

IQWiG-Berichte – Nr. 275

**Lurasidon –  
Nutzenbewertung  
gemäß § 35a SGB V**

**Dossierbewertung**

Auftrag: A14-42  
Version: 1.0  
Stand: 28.01.2015

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Lurasidon – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

03.11.2014

**Interne Auftragsnummer:**

A14-42

**Anschrift des Herausgebers:**

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

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)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:**

- Rüdiger Mielke, Lehrstuhl für Neurowissenschaften & Rehabilitation, Universität zu Köln, Köln

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 Mitarbeiter des IQWiG<sup>1</sup>:**

- Michael Köhler
- Andreas Gerber-Grote
- Thomas Kaiser
- Michaela Florina Kerekes
- Marco Knelangen
- Sarah Mostardt
- Regine Potthast
- Christoph Schürmann

**Schlagwörter:** Lurasidon, Schizophrenie, Nutzenbewertung

**Keywords:** Lurasidone, Schizophrenia, Benefit Assessment

---

<sup>1</sup> Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>viii</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>ix</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>9</b>
<b>2.3 Fragestellung 1: Akuttherapie von Patienten mit Schizophrenie</b> .....	<b>9</b>
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	9
2.3.2 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung 1).....	21
2.3.3 Liste der eingeschlossenen Studien.....	22
<b>2.4 Fragestellung 2: Rückfallprophylaxe bei Patienten mit Schizophrenie</b> .....	<b>24</b>
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	24
2.4.1.1 Eingeschlossene Studien.....	24
2.4.1.2 Studiencharakteristika.....	25
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....	31
2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	31
2.4.2.2 Verzerrungspotenzial .....	32
2.4.2.3 Ergebnisse.....	34
2.4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	39
2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	40
2.4.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene .....	41
2.4.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen .....	44
2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien.....	45
<b>2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung</b> .....	<b>45</b>
<b>2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers</b> .....	<b>47</b>
2.6.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)....	47
2.6.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4A) .....	47
2.6.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	47

2.6.2.2	Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	49
2.6.2.3	Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	51
2.6.2.3.1	Informationsbeschaffung.....	51
2.6.2.3.2	Studienpool .....	53
2.6.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	55
2.6.2.4.1	Studiendesign und Population.....	55
2.6.2.4.2	Verzerrungspotenzial .....	56
2.6.2.4.3	Ergebnisse .....	57
2.6.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	68
2.6.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	68
2.6.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen .....	68
2.6.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens .....	68
2.6.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	68
2.6.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	69
2.6.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	70
2.6.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche .....	70
2.6.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen .....	70
2.6.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	70
2.6.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	70
<b>3</b>	<b>Kosten der Therapie .....</b>	<b>73</b>
<b>3.1</b>	<b>Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, 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	GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	73
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	74
<b>3.2</b>	<b>Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3) .....</b>	<b>75</b>
3.2.1	Behandlungsdauer .....	75

