

IQWiG-Berichte – Nr. 646

# **Cariprazin (Schizophrenie) –**

## **Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

### **Dossierbewertung**

Auftrag: A18-25  
Version: 1.0  
Stand: 12.07.2018

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Cariprazin (Schizophrenie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

13.04.2018

**Interne Auftragsnummer:**

A18-25

**Anschrift des Herausgebers:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**Medizinisch-fachliche Beratung:**

- Bernhard Kis, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsmedizin Göttingen

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

**An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:**

- Dajana Parganlija
- Gertrud Egger
- Judith Gibbert
- Tatjana Hermanns
- Katharina Hirsch
- Regine Potthast
- Corinna ten Thoren
- Volker Vervölgyi

**Schlagwörter:** Schizophrenie, Cariprazin, Nutzenbewertung, NCT01625897, EUCTR2012-005485-36

**Keywords:** Schizophrenia, Cariprazine, Benefit Assessment, NCT01625897, EUCTR2012-005485-36

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>viii</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.2 Fragestellung</b> .....	<b>14</b>
<b>2.3 Fragestellung 1: Akutbehandlung</b> .....	<b>15</b>
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	15
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....	21
2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	21
2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien.....	21
<b>2.4 Fragestellung 2: Langzeitbehandlung / Rückfallprophylaxe</b> .....	<b>22</b>
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	22
2.4.1.1 Eingeschlossene Studien.....	22
2.4.1.2 Studiencharakteristika.....	23
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....	33
2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	33
2.4.2.2 Verzerrungspotenzial .....	35
2.4.2.3 Ergebnisse.....	36
2.4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	42
2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	43
2.4.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene .....	43
2.4.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen .....	47
2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien.....	48
<b>2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung</b> .....	<b>49</b>
<b>2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers</b> .....	<b>50</b>
2.6.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	50
2.6.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A) .....	50
2.6.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	50

2.6.2.2	Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	52
2.6.2.3	Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	54
2.6.2.3.1	Informationsbeschaffung.....	55
2.6.2.3.2	Studienpool .....	56
2.6.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	57
2.6.2.4.1	Studiendesign und Population.....	57
2.6.2.4.2	Verzerrungspotenzial .....	59
2.6.2.4.3	Ergebnisse .....	60
2.6.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	69
2.6.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	69
2.6.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen .....	69
2.6.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens .....	70
2.6.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	70
2.6.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	71
2.6.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	72
2.6.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche .....	72
2.6.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen .....	72
2.6.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	72
2.6.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	72
<b>3</b>	<b>Kosten der Therapie .....</b>	<b>73</b>
<b>3.1</b>	<b>Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2) .....</b>	<b>73</b>
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	73
3.1.2	Therapeutischer Bedarf .....	73
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	73
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	75
<b>3.2</b>	<b>Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....</b>	<b>77</b>

3.2.1	Behandlungsdauer .....	78
3.2.2	Verbrauch .....	78
3.2.3	Kosten.....	78
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	79
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	79
3.2.6	Versorgungsanteile .....	80
<b>3.3</b>	<b>Konsequenzen für die Bewertung.....</b>	<b>80</b>
<b>4</b>	<b>Zusammenfassung der Dossierbewertung.....</b>	<b>82</b>
<b>4.1</b>	<b>Zugelassene Anwendungsgebiete.....</b>	<b>82</b>
<b>4.2</b>	<b>Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>82</b>
<b>4.3</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....</b>	<b>83</b>
<b>4.4</b>	<b>Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....</b>	<b>84</b>
<b>4.5</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>87</b>
<b>5</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>89</b>
	<b>Anhang A – Patientencharakteristika zur Studie A002-A7 .....</b>	<b>94</b>
	<b>Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen, einschließlich häufige UEs, häufige SUEs und UEs, die zum Therapieabbruch führten .....</b>	<b>96</b>
	<b>Anhang C – Ergebnisse zu dem Endpunkt Rückfall aus der Studie 188-005.....</b>	<b>98</b>
	<b>Anhang D – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....</b>	<b>99</b>

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Cariprazin.....	3
Tabelle 3: Cariprazin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	13
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Cariprazin.....	14
Tabelle 5: Charakterisierung der Studien zur Akutbehandlung der Schizophrenie – RCT, direkter Vergleich: Cariprazin vs. Aripiprazol bzw. Risperidon .....	16
Tabelle 6: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich, Akutbehandlung: Cariprazin vs. Aripiprazol bzw. Risperidon .....	18
Tabelle 7: Studienpool – RCT, direkter Vergleich, Langzeitbehandlung / Rückfallprophylaxe: Cariprazin vs. Risperidon .....	23
Tabelle 8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich, Langzeitbehandlung / Rückfallprophylaxe: Cariprazin vs. Risperidon .....	24
Tabelle 9: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich, Langzeitbehandlung / Rückfallprophylaxe: Cariprazin vs. Risperidon .....	25
Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich, Langzeitbehandlung / Rückfallprophylaxe: Cariprazin vs. Risperidon .....	31
Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich, Langzeitbehandlung / Rückfallprophylaxe: Cariprazin vs. Risperidon .....	32
Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich, Langzeitbehandlung / Rückfallprophylaxe: Cariprazin vs. Risperidon .....	34
Tabelle 13: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich, Langzeitbehandlung / Rückfallprophylaxe: Cariprazin vs. Risperidon .....	35
Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich, Langzeitbehandlung / Rückfallprophylaxe: Cariprazin vs. Risperidon .....	36
Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich, Langzeitbehandlung / Rückfallprophylaxe: Cariprazin vs. Risperidon .....	37
Tabelle 16: Ergebnisse (Nebenwirkungen, stetig) – RCT, direkter Vergleich, Langzeitbehandlung / Rückfallprophylaxe: Cariprazin vs. Risperidon .....	39
Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Cariprazin vs. Risperidon, Langzeitbehandlung / Rückfallprophylaxe .....	45
Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Cariprazin im Vergleich zu Risperidon in der Langzeitbehandlung / Rückfallprophylaxe (Patientinnen und Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik) .....	47
Tabelle 19: Cariprazin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	49
Tabelle 20: Cariprazin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	82
Tabelle 21: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	83
Tabelle 22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin beziehungsweise Patient .....	84

Tabelle 23: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich, Langzeitbehandlung / Rückfallprophylaxe: Cariprazin vs. Risperidon .....	94
Tabelle 24: Häufige UEs (in der SOC oder im PT $\geq 3$ % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich, Langzeitbehandlung / Rückfallprophylaxe: Cariprazin vs. Risperidon .....	96
Tabelle 25: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT $\geq 1$ % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich, Langzeitbehandlung / Rückfallprophylaxe: Cariprazin vs. Risperidon .....	97
Tabelle 26: Häufige UEs, welche zum Therapieabbruch führten (in der SOC oder im PT $\geq 1$ % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich, Langzeitbehandlung / Rückfallprophylaxe: Cariprazin vs. Risperidon .....	97
Tabelle 27: Ergebnisse (Morbidität, Endpunkt Rückfall) – RCT, direkter Vergleich, Langzeitbehandlung / Rückfallprophylaxe: Cariprazin vs. Risperidon .....	98

### Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AIMS	Abnormal Involuntary Movement Score
ANCOVA	Kovarianzanalyse
BARS	Barnes Akathisia Rating Scale
CDSS	Calgary Depression Scale for Schizophrenia
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale
CGI (-I / -S)	Clinical Global Impression (of Improvement / of Severity)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EPS	extrapyramidal-motorische Störungen
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HMG	hierarchisierte Morbiditätsgruppe
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last Observation Carried Forward
MMRM	Gemischtes Modell für wiederholte Messungen
Morbi-RSA	morbiditätsorientierter Risikostruktur-Ausgleich
PANSS	Positive and Negative Syndroms Scale
PANSS-FNS	PANSS - Factorscore for Negative Symptoms (PANSS-Faktorscore für Negativsymptomatik)
POR	Peto Odds Ratio
PSP	Personal and Social Performance Scale
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RD	Risikodifferenz
RR	relatives Risiko
SANS	Scale for the Assessment of Negative Symptoms
SAS	Simpson-Angus Scale
SMQ	Standardised MedDRA Query (standardisierte MedDRA-Abfrage)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Cariprazin gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 13.04.2018 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 A die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

### **1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung**

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4 A) auf der

Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

### 1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Kapitel 2 – Nutzenbewertung</b>	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung</li> </ul>
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail</li> <li>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht</li> </ul>
Abschnitt 2.6	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3A, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie)</li> <li>▪ Modul 4 A (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> </ul>
<b>Kapitel 3 – Kosten der Therapie</b>	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> <li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li> </ul>
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung</li> </ul>
<b>Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung</b>	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]</li> </ul>
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Cariprazin gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 13.04.2018 übermittelt.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Cariprazin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Schizophrenie.

Für die Bewertung ergeben sich 2 Fragestellungen, die sich aus den unterschiedlichen Therapiezielen bei der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Schizophrenie ableiten. Dies ist zum einen die Behandlung der akuten Symptomatik (etwa nach Exazerbation oder Erstdiagnose), zum anderen die Langzeitbehandlung / Rückfallprophylaxe einer stabilen Erkrankung. Die Fragestellungen und die vom G-BA für das gesamte Anwendungsgebiet von Cariprazin festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Cariprazin

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a, b</sup>
1	Akutbehandlung der Schizophrenie bei Erwachsenen	Amisulprid oder Aripiprazol <sup>c</sup> oder Olanzapin <sup>c</sup> oder Paliperidon <sup>c</sup> oder Quetiapin oder Risperidon <sup>c</sup> oder Ziprasidon
2	Langzeitbehandlung / Rückfallprophylaxe der Schizophrenie bei Erwachsenen	

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung der Schizophrenie bei Erwachsenen.  
b: In beiden Behandlungsarmen sollten, sofern indiziert, begleitende ergo, psycho- und / oder soziotherapeutische Maßnahmen entsprechend den jeweiligen Richtlinien angeboten werden. Vorausgesetzt ist auch die Möglichkeit für Dosisoptimierungen entsprechend den Vorgaben der jeweiligen Fachinformation.  
c: Für die Erhaltungstherapie stehen neben der oralen Formulierung Depotpräparate zur Verfügung.  
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

Der pU folgt der Festlegung des G-BA, indem er alle als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage kommenden Optionen benennt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien eingeschlossen. Die erforderliche Mindestdauer ist abhängig von der Fragestellung und beträgt 6 Wochen für die Akutbehandlung sowie 12 Monate für die

Langzeitbehandlung. Bei der Betrachtung spezieller Patientenpopulationen kommt auch eine verkürzte Studiendauer von 6 Monaten in der Langzeitbehandlung infrage. Dies weicht von den Einschlusskriterien des pU ab, der hinsichtlich der Studiendauer bei beiden Fragestellungen keine Einschränkung vornimmt.

### **Ergebnisse zu Fragestellung 1: Akutbehandlung bei Erwachsenen mit Schizophrenie**

Der pU identifiziert für diese Fragestellung keine für die Nutzenbewertung relevante Studie. In Modul 4 A stellt der pU für die Akutbehandlung der Schizophrenie ergänzend 2 RCTs dar, ohne diese für die Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen: RGH-MD-04 (im Folgenden MD-04) und RGH-MD-16 (im Folgenden MD-16). Die mangelnde Relevanz der beiden Studien begründet der pU insbesondere mit der fehlenden Möglichkeit einer Dosisanpassung. Zudem nennt der pU den erhöhten Anteil von Patientinnen und Patienten nicht kaukasischer Ethnie in beiden Studien. Beides führt aus Sicht des pU dazu, dass nicht von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungsalltag ausgegangen werden kann. Der pU trägt dafür keine Argumente vor, dass bei Nichtkaukasierern festgestellte Therapieeffekte auf Kaukasier nicht übertragbar sind.

Der Ausschluss der beiden Studien MD-04 und MD-16 aufgrund der fehlenden Flexibilität der Wirkstoffdosierungen ist sachgerecht. Dem Ausschlussgrund des pU basierend auf der Ethnie der untersuchten Patientinnen und Patienten wird hingegen nicht gefolgt.

### ***Beschreibung der Studien MD-04 und MD-16***

Die Studien MD-04 und MD-16 sind randomisierte, multizentrische, doppelblinde, aktiv- und placebokontrollierte Studien zum Vergleich von Cariprazin mit Aripiprazol (MD-04) bzw. Risperidon (MD-16) bei der Akutbehandlung der Schizophrenie. In die Studien wurden vorbehandelte Erwachsene im Alter zwischen 18 und 60 Jahren eingeschlossen, mit einer für mindestens 1 Jahr bekannten Schizophrenie-Diagnose und aktueller Exazerbation der Erkrankung von unter 2 Wochen bei Studienbeginn. Die aktuelle psychotische Episode wurde vor dem Studieneinschluss anhand der mittels PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) und CGI-S (Clinical Global Impression of Severity) bestimmten Ausprägung der Schizophrenie-Symptomatik beurteilt. Die Studien bestanden jeweils aus einer Screeningphase von bis zu 1 Woche, in der jegliche Arzneimitteltherapien ausgewaschen wurden, einer Behandlungsphase von 6 Wochen und einer Nachbeobachtungsphase für unerwünschte Ereignisse (UE) von 2 Wochen. Der primäre Endpunkt in beiden Studien war der PANSS-Gesamtscore.

### ***Fehlende Flexibilität der Dosierung in den Studien MD-04 und MD-16***

In beiden Studien (MD-04 und MD-16) war für alle Patientinnen und Patienten a priori ein festes Behandlungsregime festgelegt. Eine patientenindividuelle Optimierung der untersuchten Therapien (Cariprazin, Risperidon, Aripiprazol) war somit nicht vorgesehen. Alle Wirkstoffe wurden entweder in festen Dosierungen eingesetzt, oder es waren feste Zeitpunkte in den ersten Studientagen vorgegeben, zu denen Dosisanpassungen (im Interventions- sowie

Vergleichsarm) für die Patientinnen und Patienten erfolgen mussten. Die Höhe der Dosisanpassung war dabei innerhalb der Studie ebenfalls a priori für alle Patientinnen und Patienten gleichermaßen festgelegt. Durch die vorab für alle Patientinnen und Patienten einheitlich festgelegten Dosierungsvorgaben wurde in beiden Studien zudem die Bandbreite des zugelassenen Dosisbereichs der jeweiligen Wirkstoffe nicht ausgeschöpft. Eine nachfolgende Dosisanpassung abhängig vom Krankheitszustand der Patientinnen und Patienten war im weiteren Studienverlauf nicht vorgesehen. Dadurch ist nicht auszuschließen, dass sich ein hoher Anteil an Patientinnen und Patienten in den Studien befindet, bei denen die Wirkstoffe entweder über- oder unterdosiert wurden.

In der S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde wird auf die individuellen Reaktionsmuster und unerwünschte Begleitwirkungen der Antipsychotika verwiesen, die unter anderem bei der Dosierung ein differenziertes Vorgehen erfordern. Es wird zudem explizit beschrieben, dass die sinnvolle Dosis im Einzelfall nicht sicher vorhergesagt werden kann und daher nach der Titrierung oft eine weitere Dosisanpassung erfolgen muss. Grundsätzlich sei dabei die Dosierung der Antipsychotika so niedrig wie möglich zu wählen.

Es ist bekannt, dass der Behandlungseffekt sowie das Nebenwirkungsprofil je nach Wahl der Dosierung, der Dosisescalation oder fehlender Titrationsmöglichkeit der eingesetzten Antipsychotika über- oder unterschätzt werden kann. Hinsichtlich der Anwendung von Antipsychotika in festen Dosierungen kommt Heres 2006 zu dem Ergebnis, dass dies nicht die therapeutische Flexibilität widerspiegelt, die in der Behandlung der Schizophrenie notwendig ist.

Zusammenfassend entspricht das starre Dosierungsregime in den Studien MD-04 und MD-16 nicht den Anforderungen einer Akutbehandlung der Schizophrenie. Die Studien MD-04 und MD-16 sind daher insgesamt für die Bewertung des Zusatznutzens von Cariprazin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

### **Ergebnisse zu Fragestellung 2: Langzeitbehandlung / Rückfallprophylaxe bei Erwachsenen mit Schizophrenie**

Für diese Fragestellung identifiziert der pU 1 relevante Studie, RGH-188-005 (im Folgenden 188-005) zum Vergleich von Cariprazin mit Risperidon. Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde für die vorliegende Nutzenbewertung 1 zusätzliche relevante Studie identifiziert, die Studie A002-A7. Es handelt sich dabei um eine zwischen 2012 und 2015 in Asien (vermutlich ausschließlich in Japan) durchgeführte RCT zum Vergleich von Cariprazin mit Risperidon bei Erwachsenen mit chronischer Schizophrenie. Der pU schließt die Studie A002-A7 aus seiner Bewertung aus. Als Begründung nennt der pU, dass ausschließlich Patientinnen und Patienten nicht kaukasischer Ethnie in die Studie eingeschlossen wurden und zudem die Cariprazin-Dosierung aus seiner Sicht nicht der Zulassung entspricht.

Der pU liefert darüber hinaus keine weiterführenden Informationen oder Argumente für seine Einschätzung, dass die Ergebnisse der in der Studie A002-A7 betrachteten nicht kaukasischen Patientenpopulation auf den deutschen Versorgungalltag nicht übertragbar sind. Hinsichtlich des in der Studie A002-A7 angewandten Cariprazin-Dosierungsregimes schätzt der pU korrekt ein, dass in der Studie auch Dosen außerhalb des zugelassenen Bereichs eingesetzt werden konnten (9 mg/Tag). Konkrete Angaben dazu, wie viele Patientinnen und Patienten über welchen Zeitraum die nicht zulassungskonforme Dosis erhielten, liegen nicht vor. Aus den vorliegenden Daten ist jedoch ersichtlich, dass dies vermutlich nur wenige Patientinnen und Patienten in einem relevanten Ausmaß betraf und deshalb der Einfluss auf die Studienergebnisse gering ist.

Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt. Die Studie A002-A7 wird als relevant erachtet und in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen.

### ***Beschreibung der eingeschlossenen Studien 188-005 und A002-A7***

#### *Design der Studie 188-005*

Bei der Studie 188-005 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, in Europa durchgeführte multizentrische Parallelgruppenstudie zum Vergleich von Cariprazin mit Risperidon. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit chronischer Schizophrenie im Alter zwischen 18 und 65 Jahren eingeschlossen. Voraussetzungen für den Studieneinschluss waren eine stabile Schizophrenie-Erkrankung ohne akute Verschlechterung in den letzten 6 Monaten vor dem Screening und das Vorhandensein einer vorwiegenden Negativsymptomatik. Letztere musste für mindestens 6 Monate vor Studienbeginn bestanden haben und wurde anhand der Krankengeschichte und der Beurteilung des Prüfarztes festgestellt. Die Ausprägung der Negativsymptomatik wurde zusätzlich mittels PANSS bestimmt. Die Patientinnen und Patienten mussten dabei einen PANSS-Faktorscore für Negativsymptomatik (PANSS-FNS) von mindestens 24 sowie einen Score von mindestens 4 bei nicht weniger als 2 von den PANSS-Negativsymptomen Affektverflachung, Antriebslosigkeit und sprachliche Verarmung (entspricht den Symptomen N1, N4 und N6 des PANSS) aufweisen.

Die Randomisierung erfolgte in 2 Studienarme, einen Cariprazin-Arm mit der Zieldosis von 4,5 mg/Tag und einen Risperidon-Arm mit der Zieldosis von 4 mg/Tag. Die Patientinnen und Patienten durften die patientenindividuelle antipsychotische Vormedikation zunächst als Begleitmedikation fortsetzen, wobei diese schrittweise reduziert und spätestens 4 Wochen nach Studienbeginn abgesetzt werden musste.

Die Studie bestand aus einer Screeningphase von 28 Tagen, einer Behandlungsphase von 26 Wochen und einer Nachbeobachtungsphase von 2 Wochen. Der primäre Endpunkt der Studie war die mittlere Änderung in der Negativsymptomatik (gemessen mittels PANSS-FNS).

Für Studien zur Langzeitbehandlung der Schizophrenie wird eine Studiendauer von 12 Monaten empfohlen, um ein beständiges Therapieansprechen nachweisen zu können. Bei der

Betrachtung besonderer Patientenpopulationen können sich allerdings Abweichungen ergeben. Angesichts der Betrachtung der besonderen Patientenpopulation mit Negativsymptomatik wird in Übereinstimmung mit den Empfehlungen der EMA eine Studiendauer von 26 Wochen für die Beurteilung des Zusatznutzens von Cariprazin im vorliegenden Fall als ausreichend erachtet. Entsprechend der darin betrachteten spezifischen Population sind auf Grundlage der Studie 188-005 ausschließlich Aussagen zu erwachsenen Patientinnen und Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik der Schizophrenie möglich.

#### *Eingeschränkte Möglichkeiten der Dosisoptimierung in der Studie 188-005*

In den ersten 3 Wochen der Studie 188-005 war für alle Patientinnen und Patienten ein einheitliches, starres Dosierungsregime vorgegeben.

So wurden Cariprazin und Risperidon zunächst über einen Zeitraum von 2 Wochen auf die für alle Patientinnen und Patienten gleichermaßen a priori festgelegten Zieldosen hochtitriert: für Cariprazin wurde dabei die Anfangsdosis von 1,5 mg/Tag bei allen Patientinnen und Patienten jede Woche um 1,5 mg/Tag bis zur Zieldosis von 4,5 mg/Tag erhöht; die Risperidon-Dosis wurde im selben Zeitraum von 2,0 mg schrittweise um 1,0 mg bis zur Zieldosis von 4,0 mg erhöht. Die Zieldosen wurden eine weitere Woche unverändert fortgeführt.

Ab der 4. Behandlungswoche bestand in beiden Studienarmen die Möglichkeit für Dosisanpassungen. Diese war allerdings eingeschränkt: bei schlechter Verträglichkeit war 1 Dosisreduktion auf 3 mg Cariprazin bzw. Risperidon erlaubt; bei einer drohenden psychotischen Verschlechterung konnte die Dosis 1-mal auf 6 mg Cariprazin oder Risperidon erhöht werden. Die Dosisreduktion, bzw. -erhöhung durfte dabei jeweils nur 1-mal ausgehend von der Zieldosis stattfinden. Weiterhin galt gemäß Studienprotokoll die Empfehlung, die Zieldosis beizubehalten, bzw. nach einer erfolgten Anpassung möglichst zur Zieldosis zurückzukehren.

Die einheitliche Vorgabe der Zeitpunkte für Dosisanpassungen sowie die Beschränkung der Anzahl der Dosierungsschritte in der Studie 188-005 entsprechen nicht dem Konzept einer patientenindividuellen Therapieanpassung. Die patientenindividuelle Dosisoptimierung stellt jedoch einen Kernaspekt der Schizophrenie-Behandlung dar. In der S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN; derzeit in Überarbeitung) wird auf ein differenziertes Vorgehen bei der Therapie der Schizophrenie hingewiesen. Zudem soll gemäß der Leitlinie sowie den Fachinformationen von Cariprazin und Risperidon eine patientenindividuell optimierte Behandlung mit der niedrigsten wirksamen Dosis erfolgen. Das Design der Studie 188-005 war aufgrund der eingeschränkten Möglichkeiten zur Dosisanpassung von Cariprazin und Risperidon nicht darauf ausgerichtet, eine solche patientenindividuell optimale Dosis zu ermitteln. Zudem stand für beide Wirkstoffe in der Studie 188-005 nicht die gesamte Bandbreite des zugelassenen Dosisbereichs zur Verfügung (Cariprazin: 1,5 bis 6 mg/Tag; Risperidon: 2 bis 16 mg/Tag). Die für Cariprazin bzw. Risperidon zugelassenen

Mindestdosen (1,5 mg/Tag bzw. 2,0 mg/Tag) durften ab der 2. Behandlungswoche in der Studie nicht mehr eingesetzt werden.

Aus den Studienunterlagen ist allerdings ersichtlich, dass Dosisanpassungen insgesamt nur bei einem verhältnismäßig geringen Anteil der Studienpopulation erfolgt sind und zudem beide Studienarme in etwa gleichem Ausmaß betrafen (19,1 % im Cariprazin-Arm und 22,2 % im Risperidon-Arm). Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit sowohl einer Dosiserhöhung als auch einer Dosisreduktion liegt im Cariprazin-Arm bei 11,3 %, und im Risperidon-Arm bei 14,8 %. Es bleibt offen, inwiefern die den Prüfarzten vermittelte Empfehlung, die Zieldosis einzuhalten, die Rate der Dosisanpassungen in der Studie beeinflusst hat, oder ob dies den tatsächlich erforderlichen Anpassungsbedarf widerspiegelt. Dennoch ist aufgrund der zwischen beiden Studienarmen vergleichbaren Anteile der Patientinnen und Patienten mit erfolgten Dosisanpassungen trotz begrenzter Optimierungsmöglichkeiten von einem suffizienten Vergleich zwischen Cariprazin und Risperidon auszugehen. Aufgrund der beschriebenen Limitation sind die Ergebnisse der Studie 188-005 jedoch mit einer reduzierten Aussagesicherheit behaftet. Dies wird bei der Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt.

#### *Design der Studie A002-A7*

Bei der Studie A002-A7 handelt es sich um eine offene, randomisierte, in Asien (vermutlich ausschließlich in Japan) durchgeführte multizentrische Parallelgruppenstudie zum Vergleich von Cariprazin mit Risperidon. In die Studie wurden vorbehandelte erwachsene Patientinnen und Patienten mit chronischer Schizophrenie im Alter zwischen 20 und 74 Jahren eingeschlossen. Voraussetzung für den Studieneinschluss war ein PANSS-Gesamtscore von maximal 120. Die Studie bestand aus einer Beobachtungsphase von maximal 4 Wochen, einer Behandlungsphase von 48 Wochen und einer Nachbeobachtungsphase von 12 Wochen. Nach Angaben in den Studienunterlagen wurde in der Studie kein primärer Endpunkt festgelegt.

Die Zuteilung zu den Studienarmen erfolgte stratifiziert nach Alter (< 65, ≥ 65 Jahre). Die Patientinnen und Patienten wurden randomisiert 3 Studienarmen zugeteilt: 2 Cariprazin-Armen mit der Tageszieldosis von 3 mg bzw. 6 mg und 1 Risperidon-Arm mit der Zieldosis von 4 mg/Tag. Zu Beginn der Behandlungsphase wurde die Dosis in allen Studienarmen schrittweise bis zur Zieldosis erhöht. Die Cariprazin-Dosis wurde dabei ausgehend von der Anfangsdosis von 1,5 mg/Tag täglich um 1,5 mg erhöht. Die Zieldosis von 3 mg wurde somit bereits am 2. Behandlungstag, die Zieldosis von 6 mg am 4. Behandlungstag erreicht. Die Risperidon-Anfangsdosis von 2 mg/Tag wurde am 3. Behandlungstag in einem Schritt auf 4 mg erhöht.

Nach Erreichen der Zieldosis sollte diese in den Cariprazin-Armen bis Tag 29, im Risperidon-Arm bis Tag 15 unverändert fortgeführt werden. Danach war ein flexibles Dosierungsregime vorgesehen. Dabei sollten Dosiserhöhungen eingeleitet werden, sofern das CGI-I (Clinical Global Impression of Improvement) unverändert war oder sich verschlechtert hatte, und die Therapie gut verträglich war. Bei schlechter Verträglichkeit konnte die Dosis jederzeit

reduziert oder die Studienmedikation für maximal 3 Tage abgesetzt werden. Cariprazin konnte in Dosierungen zwischen 1,5 mg und 9 mg, und Risperidon zwischen 2 mg und 12 mg eingesetzt werden.

#### *Limitationen der Studie A002-A7*

Zu Beginn der Behandlungsphase erfolgte in den Cariprazin-Armen eine tägliche Dosissteigerung. Laut der Zulassung ist allerdings eine langsame Dosiserhöhung vorgesehen. Da die Dosiserhöhung in den ersten Tagen der Behandlungsphase stattgefunden hat und nachfolgend ein flexibles Dosierungsregime angewandt wurde, ist der Einfluss auf die Ergebnisse der untersuchten Endpunkte als gering einzuschätzen.

