

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Lurasidon gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 03.11.2014 übermittelt.

#### Fragestellung

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

Der G-BA hat Amisulprid, Aripiprazol, Olanzapin, Paliperidon, Risperidon, Quetiapin oder Ziprasidon als zweckmäßige Vergleichstherapien benannt. Der pU folgt dieser Festlegung im Grundsatz, allerdings wählt er keinen Wirkstoff aus, sondern stellt das Ergebnis gegenüber denjenigen Wirkstoffen dar, zu denen direkt vergleichende Studien vorliegen. Dabei plant der pU keine zusammenfassende Analyse für alle Wirkstoffe. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird der Zusatznutzen zusammenfassend gegenüber den vom G-BA genannten Wirkstoffen bewertet.

Für die Bewertung ergeben sich 2 Fragestellungen, die sich aus den unterschiedlichen Therapiezielen bei der Behandlung von Patienten mit Schizophrenie ableiten. Dies ist zum einen die Behandlung der akuten Symptomatik (etwa nach Exazerbation oder Erstdiagnose), zum anderen die Rückfallprophylaxe einer stabilen Erkrankung.

- Fragestellung 1: Akuttherapie von Patienten mit Schizophrenie
- Fragestellung 2: Rückfallprophylaxe bei Patienten mit Schizophrenie

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte vorgenommen. In die Bewertung sind direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studien eingegangen.

#### Fragestellung 1: Akuttherapie von Patienten mit Schizophrenie

Der pU identifiziert 3 Studien, in denen Lurasidon mit Risperidon (Studie D1001002), Olanzapin (Studie D1050231) bzw. Quetiapin mit verzögerter Wirkstofffreigabe (Quetiapin XR; Studie D1050233) verglichen wird.

In den Studien, in denen die Akuttherapie von Patienten mit Schizophrenie untersucht wird, bestehen erhebliche Unsicherheiten über den Einfluss der dort verwendeten Dosierungen von Lurasidon und der Vergleichstherapien Risperidon, Olanzapin und Quetiapin XR auf die Studienergebnisse. Der pU leitet einen Zusatznutzen in dieser Fragestellung allerdings ausschließlich anhand einer Verringerung der Nebenwirkungen ab. Aus den vorliegenden Daten zu den Studien 002, 231 und 233 lässt sich jedoch nicht ableiten, dass der Effekt von

Lurasidon auf die Schizophreniesymptomatik mindestens ähnlich groß ist wie der der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Selbst unter der vom pU vorgebrachten Annahme, dass unter Lurasidon weniger Nebenwirkungen auftreten, würde sich daher daraus in der Gesamtschau kein Zusatznutzen ableiten lassen. Daher ergibt sich unabhängig von der Frage, ob die 3 Studien überhaupt für die Nutzenbewertung geeignet sind, kein Beleg für einen Zusatznutzen von Lurasidon gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

## **Fragestellung 2: Rückfallprophylaxe bei Patienten mit Schizophrenie**

### ***Studiencharakteristika und Verzerrungspotenzial***

Für die Nutzenbewertung lag eine relevante Studie vor (D1050237, im Folgenden 237 genannt).

Die Studie 237 ist eine randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Studie, in der Lurasidon mit Risperidon verglichen wurde. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit Schizophrenie. Die Behandlungsdauer betrug 12 Monate. Dabei war die Dosis der Studienmedikation in beiden Behandlungsarmen variabel. Ab der zweiten Behandlungswoche konnte Lurasidon in einem Dosisbereich von 40 bis 120 mg/Tag verabreicht werden. Im Risperidonarm wurde die Dosis innerhalb der ersten Behandlungswoche nach einem festen Schema auf 4 mg/Tag auftitriert. Danach erhielten die Patienten eine individuelle Dosis. Diese konnte zwischen 2 und 6 mg/Tag variiert werden. In die Studie konnten Patienten mit einem Wert von  $\leq 4$  auf der Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) für die Symptome Wahnideen, formale Denkstörungen, Halluzinationen und ungewöhnliche Denkinhalte bei einem gleichzeitigen CGI-S-Wert von  $\leq 4$  eingeschlossen werden. Die Patienten waren nicht in stationärer Behandlung. Primäres Ziel der Studie war die Bewertung der Langzeiteffekte von Lurasidon. Aus der Fallzahlplanung der Studie kann geschlossen werden, dass ein wesentliches Ziel der Nachweis der Nichtunterlegenheit von Lurasidon gegenüber Risperidon für den Endpunkt Rückfallrate war.