3.2.2	Verbrauch .....	75
3.2.3	Kosten.....	75
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	75
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	75
3.2.6	Versorgungsanteile .....	75
<b>3.3</b>	<b>Konsequenzen für die Bewertung.....</b>	<b>76</b>
<b>4</b>	<b>Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....</b>	<b>77</b>
4.1	Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1).....	77
4.2	Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2) .....	77
4.3	Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4) .....	77
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung der Dossierbewertung.....</b>	<b>78</b>
5.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	78
5.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	78
5.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....	78
5.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	79
5.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	79
<b>6</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>81</b>
	<b>Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen .....</b>	<b>88</b>
	<b>Anhang B – Ergebnisse zur Schizophreniesymptomatik (PANSS-Skalen) in den Studien des pU zur Akutbehandlung .....</b>	<b>91</b>
	<b>Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen) .....</b>	<b>98</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Lurasidon – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	8
Tabelle 3: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich Lurasidon vs. Risperidon, Olanzapin oder Quetiapin XR (Akuttherapie) .....	11
Tabelle 4: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich Lurasidon vs. Risperidon, Olanzapin oder Quetiapin XR (Akuttherapie) .....	14
Tabelle 5: Lurasidon – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Akuttherapie) .	21
Tabelle 6: Studienpool – RCT, direkter Vergleich Lurasidon vs. Risperidon, Olanzapin oder Quetiapin XR .....	24
Tabelle 7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich Lurasidon vs. Risperidon (Rückfallprophylaxe) .....	26
Tabelle 8: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich Lurasidon vs. Risperidon (Rückfallprophylaxe) .....	27
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Lurasidon vs. Risperidon (Rückfallprophylaxe) .....	29
Tabelle 10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich Lurasidon vs. Risperidon (Rückfallprophylaxe) .....	30
Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich Lurasidon vs. Risperidon (Rückfallprophylaxe) .....	32
Tabelle 12: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich Lurasidon vs. Risperidon (Rückfallprophylaxe) .....	33
Tabelle 13: Ergebnisse (stetige Endpunkte – Nutzen) – RCT, direkter Vergleich: Lurasidon vs. Risperidon (Rückfallprophylaxe) .....	34
Tabelle 14: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Lurasidon vs. Risperidon (Rückfallprophylaxe) .....	35
Tabelle 15: Ergebnisse (stetige Endpunkte – Schaden) – RCT, direkter Vergleich: Lurasidon vs. Risperidon (Rückfallprophylaxe) .....	36
Tabelle 16: Subgruppen (stetige Endpunkte): Parkinsonismus nach Ethnie, RCT, direkter Vergleich: Lurasidon vs. Risperidon (Rückfallprophylaxe) .....	40
Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Lurasidon vs. Risperidon (Rückfallprophylaxe) .....	42
Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Lurasidon im Vergleich zu Risperidon (Rückfallprophylaxe) .....	44
Tabelle 19: Lurasidon – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	44
Tabelle 20: Lurasidon – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens bei erwachsenen Patienten mit Schizophrenie .....	45
Tabelle 21: Lurasidon – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	78
Tabelle 22: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	78

Tabelle 23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient .....	79
Tabelle 24: Häufige UE ( $\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Lurasidon vs. Risperidon (Rückfallprophylaxe) .....	88
Tabelle 25: Häufige SUE ( $\geq 1\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Lurasidon vs. Risperidon (Rückfallprophylaxe) .....	89
Tabelle 26: Häufige Abbrüche wegen UE ( $\geq 1\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Lurasidon vs. Risperidon (Rückfallprophylaxe) .....	90
Tabelle 27: Ergebnisse (stetige Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Lurasidon vs. Risperidon, Olanzapin oder Quetiapin XR (Studien zur Akutbehandlung) .....	91

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Meta-Analyse, PANSS Gesamtscore, Lurasidon vs. Risperidon (Studie 002), Olanzapin (Studie 231) und Quetiapin XR (Studie 233), unterteilt nach niedriger, mittlerer und hoher Tagesdosis; Effektschätzer: Mittelwertdifferenz.....	17
Abbildung 2: Meta-Analyse, PANSS Negativskala, Lurasidon vs. Risperidon (Studie 002), Olanzapin (Studie 231) und Quetiapin XR (Studie 233), unterteilt nach niedriger, mittlerer und hoher Tagesdosis; Effektschätzer: Mittelwertdifferenz.....	18
Abbildung 3: Meta-Analyse, PANSS Positivskala, Lurasidon vs. Risperidon (Studie 002), Olanzapin (Studie 231) und Quetiapin XR (Studie 233), unterteilt nach niedriger, mittlerer und hoher Tagesdosis; Effektschätzer: Mittelwertdifferenz.....	19
Abbildung 4: Meta-Analyse, PANSS allgemeine Psychopathologieskala, Lurasidon vs. Risperidon (Studie 002), Olanzapin (Studie 231) und Quetiapin XR (Studie 233), unterteilt nach niedriger, mittlerer und hoher Tagesdosis; Effektschätzer: Mittelwertdifferenz.....	20
Abbildung 5: Patientenfluss von Studie 233 (ohne Darstellung des Placeboarms) zu Studie 234.....	54
Abbildung 6: PANSS Gesamtscore, Lurasidon vs. Vergleichstherapie, unterteilt nach Tagesdosierung, Bewertung der Relevanz der Effekte mittels Hedges' g .....	94
Abbildung 7: PANSS Negativskala, Lurasidon vs. Vergleichstherapie, unterteilt nach Tagesdosierung, Bewertung Relevanz der Effekte mittels Hedges' g .....	95
Abbildung 8: PANSS Positivskala, Lurasidon vs. Vergleichstherapie, unterteilt nach Tagesdosierung, Bewertung der Relevanz der Effekte mittels Hedges' g .....	96
Abbildung 9: PANSS allgemeine Psychopathologieskala, Lurasidon vs. Vergleichstherapie, unterteilt nach Tagesdosierung, Bewertung der Relevanz der Effekte mittels Hedges' g .....	97
Abbildung 10: PANSS Gesamtscore, Lurasidon vs. Vergleichstherapie, unterteilt nach Tagesdosierung, Responderanalyse, Rate der Patienten mit Verbesserung des Gesamtscores um 30 % .....	97