Darüber hinaus sind Cariprazin-Dosen in einem Bereich zwischen 1,5 mg/Tag und 6 mg/Tag zugelassen. In der Studie A002-A7 war auch eine Dosissteigerung auf 9 mg/Tag möglich. Die Verabreichung von Cariprazin erfolgte somit zum Teil außerhalb des zugelassenen Bereichs. Aus den Studienunterlagen ist allerdings nicht ersichtlich, wie viele Patientinnen und Patienten über welchen Zeitraum mit nicht zulassungskonformen Dosen behandelt wurden. Es findet sich lediglich die Angabe, dass die Cariprazin-Dosis von 9 mg als häufigste Tagesdosis bei je 7 % der Patientenpopulation in beiden Cariprazin-Armen aufgetreten ist. Dies schließt jedoch nicht aus, dass auch andere Patientinnen und Patienten über einen hinreichend langen Zeitraum mit dieser Dosis behandelt wurden, um eine relevante Auswirkung auf die Studienergebnisse hervorzurufen.

#### *Ergebnisse der Studie A002-A7 sind nicht verwertbar*

Für die Studie A002-A7 wird trotz der beschriebenen Limitationen die Relevanz für die vorliegende Nutzenbewertung nicht infrage gestellt. Allerdings liegt in der Studie zu einem frühen Zeitpunkt ein sehr hoher Anteil an Patientinnen und Patienten mit vorzeitigem Therapieabbruch vor. Bereits zu Woche 24 haben insgesamt ungefähr 46 % der Patientinnen und Patienten die Therapie abgebrochen. Zu Studienende (Woche 48) stieg dieser Anteil auf 54 % an. Es ist anzumerken, dass der Anteil an Therapieabbrüchen zwischen den Studienarmen bedeutsam unterschiedlich war (73,2 % bei Cariprazin 3 mg, 52,4 % bei Cariprazin 6 mg und 33 % in dem Risperidon-Arm). Aus den in den Studienunterlagen genannten Ursachen für den Therapieabbruch ergibt sich jedoch kein nachvollziehbarer Grund für die unterschiedlichen Anteile an Therapieabbrüchen zwischen den verschiedenen Behandlungsgruppen. Insgesamt führt dies dazu, dass die Ergebnisse der Studie A002-A7 zur Ableitung eines Zusatznutzens von Cariprazin nicht herangezogen werden.

### ***Ergebnisse***

#### ***Mortalität***

##### *Gesamtmortalität*

Für den Endpunkt Gesamtmortalität wurde auf die im Rahmen der Erhebung von UEs erfassten Todesfälle zurückgegriffen. Bis zum Ende der Behandlungsphase sind im Cariprazin-Studienarm keine Todesfälle aufgetreten. Im Risperidon-Arm wurde 1 Todesfall

verzeichnet. In der Gesamtschau ergibt sich hieraus kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cariprazin gegenüber Risperidon, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### ***Morbidität***

#### *Schizophrenie-Symptomatik (PANSS)*

Für den Endpunkt Schizophrenie-Symptomatik, gemessen mit dem PANSS, werden Auswertungen zur mittleren Änderung im Vergleich zu Studienbeginn für den Gesamtscore und zugehörige Subskalen betrachtet.

Für den Gesamtscore des PANSS sowie für die Subskalen zur Positivsymptomatik (Positivskala und Faktorscore für die Positivsymptomatik) und die allgemeine Psychopathologieskala zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für die betrachteten Subskalen des PANSS zur Negativsymptomatik (Negativskala und Faktorscore für die Negativsymptomatik) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Cariprazin. Für beide Subskalen liegt das jeweilige 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von  $-0,2$  bis  $0,2$ . Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Daraus ergibt sich für die Negativsymptomatik kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cariprazin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### *Depressive Symptome (CDSS)*

Bei dem für die Ermittlung von depressiven Symptomen erhobenen Gesamtscore des CDSS zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cariprazin im Vergleich zu Risperidon, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### *Rückfall*

Für den Endpunkt Rückfall liegen Daten zu einem vom pU post hoc definierten kombinierten Endpunkt vor. Dieser ist aus unterschiedlichen Komponenten zusammengestellt, mit welchen verschiedene Symptomausprägungen anhand des PANSS und des CGI-S, sowie die Ereignisse, die über die MedDRA-SMQs „Psychose und psychotische Erkrankungen“, „Suizid / Selbstverletzendes Verhalten“ und „Feindseligkeit / Aggression“ abgebildet sind, erfasst werden. Diese post hoc definierte Konstellation ist nicht begründet und wird für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen. Folglich ergibt sich für den Endpunkt Rückfall kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cariprazin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### *Psychosoziales Funktionsniveau (PSP)*

Für den Endpunkt psychosoziales Funktionsniveau (PSP) zeigt sich, bezogen auf den Gesamtscore, für die mittlere Änderung gegenüber Studienbeginn ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Cariprazin. Das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) liegt vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Daraus ergibt sich für das psychosoziale Funktionsniveau ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cariprazin gegenüber Risperidon.

### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Für die Bewertung eines Zusatznutzens von Cariprazin liegen in der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität keine Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cariprazin im Vergleich zu Risperidon, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### *Nebenwirkungen*

#### *SUEs*

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Cariprazin im Vergleich zu Risperidon, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

#### *Abbruch wegen UEs*

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Cariprazin im Vergleich zu Risperidon, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

#### *Suizidalität (C-SSRS)*

Für den Endpunkt Suizidgedanken und suizidales Verhalten erhoben mittels des C-SSRS zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Cariprazin im Vergleich zu Risperidon, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

#### *Extrapyramidal-motorische Störungen (EPS)*

##### *Dyskinesie (AIMS)*

Für den Endpunkt Dyskinesie zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Cariprazin im Vergleich zu Risperidon, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

#### *Akathisie (BARS)*

Für den Endpunkt Akathisie liegen keine verwertbaren Daten vor. Die vom pU vorgelegten Analysen sind aufgrund einer nicht adäquaten Bildung des Gesamtscores für die Ableitung des Zusatznutzens nicht geeignet. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Cariprazin im Vergleich zu Risperidon, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

#### *Parkinsonismus (SAS)*

Für den Endpunkt Parkinsonismus zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Cariprazin im Vergleich zu Risperidon, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Cariprazin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Verwertbare Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Cariprazin liegen ausschließlich für die Population der Patientinnen und Patienten mit Schizophrenie und überwiegender Negativsymptomatik vor. Für diese Patientenpopulation ergibt sich ein positiver Effekt in der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen beim Endpunkt psychosoziales Funktionsniveau.

Somit ergibt sich für diese Patientenpopulation ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Cariprazin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für die weiteren Patientinnen und Patienten der Zielpopulation (Patientinnen und Patienten ohne überwiegende Negativsymptomatik), legt der pU keine verwertbaren Daten vor. Für diese Patientenpopulation ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Cariprazin.

Tabelle 3: Cariprazin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Akutbehandlung der Schizophrenie bei Erwachsenen	Amisulprid oder Aripiprazol <sup>b</sup> oder Olanzapin <sup>b</sup> oder Paliperidon <sup>b</sup> oder Quetiapin oder Risperidon <sup>b</sup> oder Ziprasidon	Zusatznutzen nicht belegt
2	Langzeitbehandlung / Rückfallprophylaxe der Schizophrenie bei Erwachsenen		<p><i>Patientinnen und Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</li> </ul> <p><i>weitere Patientinnen und Patienten der Zielpopulation<sup>c</sup></i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusatznutzen nicht belegt</li> </ul>

a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In beiden Behandlungsarmen sollten, sofern indiziert, begleitende ergo, psycho- und / oder soziotherapeutische Maßnahmen entsprechend den jeweiligen Richtlinien angeboten werden. Vorausgesetzt ist auch die Möglichkeit für Dosisoptimierungen entsprechend den Vorgaben der jeweiligen Fachinformation.  
 b: Für die Erhaltungstherapie stehen neben der oralen Formulierung Depotpräparate zur Verfügung.  
 c: Patientinnen und Patienten ohne überwiegende Negativsymptomatik  
 G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## 2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Cariprazin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Schizophrenie.

Für die Bewertung ergeben sich 2 Fragestellungen, die sich aus den unterschiedlichen Therapiezielen bei der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Schizophrenie ableiten. Dies ist zum einen die Behandlung der akuten Symptomatik (etwa nach Exazerbation oder Erstdiagnose), zum anderen die Langzeitbehandlung / Rückfallprophylaxe einer stabilen Erkrankung. Die Fragestellungen und die vom G-BA für das gesamte Anwendungsgebiet von Cariprazin festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Cariprazin

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a, b</sup>
1	Akutbehandlung der Schizophrenie bei Erwachsenen	Amisulprid oder Aripiprazol <sup>c</sup> oder Olanzapin <sup>c</sup> oder Paliperidon <sup>c</sup> oder Quetiapin oder Risperidon <sup>c</sup> oder Ziprasidon
2	Langzeitbehandlung / Rückfallprophylaxe der Schizophrenie bei Erwachsenen	

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung der Schizophrenie bei Erwachsenen.  
 b: In beiden Behandlungsarmen sollten, sofern indiziert, begleitende ergo, psycho- und / oder soziotherapeutische Maßnahmen entsprechend den jeweiligen Richtlinien angeboten werden. Vorausgesetzt ist auch die Möglichkeit für Dosisoptimierungen entsprechend den Vorgaben der jeweiligen Fachinformation.  
 c: Für die Erhaltungstherapie stehen neben der oralen Formulierung Depotpräparate zur Verfügung.  
 G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

Der pU folgt der Festlegung des G-BA, indem er alle als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage kommenden Optionen benennt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien eingeschlossen. Die erforderliche Mindestdauer ist abhängig von der Fragestellung und beträgt 6 Wochen für die Akutbehandlung sowie 12 Monate für die Langzeitbehandlung [3]. Bei der Betrachtung spezieller Patientenpopulationen kommt auch eine verkürzte Studiendauer von 6 Monaten in der Langzeitbehandlung infrage (siehe Abschnitt 2.6.2.1). Dies weicht von den Einschlusskriterien des pU ab, der hinsichtlich der Studiendauer bei beiden Fragestellungen keine Einschränkung vornimmt.

## **2.3 Fragestellung 1: Akutbehandlung**

### **2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool**

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Cariprazin (Stand zum 24.01.2018)
- bibliografische Recherche zu Cariprazin (letzte Suche am 22.01.2018)
- Suche in Studienregistern zu Cariprazin (letzte Suche am 24.01.2018)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Cariprazin (letzte Suche am 19.04.2018)

Durch die Überprüfung wurde für die Akutbehandlung der Schizophrenie keine relevante Studie identifiziert. Der pU identifiziert für diese Fragestellung ebenfalls keine für die Nutzenbewertung relevante Studie.

In Modul 4 A stellt der pU für die Akutbehandlung der Schizophrenie 2 RCTs ergänzend dar, ohne diese für die Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen. Dies sind die Studien RGH-MD-04 (im Folgenden MD-04) zum Vergleich von Cariprazin mit Aripiprazol [4] und RGH-MD-16 (im Folgenden MD-16) zum Vergleich von Cariprazin mit Risperidon [5]. Die mangelnde Relevanz der beiden Studien begründet der pU insbesondere mit der fehlenden Möglichkeit einer Dosisanpassung. Zudem nennt der pU den erhöhten Anteil von Patientinnen und Patienten nicht kaukasischer Ethnie in beiden Studien. Beides führt aus Sicht des pU dazu, dass nicht von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungsalltag ausgegangen werden kann.

Der Ausschluss der beiden Studien MD-04 und MD-16 aufgrund der fehlenden Flexibilität der Wirkstoffdosierungen ist sachgerecht. Dem Ausschlussgrund des pU basierend auf der Ethnie der untersuchten Patientinnen und Patienten wird hingegen nicht gefolgt. Beides wird im Folgenden erläutert.

#### **Beschreibung der Studien MD-04 und MD-16**

Die Studien- und Interventionscharakteristika zu den Studien MD-04 und MD-16 sind in Tabelle 5 und Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 5: Charakterisierung der Studien zur Akutbehandlung der Schizophrenie – RCT, direkter Vergleich: Cariprazin vs. Aripiprazol bzw. Risperidon

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
MD-04	RCT, doppelblind, parallel	<p>vorbehandelte Erwachsene (18 bis 60 Jahre) mit Schizophrenie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Diagnose nach DSM-IV-TR <math>\geq 1</math> Jahr vor Studienbeginn<sup>b</sup></li> <li>▪ aktuelle psychotische Episode &lt; 2 Wochen Dauer bis Studienbeginn</li> <li>▪ PANSS-Gesamtscore <math>\geq 80</math> und <math>\leq 120</math></li> <li>▪ Score <math>\geq 4</math> bei mindestens 2 PANSS-positiven Symptomen<sup>c</sup></li> <li>▪ CGI-S-Score <math>\geq 4</math></li> <li>▪ <math>\geq 1</math> psychotische Episode mit erforderlicher Intervention (z. B. Krankenhausaufenthalt oder Änderung der antipsychotischen Therapie) innerhalb eines Jahres vor Studienbeginn</li> </ul>	<p>Cariprazin</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 3,0 mg (N = 155)</li> <li>▪ 6,0 mg (N = 157)</li> </ul> <p>Aripiprazol (N = 152)</p> <p>Placebo (N = 153)<sup>d</sup></p>	<p>Screening / Auswaschphase<sup>e</sup> bis zu 1 Woche</p> <p>Behandlung: 6 Wochen</p> <p>Nachbeobachtung für UEs: 2 Wochen</p>	<p>58 Zentren in Rumänien, Russland, Ukraine, USA</p> <p>04/2010–12/2011</p>	<p>primär: PANSS-Gesamtscore</p> <p>sekundär: Symptomatik, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 5: Charakterisierung der Studien zur Akutbehandlung der Schizophrenie – RCT, direkter Vergleich: Cariprazin vs. Aripiprazol bzw. Risperidon (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
MD-16	RCT, doppelblind, parallel	<p>vorbehandelte Erwachsene (18 bis 60 Jahre) mit Schizophrenie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Diagnose nach DSM-IV-TR <math>\geq 1</math> Jahr vor Studienbeginn<sup>b</sup></li> <li>▪ aktuelle psychotische Episode &lt; 2 Wochen Dauer bis Studienbeginn</li> <li>▪ PANSS-Gesamtscore: <math>\geq 80</math> und <math>\leq 120</math></li> <li>▪ Score <math>\geq 4</math> bei mindestens 2 PANSS-positiven Symptomen<sup>c</sup></li> <li>▪ CGI-S-Score <math>\geq 4</math></li> <li>▪ <math>\geq 1</math> psychotische Episode mit erforderlicher Intervention (z. B. Krankenhausaufenthalt oder Änderung der antipsychotischen Therapie) innerhalb eines Jahres vor Studienbeginn</li> </ul>	<p>Cariprazin</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 1,5 mg (N = 145)</li> <li>▪ 3,0 mg (N = 147)</li> <li>▪ 4,5 mg (N = 148)</li> </ul> <p>Risperidon (N = 141)</p> <p>Placebo (N = 151)<sup>d</sup></p>	<p>Screening / Auswaschphase<sup>e</sup> bis zu 1 Woche</p> <p>Behandlung: 6 Wochen</p> <p>Nachbeobachtung für UEs: 2 Wochen</p>	<p>65 Zentren in, Indien, Malaysia, Russland, Ukraine, USA</p> <p>06/2008–08/2009</p>	<p>primär: PANSS-Gesamtscore</p> <p>sekundär: Symptomatik, Morbidität, UEs</p>
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b: ausgenommen Patientinnen und Patienten in ihrer 1. psychotischen Episode</p> <p>c: Bewertet wurden folgende Positivsymptome: Wahnvorstellungen (P1), halluzinatorisches Verhalten (P3), konzeptionelle Desorganisation (P2) und Misstrauen / Verfolgungswahn (P6).</p> <p>d: In den weiteren Tabellen werden ausschließlich die aktiven Vergleichsarme Cariprazin und Aripiprazol, bzw. Risperidon dargestellt.</p> <p>e: In der Screeningphase, in der jegliche Arzneimitteltherapien ausgewaschen wurden, wurde keine Therapie verabreicht. In dieser Phase, sowie für mindestens 4 Wochen nach der 1. Gabe der Prüfmedikation war eine stationäre Behandlung verpflichtend.</p> <p>CGI-S: Clinical Global Impression of Severity; DSM-IV-TR: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>						

Tabelle 6: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich, Akutbehandlung:  
 Cariprazin vs. Aripiprazol bzw. Risperidon

Studie	Intervention	Vergleich	Vor- und Begleitmedikation
MD-04	<p>Cariprazin 1-mal täglich oral</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 3 mg</li> <li>▪ 6 mg</li> </ul> <p>Dosierungsschema:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cariprazin 3 mg: Tag 1: 1,5 mg Tag 2 bis 42: 3 mg</li> <li>▪ Cariprazin 6 mg: Tag 1: 1,5 mg Tag 2: 3 mg Tag 3: 4,5 mg Tag 4 bis 42: 6 mg</li> </ul> <p>Nach anfänglicher Dosissteigerung war keine weitere Dosisanpassung erlaubt.</p>	<p>Aripiprazol 1-mal täglich oral 10 mg</p> <p>keine Dosisanpassung erlaubt</p>	<p><b>Nicht erlaubte Vorbehandlung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Elektroschocktherapie ≤ 3 Monate vor Studienbeginn</li> <li>▪ ≤ 1 Zyklus eines Depot-Neuroleptikums vor Studienbeginn</li> <li>▪ Clozapin in letzten 10 Jahren, außer episodische Anwendung ≤ 100 mg/Tag, oder außerhalb USA adjunktiv ≤ 350 mg/Tag</li> <li>▪ andere Prüfpräparate innerhalb der letzten 6 Monate oder 5 Halbwertszeiten vor Studienbeginn</li> </ul> <p><b>Nicht erlaubte Begleittherapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ elektrokonvulsive Therapie</li> <li>▪ zusätzliche psychotrope Medikation (einschließlich Psychostimulanzien) mit wenigen Ausnahmen</li> <li>▪ andere Prüfmedikation</li> </ul> <p><b>Erlaubte Begleitmedikation:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Schlafmittel: Zolpidem, Zaleplon, Chloralhydrat, Eszopiclon</li> <li>▪ EPS-Medikation: Diphenhydramin, Benzatropin, Propranolol</li> <li>▪ Lorazepam, Oxazepam, Diazepam</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich, Akutbehandlung: Cariprazin vs. Aripiprazol bzw. Risperidon (Fortsetzung)

Studie	Intervention	Vergleich	Vor- und Begleitmedikation
MD-16	<p>Cariprazin 1-mal täglich oral</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 1,5 mg</li> <li>▪ 3 mg</li> <li>▪ 4,5 mg</li> </ul> <p>Dosierungsschema:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cariprazin 1,5 mg: Tag 1 bis 42: 1,5 mg</li> <li>▪ Cariprazin 3 mg: Tag 1: 1,5 mg Tag 2 bis 42: 3 mg</li> <li>▪ Cariprazin 4,5 mg: Tag 1: 1,5 mg Tag 2: 3 mg Tag 3 bis 42: 4,5 mg</li> </ul> <p>Nach anfänglicher Dosissteigerung war keine weitere Dosisanpassung erlaubt.</p>	<p>Risperidon 1-mal täglich oral 4 mg</p> <p>Dosierungsschema:</p> <p>Tag 1 und 2: 2,0 mg                      Tag 3 bis 42: 4,0 mg</p> <p>Nach anfänglicher Dosissteigerung war keine weitere Dosisanpassung erlaubt.</p>	<p><b>Nicht erlaubte Vorbehandlung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Elektroschocktherapie oder Depot-Neuroleptikum ≤ 3 Monate vor der 2. Visite</li> <li>▪ Clozapin in letzten 10 Jahren, außer episodische Anwendung ≤ 100 mg/Tag, oder ≤ 350 mg/Tag in Russland und Ukraine</li> <li>▪ andere Prüfpräparate innerhalb der letzten 6 Monate oder 5 Halbwertszeiten vor Studienbeginn</li> <li>▪ Medikamente gegen extrapyramidale Nebenwirkungen zu Visite 2 (Antiparkinson- oder β-adrenerge Medikamente)</li> </ul> <p><b>Nicht erlaubte Begleittherapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ verschriebene, pflanzliche oder freiverkäufliche psychotrope Medikation</li> </ul> <p><b>Erlaubte Begleitmedikation:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Schlafmittel: Zolpidem, Zaleplon, Chloralhydrat, Eszopiclon</li> <li>▪ EPS-Medikation: Diphenhydramin, Benzatropin, Propranolol</li> <li>▪ Rettungstherapie: Lorazepam, Oxazepam, Diazepam</li> </ul>
<p>EPS: extrapyramidal-motorische Störungen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus</p>			

### Studiendesign

Die Studien MD-04 und MD-16 sind randomisierte, multizentrische, doppelblinde, aktiv- und placebokontrollierte Studien zum Vergleich von Cariprazin mit Aripiprazol (MD-04) bzw. Risperidon (MD-16) bei der Akutbehandlung der Schizophrenie. In die Studien wurden vorbehandelte Erwachsene im Alter zwischen 18 und 60 Jahren eingeschlossen, mit einer für mindestens 1 Jahr bekannten Schizophrenie-Diagnose und aktueller Exazerbation der Erkrankung von unter 2 Wochen bei Studienbeginn. Die aktuelle psychotische Episode wurde vor dem Studieneinschluss anhand der mittels PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) und CGI-S (Clinical Global Impression of Severity) bestimmten Ausprägung der Schizophrenie-Symptomatik beurteilt. Die Studien bestanden jeweils aus einer Screeningphase von bis zu 1 Woche, in der jegliche Arzneimitteltherapien ausgewaschen wurden, einer Behandlungsphase von 6 Wochen und einer Nachbeobachtungsphase für unerwünschte Ereignisse (UE) von 2 Wochen. Der primäre Endpunkt in beiden Studien war der PANSS-Gesamtscore.

In den Studien MD-04 und MD-16 wurden verschiedene Dosierungen von Cariprazin mit einem aktiven Komparator (Aripiprazol bzw. Risperidon) und Placebo verglichen. Das Ziel

beider Studien war jeweils, die Überlegenheit von Cariprazin gegenüber Placebo nachzuweisen. Die Placeboarme entsprechen nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie und werden daher im Folgenden nicht weiter kommentiert.

*Fehlende Flexibilität der Dosierung in den Studien MD-04 und MD-16*

In beiden Studien (MD-04 und MD-16) war für alle Patientinnen und Patienten a priori ein festes Behandlungsregime festgelegt. Eine patientenindividuelle Optimierung der untersuchten Therapien (Cariprazin, Risperidon, Aripiprazol) war nicht vorgesehen.

So erhielten die Patientinnen und Patienten in den verschiedenen Cariprazin-Armen der beiden Studien zu Beginn eine Dosis von 1,5 mg. Je nach Studienarm wurde diese Dosierung entweder für den weiteren Studienverlauf fortgeführt oder die Dosis wurde nach einem für alle Patientinnen und Patienten gleichermaßen a priori fest vorgegebenen Schema jeden Tag um 1,5 mg erhöht, bis die für den Studienarm vorgesehene Cariprazin-Zieldosis erreicht war (3,0 mg, 4,5 mg oder 6,0 mg; siehe Tabelle 6). Risperidon (Studie MD-16) erhielten alle Patientinnen und Patienten ab Tag 3 in einer stabilen Dosis von 4,0 mg. Aripiprazol (Studie MD-04) wurde ab Studienbeginn in einer stabilen Dosis von 10 mg eingesetzt. Eine nachfolgende Dosisanpassung abhängig vom Krankheitszustand der einzelnen Patientinnen und Patienten im weiteren Studienverlauf war in beiden Studien weder für Cariprazin noch für die jeweiligen Vergleichstherapien Risperidon oder Aripiprazol vorgesehen.

Das in den Studien eingesetzte feste Behandlungsregime entspricht nicht den Vorgaben der jeweiligen Fachinformation. Cariprazin ist in Dosierungen zwischen 1,5 mg und 6 mg zugelassen [6]. Bei Risperidon [7] profitieren die meisten Patientinnen und Patienten von täglichen Dosen zwischen 4 und 6 mg (maximale zugelassene Risperidon-Dosis: 16 mg). Für Aripiprazol sind eine Anfangsdosis von 10 bis 15 mg und eine Erhaltungsdosis von 15 mg empfohlen [8]. Durch die vorab für alle Patientinnen und Patienten einheitlich festgelegten Dosierungsvorgaben wurde in beiden Studien die Bandbreite des zugelassenen Dosisbereichs der jeweiligen Wirkstoffe nicht ausgeschöpft. Dadurch ist nicht auszuschließen, dass sich ein hoher Anteil an Patientinnen und Patienten in den Studien befindet, bei denen die Wirkstoffe entweder über- oder unterdosiert wurden.

Das in den Studien MD-04 und MD-16 für die 3 Wirkstoffe eingesetzte feste Behandlungsregime entspricht insgesamt nicht den Anforderungen an eine patientenindividuelle Dosisoptimierung. In der S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN; [9] derzeit in Überarbeitung) wird auf die individuellen Reaktionsmuster und unerwünschte Begleitwirkungen der Antipsychotika verwiesen, die unter anderem bei der Dosierung ein differenziertes Vorgehen erfordern. Es wird zudem explizit beschrieben, dass die sinnvolle Dosis im Einzelfall nicht sicher vorhergesagt werden kann und daher nach der Titrierung oft eine weitere Dosisanpassung erfolgen muss. Grundsätzlich sei dabei die Dosierung der Antipsychotika so niedrig wie möglich zu wählen [10].

Es ist bekannt, dass der Behandlungseffekt sowie das Nebenwirkungsprofil je nach Wahl der Dosierung, der Dosisescalation oder fehlender Titrationsmöglichkeit der eingesetzten Antipsychotika über- oder unterschätzt werden kann (Heres 2006) [11]. Hinsichtlich der Anwendung von Antipsychotika in festen Dosierungen kommt Heres 2006 zu dem Ergebnis, dass dies nicht die therapeutische Flexibilität widerspiegelt, die in der Behandlung der Schizophrenie notwendig ist.

Die Studien MD-04 und MD-16 sind daher insgesamt für die Bewertung des Zusatznutzens von Cariprazin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

#### *Ethnischer Hintergrund der Studienpopulation*

Als weiteren Ausschlussgrund nennt der pU den erhöhten Anteil von Patientinnen und Patienten nicht kaukasischer Ethnie in beiden Studien (MD-04: 36 %; MD-16: 49,2 %). Der pU trägt dafür keine Argumente vor, dass bei Nichtkaukasiern festgestellte Therapieeffekte auf Kaukasier nicht übertragbar sind. Dem Vorgehen des pU wird daher nicht gefolgt. Da beide Studien aufgrund der oben beschriebenen fehlenden Flexibilität der Dosierungsregimes für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant sind, wird der potenzielle Einfluss der Ethnie nicht weiter diskutiert.

#### *Zusammenfassung*

Zusammenfassend entspricht das starre Dosierungsregime in den Studien MD-04 und MD-16 nicht den Anforderungen einer Akutbehandlung der Schizophrenie. Die Studien sind nicht geeignet, die entsprechende Fragestellung der Nutzenbewertung von Cariprazin zu beantworten. Daher werden sie für die Ableitung des Zusatznutzens nicht herangezogen.

### **2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Cariprazin bei der Akutbehandlung von Erwachsenen mit Schizophrenie liegen keine geeigneten Daten vor. Folglich gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cariprazin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

### **2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

Da für die Akutbehandlung von Erwachsenen mit Schizophrenie keine relevanten Daten zu Cariprazin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen, ist ein Zusatznutzen von Cariprazin in dieser Fragestellung nicht belegt. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

### **2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien**

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt hat.

## 2.4 Fragestellung 2: Langzeitbehandlung / Rückfallprophylaxe

### 2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Cariprazin (Stand zum 24.01.2018)
- bibliografische Recherche zu Cariprazin (letzte Suche am 22.01.2018)
- Suche in Studienregistern zu Cariprazin (letzte Suche am 24.01.2018)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Cariprazin (letzte Suche am 19.04.2018)

Durch die Überprüfung wurde in Übereinstimmung mit dem pU die relevante Studie 188-005 identifiziert. Darüber hinaus wurde 1 zusätzliche, relevante Studie identifiziert, die Studie A002-A7. Es handelt sich dabei um eine zwischen 2012 und 2015 in Asien, vermutlich ausschließlich in Japan, durchgeführte RCT zum Vergleich von Cariprazin mit Risperidon bei Erwachsenen mit chronischer Schizophrenie. Der pU schließt die Studie A002-A7 aus seiner Bewertung aus. Als Begründung nennt der pU, dass ausschließlich Patientinnen und Patienten nicht kaukasischer Ethnie in die Studie eingeschlossen wurden und zudem die Cariprazin-Dosierung aus seiner Sicht nicht der Zulassung entspricht.

