 (100)	17 (100)	25 (100)	52 (100)
Alter bei Beginn der ADHS, in Jahren Mittelwert ± SD	5,8 ± 1,8	6,3 ± 2,8	5,5 ± 2,2	5,8 ± 2,3
Zeitspanne seit der Diagnose, in Jahren Mittelwert ± SD	2,1 ± 2,2	3,3 ± 2,0	3,8 ± 2,4	3,3 ± 2,3
Vorbehandlung, n (%) Amphetamin Methylphenidat Stimulanzien, nicht näher spezifiziert Stimulanzien mit Atomoxetin Andere Nicht aufgeführt	3 (30,0) 4 (40,0) 0 (0) 0 (0) 1 (10,0) 2 (20,0)	7 (41,2) 6 (35,3) 0 (0) 2 (11,8) 1 (5,9) 1 (5,9)	13 (52,0) 3 (12,0) 6 (24,0) 3 (12,0) 0 (0) 0 (0)	23 (44,2) 14 (26,9) 6 (11,5) 5 (9,6) 1 (1,9) 3 (5,8)
CGL Schweregrad, n (%) Mittelschwer erkrankt Deutlich erkrankt Schwer erkrankt	6 (60,0) 3 (30,0) 1 (10,0)	11 (64,7) 3 (17,6) 3 (17,6)	15 (60,0) 5 (20,0) 5 (20,0)	32 (61,5) 11 (21,2) 9 (17,3)

^{*}SD: Standardabweichung

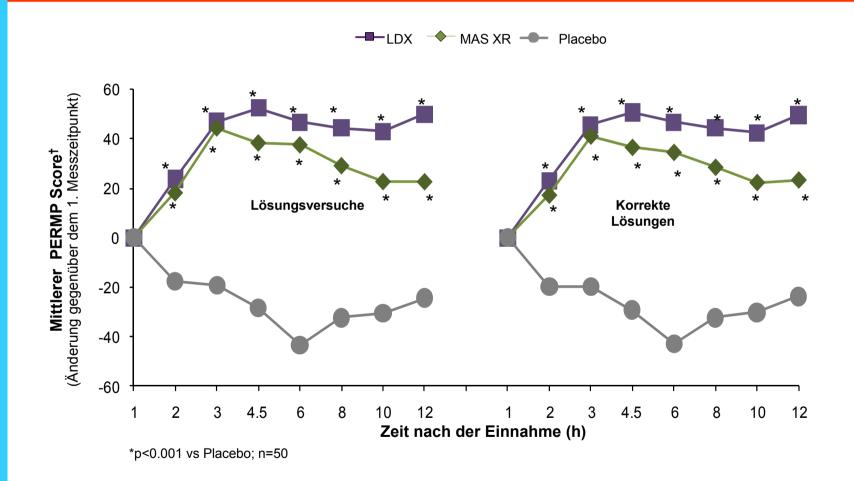
Analog Classroom study – SKAMP Scores





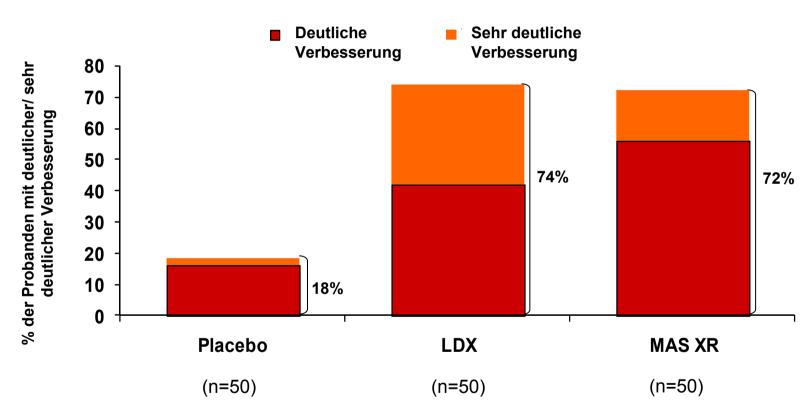
Biederman et al. Biol Psychiatry, 2007; 62:970-976

Analog Classroom study – PERMP Rechentest



Analog Classroom study – Clinical Global Impression Scale





LDX: 32% sehr deutliche Verbesserung; 42% deutliche Verbesserung MAS XR: 16% sehr deutliche Verbesserung; 56% deutliche Verbesserung CGI-I – Clinical Global Impressions - Verbesserung.