Der mittlere PANSS-Gesamtscore der Patienten betrug ca. 65, was einer höchstens moderaten Krankheitsschwere entspricht. Etwa ein Drittel der Patienten war vor Einschluss in die Studie aufgrund ihrer Schizophrenieerkrankung bereits 4-mal oder öfter im Krankenhaus gewesen. Über 10 % der Patienten beider Studienarme erhielten andere Antipsychotika und / oder Anticholinergika als Begleitmedikation.

Die Studie fand zum größten Teil außerhalb Europas statt, wobei Nordamerika mit 66 % die größte Gruppe der Patienten stellte, gefolgt von Afrika (15 %) und Südamerika (14 %). Lediglich 2 % der Studienteilnehmer kamen aus Europa (Kroatien); die Studie wurde nicht in deutschen Studienzentren durchgeführt. Informationen über weitere Versorgungspfade, insbesondere psychotherapeutische Betreuung, sind den Unterlagen des pU nicht zu entnehmen. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist daher fraglich.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene (und in der Folge auch auf Endpunktebene) wird als hoch angesehen. Der Grund hierfür ist die hohe Rate an Studienabbruchern (ca. 60 %) sowie der Unterschied bezüglich des Abbruchzeitpunkts zwischen den Behandlungsarmen.

## ***Ergebnisse***

### *Mortalität*

Im Verlauf der Studie verstarben 2 Patienten. Beide wurden mit Lurasidon behandelt. Es gibt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen oder größerer Schaden von Lurasidon im Vergleich zu Risperidon ist für die Mortalität damit nicht belegt.

### *Morbidität – Rückfallrate*

Der pU hat die Rückfallrate als zusammengesetzten Endpunkt operationalisiert, zeigt aber nur für eine der 3 Komponenten des Endpunkts (Re-Hospitalisierung aufgrund einer Verschlechterung der Psychose) separat Daten. Der Endpunkt ist daher nur eingeschränkt interpretierbar.

Der Nachweis der Nichtunterlegenheit von Lurasidon gegenüber Risperidon anhand der Rückfallrate war das Studienziel der Studie 237. Die Nichtunterlegenheitsschwelle war ein Hazard Ratio von 1,6. Das Studienziel wurde nicht erreicht. Der pU hat die Rückfallrate als zusammengesetzten Endpunkt operationalisiert, zeigt aber nur für 1 der 3 Komponenten des Endpunkts (Re-Hospitalisierung aufgrund einer Verschlechterung der Psychose) Ergebnisse.

### *Morbidität – Schizophreniesymptomatik*

Die Schwere der Schizophreniesymptomatik wurde mittels der PANSS gemessen. Neben dem Gesamtscore werden die Scores der 3 Subskalen zur Positivsymptomatik, der Negativsymptomatik und der allgemeinen Psychopathologie bewertet.

Weder im Gesamtscore noch in den 3 Subskalen war das Ergebnis statistisch signifikant. Ein Zusatznutzen von Lurasidon bezüglich der Schizophreniesymptomatik ist damit nicht belegt. Im Gesamtscore und in der Subskala „psychopathologische Symptome“ ist aufgrund der oberen Grenze des 95 %-KI jedoch unsicher, ob die Effekte von Lurasidon ähnlich groß sind wie die von Risperidon. Dies ist kongruent zum fehlenden Nachweis der Nichtunterlegenheit im Endpunkt Rückfallrate.

### *Morbidität – Re-Hospitalisierung aufgrund von Verschlechterung der Psychose*

Für die Rate der Re-Hospitalisierungen aufgrund Verschlechterung der Psychose ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen von Lurasidon im Vergleich zu Risperidon ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

*Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie 237 nicht erhoben. Ein Zusatznutzen für diesen Endpunkt ist damit nicht belegt.

*Nebenwirkungen*

Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE): Für diesen Endpunkt zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein größerer oder geringerer Schaden von Lurasidon gegenüber Risperidon ist damit nicht belegt.

Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen (UE): Für diesen Endpunkt zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Risperidon. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden von Lurasidon im Vergleich zu Risperidon.

Erbrechen: Für diesen Endpunkt zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Risperidon. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden von Lurasidon im Vergleich zu Risperidon.