Der pU liefert darüber hinaus keine weiterführenden Informationen oder Argumente für seine Einschätzung, dass die Ergebnisse der in der Studie A002-A7 betrachteten nicht kaukasischen Patientenpopulation auf den deutschen Versorgungalltag nicht übertragbar sind. Hinsichtlich des in der Studie A002-A7 angewandten Cariprazin-Dosierungsregimes schätzt der pU korrekt ein, dass in der Studie auch Dosen außerhalb des zugelassenen Bereichs eingesetzt werden konnten (9 mg/Tag). Konkrete Angaben dazu, wie viele Patientinnen und Patienten über welchen Zeitraum die nicht zulassungskonforme Dosis erhielten, liegen nicht vor. Aus den vorliegenden Daten ist jedoch ersichtlich, dass dies vermutlich nur wenige Patientinnen und Patienten in einem relevanten Ausmaß betraf und deshalb der Einfluss auf die Studienergebnisse gering ist (siehe Abschnitt 2.4.1.2).

Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt. Die Studie A002-A7 wird als relevant erachtet und in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen.

#### 2.4.1.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung werden die in der folgenden Tabelle aufgelisteten Studien eingeschlossen.

Tabelle 7: Studienpool – RCT, direkter Vergleich, Langzeitbehandlung / Rückfallprophylaxe:  
 Cariprazin vs. Risperidon

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie <sup>a</sup> (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
RGH-188-005 (188-005 <sup>b</sup> )	ja	nein	ja
A002-A7	ja	nein	ja

a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.  
 b: Die Studie wird in den folgenden Tabellen unter dieser Kurzbezeichnung geführt.  
 RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Abschnitt 2.4.4 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossenen Studien.

### 2.4.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 8 und Tabelle 9 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich, Langzeitbehandlung / Rückfallprophylaxe:  
Cariprazin vs. Risperidon

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
188-005	RCT, doppelblind, parallel	vorbehandelte Erwachsene (18 bis 65 Jahre) mit Schizophrenie in stabilem Zustand ohne akute Verschlechterung ≤ 6 Monate vor Screening <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Diagnosestellung nach DSM-IV-TR ≥ 2 Jahre vor Studienbeginn</li> <li>▪ vorwiegende Negativsymptomatik für ≥ 6 Monate vor Studienbeginn</li> <li>▪ PANSS-Faktorscore für Negativsymptomatik ≥ 24</li> <li>▪ Score ≥ 4 bei mindestens 2 PANSS-Negativsymptomen<sup>c</sup></li> </ul>	Cariprazin (N = 230) Risperidon (N = 231)	Screening: 28 Tage  Behandlung: 26 Wochen <sup>b</sup>  Nachbeobachtung: 2 Wochen	74 Zentren in Bulgarien, Frankreich, Kroatien, Polen, Rumänien, Russland, Serbien, Spanien, Tschechien, Ukraine, Ungarn  05/2013–11/2014	primär: PANSS-FNS  sekundär: Symptomatik, Morbidität, UEs
A002-A7	RCT, offen, parallel	vorbehandelte Erwachsene <sup>d</sup> (20 bis 74 Jahre) mit Schizophrenie ≥ 1 Jahr vor Studienbeginn <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Diagnosestellung nach DSM-IV-TR</li> <li>▪ PANSS-Gesamtscore ≤ 120</li> </ul>	Cariprazin 3,0 mg (N = 41) Cariprazin 6,0 mg (N = 42) Risperidon 4,0 mg (N = 42)	Beobachtungsphase: maximal 28 Tage  Behandlung: 48 Wochen  Nachbeobachtung: 12 Wochen	38 Zentren in Asien  06/2012–03/2015	primär: kein primärer Endpunkt festgelegt sekundär: Symptomatik, Morbidität, UEs
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b: Die Studientherapie wurde innerhalb der ersten 2 Wochen der Behandlung bis zur Zieldosis erhöht. Gleichzeitig wurde die patientenindividuelle Medikation aus der Vorbehandlung reduziert und zu Ende der 2. Woche (bei Bedarf maximal der 4. Woche) der Behandlungsphase abgesetzt.</p> <p>c: Bewertet wurden folgende Negativsymptome: Affektverflachung (N1), Antriebslosigkeit (N4) und sprachliche Verarmung (N6).</p> <p>d: stratifiziert nach Alter (&lt; 65, ≥ 65 Jahre)</p> <p>DSM-IV-TR: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale; PANSS-FNS: PANSS - Factorscore for Negative Symptoms; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>						

Tabelle 9: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich,  
 Langzeitbehandlung / Rückfallprophylaxe: Cariprazin vs. Risperidon

Studie	Intervention	Vergleich	Vor- und Begleitmedikation
188-005	<p>Cariprazin 1-mal täglich</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tag 0–6: 1,5 mg<sup>a</sup></li> <li>▪ Tag 7–13: 3 mg<sup>a</sup></li> <li>▪ Tag 14–20: 4,5 mg (Zieldosis)</li> <li>▪ Tag 21–182: 4,5 mg ± 1,5 mg</li> </ul> <p>Dosisanpassung: ab Tag 21 jeweils nur 1-mal von der Zieldosis möglich</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dosiserhöhung auf 6 mg bei einer drohenden psychotischen Verschlechterung</li> <li>▪ Dosisreduktion auf 3 mg bei Nebenwirkungen</li> </ul> <p>Empfohlen war, bei der Zieldosis zu bleiben (diese beizubehalten, bzw. nach einer Anpassung wieder einzuführen).</p>	<p>Risperidon 1-mal täglich</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tag 0–6: 2 mg<sup>a</sup></li> <li>▪ Tag 7–13: 3 mg<sup>a</sup></li> <li>▪ Tag 14–20: 4 mg (Zieldosis)</li> <li>▪ Tag 21–182: 4 mg + 2 mg oder – 1 mg</li> </ul> <p>Dosisanpassung: ab Tag 21 jeweils nur 1-mal von der Zieldosis möglich</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dosiserhöhung auf 6 mg bei einer drohenden psychotischen Verschlechterung</li> <li>▪ Dosisreduktion auf 3 mg bei Nebenwirkungen</li> </ul> <p>Empfohlen war, bei der Zieldosis zu bleiben (diese beizubehalten, bzw. nach einer Anpassung wieder einzuführen).</p>	<p><b>Nicht erlaubte Vorbehandlung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Elektroschocktherapie innerhalb 12 Monate vor Studienbeginn</li> <li>▪ Depot-Neuroleptika innerhalb eines Zyklus vor Studienbeginn</li> <li>▪ potente Cytochrom P450 Induktoren, potente Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) und 2D6 Inhibitoren, oder Thioridazin innerhalb 14 Tage vor Randomisierung</li> <li>▪ klinische Prüfpräparate innerhalb 30 Tage oder 5 Halbwertszeiten vor Studienbeginn</li> <li>▪ Clozapin innerhalb 12 Monate vor Studienbeginn, außer episodische Anwendung ≤ 100 mg/Tag (ausgenommen Frankreich)</li> <li>▪ Antidepressiva innerhalb 3 Monate vor Studienbeginn</li> <li>▪ Risperidon innerhalb 6 Wochen vor Studienbeginn</li> </ul> <p><b>Nicht erlaubte Begleittherapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ zusätzliche psychotrope Medikation, einschließlich pflanzliche Produkte</li> <li>▪ andere Prüfpräparate</li> </ul> <p><b>Erlaubte Begleittherapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Schlafmittel: Zolpidem, Zaleplon, Chloralhydrat, Eszopiclon, Zopiclon</li> <li>▪ EPS-Medikation: Diphenhydramin, Benzatropin, Propranolol</li> <li>▪ Lorazepam, Oxazepam, Diazepam</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich, Langzeitbehandlung / Rückfallprophylaxe: Cariprazin vs. Risperidon (Fortsetzung)

Studie	Intervention	Vergleich	Vor- und Begleitmedikation
A002-A7	<p>Cariprazin 3 mg: jeweils 1-mal täglich, oral nach folgendem Schema:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tag 1: 1,5 mg</li> <li>▪ Tag 2 bis 28: 3 mg</li> <li>▪ Tag 29 bis Woche 48: flexible Dosis (1,5 mg bis 9,0 mg)</li> </ul> <p>Cariprazin 6 mg: jeweils 1-mal täglich, oral nach folgendem Schema:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tag 1: 1,5 mg</li> <li>▪ Tag 2: 3 mg</li> <li>▪ Tag 3: 4,5 mg</li> <li>▪ Tag 4 bis 28: 6 mg</li> <li>▪ Tag 29 bis Woche 48: flexible Dosis (1,5 mg bis 9,0 mg)</li> </ul> <p>Dosisanpassung ab Tag 29, nach Entscheidung des Prüfarztes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dosiserhöhung: bei Verschlechterung oder Gleichbleiben des CGI-I und guter Verträglichkeit Erhöhung in einem Schritt auf 6 mg/Tag oder 9 mg/Tag (auch in einem Schritt möglich)</li> <li>▪ Dosisreduktion: bei Unverträglichkeit                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ jederzeit in einem Schritt bis zu 3 mg/Tag oder Absetzen für ≤ 3 Tage</li> <li>▫ bei 3 mg/Tag, Reduktion auf 1,5 mg/Tag möglich</li> </ul> </li> <li>▪ Anpassung der Verabreichungszeit bei Unverträglichkeit: Intervall zwischen einzelnen Dosen ≥ 24 Stunden</li> </ul>	<p>Risperidon 4 mg: jeweils oral nach folgendem Schema:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tag 1 bis 2: 2 mg, 1-mal täglich</li> <li>▪ Tag 3 bis 14: 4 mg, 1- bis 2-mal täglich</li> <li>▪ Tag 15 bis Woche 48: flexible Dosis (2 mg bis 12 mg), 1-mal täglich</li> </ul> <p>Dosisanpassung ab Tag 15, nach Entscheidung des Prüfarztes</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dosiserhöhung: bei Verschlechterung oder Gleichbleiben des CGI-I und guter Verträglichkeit schrittweise Erhöhung bis 12 mg/Tag</li> <li>▪ Dosisreduktion bei Unverträglichkeit:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ jederzeit bis zu 2 mg/Tag oder Absetzen für ≤ 3 Tage</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>Vorbehandlung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ keine Einschränkung</li> </ul> <p><b>Nicht erlaubte Begleittherapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Antipsychotika</li> <li>▪ Medikamente, Ergänzungsmittel und Lebensmittel mit CYP3A4 Inhibitor- oder Induktorwirkung</li> <li>▪ CYP2D6-Inhibitoren</li> <li>▪ Epinephrin</li> <li>▪ Elektroschocktherapie</li> <li>▪ andere Prüfmedikamente</li> </ul> <p><b>Eingeschränkt erlaubte Begleittherapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Antiparkinson-Medikamente</li> <li>▪ Hypnotika</li> <li>▪ Medikamente gegen Angstzustände</li> <li>▪ Wirkstoffe mit einem P-glycoprotein (P-gp) Substrat (z. B. Digoxin, Doxorubicin, Mehtyldigoxin, Fexofanadin, Loperamid, Paclitaxel)</li> <li>▪ Psychotherapie</li> <li>▪ Rauchen verboten 30 Minuten vor Bewertung der Kognition</li> </ul>
<p>a: Von Tag 0 bis Tag 13 wurde die vor Studieneinschluss bestehende patientenindividuelle Medikation schrittweise reduziert: Tag 0-6: Reduktion auf 50-75 % der Dosis zu Studienbeginn, Tag 7-13: Reduktion auf 25-50 % der Dosis zu Studienbeginn, Tag 14: Absetzen der patientenindividuellen Medikation. Die Reduktion konnte bei Bedarf durch den Prüfarzt auf 4 Wochen verlängert werden. Die Dosissteigerung der Studienmedikation musste innerhalb von 14 Tagen stattfinden.</p> <p>CGI-I: Clinical Global Impression of Improvement; CYP: Cytochrom; EPS: extrapyramidal-motorische Störungen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus</p>			

Im Folgenden werden die wesentlichen Aspekte zu den Charakteristika der beiden eingeschlossenen Studien 188-005 und A002-A7 beschrieben.

### **Studie 188-005**

Bei der Studie 188-005 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, in Europa durchgeführte multizentrische Parallelgruppenstudie zum Vergleich von Cariprazin mit Risperidon. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit chronischer Schizophrenie im Alter zwischen 18 und 65 Jahren eingeschlossen. Voraussetzungen für den Studieneinschluss waren eine stabile Schizophrenie-Erkrankung ohne akute Verschlechterung in den letzten 6 Monaten vor dem Screening und das Vorhandensein einer vorwiegenden Negativsymptomatik. Letztere musste für mindestens 6 Monate vor Studienbeginn bestanden haben und wurde anhand der Krankengeschichte und der Beurteilung des Prüfarztes festgestellt. Die Ausprägung der Negativsymptomatik wurde zusätzlich mittels PANSS bestimmt. Die Patientinnen und Patienten mussten dabei einen PANSS-Faktorscore für Negativsymptomatik (PANSS-FNS, siehe Abschnitt 2.6.2.4.3) von mindestens 24 sowie einen Score von mindestens 4 bei nicht weniger als 2 von den PANSS-Negativsymptomen Affektverflachung, Antriebslosigkeit und sprachliche Verarmung (entspricht den Symptomen N1, N4 und N6 des PANSS) aufweisen.

Die Randomisierung erfolgte in 2 Studienarme, einen Cariprazin-Arm mit der Zieldosis von 4,5 mg/Tag und einen Risperidon-Arm mit der Zieldosis von 4 mg/Tag. Die Patientinnen und Patienten durften die patientenindividuelle antipsychotische Vormedikation zunächst als Begleitmedikation fortsetzen, wobei diese schrittweise reduziert und spätestens 4 Wochen nach Studienbeginn abgesetzt werden musste.

Die Studie bestand aus einer Screeningphase von 28 Tagen, einer Behandlungsphase von 26 Wochen und einer Nachbeobachtungsphase von 2 Wochen. Der primäre Endpunkt der Studie war die mittlere Änderung in der Negativsymptomatik (gemessen mittels PANSS-FNS).

### ***Anmerkung zur Dauer der Studie 188-005***

Für Studien zur Langzeitbehandlung der Schizophrenie wird von der EMA eine Studiendauer von 12 Monaten empfohlen, um ein beständiges Therapieansprechen nachweisen zu können. In der Studie 188-005 wird die Wirksamkeit von Cariprazin bei Patientinnen und Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik der Schizophrenie untersucht. Laut den Ausführungen des pU liegt angesichts dieser speziellen Fragestellung der Fokus der Studie 188-005 nicht auf der Rückfallprophylaxe. Angesichts der Betrachtung der besonderen Patientenpopulation mit Negativsymptomatik wird die Studiendauer von 26 Wochen für die Beurteilung des Zusatznutzens von Cariprazin bei dieser Patientenpopulation als ausreichend erachtet. Dies entspricht den Empfehlungen der EMA [3], die bei der Betrachtung einer besonderen Patientenpopulation eine Studiendauer von 6 Monaten empfiehlt. Entsprechend der darin betrachteten spezifischen Population sind auf Grundlage der Studie 188-005 ausschließlich Aussagen zu erwachsenen Patientinnen und Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik der Schizophrenie möglich.

### ***Eingeschränkte Möglichkeiten der Dosisoptimierung in der Studie 188-005***

In den ersten 3 Wochen der Studie 188-005 war für alle Patientinnen und Patienten ein einheitliches, starres Dosierungsregime vorgegeben.

So wurden Cariprazin und Risperidon zunächst über einen Zeitraum von 2 Wochen auf die für alle Patientinnen und Patienten gleichermaßen a priori festgelegten Zieldosen hochtitriert: für Cariprazin wurde dabei die Anfangsdosis von 1,5 mg/Tag bei allen Patientinnen und Patienten jede Woche um 1,5 mg/Tag bis zur Zieldosis von 4,5 mg/Tag erhöht; die Risperidon-Dosis wurde im selben Zeitraum von 2,0 mg schrittweise um 1,0 mg bis zur Zieldosis von 4,0 mg erhöht. Die Zieldosen wurden eine weitere Woche unverändert fortgeführt.

Ab der 4. Behandlungswoche bestand in beiden Studienarmen die Möglichkeit für Dosisanpassungen. Diese war allerdings eingeschränkt: bei schlechter Verträglichkeit war 1 Dosisreduktion auf 3 mg Cariprazin bzw. Risperidon erlaubt; bei einer drohenden psychotischen Verschlechterung konnte die Dosis 1-mal auf 6 mg Cariprazin oder Risperidon erhöht werden. Die Dosisreduktion, bzw. -erhöhung durfte dabei jeweils nur 1-mal ausgehend von der Zieldosis stattfinden. Weiterhin galt gemäß Studienprotokoll die Empfehlung, die Zieldosis beizubehalten, bzw. nach einer erfolgten Anpassung möglichst zur Zieldosis zurückzukehren.

Die einheitliche Vorgabe der Zeitpunkte für Dosisanpassungen sowie die Beschränkung der Anzahl der Dosierungsschritte in der Studie 188-005 entsprechen nicht dem Konzept einer patientenindividuellen Therapieanpassung. Die patientenindividuelle Dosisoptimierung stellt jedoch einen Kernaspekt der Schizophrenie-Behandlung dar. In der S3-Leitlinie der DGPPN ([9]; derzeit in Überarbeitung) wird auf ein differenziertes Vorgehen bei der Therapie der Schizophrenie hingewiesen. Zudem soll gemäß der Leitlinie sowie den Fachinformationen von Cariprazin und Risperidon [6,7,10] eine patientenindividuell optimierte Behandlung mit der niedrigsten wirksamen Dosis erfolgen. Das Design der Studie 188-005 war aufgrund der eingeschränkten Möglichkeiten zur Dosisanpassung von Cariprazin und Risperidon nicht darauf ausgerichtet, eine solche patientenindividuelle optimale Dosis zu ermitteln. Zudem stand für beide Wirkstoffe in der Studie 188-005 nicht die gesamte Bandbreite des zugelassenen Dosisbereichs zur Verfügung (Cariprazin: 1,5 bis 6 mg/Tag; Risperidon: 2 bis 16 mg/Tag). Die für Cariprazin bzw. Risperidon zugelassenen Mindestdosen (1,5 mg/Tag bzw. 2,0 mg/Tag) durften ab der 2. Behandlungswoche in der Studie nicht mehr eingesetzt werden.

Aus den Studienunterlagen ist allerdings ersichtlich, dass Dosisanpassungen insgesamt nur bei einem verhältnismäßig geringen Anteil der Studienpopulation erfolgt sind und zudem beide Studienarme in etwa gleichem Ausmaß betrafen (19,1 % im Cariprazin-Arm und 22,2 % im Risperidon-Arm). Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit sowohl einer Dosiserhöhung als auch einer Dosisreduktion liegt im Cariprazin-Arm bei 11,3 %, und im Risperidon-Arm bei 14,8 %. Es bleibt offen, inwiefern die den Prüfarzten vermittelte Empfehlung, die Zieldosis einzuhalten, die Rate der Dosisanpassungen in der Studie beeinflusst hat, oder ob dies den tatsächlich erforderlichen Anpassungsbedarf widerspiegelt. Dennoch ist aufgrund der zwischen beiden Studienarmen vergleichbaren Anteile der Patientinnen und

Patienten mit erfolgten Dosisanpassungen trotz begrenzter Optimierungsmöglichkeiten von einem suffizienten Vergleich zwischen Cariprazin und Risperidon auszugehen.

In der Gesamtschau bietet die Studie 188-005 für die vorliegende Fragestellung einen hinreichenden Vergleich der eingesetzten Wirkstoffe und wird für die Nutzenbewertung von Cariprazin herangezogen. Aufgrund der beschriebenen Limitation sind die Ergebnisse der Studie 188-005 jedoch mit einer reduzierten Aussagesicherheit behaftet. Dies wird bei der Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt.

### **Studie A002-A7**

Bei der Studie A002-A7 handelt es sich um eine offene, randomisierte, in Asien (vermutlich ausschließlich in Japan) durchgeführte multizentrische Parallelgruppenstudie zum Vergleich von Cariprazin mit Risperidon. In die Studie wurden vorbehandelte erwachsene Patientinnen und Patienten mit chronischer Schizophrenie im Alter zwischen 20 und 74 Jahren eingeschlossen. Voraussetzung für den Studieneinschluss war ein PANSS-Gesamtscore von maximal 120. Die Studie bestand aus einer Beobachtungsphase von maximal 4 Wochen, einer Behandlungsphase von 48 Wochen und einer Nachbeobachtungsphase von 12 Wochen. Nach Angaben in den Studienunterlagen wurde in der Studie kein primärer Endpunkt festgelegt.

Die Zuteilung zu den Studienarmen erfolgte stratifiziert nach Alter (< 65, ≥ 65 Jahre). Die Patientinnen und Patienten wurden randomisiert 3 Studienarmen zugeteilt: 2 Cariprazin-Armen mit der Tageszieldosis von 3 mg bzw. 6 mg und 1 Risperidon-Arm mit der Zieldosis von 4 mg/Tag. Zu Beginn der Behandlungsphase wurde die Dosis in allen Studienarmen schrittweise bis zur Zieldosis erhöht. Die Cariprazin-Dosis wurde dabei ausgehend von der Anfangsdosis von 1,5 mg/Tag täglich um 1,5 mg erhöht. Die Zieldosis von 3 mg wurde somit bereits am 2. Behandlungstag, die Zieldosis von 6 mg am 4. Behandlungstag erreicht. Die Risperidon-Anfangsdosis von 2 mg/Tag wurde am 3. Behandlungstag in einem Schritt auf 4 mg erhöht.

Nach Erreichen der Zieldosis sollte diese in den Cariprazin-Armen bis Tag 29, im Risperidon-Arm bis Tag 15 unverändert fortgeführt werden. Danach war ein flexibles Dosierungsregime vorgesehen. Dabei sollten Dosiserhöhungen eingeleitet werden, sofern das CGI-I (Clinical Global Impression of Improvement) unverändert war oder sich verschlechtert hatte, und die Therapie gut verträglich war. Bei schlechter Verträglichkeit konnte die Dosis jederzeit reduziert oder die Studienmedikation für maximal 3 Tage abgesetzt werden. Cariprazin konnte in Dosierungen zwischen 1,5 mg und 9 mg, und Risperidon zwischen 2 mg und 12 mg eingesetzt werden.

### ***Limitationen der Studie A002-A7***

Zu Beginn der Behandlungsphase erfolgte in den Cariprazin-Armen eine tägliche Dosissteigerung. Laut der Zulassung ist allerdings eine langsame Dosiserhöhung vorgesehen [6]. Auch wenn in der Fachinformation zu Cariprazin keine Angaben zu den konkreten Zeitabständen aufgeführt sind, ist dennoch vorstellbar, dass die in der Studie A002-A7

vorgenommene Dosissteigerung nicht die Intention der Zulassung widerspiegelt. Zudem ist in der Langzeitbehandlung eine langsamere Dosissteigerung des Wirkstoffes realisierbar. Da die Dosiserhöhung allerdings in den ersten Tagen der Behandlungsphase stattgefunden hat und nachfolgend ein flexibles Dosierungsregime angewandt wurde, ist der Einfluss auf die Ergebnisse der untersuchten Endpunkte als gering einzuschätzen.

Darüber hinaus sind Cariprazin-Dosen in einem Bereich zwischen 1,5 mg/Tag und 6 mg/Tag zugelassen. In der Studie A002-A7 war auch eine Dosissteigerung auf 9 mg/Tag möglich. Die Verabreichung von Cariprazin erfolgte somit zum Teil außerhalb des zugelassenen Bereichs. Aus den Studienunterlagen ist allerdings nicht ersichtlich, wie viele Patientinnen und Patienten über welchen Zeitraum mit nicht zulassungskonformen Dosen behandelt wurden. Es findet sich lediglich die Angabe, dass die Cariprazin-Dosis von 9 mg als häufigste Tagesdosis bei je 7 % der Patientenpopulation in beiden Cariprazin-Armen aufgetreten ist. Dies schließt jedoch nicht aus, dass auch andere Patientinnen und Patienten über einen hinreichend langen Zeitraum mit dieser Dosis behandelt wurden, um eine relevante Auswirkung auf die Studienergebnisse hervorzurufen.

#### ***Ergebnisse der Studie A002-A7 sind nicht verwertbar***

Für die Studie A002-A7 wird trotz der beschriebenen Limitationen die Relevanz für die vorliegende Nutzenbewertung nicht infrage gestellt. Allerdings liegt in der Studie zu einem frühen Zeitpunkt ein sehr hoher Anteil an Patientinnen und Patienten mit vorzeitigem Therapieabbruch vor. Bereits zu Woche 24 haben insgesamt ungefähr 46 % der Patientinnen und Patienten die Therapie abgebrochen. Zu Studienende (Woche 48) stieg dieser Anteil auf 54 % an. Es ist anzumerken, dass der Anteil an Therapieabbrüchen zwischen den Studienarmen bedeutsam unterschiedlich war (73,2 % bei Cariprazin 3 mg, 52,4 % bei Cariprazin 6 mg und 33 % in dem Risperidon-Arm). Aus den in den Studienunterlagen genannten Ursachen für den Therapieabbruch ergibt sich jedoch kein nachvollziehbarer Grund für die unterschiedlichen Anteile an Therapieabbrüchen zwischen den verschiedenen Behandlungsgruppen. Insgesamt führt dies dazu, dass die Ergebnisse der Studie A002-A7 zur Ableitung eines Zusatznutzens von Cariprazin nicht herangezogen werden. Angaben zu den Patientencharakteristika sind Anhang A der vorliegenden Nutzenbewertung zu entnehmen.

#### **Charakteristika der Studienpopulation**

Tabelle 10 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie 188-005.

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich, Langzeitbehandlung / Rückfallprophylaxe: Cariprazin vs. Risperidon

Studie Charakteristika Kategorie	Cariprazin	Risperidon
<b>188-005</b>	N <sup>a</sup> = 230	N <sup>a</sup> = 231
Alter [Jahre], MW (SD)	40 (11)	41 (11)
Geschlecht [w / m], %	46 / 54	39 / 61
Ethnie, n (%)		
weiß	221 (96,1)	217 (93,9 <sup>b</sup> )
nicht erfasst	9 (3,9)	13 (5,6 <sup>b</sup> )
Schizophrenie Typ, n (%)		
paranoid	188 (81,7)	196 (84,8 <sup>b</sup> )
residual	24 (10,4)	12 (5,2)
undifferenziert	13 (5,7)	16 (6,9 <sup>b</sup> )
desorganisiert	4 (1,7)	6 (2,6)
katatonisch	1 (0,4)	0 (0)
Krankheitsdauer: Zeit zwischen Erstdiagnose und Studieneinschluss [Jahre], MW (SD)	12,0 (8,1)	13,0 (9,2)
Anzahl psychiatrischer Hospitalisierungen in den letzten 12 Monaten, MW (SD)	0,3 (1,5)	0,2 (0,5)
Anzahl akuter Exazerbationen, n (%)		
< 5	148 (64,3)	126 (54,5 <sup>b</sup> )
5-10	61 (26,5)	79 (34,2 <sup>b</sup> )
11-15	11 (4,8)	20 (8,7)
> 15	10 (4,3)	5 (2,2)
Zeit seit Erholung von letzter akuter Exazerbation bis Studienbeginn [Jahre], MW (SD)	3,46 (3,3)	3,15 (3,0)
PANSS-Gesamtscore, MW (SD)	76,7 (8,1) <sup>c</sup>	76,4 (8,2) <sup>c</sup>
Negativskala, MW (SD)	28,5 (2,5) <sup>c</sup>	28,3 (2,7) <sup>c</sup>
Positivskala, MW (SD)	12,0 (2,8) <sup>c</sup>	11,8 (2,7) <sup>c</sup>
allgemeine Psychopathologieskala, MW (SD)	36,2 (5,5) <sup>c</sup>	36,3 (5,5) <sup>c</sup>
PANSS-FNS, MW (SD)	27,7 (2,6) <sup>c</sup>	27,5 (2,4) <sup>c</sup>
PANSS-FPS, MW (SD)	8,8 (2,7) <sup>c</sup>	8,6 (2,6) <sup>c</sup>
Komedikation: Psycholeptika, n (%)	208 (90,4)	210 (91,0 <sup>b</sup> )
Therapieabbruch, n (%)	52 (22,6)	52 (22,5 <sup>b</sup> )
Studienabbruch, n (%)	53 (23,0)	52 (22,5 <sup>b</sup> )
a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.		
b: eigene Berechnung		
c: Werte der ITT-Population		
MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale; FNS: Factorscore for Negative Symptoms; FPS: Factorscore for Positive Symptoms; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus; w: weiblich		

Die demografischen und klinischen Charakteristika der Studienpopulation sind zwischen den beiden Studienarmen (Cariprazin bzw. Risperidon) weitgehend ausbalanciert.

Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel etwa 40 Jahre alt und beinahe ausschließlich weißer Ethnie. Sie waren überwiegend (zu etwa 80 %) an paranoider Schizophrenie erkrankt. Residuale, undifferenzierte und desorganisierte Form der Schizophrenie-Erkrankung waren in geringeren Anteilen vertreten. Die mittlere Krankheitsdauer lag bei etwa 13 Jahren. Ein Großteil der Patientinnen und Patienten hatte insgesamt weniger als 5 akute Exazerbationen. Die Zeit zwischen der Erholung von der letzten akuten Exazerbation und dem Studienbeginn lag bei ungefähr 3 Jahren. In die Studie sind Patientinnen und Patienten mit einem PANSS-Gesamtscore von etwa 76, bzw. einem PANSS-FNS von ca. 27 eingegangen. In etwa 90 % waren mit Psycholeptika vorbehandelt.

Der Anteil der Therapie- und Studienabbrüche beläuft sich in beiden Studienarmen auf etwa 23 %.

Tabelle 11 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich, Langzeitbehandlung / Rückfallprophylaxe: Cariprazin vs. Risperidon

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
Studie 188-005	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus							

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

## 2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

### 2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.6.2.4.3):

- Mortalität
  - Gesamtmortalität (erhoben als UEs mit Todesfolge)
- Morbidität
  - Schizophrenie-Symptomatik erhoben mittels PANSS
  - depressive Symptome ermittelt durch Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS)
  - Rückfall
  - psychosoziales Funktionsniveau erhoben über Personal and Social Performance Scale (PSP)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
  - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
  - Abbruch wegen UEs
  - Suizidalität ermittelt durch Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)
  - extrapyramidal-motorische Störungen (EPS) einschließlich:
    - Dyskinesie erhoben mittels Abnormal Involuntary Movement Score (AIMS)
    - Akathisie erhoben mittels Barnes Akathisia Rating Scale (BARS)
    - Parkinsonismus erhoben mittels Simpson-Angus Scale (SAS)
  - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zu Woche 26 herangezogen. Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht (siehe Abschnitt 2.6.2.4.3).

Tabelle 12 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich, Langzeitbehandlung / Rückfallprophylaxe: Cariprazin vs. Risperidon

Studie	Endpunkte									
	Gesamtmortalität <sup>a</sup>	Schizophrenie-Symptomatik (PANSS)	Depressive Symptome (CDSS)	Rückfall <sup>b</sup>	Psychosoziales Funktionsniveau (PSP)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Abbruch wegen UEs	Suizidalität (C-SSRS)	EPS <sup>c</sup>
Studie 188-005	ja	ja	ja	nein	ja	- <sup>d</sup>	ja	ja	ja	ja

a: erhoben als UE  
 b: Keine verwertbaren Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt 2.6.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung.  
 c: umfassen Dyskinesien, Akathisie und Parkinsonismus, erhoben über die Fragebögen AIMS, BARS und SAS  
 d: keine Daten erhoben

AIMS: Abnormal Involuntary Movement Score; BARS: Barnes Akathisia Rating Scale; CDSS: Calgary Depression Scale for Schizophrenia; C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale; EPS: extrapyramidal-motorische Störungen; PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale; PSP: Personal and Social Performance Scale; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Simpson-Angus Scale; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

### 2.4.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 13 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte.

Tabelle 13: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich, Langzeitbehandlung / Rückfallprophylaxe: Cariprazin vs. Risperidon

Studie	Studienebene	Endpunkte									
		Gesamtmortalität <sup>a</sup>	Schizophrenie-Symptomatik (PANSS)	Depressive Symptome (CDSS)	Rückfall	Psychosoziales Funktionsniveau (PSP)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Abbruch wegen UEs	Suizidalität (C-SSRS)	EPS <sup>b</sup>
Studie 188-005	N	N	N	N	- <sup>c</sup>	N	- <sup>d</sup>	N	N	N	H <sup>e</sup>

a: über die Erhebung von UEs erfasste Todesfälle  
 b: EPS umfassen Dyskinesien, Akathisie und Parkinsonismus, erhoben über die Fragebögen AIMS, BARS und SAS  
 c: Keine verwertbaren Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt 2.6.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung.  
 d: keine Daten erhoben  
 e: hoher Anteil ersetzter Werte > 15%

AIMS: Abnormal Involuntary Movement Score; BARS: Barnes Akathisia Rating Scale; CDSS: Calgary Depression Scale for Schizophrenia; C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale; EPS: extrapyramidal-motorische Störungen; H: hoch; N: niedrig; PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale; PSP: Personal and Social Performance Scale; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Simpson-Angus Scale; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Für die Endpunkte Gesamtmortalität, Schizophrenie-Symptomatik, depressive Symptome, psychosoziales Funktionsniveau (PSP), SUEs, Abbruch wegen UEs und Suizidalität (C-SSRS) wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Entgegen der Einschätzung des pU wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt extrapyramidal-motorische Störungen (EPS) als hoch eingestuft. Die vom pU abweichende Einschätzung beruht auf der bei dem hohen Anteil fehlender Werte (> 15 %) für diesen Endpunkt angewandten Ersetzungsstrategie (LOCF).

Für den Endpunkt Rückfall liegen in der Studie 188-005 keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitt 2.6.2.4.3). Daher entfällt eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für diesen Endpunkt.

Zu der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in der Studie 188-005 keine Daten erhoben.

### Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Neben den oben dargestellten Aspekten zum Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene besteht auch bei dem Design der Studie 188-005 eine Limitation, welche die eingeschränkten Möglichkeiten für Dosisanpassungen betrifft (siehe Abschnitt 2.4.1.2). Daher ist von einer reduzierten Aussagekraft der Studie auszugehen. Insgesamt führt dies dazu, dass aus der Studie 188-005 maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen ausgesprochen werden können.

#### 2.4.2.3 Ergebnisse

Tabelle 14 bis Tabelle 16 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Cariprazin mit Risperidon bei der Langzeitbehandlung / Rückfallprophylaxe von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Schizophrenie zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich, Langzeitbehandlung / Rückfallprophylaxe: Cariprazin vs. Risperidon

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Cariprazin		Risperidon		Cariprazin vs. Risperidon
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
<b>188-005</b>					
<b>Mortalität</b>					
Gesamtmortalität	230	0 (0)	230	1 (0,4)	0,14 [0; 6,82] <sup>b</sup> ; 0,410
<b>Morbidität</b>					
Rückfall	keine verwertbaren Daten <sup>c</sup>				
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
nicht erhoben					
<b>Nebenwirkungen</b>					
UEs <sup>d</sup>	230	134 (58,3)	230	140 (60,9)	-
SUEs	230	8 (3,5)	230	7 (3,0)	1,14 [0,42; 3,10]; 0,858
Abbruch wegen UEs	230	23 (10,0)	230	27 (11,7)	0,85 [0,50; 1,44]; 0,567
<b>C-SSRS</b>					
Suizidgedanken	230	3 (1,3)	230	2 (0,9)	1,50 [0,26; 8,71] <sup>b</sup> ; 0,753
suizidales Verhalten	230	0 (0)	230	1 (0,4)	0,14 [0; 6,82] <sup>b</sup> ; 0,410
a: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [12]) b: POR, eigene Berechnung c: Keine verwertbaren Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt 2.6.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung. d: Diskrepanz zwischen Angaben in Modul 4 A und 5 des Dossiers. Die dargestellten Daten stammen aus dem Studienbericht im Modul 5. Angaben aus dem Modul 4 A: Cariprazin 126 (54,8); Risperidon 132 (57,4). Der Hintergrund für die erwähnte Diskrepanz ist unklar. C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					

Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich, Langzeitbehandlung / Rückfallprophylaxe: Cariprazin vs. Risperidon

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Cariprazin			Risperidon			Cariprazin vs. Risperidon
	N <sup>a</sup>	Werte Studie n- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW <sup>b</sup> (SE)	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW <sup>b</sup> (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert
<b>188-005</b>							
<b>Morbidität</b>							
PANSS-Score							
Gesamtscore <sup>c</sup>	227	76,7 (8,1)	-16,9 (0,80)	229	76,4 (8,2)	-14,8 (0,81)	-2,10 [-4,34; 0,13]; 0,065
Negativskala <sup>c</sup>	227	28,5 (2,5)	-8,6 (0,32)	229	28,3 (2,7)	-7,2 (0,34)	-1,48 [-2,38; -0,57]; 0,001 Hedges' g: -0,30 [-0,48; -0,11]; 0,002 <sup>d</sup>
Positivskala <sup>c</sup>	227	12,0 (2,8)	-1,4 (0,21)	229	11,8 (2,7)	-1,4 (0,16)	0,01 [-0,52; 0,54]; 0,959
allgemeine Psychopathologieskala <sup>c</sup>	227	36,2 (5,5)	-7,1 (0,41)	229	36,3 (5,5)	-6,4 (0,42)	-0,72 [-1,86; 0,43]; 0,220
Faktorscore für die Negativsymptomatik <sup>c, e</sup>	227	27,7 (2,6)	-8,9 (0,32)	229	27,5 (2,4)	-7,4 (0,35)	-1,46 [-2,39; -0,53]; 0,002 Hedges' g: -0,29 [-0,47; -0,10]; 0,002 <sup>d</sup>
Faktorscore für die Positivsymptomatik <sup>c, f</sup>	227	8,8 (2,7)	-1,1 (0,17)	229	8,6 (2,6)	-1,1 (0,15)	0,01 [-0,43; 0,45]; 0,963
CDSS-Gesamtscore <sup>c</sup>	227	0,7 (2,0)	-0,3 (0,09)	229	0,9 (1,3)	-0,2 (0,11)	-0,06 [-0,33; 0,21]; 0,658

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidity, stetig) – RCT, direkter Vergleich, Langzeitbehandlung / Rückfallprophylaxe: Cariprazin vs. Risperidon (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Cariprazin			Risperidon			Cariprazin vs. Risperidon
	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW <sup>b</sup> (SE)	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW <sup>b</sup> (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert
<b>188-005</b>							
<b>Morbidity</b>							
PSP-Gesamtscore <sup>e</sup>	227	48,8 (10,9)	14,3 (0,6)	229	48,1 (10,7)	9,66 (0,8)	4,63 [2,71; 6,56]; < 0,001 Hedges' g: 0,44 [0,25; 0,63]; < 0,001 <sup>d</sup>
Selbstpflege <sup>h</sup>	227	2,5 (1,0)	-0,7 (0,05)	229	2,5 (1,0)	-0,5 (0,05)	-0,20 [-0,34; -0,06]; 0,004
sozial nützliche Aktivitäten, Arbeit und Studium eingeschlossen <sup>h</sup>	227	4,0 (0,8)	-1,0 (0,05)	229	4,0 (0,7)	-0,6 (0,06)	-0,35 [-0,5; -0,20]; < 0,001
private und soziale Beziehungen <sup>h</sup>	227	3,6 (0,8)	-0,9 (0,05)	229	3,6 (0,8)	-0,6 (0,05)	-0,24 [-0,37; -0,10]; < 0,001
störendes und aggressives Verhalten <sup>h</sup>	227	1,1 (0,3)	-0,06 (0,01)	229	1,1 (0,4)	-0,04 (0,02)	-0,02 [-0,07; 0,02]; 0,297
a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effekts berücksichtigt wurden; die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren. b: Kleinste-Quadrate-Schätzung aus, wenn nicht anders angegeben, MMRM-Auswertung adjustiert für Behandlungsarm, Visite, Studienzentrum, Wert zu Studienbeginn und Interaktion zwischen Behandlungsarm und Visite sowie zwischen Wert zu Studienbeginn und Visite c: Höhere Werte zeigen einen höheren Schweregrad an. d: eigene Berechnung basierend auf Effektschätzung der Mittelwertdifferenz und KI der MMRM-Analyse e: Summe aus den Fragen N1, N2, N3, N4, N6, G7 und G16 des PANSS Fragebogens f: Summe aus den Fragen P1, P3, P5, P6 und G9 des PANSS Fragebogens g: Höhere Werte zeigen ein besseres psychosoziales Funktionsniveau an. h: Höhere Werte bedeuten eine Verschlechterung. CDSS: Calgary Depression Scale for Schizophrenia; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PANSS: Positive and Negative Syndroms Scale; PSP: Personal and Social Performance Scale; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; vs.: versus							

Tabelle 16: Ergebnisse (Nebenwirkungen, stetig) – RCT, direkter Vergleich, Langzeitbehandlung / Rückfallprophylaxe: Cariprazin vs. Risperidon

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Skala	Cariprazin			Risperidon			Cariprazin vs. Risperidon MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SE)	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SE)	
<b>188-005</b>							
<b>Nebenwirkungen</b>							
EPS <sup>c, d</sup>							
AIMS- Gesamtscore <sup>e</sup>	216	0,1 (0,4)	0,01 (0,03)	216	0,2 (0,7)	0,02 (0,03)	-0,01 [-0,10; 0,07]; 0,781
BARS- Gesamtscore	keine verwertbaren Daten <sup>g</sup>						
SAS- Gesamtscore <sup>f</sup>	216	0,4 (0,9)	0,1 (0,08)	216	0,4 (0,9)	0,1 (0,08)	-0,07 [-0,29; 0,16]; 0,561
<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effekts berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.                      b: ANCOVA mit LOCF-Ersetzung, adjustiert für Behandlungsgruppe, Studienzentrum und Wert zu Studienbeginn                      c: Höhere Werte zeigen einen höheren Schweregrad an.                      d: basierend auf Safety-Population                      e: Summe aus 7 Items zur Einschätzung abnormer Bewegungen von Gesicht, Mund, Extremitäten und Rumpf                      f: Summe aus 10 Items zur Bewertung von Rigidität, Hypokinesie, Zittern, Glabellareflex und Speichelfluss                      g: Die vom pU vorgelegten Daten sind zur Ableitung eines Zusatznutzens nicht adäquat, da sie auf einem Gesamtscore aus allen 4 erhobenen Items beruhen, für dessen Geeignetheit keine Nachweise vorliegen (siehe Abschnitt 2.6.2.4.3).</p> <p>ANCOVA: Kovarianzanalyse; AIMS: Abnormal Involuntary Movement Scale; BARS: Barnes Akathisia Rating Scale; EPS: extrapyramidal-motorische Störungen; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Simpson-Angus Scale; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; vs.: versus</p>							

Auf Basis der verfügbaren Daten können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (siehe Abschnitt 2.4.2.2 der vorliegenden Nutzenbewertung).

## Mortalität

### Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität wurde auf die im Rahmen der Erhebung von UEs erfassten Todesfälle zurückgegriffen. Bis zum Ende der Behandlungsphase sind im Cariprazin-Studienarm keine Todesfälle aufgetreten. Im Risperidon-Arm wurde ein Todesfall verzeichnet. In der Gesamtschau ergibt sich hieraus kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cariprazin gegenüber Risperidon, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

## **Morbidität**

### ***Schizophrenie-Symptomatik (PANSS)***

Für den Endpunkt Schizophrenie-Symptomatik, gemessen mit dem PANSS, werden Auswertungen zur mittleren Änderung im Vergleich zu Studienbeginn für den Gesamtscore und zugehörige Subskalen betrachtet.

Für den Gesamtscore des PANSS sowie für die Subskalen zur Positivsymptomatik (Positivskala und Faktorscore für die Positivsymptomatik) und die allgemeine Psychopathologieskala zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für die betrachteten Subskalen des PANSS zur Negativsymptomatik (Negativskala und FNS) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Cariprazin. Für beide Subskalen liegt das jeweilige 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges'  $g$ ) jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von  $-0,2$  bis  $0,2$ . Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Daraus ergibt sich für die Negativsymptomatik kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cariprazin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der auf Basis der Responderanalysen zum Faktorscore für die Negativsymptomatik des PANSS einen Zusatznutzen ableitet.

### ***Depressive Symptome (CDSS)***

Bei dem für die Ermittlung von depressiven Symptomen erhobenen Gesamtscore des CDSS zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cariprazin im Vergleich zu Risperidon, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

### ***Rückfall***

Für den Endpunkt Rückfall liegen Daten zu einem vom pU post hoc definierten kombinierten Endpunkt vor. Dieser ist aus unterschiedlichen Komponenten zusammengestellt, mit welchen verschiedene Symptomausprägungen anhand des PANSS und des CGI-S, sowie die Ereignisse, die über die MedDRA-SMQs „Psychose und psychotische Erkrankungen“, „Suizid / Selbstverletzendes Verhalten“ und „Feindseligkeit / Aggression“ abgebildet sind, erfasst werden. Diese post hoc definierte Konstellation ist nicht begründet (siehe Abschnitt 2.6.2.4.3) und wird für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen. Folglich ergibt sich für den Endpunkt Rückfall kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cariprazin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Der pU schließt diesen Endpunkt in seine Bewertung ein, leitet aus dessen Ergebnissen jedoch ebenfalls keinen Zusatznutzen für Cariprazin ab.

### ***Psychosoziales Funktionsniveau (PSP)***

Für den Endpunkt psychosoziales Funktionsniveau (PSP) zeigt sich, bezogen auf den Gesamtscore, für die mittlere Änderung gegenüber Studienbeginn ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Cariprazin. Das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges'  $g$ ) liegt vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von  $-0,2$  bis  $0,2$ . Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Daraus ergibt sich für das psychosoziale Funktionsniveau ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cariprazin gegenüber Risperidon.

Dies entspricht nicht der Einschätzung des pU, der für diesen Endpunkt einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet. Allerdings zieht der pU für seine Bewertung primär eine Responderanalyse mit dem Kriterium einer Änderung des PSP-Gesamtscores um  $\geq 10$  % gegenüber Studienbeginn heran. Zudem ordnet der pU diesen Endpunkt der Kategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Für die Bewertung eines Zusatznutzens von Cariprazin liegen in der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität keine Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cariprazin im Vergleich zu Risperidon, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### **Nebenwirkungen**

#### ***SUEs***

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Cariprazin im Vergleich zu Risperidon, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

#### ***Abbruch wegen UEs***

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Cariprazin im Vergleich zu Risperidon, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

### ***Suizidalität (C-SSRS)***

Für den Endpunkt Suizidgedanken und suizidales Verhalten erhoben mittels des C-SSRS zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Cariprazin im Vergleich zu Risperidon, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

### ***Extrapyramidal-motorische Störungen (EPS)***

#### ***Dyskinesie (AIMS)***

Für den Endpunkt Dyskinesie zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Cariprazin im Vergleich zu Risperidon, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

#### ***Akathisie (BARS)***

Für den Endpunkt Akathisie liegen keine verwertbaren Daten vor. Die vom pU vorgelegten Analysen sind aufgrund einer nicht adäquaten Bildung des Gesamtscores für die Ableitung des Zusatznutzens nicht geeignet. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Cariprazin im Vergleich zu Risperidon, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der für diesen Endpunkt ebenfalls keinen Zusatznutzen beansprucht.

#### ***Parkinsonismus (SAS)***

Für den Endpunkt Parkinsonismus zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Cariprazin im Vergleich zu Risperidon, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der für diesen Endpunkt ebenfalls keinen Zusatznutzen beansprucht.

### **2.4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren**

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal ( $p$ -Wert  $< 0,05$ ) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in 1 Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird folgender Effektmodifikator herangezogen:

- Geschlecht (weiblich / männlich)

Für den Effektmodifikator Geschlecht zeigt sich für keinen Endpunkt eine statistisch signifikante Interaktion.

Zudem wurden in der Studie 188-005 weitere relevanten Effektmodifikatoren betrachtet, für die jedoch keine adäquaten Analysen vorliegen. Dies sind: Alter, PANSS-FNS, Land, PSP-Score zu Studienbeginn, CDSS-Score zu Studienbeginn.

Mit Ausnahme des Effektmodifikators „Land“ beruhen die Kriterien für die Unterteilung in Subgruppen bei den restlichen Merkmalen auf dem jeweiligen Medianwert zu Studienbeginn. Dies führt zu einer Aufteilung basierend auf den individuellen Eigenschaften der Studienpopulation und kann in Abhängigkeit von den Charakteristika der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zu verschiedenen Trennwerten führen. Eine inhaltliche Begründung der so entstandenen Trennwerte nimmt der pU nicht vor. Die Analysen für diese Effektmodifikatoren werden daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Bei dem Subgruppenmerkmal Land werden 10 europäische Länder betrachtet, von denen 2 in die vom pU vorgelegte Analyse gepoolt eingehen (Frankreich / Spanien). Die restlichen Länder fließen einzeln in die Analyse ein. Eine Begründung für dieses Vorgehen findet sich in den vorliegenden Studienunterlagen nicht. Zudem beläuft sich die Patientenzahl nicht in jedem Land auf mindestens 10 Patientinnen und Patienten [13]. In dieser Konstellation sind die Ergebnisse für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet und werden daher für die vorliegende Nutzenbewertung ebenfalls nicht herangezogen.

Für die vorliegende Nutzenbewertung liegt somit für die eingeschlossenen Endpunkte und Operationalisierungen insgesamt keine relevante Effektmodifikation vor.

### **2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

Nachfolgend werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [13].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

#### **2.4.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene**

Ausgehend von den in Abschnitt 2.3.2 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt.

### **Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Morbidität**

Nicht für alle in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte geht aus dem Dossier hervor, ob sie nicht schwer / nicht schwerwiegend oder schwer / schwerwiegend sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung nachfolgend begründet.

Für den Endpunkt psychosoziales Funktionsniveau, gemessen mit dem PSP, gibt es im Dossier keinen Hinweis darauf, dass die erfasste Symptomatik schwer oder schwerwiegend ist. Dieser Endpunkt wird daher als nicht schwer beziehungsweise nicht schwerwiegend eingestuft. Der pU ordnet diesen Endpunkt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu.

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Cariprazin vs. Risperidon, Langzeitbehandlung / Rückfallprophylaxe

Endpunktkategorie Endpunkt	Cariprazin vs. Risperidon Ereignisanteil (%) bzw. MD Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>
<b>Mortalität</b>		
Gesamtmortalität	0 % vs. 0,4 % POR: 0,14 [0; 6,82] p = 0,410	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Morbidität</b>		
Schizophrenie-Symptomatik (gemessen mit dem PANSS)		
Gesamtscore	-16,9 vs. -14,8 MD: -2,10 [-4,34; 0,13] p = 0,065	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Negativskala	-8,6 vs. -7,2 MD: -1,48 [-2,38; -0,57] p = 0,001 Hedges' g: -0,30 [-0,48; -0,11] <sup>c</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Faktorscore Negativsymptomatik	-8,9 vs. -7,4 MD: -1,46 [-2,39; -0,53] p = 0,002 Hedges' g: -0,29 [-0,47; -0,10] <sup>c</sup>	
Positivskala	-1,4 vs. -1,4 MD: 0,01 [-0,52; 0,54] p = 0,959	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Faktorscore Positivsymptomatik	-1,1 vs. -1,1 MD: 0,01 [-0,43; 0,45] p = 0,963	
allgemeine Psychopathologieskala	-7,1 vs. -6,4 MD: -0,72 [-1,86; 0,43] p = 0,220	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
depressive Symptome (CDSS)	-0,3 vs. -0,2 MD: -0,06 [-0,33; 0,21] p = 0,658	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rückfall	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
psychosoziales Funktionsniveau (PSP- Gesamtscore)	14,3 vs. 9,66 MD: 4,63 [2,71; 6,56] p < 0,001 Hedges' g: 0,44 [0,25; 0,63] <sup>c</sup> Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Cariprazin vs. Risperidon  
 (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Cariprazin vs. Risperidon Ereignisanteil (%) bzw. MD Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>	Endpunkt nicht erhoben	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Nebenwirkungen</b>		
SUEs	3,5 % vs. 3,0 % RR: 1,14 [0,42; 3,10] p = 0,858	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	10,0 % vs. 11,7 % RR: 0,85 [0,50; 1,44] p = 0,567	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
<b>Suizidalität (C-SSRS)</b>		
Suizidgedanken	1,3 % vs. 0,9 % POR: 1,50 [0,26; 8,71] p = 0,753	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
suizidales Verhalten	0 % vs. 0,4 % POR: 0,14 [0; 6,82] p = 0,410	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
<b>EPS</b>		
Dyskinesie (AIMS-Gesamtscore)	0,01 vs. 0,02 MD: -0,01 [-0,10; 0,07] p = 0,781	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Akathisie (BARS-Gesamtscore)	keine verwertbaren Daten	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Parkinsonismus (SAS-Gesamtscore)	0,1 vs. 0,1 MD: -0,07 [-0,29; 0,16] p = 0,561	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt  
 b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI<sub>o</sub>)  
 c: Liegt das KI für das Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], wird dies als relevanter Effekt interpretiert. In anderen Fällen lässt sich nicht ableiten, dass ein relevanter Effekt vorliegt.  
 AIMS: Abnormal Involuntary Movement Scale; BARS: Barnes Akathisia Rating Scale; CDSS: Calgary Depression Scale for Schizophrenia; C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale; EPS: extrapyramidalmotorische Störungen; KI: Konfidenzintervall, KI<sub>o</sub>: obere Grenze Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale; POR: Peto Odds Ratio; PSP: Personal and Social Performance Scale; RR: relatives Risiko; SAS: Simpson-Angus Scale; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

### 2.4.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 18 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens von Cariprazin in der Langzeitbehandlung / Rückfallprophylaxe einfließen.

Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Cariprazin im Vergleich zu Risperidon in der Langzeitbehandlung / Rückfallprophylaxe (Patientinnen und Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik)

Positive Effekte	Negative Effekte
nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen ▪ psychosoziales Funktionsniveau: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar	–
Für die Endpunkte Rückfall und Akathisie liegen keine verwertbaren Daten vor.	

Verwertbare Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Cariprazin liegen ausschließlich für die Population der Patientinnen und Patienten mit Schizophrenie und überwiegender Negativsymptomatik vor. Für diese Patientenpopulation ergibt sich ein positiver Effekt in der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen beim Endpunkt psychosoziales Funktionsniveau.

Somit ergibt sich für diese Patientenpopulation ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Cariprazin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für die weiteren Patientinnen und Patienten der Zielpopulation (Patientinnen und Patienten ohne überwiegende Negativsymptomatik) legt der pU keine verwertbaren Daten vor. Für diese Patientenpopulation ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für Patientinnen und Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik in der Langzeitbehandlung einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

#### **2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien**

##### **RGH-188-005**

Gedeon Richter. A randomized, double-blind, parallel-group study to investigate the efficacy, safety and tolerability of cariprazine in patients with predominant negative symptoms of schizophrenia [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 22.05.2018]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2012-005485-36](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005485-36).

Gedeon Richter. A randomized, double-blind, parallel-group study to investigate the efficacy, safety, and tolerability of cariprazine in patients with predominant negative symptoms of schizophrenia: study RGH-188-005; clinical study report [unveröffentlicht]. 2015.

Recordati Pharma. A randomized, double-blind, parallel-group study to investigate the efficacy, safety, and tolerability of cariprazine in patients with predominant negative symptoms of schizophrenia: study RGH-188-005; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.

##### **A002-A7**

Mitsubishi Tanabe Pharma. A long-term study of MP-214 in patients with chronic phase or elderly schizophrenia; study A002-A7; clinical study report [unveröffentlicht]. 2015.

Mitsubishi Tanabe Pharma. A long-term study of MP-214 in patients with chronic phase or elderly schizophrenia: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 20.05.2015 [Zugriff: 22.05.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01625897>.

## 2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 19 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Cariprazin im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 19: Cariprazin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Akutbehandlung der Schizophrenie bei Erwachsenen	Amisulprid oder Aripiprazol <sup>b</sup> oder Olanzapin <sup>b</sup> oder Paliperidon <sup>b</sup> oder Quetiapin oder Risperidon <sup>b</sup> oder Ziprasidon	Zusatznutzen nicht belegt
2	Langzeitbehandlung / Rückfallprophylaxe der Schizophrenie bei Erwachsenen		<p><i>Patientinnen und Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</li> </ul> <p><i>weitere Patientinnen und Patienten der Zielpopulation<sup>c</sup></i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusatznutzen nicht belegt</li> </ul>
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In beiden Behandlungsarmen sollten, sofern indiziert, begleitende ergo, psycho- und / oder soziotherapeutische Maßnahmen entsprechend den jeweiligen Richtlinien angeboten werden. Vorausgesetzt ist auch die Möglichkeit für Dosisoptimierungen entsprechend den Vorgaben der jeweiligen Fachinformation.</p> <p>b: Für die Erhaltungstherapie stehen neben der oralen Formulierung Depotpräparate zur Verfügung.</p> <p>c: Patientinnen und Patienten ohne überwiegende Negativsymptomatik</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>			

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## **2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers**

### **2.6.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)**

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU benennt in Modul 3 A Amisulprid, Aripiprazol, Olanzapin, Paliperidon, Quetiapin, Risperidon oder Ziprasidon als zweckmäßige Vergleichstherapie für Cariprazin – unabhängig von der Behandlung als Akuttherapie oder als Langzeitbehandlung / Rückfallprophylaxe. Der pU kündigt in Modul 3 A, Abschnitt 3.1 an, den Zusatznutzen von Cariprazin anhand einer Langzeittherapiestudie in einer speziellen Patientenpopulation mit überwiegender Negativsymptomatik abzuleiten, in der Risperidon als Vergleichstherapie eingesetzt wurde.