Biederman et al. Biol Psychiatry, 2007; 62:970-976

Analog Classroom study – Unerwünschte Ereignisse



Unerwünschte Ereignisse während der Titrations- oder der doppelblinden Behandlungsphase (bei > 2% der Patienten in mindestens einer der Behandlungsgruppen)

	Zahl der Patienten (%)			
	Titrationsphase	Doppelblinde Behandlungsphase		
Unerwünschte Ereignisse	MAS XR (n=52)	LDX (n=50)	MAS XR (n=50)	Placebo (n=52)
Patienten mit unerwünschten Ereignissen	24 (46)	8 (16)	9 (18)	8 (15)
Bauchschmerzen	3 (6)	0	0	0
Oberbauchschmerzen	3 (6)	0	2 (4)	1 (2)
Entzündungen der oberen Atemwege	2 (4)	1 (2)	1 (2)	0
Appetitminderung	7 (14)	3 (6)	2 (4)	0
Kopfschmerzen	8 (15)	0	0	0
Affektlabilität	2 (4)	0	0	0
Schlaflosigkeit	5 (10)	4 (8)	1 (2)	1 (2)
Erbrechen	1 (2)	0	1 (2)	2 (4)
Appetitlosigkeit	1 (2)	2 (4)	0	0

Analog Classroom study – Vitalparameter



Vitalzeichen	LDX	MAS XR	Placebo
	(n=50)	(n=50)	(n=50)
Diastolischer Blutdruck (mmHg):			
2.5 Stunden nach der Einnahme	66.6 (6.4)*	64.7 (6.8)*	62.0 (7.1)
5.0 Stunden nach der Einnahme	66.6 (7.3)*	64.2 (7.4)*	61.8 (6.7)
Puls (Schläge pro Minute): 2.5 Stunden nach der Einnahme	91.3 (14.5)*	89.9 (11.6)*	84.6 (11.8)

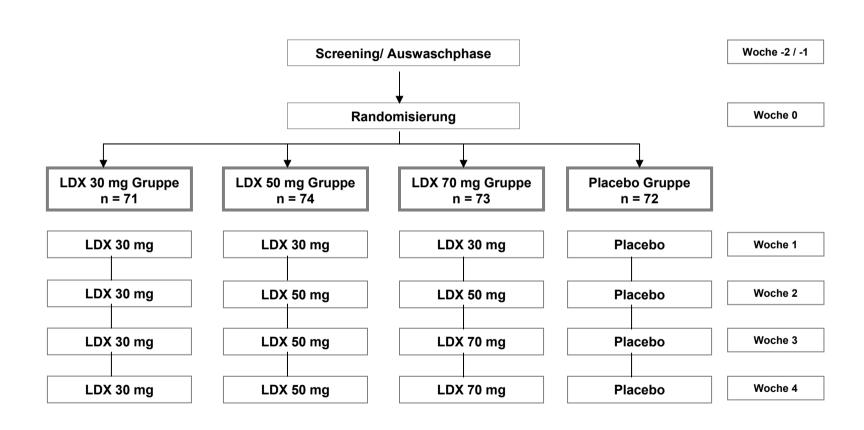
*p<0.05, im Vergleich zu Placebo

 $\mathsf{LDX} = \mathsf{Lisdexamphetamindimesilat}$

MAS XR = mixed amphetamine salts extended-release = Amphetaminsalz-Gemisch mit Langzeitfreisetzung