Obstipation: Für diesen Endpunkt zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Lurasidon. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Lurasidon im Vergleich zu Risperidon.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse: Für diesen Endpunkt zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Lurasidon. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Lurasidon im Vergleich zu Risperidon.

Akathisie: Der Endpunkt Akathisie wurde einerseits operationalisiert als Rate der Patienten, bei denen Akathisie als unerwünschtes Ereignis (UE) verzeichnet wurde, andererseits wurde die Schwere der durch antipsychotische Medikation induzierten Akathisie mittels der Barnes Akathisia Rating Scale (BAS) gemessen. Bezüglich der als UE verzeichneten Akathisie ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Risperidon. Das Ausmaß dieses Effekts war allerdings nicht mehr als geringfügig, da die obere Grenze des 95 %-KI bei umgedrehter Effektrichtung größer als der Schwellenwert von 0,90 war. In der Bewertung der BAS zeigte sich für den Gesamtscore ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Risperidon. Um die Relevanz dieses Ergebnisses zu prüfen, wurde die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges'g betrachtet. Hierbei lag das 95 %-KI der SMD nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Ein irrelevanter Effekt kann daher nicht ausgeschlossen werden. Ein größerer Schaden von Lurasidon für diesen Endpunkt ist damit nicht belegt. Für das Item der globalen klinischen Bewertung der BAS ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein größerer oder geringerer Schaden von Lurasidon gegenüber Risperidon bezüglich des Endpunkts Akathisie ist damit nicht belegt.

Parkinsonismus: Die Schwere von durch antipsychotische Medikation induziertem Parkinsonismus wurde mit der Simpson-Angus Scale (SAS) gemessen. Für den Gesamtscore der SAS ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein größerer oder geringerer Schaden von Lurasidon gegenüber Risperidon bezüglich des Endpunkts Parkinsonismus ist damit nicht belegt.

Verlängerung des QT-Intervalls (QTc-Intervall > 500 ms): Bei keinem der Studienteilnehmer wurden korrigierte QT-Intervalle von über 500 ms gemessen (Fridericia-Korrektur). Ein größerer oder geringerer Schaden von Lurasidon gegenüber Risperidon ist bezüglich dieses Endpunkts damit nicht belegt.

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

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

In den vom pU eingeschlossenen Studien, in denen die Akuttherapie von Patienten mit Schizophrenie untersucht wird, bestehen erhebliche Unsicherheiten über den Einfluss der dort verwendeten Dosierungen von Lurasidon und der Vergleichstherapien Risperidon, Olanzapin und Quetiapin XR auf die Studienergebnisse. Aus den vorliegenden Daten lässt sich aber jedenfalls nicht ableiten, dass der Effekt von Lurasidon auf die Schizophreniesymptomatik mindestens ähnlich groß ist wie der der zweckmäßigen Vergleichstherapie; damit sind auch vom pU postulierte Unterschiede bei Nebenwirkungen und Körpergewicht gegenstandslos. Der Zusatznutzen von Lurasidon gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in der Akutbehandlung nicht belegt.

In der Gesamtschau der Studie 237 zur Rückfallprophylaxe zeigten sich statistisch signifikante Effekte ausschließlich für Endpunkte aus der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen, sowohl zugunsten als auch zuungunsten von Lurasidon. Hieraus ergibt sich in der Gesamtschau weder ein Vorteil noch ein Nachteil von Lurasidon. Darüber hinaus ist unsicher, ob der Effekt auf die Schizophreniesymptomatik von Lurasidon mindestens ähnlich groß ist wie der von Risperidon. Der Zusatznutzen von Lurasidon gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in der Rückfallprophylaxe nicht belegt.

Tabelle 2 zeigt eine Zusammenfassung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Lurasidon.

Tabelle 2: Lurasidon – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Schizophrenie <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Akuttherapie</li> <li>▪ Rückfallprophylaxe</li> </ul>	Amisulprid, Aripiprazol, Olanzapin, Paliperidon, Risperidon, Quetiapin oder Ziprasidon	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Der pU folgt dieser Festlegung im Grundsatz, allerdings wählt er keinen Wirkstoff aus, sondern stellt das Ergebnis gegenüber denjenigen Wirkstoffen dar, zu denen direkt vergleichende Studien vorliegen.</p> <p>G BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU pharmazeutischer Unternehmer</p>		

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