Das Vorgehen des pU entspricht der Festlegung des G-BA. Der pU lässt allerdings die Vorgabe des G-BA unerwähnt, dass – sofern indiziert – begleitende ergo-, psycho- und / oder soziotherapeutische Maßnahmen entsprechend der jeweiligen Richtlinien in beiden Behandlungsarmen angeboten werden sollten. Zudem weist der pU nicht darauf hin, dass die Möglichkeit für Dosisoptimierungen entsprechend den Vorgaben der jeweiligen Fachinformation gegeben sein sollte. Dies bleibt für die vorliegende Nutzenbewertung jedoch ohne Konsequenz, da der pU diese Prüfung für die von ihm vorgelegte Studie selbst vornimmt.

Die vorliegende Nutzenbewertung wird gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. Für die einzuschließenden Studien wird jeweils geprüft, ob die Vorgaben des G-BA adäquat erfüllt sind.

### **2.6.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)**

#### **2.6.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien**

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studienausswahl befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

#### **Fragestellung**

Bei seiner Bewertung des Zusatznutzens von Cariprazin für die Behandlung der Schizophrenie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten unterscheidet der pU zwischen 2 Fragestellungen, der Akuttherapie und der Langzeitbehandlung / Rückfallprophylaxe.

Die separate Betrachtung der beiden Fragestellungen ist sinnvoll, da bei der Behandlung der Schizophrenie abhängig von der Behandlungsphase oder der Krankheitsschwere unterschiedliche Therapieziele für die Patientinnen und Patienten entstehen. So kann zum einen die Behandlung der akuten Symptomatik (etwa nach Exazerbation oder Erstdiagnose), zum anderen die Langzeitbehandlung / Rückfallprophylaxe einer stabilen chronischen Erkrankung im Vordergrund stehen. Daraus ergeben sich 2 Patientenpopulationen, die sich hinsichtlich ihrer Charakteristika voneinander unterscheiden und für welche die Patientenrelevanz bestimmter Endpunkte unterschiedlich sein kann.

### **Einschlusskriterien**

Bis auf die unterschiedliche, der jeweiligen Fragestellung entsprechende Patientenpopulation, legt der pU identische Einschlusskriterien für beide Fragestellungen fest. Den Einschlusskriterien des pU wird nur teilweise gefolgt. Abweichungen ergeben sich bei der zu betrachtenden Patientenpopulation und der Vergleichstherapie.

### ***Patientenpopulation***

Der pU schließt Studien mit Patientenpopulationen ausschließlich nicht kaukasischer Ethnie aus seiner Bewertung aus. Aus Sicht des pU sind solche Studien vor dem Hintergrund der demografischen Verhältnisse in Deutschland und Europa nicht hinreichend relevant. Eine weitere Erläuterung seiner Einschätzung nimmt der pU nicht vor. Wie in Abschnitt 2.4.1 dargestellt, wird der Einschätzung des pU nicht gefolgt.

### ***Intervention und Vergleichstherapie***

Der pU nennt als Einschlusskriterium die zulassungsgemäße Gabe von Cariprazin bzw. der vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie benannten Wirkstoffe (siehe Abschnitt 2.6.1 der vorliegenden Nutzenbewertung). Der pU legt jedoch nicht vorab fest, dass nur solche Studien eingeschlossen werden sollen, in denen begleitende ergo-, psycho- und / oder soziotherapeutische Maßnahmen – sofern indiziert – entsprechend den jeweiligen Richtlinien in beiden Behandlungsarmen angeboten werden. Ebenfalls bleibt unerwähnt, dass Dosisoptimierungen gemäß der jeweiligen Fachinformation in beiden Behandlungsarmen möglich sein sollten.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird für die einzuschließenden Studien jeweils geprüft, ob die genannten Maßnahmen in den Studien zur Verfügung standen. Der pU nimmt nach Festlegung seines Studienpools selbst eine solche Prüfung vor, bei seiner Beurteilung der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

### ***Studiendauer***

Der pU legt für beide Fragestellungen (Akuttherapie und Langzeitbehandlung / Rückfallprophylaxe) keine Einschränkungen hinsichtlich der Dauer der einzuschließenden Studien fest.

Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Für die Bewertung von Cariprazin in der Akutbehandlung sind Studien mit einer Mindestdauer von 6 Wochen relevant. Für die Langzeitbehandlung werden Studien mit einer Behandlungsdauer von 12 Monaten eingeschlossen. Bei Studien mit der spezifischen Patientenpopulation mit vorwiegender Negativsymptomatik wird dabei auch eine Behandlungsdauer von mindestens 6 Monaten als ausreichend angesehen. Dieses Vorgehen entspricht den Empfehlungen der EMA-Leitlinie zur Behandlung der Schizophrenie [3].

Für die vom pU vorgelegten Studien wird daher jeweils geprüft, ob sie diese Mindestanforderung an die Studiendauer erfüllen.

### **2.6.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse**

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

#### **Verzerrungsaspekte**

Die Methodik des pU zur Bewertung von Verzerrungsaspekten befindet sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers.

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCTs. Er bezieht sich für die Analyse des Verzerrungspotenzials auf die vorgegebenen Kriterien der Bewertungsbogen zur Einschätzung der Verzerrungsaspekte. Dieser Methodik wird gefolgt.

#### **Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte**

Die Methodik des pU zur Darstellung von Studiendesign und zu Patientencharakteristika sowie zur Auswahl der Endpunkte für die Bewertung befindet sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2) des Dossiers.

#### ***Studiendesign***

Der pU gibt an, die Darstellung von Design und Methodik der eingeschlossenen Studien gemäß den Anforderungen des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) Statements durchzuführen, anhand dessen Items 2b bis 14 und des CONSORT-Flowcharts für den Patientenfluss. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

#### ***Patientencharakteristika***

Die vom pU dargestellten Merkmale zur Charakterisierung der Patientenpopulation der in seinem Dossier berücksichtigten Studien sind ausreichend. Zur Vervollständigung des klinischen Profils werden in der vorliegenden Nutzenbewertung zusätzlich Angaben zur Vorbehandlung sowie zum Score der PANSS Positiv- und Negativskala dargestellt.

#### ***Endpunkte***

Im Modul 4 A, Abschnitt 4.2.5.2 des Dossiers beschreibt der pU die von ihm betrachteten Endpunkte und begründet darin auch deren Patientenrelevanz.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden relevante Endpunkte unter Berücksichtigung deren Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung abschließend ausgewählt (siehe Abschnitt 2.6.2.4.3).

### **Statistische Methodik (Metaanalysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)**

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Metaanalysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) des Dossiers.

#### ***Statistische Methodik und Effektmaße***

Bei Betrachtungen der Veränderung seit Studienbeginn berichtet der pU für die Endpunkte der Studie 188-005 Schizophrenie-Symptomatik (PANSS: Gesamtscore, allgemeine Psychopathologieskala, Negativskala, Positivskala, FNS und FPS), psychosoziales Funktionsniveau (PSP-Gesamtscore), depressive Symptome (CDSS-Gesamtscore) und EPS (AIMS- und SAS-Gesamtscore) jeweils die Mittelwertdifferenz (MD) resultierend aus einem ANCOVA-Modell adjustiert für Behandlungsgruppe, Studienzentrum und Wert zu Studienbeginn. Fehlende Werte berücksichtigt der pU dabei unter Verwendung einer LOCF-Ersetzung. Der Anteil der zu ersetzenden Werte ist in der Studie 188-005 mit 23 % allerdings relativ hoch. Diese Ersetzungsstrategie führt bei dem hohen Anteil an fehlenden Werten zu potenziell hoch verzerrten Ergebnissen. Darum werden abweichend vom pU in der Nutzenbewertung für die Endpunkte Schizophrenie-Symptomatik, psychosoziales Funktionsniveau und depressive Symptome die Ergebnisse des gemischten Modells für wiederholte Messungen (MMRM), welches für die Studie 188-005 die präspezifizierte primäre Analyse war, herangezogen. Adjustiert wird das MMRM für Behandlungsarm, Visite, studienzentrum, Wert zu Studienbeginn und Interaktion zwischen Behandlungsarm und Visite sowie zwischen Wert zu Studienbeginn und Visite. Im Fall von statistischer Signifikanz wird zur Beurteilung der klinischen Relevanz eine eigene Berechnung einer standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) durchgeführt.

Für die herangezogenen binären Endpunkte verwendet der pU für den Vergleich der Behandlungsgruppen das Odds Ratio (OR) mit dazugehörigem Konfidenzintervall und p-Wert aus einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlungsgruppe, Studienzentrum und Wert zu Studienbeginn als Einflussfaktoren. Ergänzend stellt er das relative Risiko (RR) und die Risikodifferenz (RD) mit Konfidenzintervall und p-Wert, berechnet mittels Normalapproximation, dar. Abweichend vom pU wird für die Nutzenbewertung ausschließlich das RR als Effektschätzer verwendet. Weiterhin wird bei seltenen Ereignissen ( $\leq 1\%$ ) gemäß dem von Brockhaus 2014 beschriebenen Vorgehen das Peto Odds Ratio (POR) [14] als Schätzer für das RR verwendet.

#### ***Metaanalysen***

Der pU identifizierte für die Fragestellung nur 1 relevante Studie und verzichtete dementsprechend auf die Beschreibung einer Methodik von Metaanalysen. Dieses Vorgehen ist nachvollziehbar. Jedoch werden für die vorliegende Nutzenbewertung – abweichend vom pU – 2 relevante Studien identifiziert (siehe Abschnitt 2.4.1.2). Diese werden jedoch nicht metaanalytisch zusammengefasst, da zu der weiteren identifizierten Studie (A002-A7) keine verwertbaren Daten vorliegen.

### ***Sensitivitätsanalysen***

In Modul 4 A in Abschnitt 4.2.5.4 sind Angaben dazu enthalten, für welche Faktoren Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse durchgeführt wurden. Dabei nennt der pU zusätzliche Effektmaße (RR und RD) bei Responderanalysen. Für die Nutzenbewertung wird das Effektmaß RR herangezogen. Weiterhin führt der pU pro Endpunkt unterschiedliche Operationalisierungen, Responderanalysen mittels Minimal clinically important Difference beziehungsweise festgelegtem Cut-off-Wert sowie Veränderung ab Baseline auf. Herangezogen wird hier die Analyse zu Veränderung ab Baseline (siehe Abschnitt 2.6.2.4.3).

### ***Subgruppen / Effektmodifikatoren***

Das Dossier enthält in Modul 4 A in Abschnitt 4.2.5.5.1 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren eingesetzt wurde.

Zur Identifizierung von Effektmodifikatoren verwendet der pU für alle stetigen Endpunkte Subgruppenanalysen mittels eines ANCOVA-Modells mit entsprechendem Interaktionsterm. Für den Endpunkt PANSS (Factor Score for Negative Symptoms) liegen im Studienbericht zusätzlich präspezifizierte Subgruppenanalysen via MMRM mit entsprechendem Interaktionsterm vor und wurden in der Nutzenbewertung zur Bewertung von Effektmodifikationen herangezogen. Für die weiteren stetigen Endpunkte wurde das nachrangige ANCOVA-Modell verwendet, wobei das oben beschriebene Modell um die Faktoren Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Behandlung erweitert wurde.

Für dichotome Endpunkte verwendet der pU ein logistisches Regressionsmodell mit entsprechendem Interaktionsterm. Eine zum Niveau von 0,05 signifikante Interaktion wird vom pU als relevant eingestuft. Die vom pU präsentierten Interaktionen beziehen sich auf den Effektschätzer OR, wohingegen für die Nutzenbewertung Effektmodifikationen auf Grundlage von RR gefordert werden. Zur Überprüfung der vom pU vorgelegten Ergebnisse wird ein Test auf aggregierter Ebene unter Verwendung des RR durchgeführt (Q-Test). Dies erfolgt, wenn der vorgelegte Interaktionstest signifikant beziehungsweise die Signifikanzschwelle von 0,05 nicht wesentlich überschritten ist und das RR in mindestens einer der Subgruppen einen signifikanten Effekt zeigt. Dies trat in der Nutzenbewertung jedoch nicht auf.

Die vom pU vorgelegten Subgruppenanalysen einschließlich der berücksichtigten potenziellen Effektmodifikatoren werden in Abschnitt 2.6.2.4.3 kommentiert.

### **2.6.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung**

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

### **2.6.2.3.1 Informationsbeschaffung**

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

#### **Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien**

##### ***Studienliste des pU***

Zur Vollständigkeit der Studienliste des pU bestehen keine Auffälligkeiten.

##### ***Bibliografische Recherche***

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

##### ***Suche in Studienregistern***

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

##### ***Studienselektion***

Wie unter den Ausschlusskriterien des pU definiert und in Abschnitt 2.6.2.1 des vorliegenden Berichts angemerkt, schließt der pU Studien mit Patientinnen und Patienten ausschließlich nicht kaukasischer Ethnie aus seiner Bewertung aus, ohne dies ausreichend zu begründen. Weiterhin schließt der pU ebenfalls solche Studien aus, in denen die untersuchten Wirkstoffe in nicht zulassungskonformer Dosierung eingesetzt wurden. Dies führt dazu, dass der pU die Studie A002-A7 in seine Bewertung nicht einschließt. Die Relevanz dieser Studie für die vorliegende Nutzenbewertung ist Abschnitt 2.4.1 zu entnehmen.

##### ***Zusammenfassung***

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist aufgrund des beschriebenen Mangels bei der Studienselektion nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen. Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Durch die Sichtung der Studienliste des pU und die durchgeführte Suche in den Studienregistern wurde zusätzlich die für die Fragestellung der Langzeitbehandlung / Rückfallprophylaxe relevante Studie A002-A7 identifiziert. Sie wird entgegen dem Vorgehen des pU in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen. Dies wird nachfolgend in Abschnitt 2.6.2.3.2 adressiert.

### **2.6.2.3.2 Studienpool**

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

#### **Fragestellung 1: Akutbehandlung bei Erwachsenen mit Schizophrenie**

Der pU identifiziert für die Bewertung von Cariprazin in der Akuttherapie keine relevante Studie. In Modul 4 A stellt der pU ergänzend 2 Studien zum Vergleich von Cariprazin mit Aripiprazol (MD-04) bzw. mit Risperidon (MD-16) dar. Beide Studien sind aus Sicht des pU aufgrund des erhöhten Anteils von Patientinnen und Patienten mit nicht kaukasischer Ethnie und insbesondere aufgrund der fehlenden Möglichkeit einer Dosisanpassung zur Ableitung des Zusatznutzens nicht geeignet.

Der Ausschluss beider Studien ist sachgerecht. Der Argumentation des pU wird jedoch nur eingeschränkt gefolgt. Eine ausführliche Erläuterung ist Abschnitt 2.3.1 der vorliegenden Nutzenbewertung zu entnehmen.

#### **Fragestellung 2: Langzeitbehandlung / Rückfallprophylaxe bei Erwachsenen mit Schizophrenie**

##### ***Studie 188-005***

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Cariprazin für die Langzeitbehandlung / Rückfallprophylaxe bei Erwachsenen mit Schizophrenie identifiziert der pU die Studie 188-005 mit Risperidon als Vergleichstherapie. Diese Studie ist trotz Limitationen (siehe Abschnitt 2.4.1) für die Bewertung des Zusatznutzens im Rahmen der betreffenden Fragestellung geeignet und wird, dem pU folgend, in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen.

##### ***Studie A002-A7***

In seinem Dossier schließt der pU die Studie A002-A7 aus der Bewertung aus. Dies begründet er damit, dass ausschließlich Patientinnen und Patienten nicht kaukasischer Ethnie eingeschlossen wurden und die Cariprazin-Dosierung teils nicht zulassungskonform war (flexible Dosierung in einem Bereich zwischen 1,5 mg/Tag und 9 mg/Tag bei einer Zulassung bis maximal 6 mg/Tag).

Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt. Die Studie A002-A7 wird deshalb entgegen der Vorgehensweise des pU in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen (siehe Abschnitt 2.4.1.2 der vorliegenden Nutzenbewertung).

Folglich ist der Studienpool des pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Cariprazin für die Langzeitbehandlung / Rückfallprophylaxe bei Erwachsenen mit Schizophrenie unvollständig. Aufgrund der in Abschnitt 2.4.1.1 der vorliegenden Nutzenbewertung beschriebenen Limitationen sind die in der Studie A002-A7 erhobenen Daten jedoch nicht verwertbar. Daher bleibt dies ohne Konsequenz für die Ableitung des Zusatznutzens in der vorliegenden Nutzenbewertung.

## **2.6.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

### **2.6.2.4.1 Studiendesign und Population**

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.1, 4.3.2.1.2, 4.3.2.2.2 und 4.3.2.3.2) des Dossiers.

#### **Fragestellung 1: Akutbehandlung bei Erwachsenen mit Schizophrenie**

Angaben zum Studiendesign der vom pU ergänzend dargestellten Studien MD-04 und MD-16 finden sich in Abschnitt 2.3.1 der vorliegenden Nutzenbewertung. Die Studien sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht relevant (siehe Abschnitt 2.3.1), daher wird auf eine ausführliche Kommentierung des Studiendesigns sowie der Patientenpopulation verzichtet.

#### **Fragestellung 2: Langzeitbehandlung / Rückfallprophylaxe bei Patientinnen und Patienten mit Schizophrenie**

##### ***Studie 188-005***

Das Design der Studie 188-005 ist in Modul 4 A des eingereichten Dossiers beschrieben. Allerdings finden sich keine Angaben zur Reduktion der aus der Vorbehandlung bestehenden patientenindividuellen Medikation bei Eintritt der Patientinnen und Patienten in die Studie. Ohne diese Angaben bleibt es unklar, in welchen Stufen diese Therapie reduziert und in welchem Zeitrahmen sie schließlich abgesetzt wurde, sowie ob sich dabei eine zeitliche Überlappung mit der Einführung der Studienmedikation ergibt. Zudem finden sich in der Tabelle zu den Interventionscharakteristika keine Angaben zur erlaubten Begleittherapie. Da diese Angaben für ein umfassendes Bild des Studiendesigns relevant sind, werden sie den weiteren Studienunterlagen entnommen und im vorliegenden Bericht dargestellt (siehe Tabelle 8 und Tabelle 9).

##### ***Population***

In die Studie 188-005 wurden vorbehandelte Erwachsene mit chronischer Schizophrenie in einem stabilen Zustand und mit prädominanter Negativsymptomatik eingeschlossen (siehe Abschnitt 2.4.1.2). Die Patientinnen und Patienten mussten einen PANSS-FNS von mindestens 24 sowie einen Score von mindestens 4 bei nicht weniger als 2 von den PANSS-Negativsymptomen Affektverflachung, Antriebslosigkeit und sprachliche Verarmung aufweisen. Zu der Wahl dieser Kriterien, sowie insbesondere zum genannten Trennwert für PANSS-FNS liefert der pU keine Begründung. Die Kriterien erscheinen allerdings hinreichend, um die Zielpopulation mit prädominanter Negativsymptomatik zu charakterisieren [15].

##### ***Studie A002-A7***

Für die Fragestellung Langzeitbehandlung / Rückfallprophylaxe legt der pU die Studie 188-005 vor. Im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung wurde für diese Fragestellung 1 zusätzliche relevante Studie (A002-A7) identifiziert. Aufgrund der in Abschnitt 2.4.1.1

dargestellten Limitationen sind die Ergebnisse der Studie A002-A7 für die Bewertung des Zusatznutzens von Cariprazin nicht verwertbar. Die Studie wird daher nicht weiter kommentiert.

### **Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

Die Ausführungen des pU zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext befinden sich im Modul 4 A, Abschnitt 4.3.1.2.

Der pU verweist auf die interventionelle EuroSC-Studie [16], in der britische, französische und deutsche Schizophrenie-Patientinnen und -Patienten in sekundärer psychiatrischer Versorgung über 2 Jahre beobachtet wurden, um die Zusammenhänge zwischen Kosten, Behandlungsmethoden und klinischen Ergebnissen zu untersuchen.

Der pU gibt an, dass die Patientenpopulation der Studie 188-005 hinsichtlich des Alters, des Geschlechts sowie der Ethnie der deutschen Teilpopulation der EuroSC-Studie entspreche. Die Erkrankungsdauer der Patientinnen und Patienten sei in der Studie 188-005 zwar kürzer als diejenige der EuroSC-Kohorte (deutsche Teilpopulation), die Erkrankungsdauer allein ließe jedoch aufgrund des hochgradig patientenindividuellen Verlaufs keine generellen Aussagen über den Zustand des Patienten oder die Schwere der Erkrankung zu. Ein systematischer Einfluss der Erkrankungsdauer auf die Studienergebnisse sei daher nicht zu erwarten. Bei der Erkrankungsschwere lag der mittlere Wert des PANSS-Gesamtscores in der Studie 188-005 nach Angaben des pU deutlich über dem Mittelwert in der deutschen Teilpopulation der EuroSC-Kohorte.

Die Abbruchrate in der Studie 188-005 sei mit der erwarteten Abbruchrate im Versorgungsalltag vergleichbar und das vorgenommene Dosierungsregime für Patientinnen und Patienten in einer Langzeitbehandlung hinreichend flexibel. Hinsichtlich der verfügbaren begleitenden psychotherapeutischen Maßnahmen beschreibt der pU, dass diese in der Studie weder explizit vorgeschrieben noch ausgeschlossen waren. Der pU zitiert dazu die aus seiner Sicht verfügbaren Empfehlungen der jeweiligen nationalen Versorgungsleitlinien und zieht die Schlussfolgerung, dass in Übereinstimmung mit dem deutschen Versorgungsalltag von einem Zugang zu einer individuell angepassten psycho-, sozio- und ergotherapeutischen Betreuung in der Studie 188-005 auszugehen sei. Zudem führt der pU mit Verweis auf eine Untersuchung der Kammer für psychologische Psychotherapeuten und Kinder- und Jugendlichenpsychotherapeuten im Land Berlin [17] aus, dass diese Begleittherapien in Deutschland im ambulanten Versorgungsalltag nur in geringem Ausmaß genutzt werden. Auch neuere Untersuchungen [18] zeigten, dass nach wie vor ein Implementierungsproblem von psychotherapeutischen Begleitmaßnahmen bei Schizophrenie-Patientinnen und -Patienten bestehe. Somit könne auch im deutschen Versorgungsalltag nicht davon ausgegangen werden, dass jede Schizophrenie-Patientin bzw. jeder Schizophrenie-Patient im Rahmen einer ambulanten Behandlung eine psychotherapeutische Begleittherapie gemäß Leitlinienempfehlungen erhalte.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext legt der pU keine weiteren Informationen vor.

#### **2.6.2.4.2 Verzerrungspotenzial**

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3.1, Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformationen zu der eingeschlossenen Studie 188-005, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 A (Anhang 4-E).

##### **Verzerrungspotenzial auf Studienebene**

Die Bewertung des endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzials ist vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Der pU bewertet das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial als niedrig. Der Bewertung wird gefolgt.

##### **Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**

Das Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse der Endpunkte Schizophrenie-Symptomatik und psychosoziales Funktionsniveau – in Übereinstimmung mit der Einschätzung des pU – als niedrig eingestuft.

Der pU fasst in dem von ihm als Unerwünschte Ereignisse benannten Abschnitt (Modul 4 A, Abschnitt 4.3.1.3.1.7) mehrere Endpunkte zusammen und bewertet das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte übergreifend als niedrig. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht, zumal es sich bei den in dem Abschnitt zusammengefassten Endpunkten teilweise um über die Erhebung von UE und teilweise über Fragebogen erfasste Endpunkte handelt. Abweichend davon werden deshalb die Endpunkte Gesamtmortalität, SUE, Abbruch wegen UE, depressive Symptome, Suizidalität, und EPS separat bewertet. Die Ergebnisse der Endpunkte Gesamtmortalität, depressive Symptomatik, Suizidalität (erhoben via C-SSRS), SUE und Abbruch wegen UE werden – in Übereinstimmung mit dem pU – als niedrig verzerrt eingestuft.

Für die Ergebnisse zum Endpunkt EPS wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft. Hintergrund dafür ist der hohe Anteil an fehlenden Werten in der Studie (ca. 23 %), die durch LOCF ersetzt sind. Diese Ersetzungsstrategie führt bei dem hohen Anteil an fehlenden Werten zu potenziell hoch verzerrten Ergebnissen.

### 2.6.2.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

#### **Berücksichtigte Endpunkte**

##### ***Mortalität***

- Gesamtmortalität (erfasst als UE mit Todesfolge): eingeschlossen

Die Anzahl der Todesfälle wird in der Studie 188-005 aus den UEs mit fatalem Ausgang erhoben. Diese Operationalisierung entspricht der Gesamtmortalität und wird in der vorliegenden Nutzenbewertung daher auch so benannt.

##### ***Morbidität***

- Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS): eingeschlossen

Mithilfe der PANSS werden Positiv- und Negativsymptome sowie globale psychopathologische Symptome von Patientinnen und Patienten mit Schizophrenie erfasst [19]. Die Datenerhebung erfolgt durch ein ca. 40-minütiges, formalisiertes psychiatrisches Interview, in dem 30 Symptome anhand einer 7-stufigen Skala von 1 (nicht vorhanden) bis 7 (extrem ausgeprägt) bewertet werden.

Die Symptome sind ursprünglich 3 Skalen zugeordnet: der Positivskala, der Negativskala und der allgemeinen Psychopathologieskala. Die Positiv- und Negativskala umfassen jeweils 7 Items und die Scores reichen von 7 bis 49, die allgemeine Psychopathologieskala umfasst hingegen 16 Items, der Score reicht demnach von 16 bis 112. Der PANSS-Gesamtscore stellt die Summe der einzelnen Items dar und kann somit im Bereich zwischen 30 und 210 liegen. Darüber hinaus wird im aktuellen Technical Manual zur PANSS ein 5-Faktoren-Modell (negative Symptome, positive Symptome, dysphorische Stimmung [„dysphoric mood“], Aktivierung [„activation“], autistische Gedankenabwesenheit [„autistic preoccupation“]) beschrieben, welches gemäß Autoren dem 3-Faktoren-Modell überlegen sei [20]. In das 5-Faktoren-Modell gehen 25 der 30 Items des 3-Faktoren-Modells ein, wobei 7 Items doppelt in jeweils 2 Skalen eingehen. Die Negativskala des 5-Faktoren-Modells besteht aus 10 Items.

Die PANSS ist ein verbreitetes und valides Instrument zur Beurteilung der Schizophrenie-Symptomatik [19,21] und wird für die vorliegende Nutzenbewertung als relevant erachtet.

Im Dossier legt der pU Auswertungen zu folgenden Skalen der PANSS vor: Gesamtscore, Negativskala, Positivskala und allgemeine Psychopathologieskala sowie zu einem Faktorscore für die Negativsymptomatik und einem Faktorscore für die Positivsymptomatik vor. Die letzteren beiden Skalen stellen eine Zusammenstellung mehrerer Items aus der Negativ- bzw. Positivskala und der allgemeinen Psychopathologieskala dar. Sie entsprechen zwar nicht den Skalen zu negativen bzw. positiven Symptomen des oben beschriebenen 5-Faktoren-Modells, sind aber in dieser Form in der Literatur beschrieben [22] und waren in

der Studie 188-005 präspezifiziert. Die oben genannten Skalen werden für die vorliegende Nutzenbewertung als relevant erachtet und berücksichtigt.

Für alle genannten Skalen liegen im Dossier Auswertungen zur mittleren Änderung im Vergleich zu Studienbeginn vor. Für den Faktorscore zur Negativsymptomatik legt der pU darüber hinaus 2 Responderanalysen unter Verwendung der Responsekriterien Reduktion des Scores um mindestens 20 % bzw. um mindestens 30 % vor. Von diesen Responsekriterien war die Reduktion um mindestens 20 % in der Studie 188-005 präspezifiziert. Diese Responderanalysen betrachtet der pU als primär relevant und zieht ausschließlich diese bei seiner Bewertung des Zusatznutzens heran. Die stetigen Daten stellt er lediglich als Sensitivitätsanalysen dar.