Phase III 4-Wochen Studie – Studiendesign

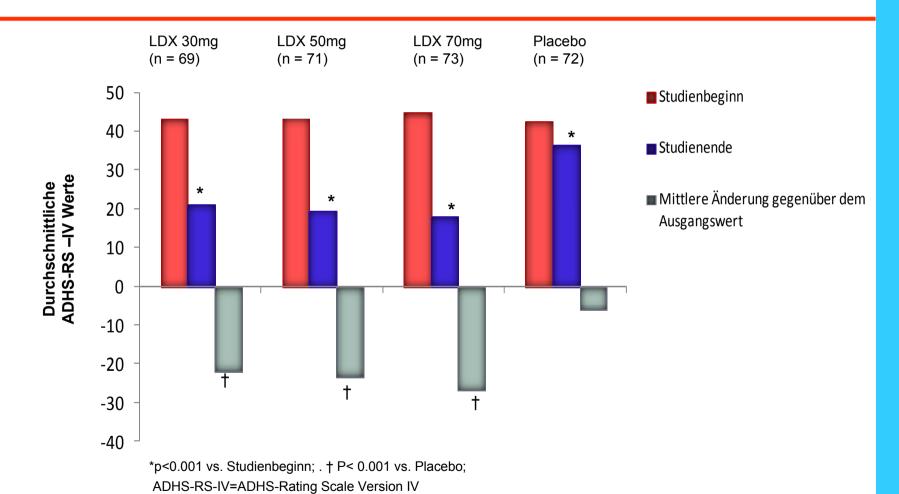




Phase III 4-Wochen Studie – Studienpopulation

Parameter	LDX 30mg (n = 71)	LDX 50mg (n = 74)	LDX 70mg (n =73)	Placebo (n =72)
Alter, in Jahren: Mittelwert (± SD)	9,0 (1,9)	8,9 (1,8)	8,7 (1,8)	9,4 (1,7)
Altersgruppen (%) 6-9 Jahre 10-12 Jahre	44 (62,0) 27 (38,0)	47 (63,5) 27 (36,5)	48 (65,8) 25 (34,2)	35 (48,6) 37 (51,4)
Geschlecht, n (%) Männlich Weiblich	53 (74,6) 18 (25,4)	46 (62,2) 28 (37,8)	52 (71,2) 21 (28,8)	50 (69,4) 22 (30,6)
Diagnose, n (%) Mischtyp hyperaktiv-impulsiver Typ	67 (94,4) 4 (5,6)	71 (95,9) 3 (4,1)	71 (97,3) 2 (2,7)	69 (95,8) 3 (4,2)
Alter bei Beginn von ADHS, in Jahren Mittelwert (± SD)	6,9 (2,2)	7,0 (2,3)	7,0 (2,2)	7,6 (2,2)
Dauer der Erkrankung, in Jahren Mittelwert, (± SD)	2,1 (2,5)	2,2 (2,3)	1,8 (2,5)	1,8 (2,4)
Vorbehandlung, n (%) Amphetamin Methylphenidat Stimulans Atomoxetin Stimulans/ Atomoxetin Sonstige Keine (in den letzten12 Monaten)	7 (9,9) 14 (19,7) 3 (4,2) 2 (2,8) 1 (1,4) 2 (2,8) 42 (59,2)	7 (9,5) 13 (17,6) 3 (4,1) 0 2 (2,7) 1 (1,4) 48 (64,9)	2 (2,7) 8 (11,0) 5 (6,8) 2 (2,7) 3 (4,1) 2 (2,7) 51 (69,9)	6 (8,3) 12 (16,7) 2 (2,8) 1 (1,4) 4 (5,6) 1 (1,4) 46 (63,9)
CGI-S Schweregrad, n (%) Mild Mittelschwer Deutlich Schwer Sehr schwer	0 26 (36,6) 36 (50,7) 9 (12,7) 0	1 (1,4) 25 (33,8) 36 (48,6) 9 (12,2) 3 (4,1)	0 25 (34,2) 32 (43,8) 16 (21,9) 0	0 27 (37,5) 33 (45,8) 11 (15,3) 1 (1,4)