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AIMS	Abnormal Involuntary Movement Scale
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Analysis of Covariance (Kovarianzanalyse)
BAS	Barnes Akathisia Rating Scale
C-CASA	Classification Algorithm of Suicide Assessment
CGI-S	Clinical Global Impression – Severity
C-SSRS	Columbia Suicide Severity Rating Scale
EKG	Elektrokardiogramm
EPAR	European Public Assessment Report
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HbA1c	glykiertes Hämoglobin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	intention to treat
LOCF	Last Observation Carried Forward
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MMRM	Mixed Models for Repeated Measurements
Morbi-RSA	morbiditätsorientierter Risikostrukturausgleich
MWD	Mittelwertdifferenz
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale
PT	Preferred Term
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QTc	korrigiertes QT-Intervall
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	relatives Risiko
SAS	Simpson-Angus Scale
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardised MedDRA Query
SOC	System Organ Class
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 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.

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 die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

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, 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 Patientinnen und Patienten bzw. 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 ggf. zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. 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 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) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. 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 6 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 5 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 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie)</li> <li>▪ Modul 4A (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, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> <li>▪ Modul 3, 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 – Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers</b>	
Abschnitte 4.1 bis 4.3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 1 (Zusammenfassung der Aussagen im Dossier)</li> <li>▪ Modul 2 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete)</li> <li>▪ Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung)</li> </ul>
<b>Kapitel 5 – Zusammenfassung der Dossierbewertung</b>	
Abschnitte 5.1 bis 5.5	<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	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, 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 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.

## 2.2 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

Auch die vom pU vorgelegten Studien sind so angelegt, dass sie entweder die erste (Akuttherapie) oder die zweite (Rückfallprophylaxe) Fragestellung untersuchen. Die beiden Fragestellungen werden daher nachfolgend getrennt in den Abschnitten 2.3 (Akuttherapie) bzw. 2.4 (Rückfallprophylaxe) bearbeitet.

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

## 2.3 Fragestellung 1: Akuttherapie von Patienten mit Schizophrenie

### 2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Lurasidon (bis zum 24.09.2014 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Recherche zu Lurasidon (letzte Suche am 26.09.2014)
- Suche in Studienregistern zu Lurasidon (letzte Suche am 24.09.2014)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- bibliografische Recherche zu Lurasidon (letzte Suche am 14.11.2014)
- Suche in Studienregistern zu Lurasidon (letzte Suche am 14.11.2014)

Das Ergebnis dieser Überprüfung ergab keine zusätzlichen relevanten Studien für die Nutzenbewertung.

Mit den genannten Schritten zur Informationsbeschaffung identifiziert der pU 3 Studien, in denen Lurasidon mit Risperidon (Studie D1001002, im Folgenden 002), Olanzapin (Studie D1050231, im Folgenden 231) bzw. Quetiapin mit verzögerter Wirkstofffreigabe (Quetiapin XR; Studie D1050233, im Folgenden 233) verglichen wird.