In seinen Ausführungen zu den von ihm herangezogenen Responseschwellen beruft sich der pU auf die Empfehlung der EMA, in Kurzzeitstudien zur Akutbehandlung der Schizophrenie eine Abnahme des PANSS-Gesamtscores um mindestens 30 % als klinisch relevant anzusehen [3]. Diese Empfehlung bezieht sich somit zunächst ausschließlich auf den PANSS-Gesamtscore. Der pU äußert sich weder zur Übertragbarkeit des Responsekriteriums auf den Faktorscore der Negativsymptomatik noch legt er Daten vor, aus denen eine ausreichende Begründung für dieses post hoc festgelegte Responsekriterium hervorgeht. In der Studie 188-005 war, wie oben beschrieben, nur die Reduktion des Scores um mindestens 20 % präspezifiziert. Aus der vom pU vorgelegten Publikation von Edgar et al. [22] lässt sich das Responsekriterium jedoch nicht ableiten. Das Ziel der Arbeit ist die Untersuchung der Validität, Reliabilität und Änderungssensitivität des in der Studie 188-005 angewendeten Faktorscores für die Negativsymptomatik, nicht jedoch die Bestimmung eines Responsekriteriums.

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden deshalb ausschließlich die Auswertungen zur mittleren Änderung im Vergleich zu Studienbeginn herangezogen.

- Clinical Global Impression (of Improvement [CGI-I] / of Severity [CGI-S]): nicht eingeschlossen

Die CGI-Skala soll die Erhebung des klinischen Gesamteindrucks zur Krankheitsschwere zu verschiedenen Zeitpunkten ermöglichen [23]. Die Skala umfasst dabei 2 Teilskalen: die CGI-I zur Beurteilung einer Verbesserung / Verschlechterung gegenüber dem Ausgangszustand der Patientinnen und Patienten und die CGI-S zur Einschätzung der Krankheitsschwere zum Untersuchungszeitpunkt im Vergleich zu anderen Patientinnen und Patienten. In beiden Fällen erfolgt die Bewertung auf einer Skala von 1 (CGI-I: „sehr stark verbessert“; CGI-S: „nicht krank“) bis 7 (CGI-I: „sehr viel schlechter“; CGI-S: „unter den am schwersten Erkrankten“). Zusätzlich steht jeweils die Stufe 0 zur Verfügung, wenn der Schweregrad der Erkrankung nicht beurteilt wurde.

Der pU führt aus, dass der Fragebogen von erfahrenen und trainierten psychiatrischen Bewertern oder Psychiatern eingesetzt wurde. Welche Kriterien dabei an die Erfahrung und

das Training der Bewerter gelegt wurden, geht aus den vorliegenden Unterlagen nicht hervor. Der pU zieht bei seiner Bewertung des Zusatznutzens die CGI-Skala einschließlich beider Teilskalen heran und beruft sich dabei auf die Empfehlung der EMA, den CGI-Fragebogen als sekundären Endpunkt zur Beurteilung der Wirksamkeit einer Schizophrenie-Behandlung heranzuziehen [3].

Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt. Die Beurteilung des Krankheitszustandes mittels des CGI-Fragebogens beruht auf einer subjektiven Einschätzung aufgrund einer globalen Abfrage des behandelnden Arztes. Es ist unklar, ob in diese Bewertung auch die Einschätzung der Patientin oder des Patienten eingeht; beispielsweise, indem vorher ein strukturiertes Gespräch mit der Patientin bzw. mit dem Patienten geführt wird. Aus der vom pU referenzierten Publikation zum CGI ist ersichtlich, dass auch Angaben von Betroffenen aus dem Umfeld der Erkrankten in die mittels CGI erfasste globale Einschätzung einfließen können [23]. Darüber hinaus liegen keine Angaben dazu vor, ob den Ärzten definierte Kriterien für die Einstufung des Schweregrads in die Stufen 1 bis 7 vorgegeben wurden.

Aus diesen Gründen wird dieser Endpunkt für die Ableitung des Zusatznutzens von Cariprazin nicht herangezogen. Ergänzend sei angemerkt, dass die Ausprägung der Schizophrenie-Symptomatik in der vorliegenden Nutzenbewertung durch die Betrachtung von beispielsweise PANSS und PSP bereits abgedeckt ist.

- Rückfall: eingeschlossen, aber keine verwertbaren Daten

Den Rückfall betrachtet der pU als einen Endpunkt mit potenziell schwerwiegenden Folgen für Patientinnen und Patienten mit Schizophrenie. Sofern sich die Symptome verstärken, bestehe das Risiko, dass Patientinnen und Patienten sich selbst oder andere verletzen und persönliche Beziehungen oder ihren Ausbildungs- oder Berufsstatus gefährden [24-26]. Der Rückfall in eine aktive Psychose führe außerdem zu einer Krankheitsprogression, da die Patientin / der Patient eventuell das vorherige Funktionslevel nicht mehr erreiche, sich die Dauer bis zur Remission erhöhe und das Ansprechen auf die Therapie abnehme [24,26,27]. Die Rückfallprophylaxe stellt aus Sicht des pU eines der wesentlichen Ziele in der Schizophrenie-Langzeitbehandlung dar [10].

Der pU erläutert, dass keine etablierten Kriterien für eine genaue Definition des Rückfalls verfügbar sind. Er orientiert sich daher an der Definition eines Rückfalls in der Langzeitstudie RGH-MD-06 (Cariprazin vs. Placebo). Die Rückfallrate definiert der pU post hoc als zusammengesetzten Endpunkt. Als Rückfall wertet der pU das Eintreten von mindestens einem der folgenden Kriterien:

- psychiatrische (Re-)Hospitalisierung aufgrund der Verschlechterung der Schizophrenie oder SUE als SMQ „Psychose und psychotische Erkrankungen“ mit Hospitalisierung (oder Verlängerung einer Hospitalisierung),
- Verschlechterung des PANSS-Gesamtscores um  $\geq 30$  % bei Patientinnen und Patienten, die bei Randomisierung einen PANSS-Gesamtscore  $\geq 50$  hatten, oder eine Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte bei Patientinnen und Patienten, die bei Randomisierung einen PANSS-Gesamtscore  $< 50$  aufwiesen,
- Anstieg des CGI-S-Scores  $\geq 2$  Punkte seit Randomisierung,
- Verschlechterung (Anstieg  $> 0$ ) ab Studienbeginn und Score  $> 4$  bei mindestens einem der 7 PANSS-Items, die bei Randomisierung untersucht wurden: P1, P2, P3, P6, P7, G8 oder G14 (Wahnvorstellung, formale Denkstörung, Halluzinationen, Misstrauen / Verfolgungswahn, Feindseligkeit, unkooperatives Verhalten, mangelnde Impulskontrolle),
- Suizidgedanken oder suizidales Verhalten oder absichtliche Selbstverletzung (jegliches UE als SMQ „Suizid / Selbstverletzendes Verhalten“);
- aggressive, gewalttätige oder homizidale Gedanken / Verhalten (jegliches UE aus dem SMQ „Feindseligkeit / Aggression“).

Der Endpunkt Rückfall wird als patientenrelevant erachtet und in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen. Allerdings sind die vom pU dargestellten Ergebnisse für diesen Endpunkt nicht verwertbar und werden daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Zum einen wurde dieser Endpunkt vom pU post hoc in Anlehnung an die in der Studie RGH-MD-06 definierten Komponenten ausgewertet. Der pU erläutert dabei nicht weiter, welche Relevanz die Einzelkomponenten für die adäquate und umfassende Erhebung des Endpunkts Rückfall haben. Auch bleiben die vom pU betrachteten Trennwerte für den PANSS-Gesamtscore und die Wahl der PANSS-Items, die als Teilkomponenten in die Ergebnisse zum Rückfall einfließen, unbegründet. Zum anderen ist aus den vom pU vorgelegten Daten nicht ersichtlich, ob durch die Einzelkomponenten des kombinierten Endpunktes jeweils unterschiedliche Schweregrade erfasst werden. Darüber hinaus ist anzumerken, dass eine Einzelkomponente auf den mittels CGI-S erhobenen Daten beruht. Der CGI wird jedoch in die vorliegende Nutzenbewertung nicht eingeschlossen (siehe oben).

Unabhängig von diesen Überlegungen zeigt sich weder im kombinierten Endpunkt Rückfall noch in einer der Einzelkomponenten ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Anhang C).

- psychosoziales Funktionsniveau (PSP): eingeschlossen

Mit der PSP-Skala wird das psychosoziale Funktionsniveau bei einer Schizophrenie-Behandlung erfasst, basierend auf einer Beurteilung des Prüfarztes. Der Gesamtscore reicht von 0 bis 100 Punkten, wobei höhere Werte einen besseren Zustand reflektieren. Das

Instrument umfasst 4 Subdimensionen: „sozial nützliche Aktivitäten, inkl. Arbeit und Studium“, „persönliche und soziale Beziehungen“, „Selbstpflege“ und „störendes und aggressives Verhalten“ [28,29].

Der pU ordnet den Endpunkt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu. Als primäre Analyse zieht der pU eine Responderanalyse mit dem post hoc definierten Responsekriterium einer Abnahme des PSP-Scores um  $\geq 10\%$  heran. Ergänzend stellt der pU die Ergebnisse der Mittelwertdifferenz der Änderung des PSP-Gesamtscores gegenüber Studienbeginn dar.

Weiterhin führt der pU aus, dass der Fragebogen von erfahrenen, trainierten und zertifizierten psychiatrischen Bewertern eingesetzt wurde. Welche Kriterien dabei an die Erfahrung und das Training der Bewerter gelegt wurden, geht aus den vorliegenden Unterlagen nicht hervor.

Das Instrument wird als hinreichend valide und reliabel erachtet [30] und in der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogen. Abweichend vom Vorgehen des pU werden dessen Ergebnisse unter dem Endpunkt psychosoziales Funktionsniveau geführt und der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet. Der Hintergrund für diese Zuordnung ist, dass die 3 Dimensionen (psychisch, physisch und sozial) der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht vollständig abgebildet sind.

Die Responderanalyse des pU war nicht präspezifiziert und deren Responseschwelle ist in dem eingereichten Dossier nicht begründet. Aufgrund unklarer Relevanz werden die Ergebnisse der Responderanalyse daher in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht herangezogen. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der Mittelwertdifferenzen zum PSP-Gesamtscore zur Ableitung des Zusatznutzens von Cariprazin berücksichtigt. Entsprechende Daten zu den Einzeldimensionen des PSP werden in der vorliegenden Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.

- depressive Symptome (CDSS): eingeschlossen

Der CDSS-Fragebogen dient der Beurteilung depressiver Symptome bei Patientinnen und Patienten mit Schizophrenie [31,32]. Das Instrument dient dazu, Depressivität unabhängig von zusätzlich bestehenden Negativsymptomen und extrapyramidal-motorischen Störungen abzubilden. Die Datenerhebung erfolgt durch ein semi-strukturiertes Interview mit 9 Items. Alle Items werden anhand einer 4-Punkte-Skala bewertet (0 = Abwesenheit depressiver Symptome; 1 = milde Symptome, 2 = moderate Symptome und 3 = schwere Symptome). Die Bewertung der Items 1 bis 8 wird vom Prüfarzt auf Basis der Antworten der Patientin / des Patienten vorgenommen. In das Item 9 (beobachtete Depression) fließt die Einschätzung des Prüfarztes während des Interviews ein. Aus den Scores der Einzelitems wird ein Gesamtscore mit möglichen Werten von 0 bis 27 gebildet, wobei höhere Werte einen schlechteren Zustand bedeuten. Welcher Zeitraum abgefragt wird, geht aus den vorliegenden Unterlagen nicht hervor; dieser umfasst jedoch laut Fragebogen, sofern nicht anders angegeben, die vergangenen 2 Wochen. Laut Angaben des pU in Modul 4 A umfasst der abgefragte Zeitraum die vergangene Woche. Der Fragebogen wurde laut Angaben des pU von erfahrenen und

trainierten Psychiatern eingesetzt. Zu deren Erfahrung und Training finden sich keine weiterführenden Informationen.

Der pU ordnet diesen Endpunkt der Kategorie Nebenwirkungen zu. Zur Ableitung des Zusatznutzens zieht der pU die Ergebnisse zur Änderung des CDSS-Scores gegenüber Studienbeginn.

Der CDSS-Fragebogen wird als hinreichend valide erachtet und in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen. Abweichend vom Vorgehen des pU wird dieser Endpunkt allerdings der Kategorie Morbidität zugeordnet, da die Depression als eine Dimension der Psychose mit der Schizophrenie-Erkrankung allgemein korreliert [33]. Die vom pU präsentierte stetige Analyse ist adäquat und wird bei der Ableitung des Zusatznutzens von Cariprazin herangezogen.

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine Daten vor. Die vom pU für diese Endpunktkategorie vorgelegten Ergebnisse des PSP-Fragebogens werden in der vorliegenden Nutzenbewertung der Kategorie Morbidität zugeordnet (siehe oben).

### ***Nebenwirkungen***

- Gesamtrate UE: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Die Gesamtrate der UEs wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UEs wird daher lediglich ergänzend dargestellt. Es sei angemerkt, dass die Angaben in Modul 4 A und den weiteren Studienunterlagen hierzu diskrepant sind. Der Grund dafür ist unklar. Die in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellten Daten beruhen auf den Angaben des Studienberichts zu der relevanten Studie 188-005.

- SUEs: eingeschlossen
- schwere UEs: nicht eingeschlossen

In Modul 4 A präsentiert der pU Ergebnisse zu schweren UEs vom Grad  $\geq 3$  ohne Angaben dazu, auf welchen Kriterien diese Schweregradeinteilung beruht. Diese Operationalisierung ist zudem in den Studienunterlagen nicht präspezifiziert. Im Studienbericht der Studie 188-005 sind Auswertungen zu UEs mit der Einteilung in „nicht schwer“, „moderat“ und „schwer“ verfügbar. Aufgrund übereinstimmender Ergebnisse ist davon auszugehen, dass es sich bei den vom pU in Modul 4 A dargestellten UEs vom Grad  $\geq 3$  um die als „schwer“ definierten UEs handelt. Diese werden grundsätzlich aufgrund deskriptiver, unklarer Kriterien für die Zuordnung der UEs nicht herangezogen. Insgesamt sind die vom pU vorgelegten Daten der schweren UEs vom Grad  $\geq 3$  aufgrund unklarer Vorgehensweise bei der Auswertung nicht verwertbar und werden in dem vorliegenden Bericht nicht dargestellt.

- Abbruch wegen UEs: eingeschlossen
- spezifische UEs: eingeschlossen, mit Abweichungen von der Auswahl des pU

Der pU stellt in Modul 4 A UEs dar, die aus seiner Sicht sowohl aufgrund der Grunderkrankung als auch für Arzneimittel der Produktklassen relevant sind. Dies umfasst seiner Einschätzung nach Klasseneffekte, extrapyramidal-motorische Störungen, Depressionen und Suizidalität.

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden spezifische UEs zum einen anhand der in der Studie 188-005 aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz ausgewählt. Zum anderen können auch spezifische UEs ausgewählt werden, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind. Auf Basis dieser Methodik werden folgende spezifische UEs ausgewählt:

- extrapyramidal-motorische Störungen (EPS), einschließlich Dyskinesie, Akathisie und Parkinsonismus: eingeschlossen

Unter dem Oberbegriff extrapyramidal-motorische Störungen (EPS) werden Dyskinesie, Akathisie und Parkinsonismus betrachtet, die unter den unerwünschten Wirkungen von Antipsychotika allgemein sowie der beiden Wirkstoffe Cariprazin und Risperidon bekannt sind.

#### *Dyskinesien: eingeschlossen*

Für Dyskinesien werden über den Fragebogen Abnormal Involuntary Movement Score (AIMS) erhobene Daten vorgelegt. Bei AIMS handelt es sich um ein Instrument zur Erfassung von Dyskinesien infolge der Verabreichung von Neuroleptika [34].

Die Datenerhebung erfolgt auf einer Skala mit 12 Items. Anhand von 7 dieser Items wird auf einer Likert-Skala von 0 bis 5 der Schweregrad der Dyskinesien in 3 Körperregionen eingestuft (orofazial: Item 1 bis 4, Extremitäten: Item 5 bis 6, Rumpf: Item 7). 3 weitere Items dienen der globalen Bewertung („Schweregrad der abnormalen Bewegungen“, „Behinderung aufgrund der abnormalen Bewegungen“ und „Bewusstsein des Patienten über die abnormalen Bewegungen“; Items 8 bis 10). Über die letzten 2 Items wird der Zahnstatus der Patienten erhoben (Antwortkategorien ja / nein) erfasst, da Bewegungen im orofazialen Bereich bei zahnlosen Patienten deutlicher ausgeprägt sind. AIMS wird von dem behandelnden Arzt erhoben, nur bei dem Item „Bewusstsein des Patienten über die abnormalen Bewegungen“ (Item 10) fließt die Einschätzung der Patientin oder des Patienten ein. Die Skala wurde laut Angaben des pU von trainierten und zertifizierten Prüfärzten angewandt. Zur Zertifizierung sind keine genauen Informationen verfügbar.

Der pU bezieht ausschließlich die Auswertung des aus den Items 1 bis 7 gebildeten Gesamtscore zu Dyskinesien ein.

AIMS ist ein etabliertes Instrument zur Erfassung von Dyskinesien bei Patientinnen und Patienten mit Schizophrenie unter einer Therapie mit Antipsychotika [34-36] und wird daher für die vorliegende Nutzenbewertung als relevant erachtet. Die Verwendung des Gesamtscores, wie im vorliegenden Fall vom pU gebildet, ist ebenfalls etabliert. Die zusätzliche Darstellung der Ergebnisse von den Teilscores (zu den Körperregionen orofazial, Extremitäten, Rumpf) wäre für die Interpretation dieses Endpunktes hilfreich, um die Beteiligung der einzelnen Körperregionen einschätzen zu können. So können schwere abnorme Zungenbewegungen ohne Dyskinesien in weiteren Körperregionen zu einem identischen Zahlenwert im Gesamtscore führen wie milde Symptome in verschiedenen Körperregionen. Aus den vorliegenden Studienunterlagen ist allein der Teilscore für den orofazialen Bereich verfügbar. Da der Gesamtscore als ausreichend für eine adäquate Bewertung des Endpunktes angesehen wird, wird dieser für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. In Übereinstimmung mit dem pU wird für den Gesamtscore die stetige Analyse herangezogen.

*Akathisie: eingeschlossen, aber keine verwertbaren Daten*

Antipsychotikainduzierte Akathisie wurde in der Studie 188-005 durch den Prüfarzt mittels Barnes Akathisia Rating Scale (BARS) erhoben. Das Instrument enthält eine Skala bestehend aus insgesamt 4 Items [37] (1 Item zur Bewertung der objektiven Unruhe, 2 Items zur Bewertung der subjektiven Unruhe und 1 Item zur globalen klinischen Bewertung).

Die 3 Items zur objektiven und subjektiven Bewertung werden jeweils anhand einer 4-Punkte-Skala (mit 0 bis 3 Punkten) bewertet. Das Item zur globalen klinischen Bewertung besteht aus einer 6-Punkte-Skala (0: keine Akathisie bis 5: schwere Akathisie). Höhere Werte zeigen dabei einen schlechteren Zustand an.

Als primäre Auswertung stellt der pU eine Responderanalyse zum Anteil der Patientinnen und Patienten dar, deren BARS-Gesamtscore (bestehend aus der Summe der Scores der 4 Items) zu Studienbeginn bei  $\leq 2$  lag und danach Werte über 2 erreichte. Zusätzlich stellt der pU die Veränderung des Gesamtscores (ebenfalls bestehend aus der Summe der Scores der 4 Items) zu Woche 26 im Vergleich zu Studienbeginn dar.

Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt. Die vom pU präsentierten Responderanalysen beruhen auf dem Gesamtscore aller 4 Items. Es liegen jedoch keine Quellen vor, welche die Bildung eines Gesamtscores aus allen 4 Items begründen. Eine inhaltliche Begründung nimmt der pU nicht vor. Die vom pU dargestellten Responderanalysen werden in der vorliegenden Nutzenbewertung daher nicht herangezogen. Als adäquate Analyse kann die Auswertung der Mittelwertdifferenzen der Einzelitems angesehen werden. Zusätzlich sind auch die Ergebnisse des Gesamtscores aus den Items 1 bis 3 und die isolierte Auswertung des Items 4 (globale klinische Bewertung) für die vorliegende Nutzenbewertung interpretierbar [38]. Allerdings sind weder in Modul 4 A noch in den mitgelieferten Studienunterlagen geeignete Analysen verfügbar. Insgesamt liegen daher zu diesem relevanten Endpunkt keine verwertbaren Daten vor.

*Parkinsonismus: eingeschlossen*

Durch Medikamente induzierter Parkinsonismus wurde in der Studie 188-005 mittels der Simpson-Angus Scale (SAS) erfasst. Das Instrument umfasst 10 Items mit einem 5-Punkte-Rating (Punkte im Bereich zwischen 0 und 4; höhere Scores reflektieren eine ausgeprägtere Symptomatik). Bewertet wird die Rigidity (6 Items), Hypokinesie (1 Item), Zittern (1 Item), Glabellareflex (1 Item) und Speichelfluss (1 Item) [34,39].

Der pU zieht primär die Ergebnisse zur Veränderung des Gesamtscores aller 10 Items zu Woche 26 im Vergleich zu Studienbeginn vor. Zusätzlich stellt er eine Responderanalyse zum Anteil der Patientinnen und Patienten dar, bei denen unter Behandlung Parkinsonismus aufgetreten ist (definiert als SAS-Score  $\leq 3$  zu Studienbeginn und danach Werte  $> 3$  zu jeglicher Visite).

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die Auswertung zur Veränderung des Gesamtscores gegenüber Studienbeginn herangezogen. Die vom pU vorgelegten Responderanalysen werden nicht betrachtet, da der pU keine Aussagen zur Validität dieses Responsekriteriums trifft. Darüber hinaus wird das Responsekriterium in verschiedenen Publikationen als willkürlich und potenziell zu niedrig kritisiert [34,39].

▪ Suizidgedanken und suizidales Verhalten: eingeschlossen

Suizidalität zählt zu den psychotischen Erkrankungen, die im Allgemeinen frühzeitig nach dem Beginn oder Wechsel einer antipsychotischen Therapie auftreten [6]. In der Literatur finden sich jedoch auch Angaben, welche die Suizidalität mit der Schizophrenie-Erkrankung selbst in Verbindung setzen [10,40]. Daraus ist ersichtlich, dass die Zuordnung dieses Endpunktes nach dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse sowohl zu der Endpunktkategorie Nebenwirkungen als auch zur Morbidität möglich ist. Eine eindeutige Richtlinie besteht in diesem Zusammenhang nicht. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird der Endpunkt den Nebenwirkungen zugeordnet.

Die Erhebung der Daten zur Suizidalität erfolgte mittels C-SSRS. Mit dem Instrument wird das Auftreten von suizidalen Gedanken und suizidalem Verhalten innerhalb von 4 Konstrukten erfasst. Suizidgedanken werden auf einer Skala von 1 (entsprechend einem Todeswunsch) bis 5 (entsprechend aktiven Suizidgedanken mit spezifischem Plan und Vorsatz) beurteilt. Als 2. Konstrukt werden die Häufigkeit, Dauer, Kontrollierbarkeit, Hinderungsgründe und Gründe für Suizidgedanken erfasst. Suizidales Verhalten wird auf einer nominalen Skala bewertet (tatsächlicher, unterbrochener oder abgebrochener Suizidversuch, vorbereitende Handlungen oder selbstverletzendes Verhalten ohne Suizidabsicht). Die tatsächlichen Suizidversuche werden als 4. Konstrukt erfasst [41].

Der C-SSRS bietet eine adäquate Erfassung von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten und wird daher in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen. Dargestellt werden die vom pU vorgelegten dichotomen Daten zu Patientinnen und Patienten mit Ereignis.

Als weitere Operationalisierung der Suizidalität legt der pU die Daten zum MedDRA-SMQ „Suizid / Selbstverletzendes Verhalten“ vor. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird der Endpunkt Suizidalität über den C-SSRS als hinreichend abgebildet erachtet. Auf eine zusätzliche Darstellung der Daten zum genannten SMQ wird daher verzichtet.

### **Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

Der pU zieht bei seiner Bewertung des Zusatznutzens von Cariprazin eine Reihe von Subgruppenmerkmalen heran.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden folgende Effektmodifikatoren als relevant erachtet:

- Alter
- Geschlecht
- PANSS-Faktorscore für Negativsymptomatik
- Land
- PSP-Score zu Studienbeginn
- CDSS-Score zu Studienbeginn

Alle oben genannten relevanten Subgruppenmerkmale waren prädefiniert.

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden jedoch keine Subgruppenergebnisse dargestellt. Dies wird in Abschnitt 2.4.2.4 der vorliegenden Nutzenbewertung erläutert.

#### **2.6.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien**

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCT zur Beschreibung des Zusatznutzens von Cariprazin herangezogen.

#### **2.6.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien**

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Cariprazin herangezogen.

#### **2.6.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen**

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Cariprazin herangezogen.

## **2.6.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens**

### **2.6.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise**

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

#### **Fragestellung 1: Akutbehandlung bei Erwachsenen mit Schizophrenie**

Der pU verweist auf die beiden Studien MD-04 und MD-16 in der Akuttherapie, die aus seiner Sicht für die Ableitung eines Zusatznutzens nicht geeignet sind. Dies begründet der pU durch eine mangelnde Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Der pU verzichtet daher auf eine Bewertung der Aussagekraft der beiden Studien.

Der Einschätzung des pU, dass die Studien für eine Ableitung des Zusatznutzens von Cariprazin nicht geeignet sind, wird gefolgt. Der zugrunde liegenden Argumentation des pU wird allerdings nur eingeschränkt gefolgt (siehe Abschnitt 2.3.1 der vorliegenden Nutzenbewertung).

#### **Fragestellung 2: Langzeitbehandlung / Rückfallprophylaxe bei Erwachsenen mit Schizophrenie**

Der pU beschreibt, dass zur Bewertung des Zusatznutzens die relevante Studie 188-005 zum Vergleich von Cariprazin mit Risperidon in der Langzeitbehandlung bei Patientinnen und Patienten mit vorherrschender Negativsymptomatik vorliegt. Der pU ordnet diese RCT der Evidenzstufe Ib zu und gibt an, dass auf der Endpunktebene keine das Verzerrungspotenzial und demnach die Aussagekraft beeinflussenden Faktoren vorliegen. Folglich sind aus Sicht des pU aus den Studienergebnissen Hinweise auf einen Zusatznutzen ableitbar.

Dem pU wird eingeschränkt gefolgt. Abweichend von den Ausführungen des pU wird aufgrund der Limitationen des Studiendesigns, welche die Möglichkeiten für Dosisanpassungen betreffen, von einer reduzierten Aussagekraft ausgegangen. Dies führt dazu, dass maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen ableitbar sind. Eine ausführliche Beschreibung des Studiendesigns sowie seiner Limitationen findet sich in Abschnitt 2.4.1.1 der vorliegenden Nutzenbewertung.

Zusätzlich wurde durch die Überprüfung des Studienpools des pU eine weitere relevante Studie identifiziert, die Studie A002-A7. Die in der Studie A002-A7 erhobenen Daten sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Cariprazin jedoch nicht verwertbar (siehe Abschnitt 2.4.1.1 der vorliegenden Nutzenbewertung).

### **2.6.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht**

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

#### **Fragestellung 1: Akutbehandlung bei Erwachsenen mit Schizophrenie**

Für die Akuttherapie von Erwachsenen mit Schizophrenie nimmt der pU keine Ableitung des Zusatznutzens vor mit der Begründung, dass die beiden für diese Fragestellung identifizierten Studien MD-04 und MD-16 nicht relevant sind. Der Schlussfolgerung des pU wird gefolgt. Die Begründung hierfür ist Abschnitt 2.3.1 der vorliegenden Nutzenbewertung zu entnehmen.

#### **Fragestellung 2: Langzeitbehandlung / Rückfallprophylaxe bei Erwachsenen mit Schizophrenie**

Basierend auf den Daten der Studie 188-005 leitet der pU einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Cariprazin gegenüber Risperidon für Patientinnen und Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik in der Langzeitbehandlung / Rückfallprophylaxe ab. Maßgeblich dafür sind die aus Sicht des pU bestehenden Vorteile von Cariprazin für die Endpunkte PANSS-FNS, CGI-I, CGI-S und PSP. Negative Effekte liegen nach Einschätzung des pU für Cariprazin bei dieser Patientenpopulation nicht vor. Für die weiteren Patientinnen und Patienten der Zielpopulation (Patientenpopulation ohne überwiegende Negativsymptomatik) trifft der pU keine Aussage zum Zusatznutzen von Cariprazin.