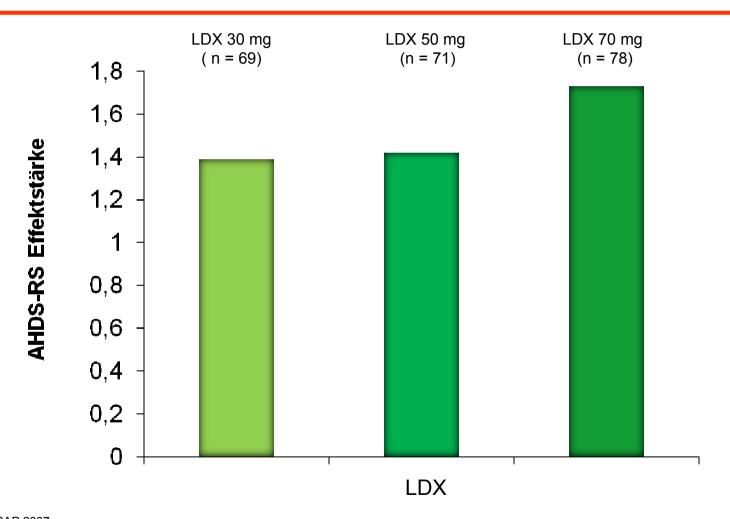
Phase III 4-Wochen Studie – ADHS Rating Scale C



Biederman et al. Clin Ther 2007; 29:450-463

Phase III 4-Wochen Studie – Effektstärken

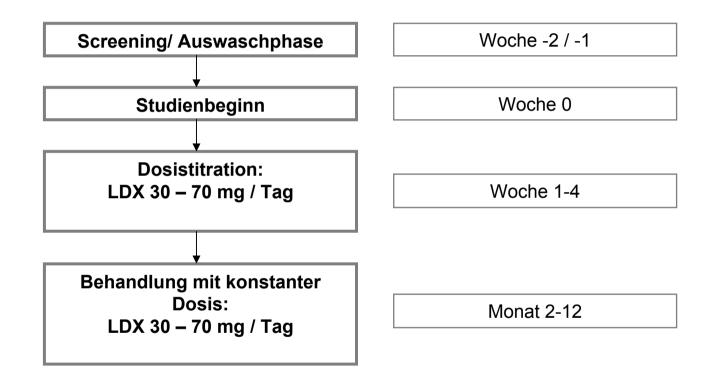




Faraone AACAP 2007

Langzeitstudie – Studiendesign





ADHS-RS bei jedem Besuch CGI-I am Studienende und bei jedem Besuch nach Studienbeginn

Langzeitstudie – Studienpopulation

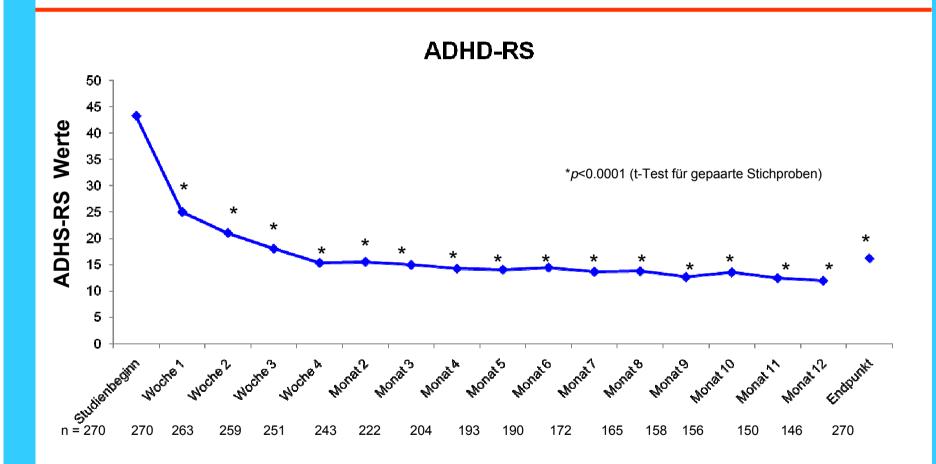


Parameter		LDX Behandlung (n=272)
Geschlecht, n (%)	Männlich Weiblich	189 (69,5) 83 (30,5)
Alter (in Jahren)	Durchschnitt ± SD	9,2 ± 1,8
Größe (in Inches)	Durchschnitt ± SD	54,2 ± 4,2
Gewicht (in Pfund)	Durchschnitt ± SD	78,2 ± 23,1
Diagnose, n (%)	Mischtyp Hyperaktiv-impulsiver Typ	262 (96,3) 10 (3,7)
Dauer der Erkrankung (in Jahren)	Durchschnitt ± SD	2,3 ± 2,5
Dauer der Behandlung in dieser Studie (in Tagen)	Durchschnitt ± SD	259 ± 133,6
Vorherige Behandlung	LDX Placebo/ Keine	197 75

LDX = Lisdexamphetamindimesilat; SD = Standardabweichung

Langzeitstudie – ADHS-RS





Findling et al. CNS Spectr. 2008;13(7):614-620

Langzeitstudie – Sicherheit



Unerwünschte Ereignisse während der Behandlung, die bei mehr als 5% der Patienten auftraten.