In diesen Studien wurden für Lurasidon und die eingesetzten Vergleichstherapien teilweise Dosierungen eingesetzt, die von Therapieempfehlungen abweichen, den jeweiligen Fachinformationen nicht entsprechen; individuelle Dosisanpassungen waren in der Regel nicht möglich. Dies betrifft die 3 Studien in unterschiedlichem Maße. Der Behandlungseffekt eines Antipsychotikums kann je nach Wahl der Dosierung, der Dosisescalation oder fehlenden Titrationsmöglichkeit über- oder unterschätzt werden [3]. Es bestehen daher Zweifel daran, ob die vom pU vorgelegten Studien die Fragestellung der Nutzenbewertung beantworten können.

Der pU stützt seine Aussage zum Zusatznutzen allerdings allein auf Ergebnisse zu Nebenwirkungen und zu Veränderungen des Körpergewichts, ohne dass aus seinen Daten ableitbar ist, dass der Effekt auf die Schizophreniesymptomatik ähnlich groß ist wie der der zweckmäßigen Vergleichstherapie. 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.

In den nachfolgenden Abschnitten werden die 3 Studien beschrieben und dabei insbesondere die genannten Probleme der Dosierung adressiert. Im Anschluss daran wird der Effekt von Lurasidon auf die Schizophreniesymptomatik im Vergleich mit den anderen in den Studien untersuchten Wirkstoffen adressiert.

### **Beschreibung der Studien D1001002, D1050231 und D1050233**

Die Charakteristika der Studien 002, 231 und 233 sind in Tabelle 3 und Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 3: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich Lurasidon vs. Risperidon, Olanzapin oder Quetiapin XR (Akuttherapie)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
D1001002	RCT, doppelblind, multizentrisch, parallel, placebo-kontrolliert und aktiv kontrolliert	stationär aufgenommene erwachsene Patienten mit Schizophrenie <sup>b</sup> PANSS Gesamtscore $\geq 70$ und Score $\geq 4$ für mindestens 1 Item auf der Positivskala bei Screening und Anfang der Behandlung	1. Lurasidon 40 mg/Tag <sup>c</sup> + Placebo (N = 131) 2. Lurasidon 80 mg/Tag <sup>c,d</sup> + Placebo (N = 131) 3. Placebo (N = 133) <sup>e</sup> 4. Risperidon 4 mg/Tag <sup>d</sup> + Placebo (N = 65)	Screeningphase: Tag 21 bis Tag 4 vor Baseline Beobachtungsphase: 3 Tage bis 1 Woche Behandlungsphase: 6 Wochen Nachbeobachtung: 6-17 Tage nach Abschluss der Behandlung	92 Zentren in Japan, Korea, Taiwan 06/2008 – 04/2010	primärer Endpunkt: Schizophreniesymptomatik (PANSS Gesamtscore) sekundäre Endpunkte: Schizophreniesymptomatik (PANSS Positiv- und Negativskala), Nebenwirkungen, Suizidalität
D1050231	RCT, doppelblind, multizentrisch, parallel, aktiv kontrolliert und placebo-kontrolliert	stationär aufgenommene <sup>f</sup> erwachsene Patienten mit akuter Schizophrenie <sup>g</sup> PANSS-Gesamtscore $\geq 80$ bei Screening und Studienbeginn, und Score $\geq 4$ (mittelschwer) bei mindestens 2 der Symptome: Wahnideen, formale Denkstörungen, Halluzinationen, ungewöhnliche Denkinhalte, Misstrauen CGI-S-Score $\geq 4$ bei Screening und Studienbeginn	1. Lurasidon 40 mg/Tag <sup>c</sup> + Placebo (N = 120) 2. Lurasidon 120 mg/Tag <sup>c,d</sup> + Placebo (N = 119) 3. Olanzapin 15 mg/Tag <sup>d</sup> + Placebo (N = 123) 4. Placebo (N = 116) <sup>e</sup>	Screeningphase: bis zu 14 Tage Auswaschphase: 3-7 Tage Behandlungsphase: 6 Wochen Nachbeobachtung: 14 Tage nach Abschluss der Behandlung bzw. offene sechsmonatige Verlängerungsphase	52 Zentren in Indien, Kolumbien, Litauen, Philippinen, USA 01/2008 – 06/2009	primärer Endpunkt: Schizophreniesymptomatik (PANSS Gesamtscore) sekundäre Endpunkte: Schizophreniesymptomatik (PANSS Positiv- und Negativskala), Nebenwirkungen, Suizidalität