In der vorliegenden Nutzenbewertung ergeben sich Abweichungen von der Einschätzung des pU hinsichtlich der Relevanz und Interpretation der Ergebnisse zu einzelnen Endpunkten (siehe die Abschnitte 2.4.2.3 und 2.6.2.4.3). Abweichend von der Einschätzung des pU wird ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Cariprazin für Patientinnen und Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik in der Langzeitbehandlung / Rückfallprophylaxe abgeleitet. Für die weiteren Patientinnen und Patienten der Zielpopulation (Patientenpopulation ohne überwiegende Negativsymptomatik) ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Die abschließende Bewertung des Zusatznutzens von Cariprazin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, findet sich in Abschnitt 2.5 des vorliegenden Berichts.

## **2.6.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte**

### **2.6.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche**

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCT zur Beschreibung des Zusatznutzens von Cariprazin eingesetzt.

### **2.6.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen**

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Cariprazin herangezogen.

### **2.6.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen**

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

### **2.6.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten**

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Die Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte werden in Abschnitt 2.6.2.4.3 der vorliegenden Bewertung kommentiert.

### **3 Kosten der Therapie**

#### **3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

##### **3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Die Erkrankung Schizophrenie stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Cariprazin als erwachsene Patientinnen und Patienten mit Schizophrenie [6].

##### **3.1.2 Therapeutischer Bedarf**

Der pU gibt an, dass insbesondere bei schizophrenen Patientinnen und Patienten mit einer Negativsymptomatik, kognitiven Defiziten sowie fehlendem Ansprechen auf die aktuell verfügbaren Medikamente ein therapeutischer Bedarf an Behandlungsmöglichkeiten bestehe, da diese Patientengruppe aufgrund von unzureichendem therapeutischen Ansprechen oder schlechter Therapieverträglichkeit häufig nur unzureichend behandelt werden könne.

##### **3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation berechnet der pU zunächst für das Jahr 2017 den Anteil der Erwachsenen an allen 72 228 741 Mitgliedern der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) [42]. Hierzu zieht er eine Bevölkerungsvorausberechnung des statistischen Bundesamts heran und ermittelt bei einem Anteil der Erwachsenen von 84 % [43] 60 672 142 erwachsene GKV-Mitglieder für das Jahr 2017.

Im nächsten Schritt zieht der pU die Daten des morbiditätsorientierten Risikostruktur-Ausgleichs (Morbi-RSA) heran. Der Morbi-RSA erfasst Schizophrenie in der hierarchisierten Morbiditätsgruppe 054 (HMG054). Für die Zuordnung zur HMG054 müssen die GKV-Mitglieder Diagnosen gemäß den Codes F20 (Schizophrenie), F21 (schizotype Störung) oder F25 (schizoaffektive Störungen) der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification (ICD-10-GM) aufweisen [44]. Zusätzlich müssen bei ihnen mindestens 183 Behandlungstage [45] mit den in der Diagnosegruppe DxG 262 definierten Arzneimitteln vorliegen. Den Grundlagenbescheiden des Bundesversicherungsamtes der Jahre 2016 und 2017 [46] entnimmt der pU, dass im Jahr 2016 gemittelt über die Quartale 308 321 und im Jahr 2017 311 830 Patientinnen und Patienten mit Schizophrenie (F20), schizotyper (F21) oder schizoaffektiver (F25) Störung erfasst wurden, die entsprechend medikamentös behandelt wurden. Bezogen auf alle GKV-Mitglieder (71 404 631 im Jahr 2016 [47] und 72 228 741 im Jahr 2017 [42]) ermittelt der pU für beide Jahre eine Prävalenz von jeweils 0,43 % der an Schizophrenie erkrankten GKV-Mitglieder.

Im letzten Schritt multipliziert der pU die Prävalenz (0,43 %) mit der von ihm ermittelten Anzahl erwachsener GKV-Mitglieder im Jahr 2017 (60 672 142). Insgesamt gibt der pU für das Jahr 2017 somit 260 890 erwachsene Patientinnen und Patienten mit Schizophrenie in der GKV-Zielpopulation an.

### **Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU, den Berechnungen die Daten des Morbi-RSA zugrunde zu legen, ist grundsätzlich nachvollziehbar; die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind in der Größenordnung plausibel. Es besteht allerdings Unsicherheit hinsichtlich der Angabe des pU zur Prävalenz der Schizophrenie bei erwachsenen GKV-Mitgliedern aus folgenden Gründen:

- Patientinnen und Patienten mit weniger als 183 Behandlungstagen sowie diejenigen, die nicht mit einem in der Diagnosegruppe DxG 262 definierten Arzneimittel behandelt worden sind, sind nicht berücksichtigt worden. Hierdurch fehlen unter anderem Patientinnen und Patienten, die in den betrachteten Jahren neu erkrankt sind und die Aufgreifkriterien noch nicht erfüllen, aber potenziell zur GKV-Zielpopulation gehören.
- Die Aufgreifkriterien für die HMG054 des Morbi-RSA, welche der Prävalenzschätzung des pU zugrunde liegt, umfassen keine Altersbeschränkung. Entsprechend basiert die Berechnung des pU auf der Annahme, dass die für alle GKV-Mitglieder ermittelte Prävalenz von Schizophrenie auf die erwachsenen GKV-Mitglieder übertragbar sei. Es ist jedoch möglich, dass sich die Prävalenz für Schizophrenie der erwachsenen GKV-Mitglieder von der der Kinder und Jugendlichen unterscheidet.
- Es gehen nicht nur Patientinnen und Patienten mit ICD-10-GM-Code für Schizophrenie (F20) in die HMG054 ein, sondern auch Patientinnen und Patienten mit schizotyper Störung (F21) und schizoaffektiven Störungen (F25).

Insgesamt liegt die vom pU ermittelte Prävalenz in der gleichen Größenordnung wie die im Verfahren zu Lurasidon [48] berichtete und im Abgleich mit Literaturangaben als plausibel bewertete Prävalenz für die Jahre 2011 bis 2013 (0,42 %).

### **Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Der pU geht von einer konstanten Prävalenz der Schizophrenie in Deutschland bis zum Jahr 2022 aus. Diese Annahme ist auf Basis der angegebenen Prävalenzen im Verfahren zu Lurasidon [48] für die Jahre 2011 bis 2013 (0,42 %) sowie im vorliegenden Dossier für die Jahre 2016 und 2017 (0,43 %) nachvollziehbar. Der pU berechnet für die Jahre 2020 bis 2022 leicht abnehmende Patientenzahlen in Deutschland aufgrund einer prognostizierten Abnahme der Gesamtbevölkerungsgröße.

### **3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.4.3 und Abschnitt 2.3.3 zu entnehmen.

Der pU beansprucht einen beträchtlichen Zusatznutzen ausschließlich für die Schizophrenie-Patientinnen und -Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik in der Langzeitbehandlung / Rückfallprophylaxe. Die Anzahl der GKV-Mitglieder in dieser Gruppe gibt der pU mit 37 404 bis 78 267 Patientinnen und Patienten an. Die Berechnung erfolgte in mehreren Schritten:

#### **1. Erwachsene mit Schizophrenie in der Akuttherapie**

Zunächst bestimmt der pU den Anteil der Patientinnen und Patienten mit Schizophrenie, die eine Akuttherapie erhalten. Hierbei geht er davon aus, dass alle Neuerkrankten eine Akuttherapie erhalten und legt die Inzidenz (Angabe des Robert Koch-Instituts im Jahr 2010: 19 Neuerkrankungen auf 100 000 Einwohner in Deutschland [49]) den Berechnungen zugrunde. Bezogen auf die vom pU ermittelte Anzahl der erwachsenen GKV-Mitglieder (60 672 142) berechnet der pU 11 528 Schizophrenie-Patientinnen und -Patienten in der Akuttherapie.

#### **2. Erwachsene mit Schizophrenie, die sich innerhalb eines Jahres in der Langzeitbehandlung / Rückfallprophylaxe befinden**

Der pU geht in diesem Berechnungsschritt davon aus, dass alle Patientinnen und Patienten der GKV-Zielpopulation, die sich nicht in der Akuttherapie befinden, eine Langzeittherapie / Rückfallprophylaxe erhalten. Für das Minimum einer Spanne subtrahiert der pU die in Schritt 1 berechnete Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Akuttherapie (11 528) von der von ihm berechneten Anzahl der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Schizophrenie in der GKV-Zielpopulation (260 890). Das Minimum der Spanne beträgt somit 249 362 Patientinnen und Patienten. Als Maximum geht der pU davon aus, dass alle Patientinnen und Patienten der GKV-Zielpopulation innerhalb eines Jahres eine Langzeittherapie / Rückfallprophylaxe erhalten. Der pU gibt somit für die GKV 249 362 bis 260 890 Erwachsene mit Schizophrenie an, die sich innerhalb eines Jahres in der Langzeitbehandlung / Rückfallprophylaxe befinden.

#### **3. Erwachsene mit Schizophrenie und überwiegender Negativsymptomatik**

Der pU stellt mehrere Studien dar, die sich hinsichtlich der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten sowie hinsichtlich der Definition und Erfassung der Negativsymptomatik unterscheiden. Die minimalen und maximalen vom pU berichteten Anteilswerte ergeben sich aus den folgenden beiden Studien:

In einer Studie von Bobes et al. [50] waren 1704 erwachsene medikamentös behandelte Patientinnen und Patienten mit Schizophrenie, schizophreniformer oder schizoaffektiver Störung in den Jahren 2004 und 2005 eingeschlossen. Negativsymptome wurden mit der

Positive and Negative Syndroms Scale (PANSS) erhoben und 12,9 % zeigten ein oder mehrere primäre Negativ-Symptome ohne Vorliegen von Positivsymptomen. Diese Angabe bildet den minimalen Anteilswert für eine vom pU angegebene Spanne.

In einer Studie von Blanchard et al. [51] wurden Negativsymptome bei 238 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Schizophrenie, schizophreniformer oder schizoaffektiver Störung mit der Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS) untersucht. Die Patientinnen und Patienten wurden zwischen 1985 und 1990 in die Studie eingeschlossen; bei SANS-Datenerhebung zu Studienbeginn lag keine Behandlung mit Neuroleptika, Antidepressiva oder stimmungsstabilisierender Medikation vor. Es wurden mit 2 verschiedenen statistischen Berechnungsmethoden Anteile von 28 % beziehungsweise 36 % ermittelt, die ein mit negativer Symptomatik assoziiertes Taxon aufwiesen. Der höhere Anteil bildet den maximalen Anteilswert für die vom pU angegebene Spanne.

Aufgrund der heterogenen Studienpopulationen und den unterschiedlichen Definitionen der Negativsymptomatik geht der pU zusammenfassend bei Schizophrenie-Patientinnen und -Patienten von einem Anteil zwischen 15 % und 30 % mit überwiegender Negativsymptomatik aus. Durch Anwendung dieser Anteile auf die Ergebnisse des 2. Berechnungsschritts ergeben sich insgesamt in der GKV 37 404 bis 78 267 Patientinnen und Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik, die sich in der Langzeittherapie / Rückfallprophylaxe befinden.

### **Bewertung der Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Die Angaben des pU sind mit Unsicherheit behaftet; die Patientenzahl liegt wahrscheinlich eher im oberen Bereich der vom pU angegebenen Spanne; sie könnte auch höher liegen. Dies wird im Folgenden weiter ausgeführt:

Zu Schritt 1: Der pU stellt selbst dar, dass die Verwendung der Inzidenz bei der Berechnung des Anteils der Patientinnen und Patienten in der Akuttherapie zu einer Unterschätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen führt, da diejenigen außer Acht gelassen werden, die sich in der erneuten Akuttherapie nach Abschluss einer vorherigen psychotischen Episode befinden.

Darüber hinaus bezieht sich die vom pU herangezogene Inzidenz des Robert Koch-Instituts [49] auf Erwachsene sowie auf Kinder und Jugendliche. Es ist nicht auszuschließen, dass die Inzidenz in der erwachsenen Bevölkerung abweicht.

Es ist entgegen der Darstellung des pU davon auszugehen, dass nur ein Teil der Patientinnen und Patienten in der Akutbehandlung in der vom pU hergeleiteten Gesamtpopulation enthalten ist. Der Grund hierfür ist, dass die Gesamtpopulation keine Patientinnen und Patienten enthält, die im Morbi-RSA ausgeschlossen waren – beispielsweise solche, die an weniger als 183 Tagen behandelt wurden (siehe Abschnitt 3.1.3).

Zu Schritt 2: Die untere Grenze der vom pU angegebenen Spanne ist mit Unsicherheit behaftet. Dies liegt darin begründet, dass unklar ist, wie viele der 11 528 Patientinnen und Patienten aus Schritt 1 nicht in der vom pU hergeleiteten Gesamtpopulation enthalten und somit nicht von ihr abzuziehen sind. Die obere Grenze der vom pU angegebenen Spanne liegt in einer plausiblen Größenordnung.

Zu Schritt 3: Die vom pU zusammenfassend angenommene Anteilsspanne von 15 % bis 30 % Schizophrenie-Patientinnen und -Patienten mit Negativsymptomatik könnte unterschätzt sein, da die vom pU definierte Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen die Patientenpopulation nicht auf Patientinnen und Patienten mit ausschließlich negativen Symptomen eingrenzt. Darüber hinaus gibt es auch Hinweise auf höhere mögliche Anteile: So zeigten beispielsweise in der Studie von Bobes et al. [50] 57,6 % der Patientinnen und Patienten ein oder mehrere Negativ-Symptome. Unsicherheit ergibt sich vor allem aus den heterogen definierten Studienpopulationen, die neben Schizophrenie auch andere Diagnosen umfassen (schizophreniforme oder schizoaffektiver Störung) sowie aus den unterschiedlichen Definitionen und Messinstrumenten der Negativsymptomatik.

### **3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)**

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat für Cariprazin folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt: Amisulprid oder Aripiprazol oder Olanzapin oder Paliperidon oder Quetiapin oder Risperidon oder Ziprasidon. Für Aripiprazol, Olanzapin, Paliperidon und Risperidon stehen dabei für die Erhaltungstherapie neben der oralen Formulierung auch Depotpräparate zur Verfügung.

Der pU stellt in Übereinstimmung dazu die Kosten von Cariprazin, Amisulprid, Aripiprazol (sowohl Tabletten als auch Depot-Injektionssuspensionen), Olanzapin (sowohl Tabletten als auch Depot-Injektionssuspensionen), Paliperidon (sowohl Retardkapseln als auch Depot-Injektionssuspensionen), Quetiapin (sowohl Tabletten als auch Retardkapseln), Risperidon (sowohl Tabletten als auch Depot-Injektionssuspensionen) sowie Ziprasidon dar.

Neben den Kosten, die pro Patientin beziehungsweise Patient in der GKV-Zielpopulation anfallen, weist der pU zusätzlich die Kosten für die Patientengruppe mit Schizophrenie und überwiegender Negativsymptomatik in der Langzeitbehandlung / Rückfallprophylaxe aus. Die Kosten dieser Patientengruppe werden in der vorliegenden Bewertung lediglich für Amisulprid gesondert adressiert, da sich ausschließlich für dieses Arzneimittel die Kosten zwischen beiden Populationen unterscheiden.

Der pU ermittelt grundsätzlich die minimalen und maximalen Jahrestherapiekosten für Cariprazin und die Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Zusätzlich berechnet er für einige Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie den mittleren Verbrauch

sowie die mittleren Jahrestherapiekosten. In der nachfolgenden Bewertung werden ausschließlich der minimale und maximale Verbrauch sowie die darauf basierenden minimalen und maximalen Jahrestherapiekosten berücksichtigt.

### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [6-8,52-62]. Der pU setzt für alle Therapien eine Behandlungsdauer von 1 Jahr an. Das Vorgehen ist korrekt. Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch 1 Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und / oder durchschnittlich kürzer ist.

### **3.2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen überwiegend den Fachinformationen [6-8,52-62].

Für Aripiprazol und Paliperidon setzt der pU zur Berechnung der Kosten der Depot-Injektionssuspensionen 13 Behandlungstage pro Jahr an und legt dazu einen 4-wöchigen Behandlungsmodus zugrunde. Gemäß Fachinformation sollten Aripiprazol und Paliperidon 1-mal monatlich als 1-malige Injektion (nicht früher als 26 Tage nach der letzten Injektion) angewendet werden [53,57]. Da auch in den Fachinformationen ab einem Zeitraum von > 4 Wochen von einer versäumten Dosis gesprochen wird, sind die vom pU angesetzten 13 Behandlungstage nachvollziehbar [53,57].

Für Risperidon und Paliperidon in der Darreichungsform Depot-Injektionssuspensionen empfiehlt die jeweilige Fachinformation eine monatliche Erhaltungsdosis von 25 mg beziehungsweise 75 mg sowie den Hinweis, dass einige Patientinnen und Patienten von einer abweichenden Dosierung (37,5 mg bis 50 mg beziehungsweise 25 mg bis 150 mg) profitieren können [57,61]. Der pU setzt jeweils eine Spanne bestehend aus der minimal und maximal möglichen Dosierung an.

### **3.2.3 Kosten**

Cariprazin ist mit Stand vom 15.04.2018 erstmalig in der Lauer-Taxe abrufbar. Der pU gibt an, dass die Kosten der Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie dem Stand vom 01.03.2018 in der Lauer-Taxe entsprechen.

Für Aripiprazol-Tabletten, Amisulprid, Olanzapin-Tabletten, Quetiapin, Risperidon-Tabletten und Ziprasidon liegen Festbeträge vor, die der pU korrekt ausweist. Er vernachlässigt für diese Arzneimittel allerdings den Herstellerrabatt. Für Quetiapin-Tabletten und Quetiapin-Retardtabletten gelten zudem seit dem 01.04.2018 niedrigere Festbeträge.

Die Kosten von Cariprazin und der übrigen zweckmäßigen Vergleichstherapien sind nachvollziehbar und plausibel.

### 3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, dass sich zwischen Cariprazin und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine regelhaften Unterschiede ergeben und verweist auf die Fachinformationen sowie die S3-Behandlungsleitlinie für Schizophrenie [6-8,10,52-62].

Für Aripiprazol, Olanzapin, Paliperidon und Risperidon in der Darreichungsform einer Depot-Injektionssuspension vernachlässigt der pU zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, da die Injektion dieser Arzneimittel gemäß Fach- beziehungsweise Gebrauchsinformation ausschließlich von medizinischem Fachpersonal vorgenommen werden soll [53,54,56,57,61,63]. Gemäß der Fachinformation von Olanzapin zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspensionen müssen die damit behandelten Patientinnen und Patienten zusätzlich in einer medizinischen Einrichtung von angemessen qualifiziertem Personal für mindestens 3 Stunden auf Anzeichen und Symptome einer Olanzapin-Überdosierung beobachtet werden [54].

Für Cariprazin und die übrigen Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen die Angaben des pU der Fachinformation [6-8,52,55,58-62].

### 3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Cariprazin Jahrestherapiekosten in Höhe von 2391,58 € bis 4357,03 € pro Patientin beziehungsweise Patient. Diese entsprechen den Arzneimittelkosten und sind nachvollziehbar und plausibel.

Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten für die Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen ebenfalls den Arzneimittelkosten und befinden sich in Tabelle 22 in Abschnitt 4.4.

Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten von Paliperidon-Retardtabletten sind für die Untergrenze plausibel. Für Aripiprazol-Tabletten, Amisulprid, Olanzapin-Tabletten, Quetiapin-Retardtabletten, Risperidon-Tabletten und Ziprasidon liegt für die Jahrestherapiekosten eine Überschätzung vor, da der pU den Herstellerrabatt vernachlässigt.

Für Quetiapin-Filmtabletten vernachlässigt der pU ebenfalls den Herstellerrabatt. Für die Obergrenze von Quetiapin-Filmtabletten geht daraus eine Überschätzung der Jahrestherapiekosten hervor. Die Untergrenze der Jahrestherapiekosten ist rechnerisch nicht nachvollziehbar und insgesamt unterschätzt. Zudem liegt für Quetiapin in beiden Darreichungsformen eine Absenkung des Festbetrags seit 01.04.2018 vor. Die Obergrenze der Jahrestherapiekosten von Paliperidon-Retardtabletten ist ebenfalls rechnerisch nicht nachvollziehbar und insgesamt überschätzt.

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Aripiprazol-Depot-Injektionssuspensionen, Olanzapin-Depot-Injektionssuspensionen, Paliperidon-3-Monats-Injektionssuspensionen sowie Paliperidon-Depot-Injektionssuspensionen sind in der Größenordnung plausibel. Für

Risperidon-Depot-Injektionssuspensionen sind die Arzneimittelkosten überschätzt, da der pU 26 Packungen pro Jahr ansetzt, jedoch nur ein Fünftel dieser Packungszahl pro Jahr anzusetzen ist, da jede Packung Pulver und Lösungsmittel für 5 Injektionen enthält.

Der pU berücksichtigt keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen. Für Aripiprazol, Olanzapin, Paliperidon und Risperidon in der Darreichungsform einer Depot-Injektionssuspension vernachlässigt er dadurch zusätzlich notwendige GKV-Leistungen gemäß der jeweiligen Fach- beziehungsweise Gebrauchsinformation [53,54,56,57,61,63]. Für die weiteren Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie für Cariprazin ist das Vorgehen des pU nachvollziehbar, ausschließlich die Arzneimittelkosten für die Jahrestherapiekosten heranzuziehen.

### **3.2.6 Versorgungsanteile**

Der pU stellt eine Herleitung der zu erwartenden Versorgungsanteile für Cariprazin dar. Er zieht dazu unter anderem neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit Schizophrenie und den Anteil der Patientengruppe mit einem Therapiewechsel heran. Unter Berücksichtigung der Kontraindikationen und Therapieabbrüche berechnet der pU insgesamt eine Anzahl von 44 467 Patientinnen und Patienten, bei denen er von einer Behandlung mit Cariprazin ausgeht. Darüber hinaus weist er die Versorgungsanteile im ambulanten sowie stationären Bereich für diese Patientengruppe aus und leitet die Jahrestherapiekosten von Cariprazin für die GKV aus den erwarteten Versorgungsanteilen ab.

### **3.3 Konsequenzen für die Bewertung**

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind in der Größenordnung plausibel.

Der pU beansprucht einen beträchtlichen Zusatznutzen nur für die Schizophrenie-Patientinnen und -Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik in der Langzeitbehandlung / Rückfallprophylaxe. Die Angaben des pU zur Größe dieser Patientengruppe sind mit Unsicherheit behaftet und liegen wahrscheinlich eher im oberen Bereich der berechneten Spanne.

Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten von Cariprazin sind nachvollziehbar und plausibel.

Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten von Paliperidon-Retardtabletten sind für die Untergrenze plausibel. Für Aripiprazol-Tabletten, Amisulprid, Olanzapin-Tabletten, Quetiapin-Filmtabletten (Obergrenze), Quetiapin-Retardtabletten, Risperidon-Tabletten und Ziprasidon liegt für die Jahrestherapiekosten eine Überschätzung vor, die insbesondere auf eine Vernachlässigung des Herstellerrabatts zurückzuführen ist. Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten sind für die Untergrenze von Quetiapin-Filmtabletten sowie die Obergrenze von Paliperidon-Retardtabletten nicht nachvollziehbar und stellen jeweils eine Unterschätzung beziehungsweise Überschätzung dar.

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Aripiprazol-Depot-Injektionssuspensionen, Olanzapin-Depot-Injektionssuspensionen, Paliperidon-3-Monats-Injektionssuspensionen sowie Paliperidon-Depot-Injektionssuspensionen sind in der Größenordnung plausibel. Für Risperidon-Depot-Injektionssuspensionen sind die Arzneimittelkosten aufgrund einer zu hoch angesetzten Anzahl an Packungen pro Jahr überschätzt.

Der pU berücksichtigt keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen. Für Aripiprazol, Olanzapin, Paliperidon und Risperidon in der Darreichungsform einer Depot-Injektionssuspension resultiert daraus eine Vernachlässigung von zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen. Für die weiteren Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie für Cariprazin ist das Vorgehen des pU nachvollziehbar, ausschließlich die Arzneimittelkosten für die Jahrestherapiekosten heranzuziehen.

#### 4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

##### 4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Cariprazin wird zur Behandlung von Schizophrenie bei erwachsenen Patienten angewendet.