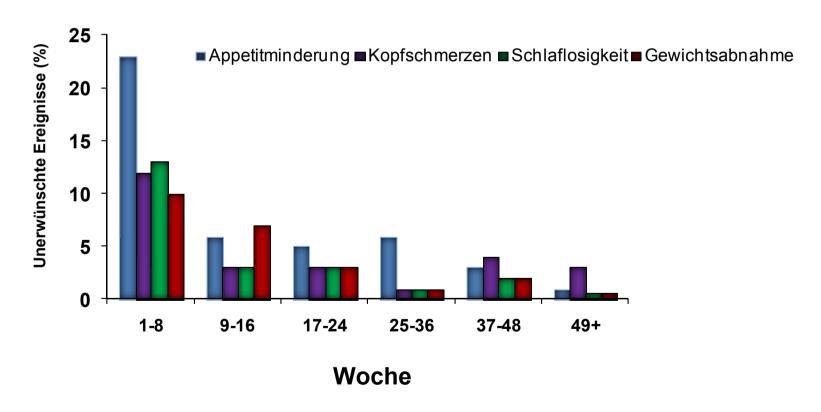
Unerwünschte Ereignisse	Behandelte Patienten, n (%)
Patienten, die mindestens über 1 unerwünschtes	213 (78)
Ereignis berichteten	
Appetitminderung	90 (33)
Kopfschmerzen	48 (18)
Gewichtsabnahme	48 (18)
Schlaflosigkeit	47 (17)
Oberbauchschmerzen	29 (11)
Infektion der oberen Atemwege	29 (11)
Reizbarkeit	28 (10)
Nasopharyngitis	26 (10)
Erbrechen	23 (9)
Husten	19 (7)
Influenza	16 (6)

Findling et al. CNS Spectr. 2008;13(7):614-620

Langzeitstudie – Sicherheit



Übliche unerwünschte Ereignisse- Inzidenz während der Studie



Findling et al. CNS Spectr. 2008;13(7):614-620

Langzeitstudie – kardiovaskuläre Sicherheit Z



- Vitalzeichen: Mittlere Änderungen von Studienbeginn bis Studienende:
 - Puls: 1.4 ± 3.7 Schläge pro Minute
 - Systolischer Blutdruck: 0.7 ± 10.0 mmHg
 - Diastolischer Blutdruck: 0.6 ± 8.3 mmHg
- EKG: Ausmaß der mittleren Änderungen von Studienbeginn bis Studienende
 - Herzfrequenz und QTc Intervalle: gering und klinisch nicht relevant

Keinerlei klinisch relevanten abnormalen EKG-Veränderungen



Guanfacine Extended Release (GXR)

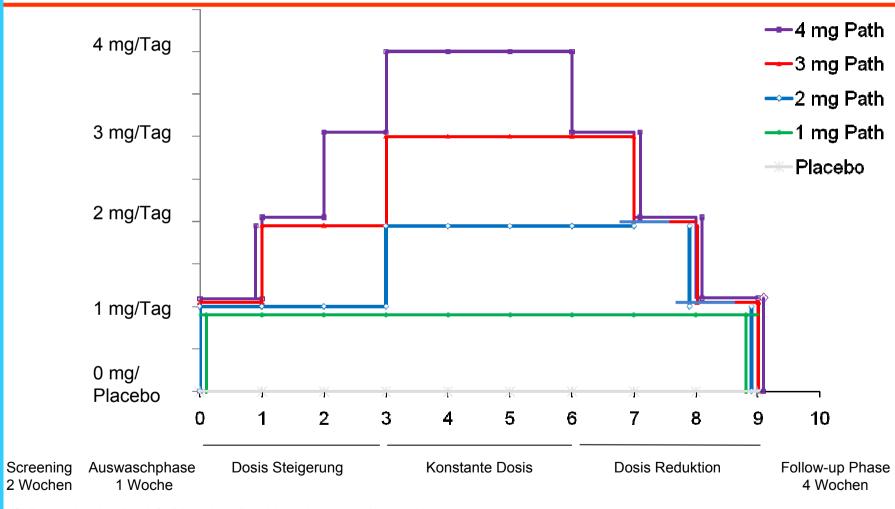
Guanfacine Extended Release (GXR)