(Fortsetzung)

Tabelle 3: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich Lurasidon vs. Risperidon, Olanzapin oder Quetiapin XR (Akuttherapie) (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
D1050233	RCT, doppelblind, multizentrisch, parallel, aktiv kontrolliert und placebo-kontrolliert	stationär aufgenommene <sup>f</sup> erwachsene Patienten mit akuter Schizophrenie <sup>g</sup> PANSS-Gesamtscore $\geq$ 80 bei Screening und Studienbeginn, und Score $\geq$ 4 (mittelschwer) bei mindestens 2 der Symptome: Wahnideen, formale Denkstörungen, Halluzinationen, ungewöhnliche Denkinhalte <sup>h</sup> CGI-S-Score $\geq$ 4 bei Screening und Studienbeginn	1. Lurasidon 80 mg/Tag <sup>c</sup> + Placebo (N = 125) 2. Lurasidon 160 mg/Tag <sup>c,d</sup> + Placebo (N = 121) 3. Quetiapin XR 600 mg/Tag <sup>d</sup> + Placebo (N = 120) 4. Placebo (N = 122) <sup>e</sup>	Screeningphase: bis zu 14 Tage Auswaschphase (mit Placebo): 3–7 Tage Behandlungsphase: 6 Wochen Nachbeobachtung: 14 Tage bzw. doppelblinde 12-monatige Verlängerungsstudie (D1050234)	63 Zentren in Indien, Kolumbien, Rumänien, Russland, Ukraine, USA 10/2008–06/2010	primärer Endpunkt: Schizophreniesymptomatik (PANSS Gesamtscore) sekundäre Endpunkte: Schizophreniesymptomatik (PANSS Positiv- und Negativskala), gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Suizidalität
<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: Anhand der Einschlusskriterien wird davon ausgegangen, dass es sich um Patienten mit akuter Schizophrenie handelt, da diese eine deutliche Positivsymptomatik aufweisen mussten</p> <p>c: Lurasidon Hydrochlorid; 40 mg Lurasidon Hydrochlorid entsprechen 37 mg reinem Lurasidon</p> <p>d: In diesem Behandlungsarm wurde die Studienmedikation nicht von Anfang an in der angegebenen Dosis verabreicht, sondern auftitriert. Details hierzu sind in Tabelle 4 aufgeführt.</p> <p>e: Der Placeboarm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den weiteren Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>f: Nach 3 Wochen Behandlung konnten die Patienten entlassen werden, wenn sie die Kriterien für eine stabile Erkrankung erfüllten.</p> <p>g: Akute Exazerbation der psychotischen Symptome (nicht länger als 2 Monate) und deutliche Verschlechterung des Krankheitszustandes im Vergleich zur Vorgeschichte, oder stationäre Aufnahme zur Behandlung einer akuten psychotischen Exazerbation für einen Zeitraum von höchstens 2 Wochen unmittelbar vor dem Screening.</p> <p>h: Im Modul 4A des Dossiers ist außerdem das Symptom Misstrauen angegeben, dies ist im Studienbericht nicht enthalten.</p> <p>CGI-S: Clinical Global Impression–Severity Scale (klinischer Gesamteindruck der Krankheitsschwere); HbA1c: glykiertes Hämoglobin; N: Anzahl randomisierter Patienten; PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