##### 4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Cariprazin sind je nach Fragestellung unterschiedlich.

Tabelle 20 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 20: Cariprazin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Akutbehandlung der Schizophrenie bei Erwachsenen	Amisulprid oder Aripiprazol <sup>b</sup> oder Olanzapin <sup>b</sup> oder Paliperidon <sup>b</sup> oder Quetiapin oder Risperidon <sup>b</sup> oder Ziprasidon	Zusatznutzen nicht belegt
2	Langzeitbehandlung / Rückfallprophylaxe der Schizophrenie bei Erwachsenen		<p><i>Patientinnen und Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</li> </ul> <p><i>weitere Patientinnen und Patienten der Zielpopulation<sup>c</sup></i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusatznutzen nicht belegt</li> </ul>

a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In beiden Behandlungsarmen sollten, sofern indiziert, begleitende ergo, psycho- und / oder soziotherapeutische Maßnahmen entsprechend den jeweiligen Richtlinien angeboten werden. Vorausgesetzt ist auch die Möglichkeit für Dosisoptimierungen entsprechend den Vorgaben der jeweiligen Fachinformation.  
 b: Für die Erhaltungstherapie stehen neben der oralen Formulierung Depotpräparate zur Verfügung.  
 c: Patientinnen und Patienten ohne überwiegende Negativsymptomatik  
 G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### 4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 21: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation <sup>a</sup>	Kommentar
Cariprazin	erwachsene Patientinnen und Patienten mit Schizophrenie	260 890	Die Angaben des pU für die gesamte Zielpopulation sind in der Größenordnung plausibel, obwohl nicht alle Patientinnen und Patienten mit einer Akutbehandlung enthalten sind.
	Davon:		
	Akutbehandlung der Schizophrenie bei Erwachsenen	11 528	Die Angaben des pU sind unsicher und stellen eine Unterschätzung dar, da nach Aussage des pU diejenigen Patientinnen und Patienten fehlen, die sich in der erneuten Akuttherapie nach Abschluss einer vorherigen psychotischen Episode befinden. Darüber hinaus sind die 11 528 Patientinnen und Patienten nicht vollständig in der vom pU ermittelten Gesamtpopulation enthalten.
	Langzeitbehandlung / Rückfallprophylaxe der Schizophrenie bei Erwachsenen	249 362– 260 890	Die untere Grenze ist mit Unsicherheit behaftet. Dies liegt darin begründet, dass unklar ist, wie viele der Patientinnen und Patienten mit Akuttherapie (11 528) von der vom pU hergeleiteten Gesamtpopulation (260 890) abzuziehen sind. Die Obergrenze liegt in einer plausiblen Größenordnung.
	Davon:		
	Patientinnen und Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik	37 404–78 267	Diese Angaben sind mit Unsicherheit behaftet; die Patientenzahl könnte auch höher als die vom pU angegebene Obergrenze liegen.
	weitere Patienten der Zielpopulation <sup>b</sup>	keine Angabe	-
a: Angaben des pU. b: Patientinnen und Patienten ohne überwiegende Negativsymptomatik GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

#### 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin beziehungsweise Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient in €	Kommentar
Cariprazin	erwachsene Patientinnen und Patienten mit Schizophrenie	2391,58–4357,03	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten sind plausibel.
Amisulprid		100,89–936,74	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten stellen eine Überschätzung dar, da der pU den Herstellerrabatt nicht berücksichtigt. Für die Patientengruppe mit Schizophrenie und überwiegender Negativsymptomatik in der Langzeitbehandlung / Rückfallprophylaxe weist der pU abweichende Jahrestherapiekosten in Höhe von 100,89 € bis 468,37 € aus. Diese sind ebenfalls aufgrund der Vernachlässigung des Herstellerrabattes überschätzt. Die Angabe des pU, dass keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen anfallen, ist nachvollziehbar.
Aripiprazol (Tabletten)		963,60–1374,56	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten stellen eine Überschätzung dar, da der pU den Herstellerrabatt nicht berücksichtigt. Die Angabe des pU, dass keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen anfallen, ist nachvollziehbar.
Aripiprazol (Depot-Injektionssuspension)		6321,13	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Der pU vernachlässigt die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.
Olanzapin (Tabletten)		219,05–688,96	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten stellen eine Überschätzung dar, da der pU den Herstellerrabatt nicht berücksichtigt. Die Angabe des pU, dass keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen anfallen, ist nachvollziehbar.
Olanzapin (Depot-Injektionssuspension)		5487,82–10 975,64	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Der pU vernachlässigt die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

(Fortsetzung)

Tabelle 22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin beziehungsweise Patient (Fortsetzung)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient in €	Kommentar
Paliperidon (Retardtabletten)	erwachsene Patientinnen und Patienten mit Schizophrenie	153,82–412,19	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten sind für die Untergrenze plausibel. Für die Obergrenze sind die Angaben des pU rechnerisch nicht nachvollziehbar und stellen eine Überschätzung dar. Die Angabe des pU, dass keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen anfallen, ist nachvollziehbar.
Paliperidon (Depot-Injektionssuspension)		2113,93–11 873,15	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Der pU vernachlässigt die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.
Paliperidon (3 Monats- Injektionssuspension)		3718,25–10 720,70	
Quetiapin (Filmtabletten)		298,83–991,52	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten stellen für Quetiapin-Retardtabletten und die Obergrenze zu Quetiapin-Filmtabletten eine Überschätzung dar, da der pU den Herstellerrabatt nicht berücksichtigt. Die Angaben des pU zur Untergrenze der Jahrestherapiekosten von Quetiapin-Filmtabletten sind rechnerisch nicht nachvollziehbar und stellen eine Unterschätzung dar. Zudem gilt für beide Darreichungsformen ab dem 01.04.2018 ein niedrigerer Festbetrag. Die Angabe des pU, dass keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen anfallen, ist nachvollziehbar.
Quetiapin (Retardtabletten)		435,12–870,23	

(Fortsetzung)

Tabelle 22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin beziehungsweise Patient (Fortsetzung)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient in €	Kommentar
Risperidon (Filmtabletten)	erwachsene Patientinnen und Patienten mit Schizophrenie	110,60–219,37 <sup>b</sup>	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten stellen eine Überschätzung dar, da der pU den Herstellerrabatt nicht berücksichtigt. Die Angabe des pU, dass keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen anfallen, ist nachvollziehbar.
Risperidon (Depot-Injektionssuspension)		20 181,21–39 355,72	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten stellen eine Überschätzung dar, da der pU eine zu hohe Anzahl an Packungen pro Jahr ansetzt. Der pU vernachlässigt die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.
Ziprasidon		1248,08–1648,49	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten stellen eine Überschätzung dar, da der pU den Herstellerrabatt nicht berücksichtigt. Die Angabe des pU, dass keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen anfallen, ist nachvollziehbar.
<p>a: Angaben des pU. Die angegebenen Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten. Der pU weist zusätzlich die Kosten für die Patientengruppe mit Schizophrenie und überwiegender Negativsymptomatik in der Langzeitbehandlung / Rückfallprophylaxe aus. Die Kosten für diese Patientengruppe werden in dieser Tabelle mit Ausnahme von Amisulprid nicht gesondert ausgewiesen, da sich ausschließlich für dieses Arzneimittel die Kosten zwischen beiden Populationen unterscheiden. Zudem weist der pU neben minimalen und maximalen auch mittlere Jahrestherapiekosten für einige Arzneimittel aus. In der vorliegenden Bewertung werden ausschließlich die minimalen und maximalen Jahrestherapiekosten herangezogen.</p> <p>b: Für Risperidon stellt der pU die Jahrestherapiekosten für eine 1-mal beziehungsweise 2-mal tägliche Verabreichung dar. Diese werden im Rahmen einer Spanne abgebildet.</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

#### 4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

*„Entsprechend der aktuellen Fachinformation von Cariprazin ergeben sich die folgenden Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung:*

*Cariprazin wird einmal täglich zur selben Tageszeit mit oder ohne eine Mahlzeit eingenommen. Die niedrigste wirksame Dosis sollte nach klinischem Ermessen des behandelnden Arztes beibehalten werden.*

*Patienten sind nach dem Beginn der Behandlung sowie nach jeder Dosisänderung mehrere Wochen lang in Hinblick auf Nebenwirkungen und das Ansprechen auf die Behandlung zu überwachen.*

*Cariprazin sollte in Kombination mit anderen zentral wirkenden Arzneimitteln und Alkohol mit Vorsicht angewendet werden. Die gleichzeitige Gabe von starken oder moderaten CYP3A4-Inhibitoren oder -Induktoren ist kontraindiziert.*

*Vor und während der Behandlung sollten alle möglichen Risikofaktoren für venöse Thromboembolien identifiziert und Präventivmaßnahmen ergriffen werden. Bei Patienten mit Diabetes mellitus oder entsprechenden Risikofaktoren sollte der Serumglukosespiegel überwacht werden. Außerdem sollte bei allen Patienten regelmäßig das Gewicht überwacht werden.*

*Patienten mit hohem Suizidrisiko sollten engmaschig überwacht werden.*

*Cariprazin sollte bei folgenden Patientengruppen mit Vorsicht angewendet werden:*

- Patienten mit Krampfanfällen oder anderen Umständen in der Anamnese, die möglicherweise die Anfallsschwelle herabsetzen*
- Patienten mit Risikofaktoren für einen Schlaganfall*
- Patienten mit einer Verlängerung des QT-Intervalls in der Familienanamnese oder Patienten, die mit Arzneimitteln behandelt werden, die eine Verlängerung des QT-Intervalls hervorrufen könnten*
- Patienten mit bekannten kardiovaskulären Erkrankungen, die für Veränderungen des Blutdrucks prädisponieren. Der Blutdruck sollte überwacht werden.*
- Patienten, die anfällig für eine Akathisie sind oder bereits Symptome einer Akathisie zeigen. Eine engmaschige Überwachung während der ersten Behandlungsphase ist wichtig.*

- *Bei Patienten mit Parkinson-Krankheit sollten Ärzte die Risiken gegenüber dem Nutzen individuell abwägen.*

*Die Anwendung wird bei Patienten mit einer schweren Niereninsuffizienz oder einer schweren Leberinsuffizienz sowie bei älteren Patienten mit Demenz nicht empfohlen.*

*Falls Zeichen und Symptome einer tardiven Dyskinesie auftreten, sollte ein Absetzen in Erwägung gezogen werden. Falls unklares hohes Fieber oder Symptome eines malignen neuroleptischen Syndroms auftreten, muss Cariprazin sofort abgesetzt werden. Patienten, die Symptome entwickeln, die möglicherweise mit einem Katarakt in Zusammenhang stehen, sollte zu einer ophthalmologischen Untersuchung geraten werden.*

*Die Anwendung während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine wirksamen Kontrazeptiva anwenden, wird nicht empfohlen. Frauen im gebärfähigen Alter muss mitgeteilt werden, dass eine Schwangerschaft während der Behandlung mit Cariprazin vermieden werden muss. Das Stillen soll während der Behandlung unterbrochen werden.“*

## 5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products, including depot preparations in the treatment of schizophrenia [online]. 20.09.2012 [Zugriff: 19.02.2018]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/10/WC500133437.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/10/WC500133437.pdf).
4. Durgam S, Cutler AJ, Lu K, Migliore R, Ruth A, Laszlovszky I et al. Cariprazine in acute exacerbation of schizophrenia: a fixed-dose, phase 3, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2015; 76(12): e1574-e1582.
5. Durgam S, Starace A, Li D, Migliore R, Ruth A, Nemeth G et al. An evaluation of the safety and efficacy of cariprazine in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a phase II, randomized clinical trial. *Schizophr Res* 2014; 152(2-3): 450-457.
6. Recordati Pharma. Fachinformation Reagila. 12.2017.
7. Janssen-Cilag. Fachinformation RISPERDAL Filmtabletten. 05.2015.
8. Otsuka Pharma. Fachinformation ABILIFY Tabletten. 10.2017.
9. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde. Behandlungsleitlinie Schizophrenie. Darmstadt: Steinkopff; 2006. (S3 Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie; Band 1).
10. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde. S3-Behandlungsleitlinie Schizophrenie: Kurzversion [online]. 2006 [Zugriff: 19.02.2018]. URL: [https://www.dgppn.de/Resources/Persistent/a6e04aa47e146de9e159fd2ca1e6987853a055d7/S3\\_Schizo\\_Kurzversion.pdf](https://www.dgppn.de/Resources/Persistent/a6e04aa47e146de9e159fd2ca1e6987853a055d7/S3_Schizo_Kurzversion.pdf).
11. Heres S, Davis J, Maino K, Jetzinger E, Kissling W, Leucht S. Why olanzapine beats risperidone, risperidone beats quetiapine, and quetiapine beats olanzapine: an exploratory analysis of head-to-head comparison studies of second-generation antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2006; 163(2): 185-194.

12. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: [https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden\\_Version-5-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf).
14. Brockhaus AC, Bender R, Skipka G. The Peto odds ratio viewed as a new effect measure. *Stat Med* 2014; 33(28): 4861-4874.
15. Buchanan RW. Persistent negative symptoms in schizophrenia: an overview. *Schizophr Bull* 2007; 33(4): 1013-1022.
16. Bebbington PE, Angermeyer M, Azorin JM, Brugha T, Kilian R, Johnson S et al. The European Schizophrenia Cohort (EuroSC): a naturalistic prognostic and economic study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2005; 40(9): 707-717.
17. Görgen W, Engler U. Kammer Studie: ambulante psychotherapeutische Versorgung von psychosekranken Menschen sowie älteren Menschen in Berlin [online]. 09.2005 [Zugriff: 12.03.2018]. URL: [http://www2.psychotherapeutenkammer-berlin.de/uploads/kammerstudie\\_fogs.pdf](http://www2.psychotherapeutenkammer-berlin.de/uploads/kammerstudie_fogs.pdf).
18. Bechdolf A, Klingberg S. Psychotherapie bei schizophrenen Störungen: kein Evidenz-, sondern ein Implementierungsproblem. *Psychiatr Prax* 2014; 41(1): 8-10.
19. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987; 13(2): 261-276.
20. Kay SR, Opler LA, Fiszbein A. Positive and negative syndrome scale (PANSS): technical manual. 2017.
21. Peralta V, Cuesta MJ. Psychometric properties of the positive and negative syndrome scale (PANSS) in schizophrenia. *Psychiatry Res* 1994; 53(1): 31-40.
22. Edgar CJ, Blaettler T, Bugarski-Kirola D, Le Scouiller S, Garibaldi GM, Marder SR. Reliability, validity and ability to detect change of the PANSS negative symptom factor score in outpatients with schizophrenia on select antipsychotics and with prominent negative or disorganized thought symptoms. *Psychiatry Res* 2014; 218(1-2): 219-224.
23. Busner J, Targum SD. The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry (Edgmont)* 2007; 4(7): 28-37.
24. Emsley R, Chiliza B, Asmal L, Harvey BH. The nature of relapse in schizophrenia. *BMC Psychiatry* 2013; 13: 50.
25. Hasan A, Wobrock T. Lebenslange neuroleptische Rezidivprophylaxe bei Schizophrenie. *Psychiatr Prax* 2010; 37(6): 268-270.
26. Olivares JM, Sermon J, Hemels M, Schreiner A. Definitions and drivers of relapse in patients with schizophrenia: a systematic literature review. *Ann Gen Psychiatry* 2013; 12(1): 32.

27. Leopold K, Zarafonitis-Müller S, Burkhard E, Laier S, Kallenbach M, Bechdorf A. Frühdiagnostik und -behandlung der Schizophrenie. *Psychopharmakotherapie* 2016; 23(2): 41-49.
28. Morosini PL, Magliano L, Brambilla L, Ugolini S, Pioli R. Development, reliability and acceptability of a new version of the DSM-IV social and occupational functioning assessment scale (SOFAS) to assess routine social functioning. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 101(4): 323-329.
29. Nasrallah H, Morosini P, Gagnon DD. Reliability, validity and ability to detect change of the personal and social performance scale in patients with stable schizophrenia. *Psychiatry Res* 2008; 161(2): 213-224.
30. Burgess PM, Harris MG, Coombs T, Pirkis JE. A systematic review of clinician-rated instruments to assess adults' levels of functioning in specialised public sector mental health services. *Aust N Z J Psychiatry* 2017; 51(4): 338-354.
31. Addington D, Addington J, Maticka-Tyndale E. Specificity of the calgary depression scale for schizophrenics. *Schizophr Res* 1994; 11(3): 239-244.
32. Lako IM, Bruggeman R, Knegtering H, Wiersma D, Schoevers RA, Slooff CJ et al. A systematic review of instruments to measure depressive symptoms in patients with schizophrenia. *J Affect Disord* 2012; 140(1): 38-47.
33. Uptegrove R, Marwaha S, Birchwood M. Depression and schizophrenia: cause, consequence, or trans-diagnostic issue? *Schizophr Bull* 2017; 43(2): 240-244.
34. Gervin M, Barnes TR. Assessment of drug-related movement disorders in schizophrenia. *Adv Psychiatr Treat* 2000; 6(5): 332-343.
35. Mathews M, Gratz S, Adetunji B, George V, Mathews M, Basil B. Antipsychotic-induced movement disorders: evaluation and treatment. *Psychiatry (Edgmont)* 2005; 2(3): 36-41.
36. Suzuki T. Which rating scales are regarded as 'the standard' in clinical trials for schizophrenia? A critical review. *Psychopharmacol Bull* 2011; 44(1): 18-31.
37. Barnes TR. A rating scale for drug-induced akathisia. *Br J Psychiatry* 1989; 154: 672-676.
38. Barnes TR. The Barnes akathisia rating scale: revisited. *J Psychopharmacol* 2003; 17(4): 365-370.
39. Janno S, Holi MM, Tuisku K, Wahlbeck K. Validity of Simpson-Angus Scale (SAS) in a naturalistic schizophrenia population. *BMC Neurol* 2005; 5: 5.
40. Hor K, Taylor M. Suicide and schizophrenia: a systematic review of rates and risk factors. *J Psychopharmacol* 2010; 24(11 Suppl 4): 81-90.
41. Posner K, Brown GK, Stanley B, Brent DA, Yershova KV, Oquendo MA et al. The Columbia-suicide severity rating scale: initial validity and internal consistency findings from three multisite studies with adolescents and adults. *Am J Psychiatry* 2011; 168(12): 1266-1277.

42. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Jahresdurchschnitt 2017 [online]. 03.2018 [Zugriff: 03.04.2018]. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_JD\\_2017.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2017.pdf).
43. Statistisches Bundesamt. 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung: Bevölkerung in Deutschland [online]. [Zugriff: 19.02.2018]. URL: <https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/>.
44. Bundesversicherungsamt. Festlegungen nach § 31 Abs. 4 RSAV für das Ausgleichsjahr 2018: Anlage 1a; ICD-spezifische Gültigkeitskriterien zur Gruppierung von ICD-Kodes in Dx- (DXG) und (hierarchisierte) Morbiditätsgruppen ((H)MG) im Berichtsjahr 2017 für das Ausgleichsjahr 2018 [online]. 29.09.2017 [Zugriff: 19.02.2018]. URL: [http://www.bundesversicherungsamt.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Festlegungen/AJ\\_2018/20170929Festlegung\\_Klassifikationsmodell\\_2018.zip](http://www.bundesversicherungsamt.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Festlegungen/AJ_2018/20170929Festlegung_Klassifikationsmodell_2018.zip).
45. Bundesversicherungsamt. Festlegungen nach § 31 Abs. 4 RSAV für das Ausgleichsjahr 2018: Anlage 2; DxGruppen-spezifische Aufgreifkriterien nach Krankheit [online]. 29.09.2017 [Zugriff: 19.02.2018]. URL: [http://www.bundesversicherungsamt.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Festlegungen/AJ\\_2018/20170929Festlegung\\_Klassifikationsmodell\\_2018.zip](http://www.bundesversicherungsamt.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Festlegungen/AJ_2018/20170929Festlegung_Klassifikationsmodell_2018.zip).
46. Bundesversicherungsamt. Grundlagenbescheide zu Risikogruppenanteilen 2016 und 2017 [online]. [Zugriff: 19.02.2018]. URL: <http://www.bundesversicherungsamt.de/risikostrukturausgleich/datenzusammenstellungen-und-auswertungen/risikogruppenanteile.html>.
47. Gesundheit Bf. Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Jahresdurchschnitt 2016 [online]. 03.2017 [Zugriff: 19.02.2018]. URL: [http://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_JD\\_2016.pdf](http://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2016.pdf).
48. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Lurasidon: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-42 [online]. 28.01.2015 [Zugriff: 10.02.2015]. (IQWiG-Berichte; Band 275). URL: [https://www.iqwig.de/download/A14-42\\_Lurasidon\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A14-42_Lurasidon_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
49. Gaebel W, Wölwer W. Schizophrenie. Berlin: Robert Koch-Institut; 2010. (Gesundheitsberichterstattung des Bundes; Band 50). URL: [http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/Schizophrenie.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/Schizophrenie.pdf?__blob=publicationFile).
50. Bobes J, Arango C, Garcia-Garcia M, Rejas J. Prevalence of negative symptoms in outpatients with schizophrenia spectrum disorders treated with antipsychotics in routine clinical practice: findings from the CLAMORS study. J Clin Psychiatry 2010; 71(3): 280-286.

51. Blanchard JJ, Horan WP, Collins LM. Examining the latent structure of negative symptoms: is there a distinct subtype of negative symptom schizophrenia? *Schizophr Res* 2005; 77(2-3): 151-165.
52. Sanofi-Aventis Deutschland. Fachinformation Solian. 09.2017.
53. Otsuka Pharma. Fachinformation Abilify Maintena. 10.2017.
54. Lilly Deutschland. Fachinformation ZYPADHERA 210 mg/ -300 mg/ -405 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionslösung. 02.2017.
55. Deutschland L. Fachinformation ZYPREXA. 02.2017.
56. Janssen-Cilag International. Fachinformation TREVICTA 175 mg/263 mg/350 mg/525 mg Depot-Injektionssuspension. 06.2016.
57. Janssen-Cilag International. Fachinformation Xeplion 25 mg/50 mg/75 mg/100 mg/150 mg Depot-Injektionssuspension. 11.2016.
58. Janssen-Cilag International. Fachinformation INVEGA Retardtabletten. 08.2017.
59. AstraZeneca. Fachinformation Seroquel Filmtabletten. 01.2018.
60. AstraZeneca. Fachinformation Seroquel Prolong Retardtabletten. 01.2018.
61. Janssen-Cilag. Fachinformation RISPERDAL CONSTA. 11.2015.
62. Pfizer Pharma. Fachinformation ZELDOX 20 mg/40 mg/60 mg/80 mg Hartkapseln. 11.2016.
63. Janssen-Cilag. Risperdal Consta 25mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer intramuskulären Depot-Injektionssuspension: Gebrauchsinformation; Information für den Anwender [online]. 11.2015 [Zugriff: 18.05.2018]. URL: <https://www.patienteninfo-service.de/a-z-liste/r/risperdalR-constaR-25-mg/>.

**Anhang A – Patientencharakteristika zur Studie A002-A7**

Tabelle 23: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich, Langzeitbehandlung / Rückfallprophylaxe: Cariprazin vs. Risperidon

<b>Studie</b>	<b>Cariprazin</b>	<b>Risperidon</b>
<b>Charakteristika</b>		
<b>Kategorie</b>		
<b>A002-A7</b>	N <sup>a</sup> = 83	N <sup>a</sup> = 42
Alter [Jahre], MW (SD)	47,7 (14,6)	48,9 (13,9)
Geschlecht [w / m], %	53 / 47	43 / 57
Ethnie, n (%)		
Japan	83 (100)	41 (98)
Asien (nicht Japan)	0 (0)	1 (2)
Schizophrenie Typ, n (%)		
paranoid	44 (53)	30 (71)
residual	18 (22)	7 (17)
undifferenziert	10 (12)	2 (5)
desorganisiert	9 (11)	3 (7)
katatonisch	2 (2)	0 (0)
Krankheitsdauer: Zeit zwischen Erstdiagnose und Studieneinschluss [Jahre], MW (SD)	19,5 (14,5)	21,5 (15,3)
psychiatrische Vorgeschichte, n (%)		
erstes Auftreten	49 (59)	25 (60)
Rückfall	26 (31)	17 (41)
unbekannt	8 (10)	0 (0)
Anzahl psychiatrischer Hospitalisierungen in den letzten 12 Monaten, MW (SD)	k. A.	k. A.
Anzahl akuter Exazerbationen, n (%)	k. A.	k. A.
< 5	k. A.	k. A.
5–10	k. A.	k. A.
11–15	k. A.	k. A.
> 15	k. A.	k. A.
Zeit seit Erholung von letzter akuten Exazerbation bis Studienbeginn [Jahre], MW (SD)	k. A.	k. A.
PANSS-Gesamtscore, MW (SD)	70, 3 (17,5)	66,8 (14,5)
Negativskala, MW (SD)	19,5 (6,0)	19,3 (6,1)
Positivskala, MW (SD)	15,0 (5,8)	13,7 (4,4)
allgemeine Psychopathologieskala, MW (SD)	k. A.	k. A.
PANSS-FNS, MW (SD)	k. A.	k. A.
PANSS-FPS, MW (SD)	k. A.	k. A.
vorherige Antipsychotika, n (%)		
ja	79 (95)	42 (100)
nein	4 (5)	0 (0)

(Fortsetzung)

Tabelle 23: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich, Langzeitbehandlung / Rückfallprophylaxe: Cariprazin vs. Risperidon (Fortsetzung)

Studie Charakteristika Kategorie	Cariprazin	Risperidon
<b>A002-A7</b>	N <sup>a</sup> = 83	N <sup>a</sup> = 42
Therapieabbruch, n (%)	52 (63)	14 (33)
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl Patientinnen und Patienten der Safety Population; PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale; FNS: Factorscore for Negative Symptoms; FPS: Factorscore for Positive Symptoms; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus; w: weiblich		

**Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen, einschließlich häufige UEs, häufige SUEs und UEs, die zum Therapieabbruch führten**

Tabelle 24: Häufige UEs (in der SOC oder im PT  $\geq 3\%$  in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich, Langzeitbehandlung / Rückfallprophylaxe: Cariprazin vs. Risperidon

Studie SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Cariprazin N = 230	Risperidon N = 230
<b>188-005</b>		
<b>Gesamtrate UEs<sup>b</sup></b>	134 (58,3)	140 (60,9)
Erkrankungen des Nervensystems	58 (25,2)	67 (29,1)
Kopfschmerz	13 (5,7)	24 (10,4)
Akathisie	19 (8,3)	12 (5,2)
Somnolenz	10 (4,3)	13 (5,7)
Schwindelgefuehl	4 (1,7)	11 (4,8)
Negro-Zeichen	4 (1,7)	8 (3,5)
Psychiatrische Erkrankungen	58 (25,2)	58 (25,2)
Schlaflosigkeit	21 (9,1)	24 (10,4)
Schizophrenie	16 (7,0)	10 (4,3)
Angst	13 (5,7)	12 (5,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	24 (10,4)	20 (8,7)
Uebelkeit	9 (3,9)	6 (2,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	14 (6,1)	21 (9,1)
Ermuedung	5 (2,2)	10 (4,3)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	12 (5,2)	16 (7,0)
Nasopharyngitis	3 (1,3)	7 (3,0)
Untersuchungen	11 (4,8)	13 (5,7)
Gefaesserkrankungen	7 (3,0)	5 (2,2)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdruese	3 (1,3)	7 (3,0)
a: MedDRA-Version 17.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen b: Diskrepanz zwischen Angaben im Modul 4 A und 5 des Dossiers. Die dargestellten Daten stammen aus dem Studienbericht im Modul 5. Angaben aus dem Modul 4 A: Cariprazin 126 (54,8); Risperidon 132 (57,4). Der Hintergrund für die erwähnte Diskrepanz ist unklar. MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 25: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT  $\geq 1$  % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich, Langzeitbehandlung / Rückfallprophylaxe: Cariprazin vs. Risperidon

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Cariprazin N = 230	Risperidon N = 230
<b>SOC<sup>a</sup></b>		
<b>PT<sup>a</sup></b>		
<b>188-005</b>		
<b>Gesamtrate SUEs</b>	8 (3,5)	7 (3,0)
Psychiatrische Erkrankungen	5 (2,2)	6 (2,6)
Schizophrenie	5 (2,2)	4 (1,7)

a: MedDRA-Version 17.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen  
 MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 26: Häufige UEs, welche zum Therapieabbruch führten (in der SOC oder im PT  $\geq 1$  % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich, Langzeitbehandlung / Rückfallprophylaxe: Cariprazin vs. Risperidon

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Cariprazin N = 230	Risperidon N = 230
<b>SOC<sup>a</sup></b>		
<b>PT<sup>a</sup></b>		
<b>188-005</b>		
<b>Gesamtrate UEs, welche zum Therapieabbruch führten<sup>b</sup></b>	23 (10,0)	27 (11,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	5 (2,2)	2 (0,9)
Erkrankungen des Nervensystems	5 (2,2)	6 (2,6)
Akathisie	3 (1,3)	2 (0,9)
Psychiatrische Erkrankungen	17 (7,4)	18 (7,8)
Angst	1 (0,4)	3 (1,3)
Depression	2 (0,9)	3 (1,3)
Schlaflosigkeit	2 (0,9)	4 (1,7)
Schizophrenie	7 (3,0)	7 (3,0)

a: MedDRA-Version 17.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen  
 b: während der Behandlungsphase  
 MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

**Anhang C – Ergebnisse zu dem Endpunkt Rückfall aus der Studie 188-005**

Tabelle 27: Ergebnisse (Morbidity, Endpunkt Rückfall) – RCT, direkter Vergleich, Langzeitbehandlung / Rückfallprophylaxe: Cariprazin vs. Risperidon

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Cariprazin		Risperidon		Cariprazin vs. Risperidon
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
<b>188-005</b>					
<b>Morbidity</b>					
Rückfall	227	22 (9,7)	229	21 (9,2)	1,06 [0,60; 1,87]; 0,897
psychiatrische Hospitalisierung <sup>b</sup>	227	4 (1,8)	229	5 (2,2)	0,81 [0,22; 2,97]; 0,820
PANSS-Gesamtscore ≥ 30 % <sup>c</sup>	227	2 (0,9)	229	5 (2,2)	0,42 [0,10; 1,88] <sup>d</sup> ; 0,288
CGI-S-Score ≥ 2 Punkte <sup>e</sup>	227	1 (0,4)	229	1 (0,4)	1,01 [0,06; 16,18] <sup>d</sup> ; > 0,999
Score > 4 in mindestens einem der 7 PANSS-Items <sup>e</sup>	227	14 (6,2)	229	10 (4,4)	1,41 [0,64; 3,11]; 0,530
Suizidgedanken, suizidales Verhalten oder absichtliche Selbstverletzung <sup>f</sup>	227	0 (0)	229	1 (0,4)	0,34 [0,01; 8,21]; 0,516
aggressive, gewalttätige oder homizidale Gedanken / Verhalten <sup>g</sup>	227	6 (2,6)	229	10 (4,4)	0,61 [0,22; 1,64]; 0,370
a: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [12]) b: Aufgrund der Verschlechterung der Schizophrenie. Die Verschlechterung ist definiert als jedes SUE entsprechend der SMQ „Psychose und psychotische Erkrankungen“, das aufgrund der Schwere eine Hospitalisierung oder eine Verlängerung der Hospitalisierung notwendig macht. c: Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn einen Gesamtscore ≥ 50 hatten oder einen Anstieg um ≥ 10 Punkte bei einem Gesamtscore von < 50 zu Studienbeginn. d: Peto-OR, eigene Berechnung e: Anstieg ab Studienbeginn f: definiert als jedes UE entsprechend der SMQ „Suizid / Selbstverletzendes Verhalten“ g: definiert als jedes UE entsprechend der SMQ „Feindseligkeit / Aggression“ CGI-S: Clinical Global Impression of Severity; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OR: Odds Ratio; PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					

## **Anhang D – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)**

### **Externe Sachverständige**

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

<b>Name</b>	<b>Frage 1</b>	<b>Frage 2 / Ergänzende Frage</b>	<b>Frage 3 / Ergänzende Frage</b>	<b>Frage 4 / Ergänzende Frage</b>	<b>Frage 5</b>	<b>Frage 6</b>	<b>Frage 7</b>
Kis, Bernhard	ja	ja / nein	ja / nein	ja / nein	ja	ja	ja

### **Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen**

Für die Bewertung war die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

*Ergänzende Frage zu Frage 2:* Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Ergänzende Frage zu Frage 3:* Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

*Frage 4:* Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

*Ergänzende Frage zu Frage 4:* Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

*Frage 5:* Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?