- \blacksquare selektiver α_{2A} Adrenozeptor-Agonist
 - Verbesserung exekutiver Funktionen
- IR-Guanfacin hat eine kurze Wirkungsdauer
- Guanfacin mit verlängerter Freisetzung (GXR) soll ein breiteres und flacheres Plasmakonzentrationsprofil erreichen
 - längere Wirksamkeit, geringere Schwankungen

GXR Kurzzeitstudie – Studiendesign

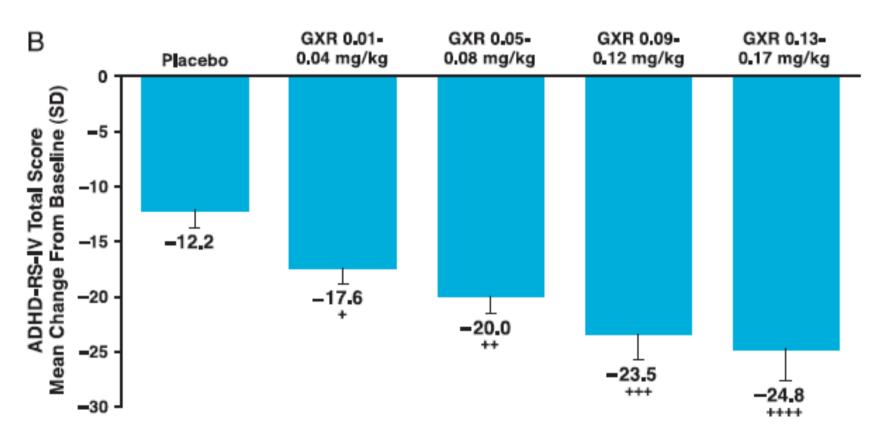




Sallee et al. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2009 ; 48 (2): 155-165

GXR Kurzzeitstudie – Effektivität Durchschnittliche ADHS Rating Scale-IV





* p< 0,05 vs. Placebo: +p = .01; ++p = .0004; +++p = .001; ++++p = .003

Sallee et al. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2009 ; 48 (2): 155-165

GXR Kurzzeitstudie – Sicherheit

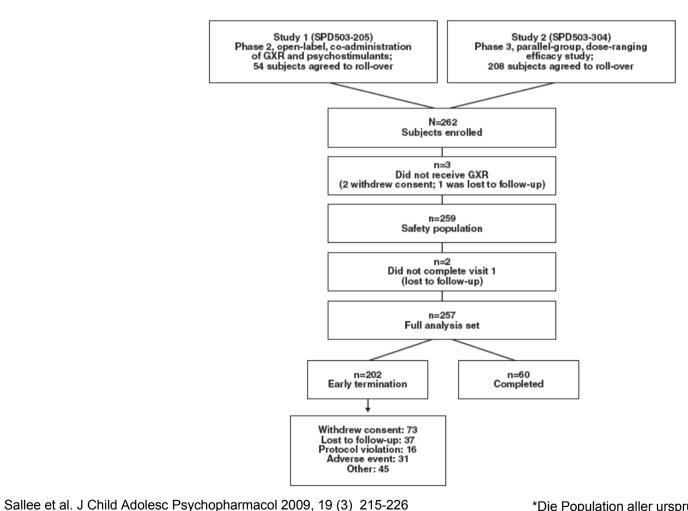


Unerwünschte Ereignisse während der Behandlung, die bei ≥ 5% aller Patienten (Safety Population) auftraten.