***Studiendesign***

Die Studien 002, 231 und 233 waren randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte und placebokontrollierte Studien. Eingeschlossen wurden jeweils akut behandlungsbedürftige, stationär aufgenommene Patienten ab 18 Jahren mit einem moderaten bis hohen Schweregrad ihrer Schizophrenieerkrankung. Der Schweregrad sollte – je nach Studie – gekennzeichnet sein durch einen Gesamtscore von  $\geq 70$  bzw.  $\geq 80$  und einen Score von mindestens 4 bei 1 oder 2 Items auf der PANSS. Für die Studien 231 und 233 war zudem ein Clinical Global Impression – Severity (CGI-S) Score von  $\geq 4$  eine Voraussetzung für die Aufnahme in die Studie. Die Behandlungsdauer betrug in allen 3 Studien 6 Wochen, wobei dieser jeweils eine 2-wöchige Screeningphase und eine bis zu 7 Tage dauernde Beobachtungs- bzw. Auswaschphase vorausging. Zwischen Screening und Randomisierung erhielten die Patienten jeweils 3 bis 7 Tage lang Placebo.

In allen 3 Studien wurden jeweils 2 Dosierungen von Lurasidon mit einem aktiven Komparator und Placebo verglichen. In den Studien sollte jeweils die Überlegenheit von Lurasidon gegenüber Placebo nachgewiesen werden. Die Placeboarme sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht relevant und werden im Folgenden nicht weiter kommentiert.

***Einfluss der Anfangsdosierungen und Titrationsvorgaben in den Studien 002, 231 und 233***

Die in den einzelnen Studien eingesetzten Dosierungen und Dosierungsschemata sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich Lurasidon vs. Risperidon, Olanzapin oder Quetiapin XR (Akuttherapie)

Studie	Intervention	Vergleich	Nicht erlaubte Begleitmedikationen
D1001002	Lurasidon 40 mg/Tag (feste Dosierung), oral + Placebo, feste Dosis  Lurasidon, oral + Placebo Dosierungsschema: Tag 1–7: 40 mg/Tag, Tag 8–14: 60 mg/Tag, danach 80 mg/Tag	Risperidon, oral + Placebo Dosierungsschema: Tag 1–7: 2 mg/Tag, Tag 8–14: 3 mg/Tag, danach 4 mg/Tag	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Antipsychotika nicht erlaubt, außer wenn die Behandlung vor der Studie angefangen wurde</li> <li>▪ antimanische Medikamente und Antiepileptika</li> <li>▪ MAO-Hemmer, CYP3A4-Hemmer (ausgenommen dermatologische Wirkstoffe bei äußerer Anwendung)</li> <li>▪ Epinephrin</li> <li>▪ Elektrokonvulsionstherapie</li> </ul>
D1050231	Lurasidon 40 mg/Tag (feste Dosierung), oral + Placebo, feste Dosis  Lurasidon 120 mg/Tag (feste Dosierung), oral + Placebo	Olanzapin, oral + Placebo Dosierungsschema: Tag 1–7: 10 mg/Tag, danach 15 mg/Tag	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Vormedikationen mit Antidepressiva, Mood Stabilizer, MAO-Hemmer, andere Antipsychotika und psychotrope Medikamente (Ausnahmen sind unter „Eingeschränkt erlaubte Begleitmedikationen“ aufgeführt) sollten vor der Studie abgesetzt werden.</li> <li>▪ CYP3A4-Hemmer, pflanzliche oder alternative Heilmittel</li> </ul>
D1050233	Lurasidon 80 mg/Tag (feste Dosierung), oral + Placebo; feste Dosis  Lurasidon, oral + Placebo Dosierungsschema: Tag 1 und 2: 120 mg/Tag, danach 160 mg/Tag	Quetiapin XR, oral + Placebo Dosierungsschema: Tag 1-2: 300 mg/Tag, danach 600 mg/Tag	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ psychotrope Medikamente einschließlich Antipsychotika</li> <li>▪ MAO-Hemmer, CYP3A4-Hemmer, pflanzliche oder alternative Heilmittel</li> <li>▪ Antidepressiva, Mood Stabilizer</li> </ul>
CGI-S: Clinical Global Impression–Severity Scale (klinischer Gesamteindruck der Krankheitsschwere); MAO: Monoaminoxidase; PANSS: Positive and Negative Syndroms Scale; RCT: randomisierte kontrollierte Studie			

In den 3 Studien lagen hinsichtlich der Dosierungen sowohl für die Lurasidon- als auch für die jeweiligen Vergleichsarme Abweichungen zu den Fachinformationen vor. Diese waren je nach Studie unterschiedlich gravierend.