Unerwünschte Ereignisse	Placebo (n = 66), n (%)	Alle aktiv randomisierten GXR Dosierungen (n = 256), n (%)
Patienten (%) mit mehr als einem unerwünschten Ereignis	50 (76)	189 (74)
Somnolenz	8 (12)	69 (27)
Kopfschmerzen	7 (11)	53 (21)
Fatigue	2 (3)	24 (9)
Oberbauchschmerzen	6 (9)	16 (6)
Schwindel	4 (6)	15 (6)
Sedation	3 (5)	15 (6)
Reizbarkeit	3 (5)	14 (6)
Übelkeit	1 (2)	13 (5)
Erbrechen	4 (6)	7 (3)
Nasopharyngitis	4 (6)	5 (2)

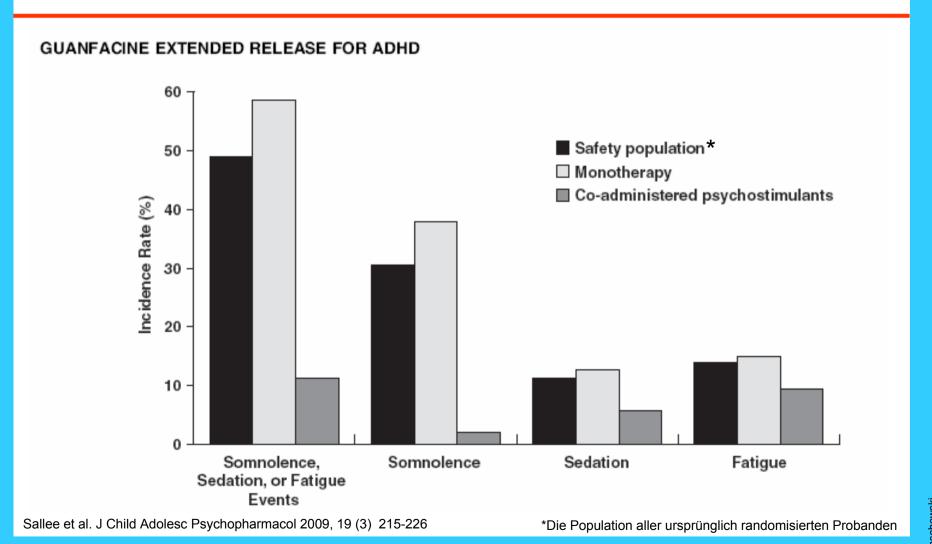
GXR Langzeitstudie – Untersuchungsverlauf 200





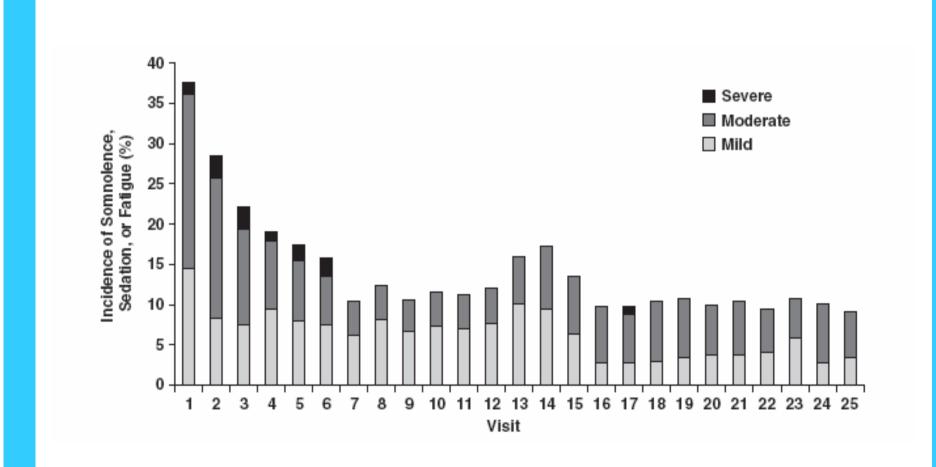
GXR Langzeitstudie – Sicherheit





GXR Langzeitstudie – Sicherheit





Sallee et al. J Child Adolesc Psychopharmacol 2009, 19 (3) 215-226



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!