Die Abweichungen betreffen unter anderem die Lurasidon-Anfangsdosierungen, die in 2 Studienarmen der beiden Studien 231 und 233 höher waren (120 mg) als gemäß der Fachinformation vorgegeben (40 mg) [4-6]. In den Vergleichsarmen lagen hingegen potenzielle Unterdosierungen vor. So konnten die Patienten in der Studie 002 Risperidon in einer Tagesdosierung von maximal 4 mg erhalten, während nach Angaben der Fach-

information die meisten Patienten von täglichen Dosen zwischen 4 und 6 mg profitieren und eine maximale Risperidondosis von 16 mg pro Tag zugelassen ist [7]. In der Studie 231 lag die maximal mögliche Olanzapin-Tagesdosis bei 15 mg, während eine Maximaldosis von 20 mg zugelassen ist [8].

Darüber hinaus war in den Studien keine individuelle Optimierung der Therapie möglich. Alle Wirkstoffe wurden entweder in festen Dosierungen eingesetzt, oder es waren feste Zeitpunkte im Studienverlauf vorgegeben, zu denen eine Dosisanpassung der Wirkstoffe (im Interventions- sowie Vergleichsarm) für die Patienten erfolgen musste. Die Höhe der Dosisanpassung war dabei innerhalb der Studien ebenfalls a priori für alle Patienten gleichermaßen festgelegt. In der S3-Leitlinie zur Behandlung der Schizophrenie (Gaebel 2006) [9] wird empfohlen, die Dosierung von Antipsychotika grundsätzlich so niedrig wie möglich zu wählen. Weiterhin liegen die Dosisempfehlungen in der Leitlinie für Risperidon bei 3 bis 6 mg/Tag (bzw. sogar bis zu 10 mg/Tag für mehrfach erkrankte Patienten), für Olanzapin bei 5 bis 20 mg/Tag und für Quetiapin bei 300 bis 750 mg/Tag. In der Leitlinie wird zudem explizit darauf hingewiesen, dass die sinnvolle Dosis im Einzelfall nicht sicher vorhergesagt werden kann und daher nach der Titrierung oft eine weitere Dosisanpassung erfolgen muss.

Es ist bekannt, dass der Behandlungseffekt je nach Wahl der Dosierung, der Dosisescalation oder fehlenden Titrationsmöglichkeit der eingesetzten Antipsychotika über- oder unterschätzt werden kann (Heres 2006) [3]. So wird in Heres 2006 festgestellt, dass in Studien mit Olanzapin als Vergleichstherapie häufig die obere Dosisgrenze auf 15 mg/Tag beschränkt wird, und die effektivste Dosierung von 20 mg/Tag damit ausgeschlossen. Auch in der vom pU eingeschlossenen Studie 231 wurde Olanzapin ausschließlich in einer festen Dosierung von 15 mg/Tag verabreicht. Die geringere Wirksamkeit von Olanzapin in dieser Dosierung kann zu verzerrten Schlussfolgerungen zugunsten der Interventionstherapie führen [3]. 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.

### ***Vergleich des Effekts auf die Schizophreniesymptomatik***

Der Vergleich des Effekts auf die Schizophreniesymptomatik wurde unter Berücksichtigung der verschiedenen in den Studien eingesetzten Lurasidon-Dosierungen durchgeführt.

Dazu wurden die Studienarme der 3 Studien abhängig von den eingesetzten Lurasidon-Dosierungen in die Kategorien niedrig, mittel und hoch eingeteilt und in einer Meta-Analyse zusammenfassend ausgewertet. Die Meta-Analyse erfolgte übergreifend über die 3 Vergleichstherapien Risperidon, Olanzapin und Quetiapin XR. Die Kategorie „niedrige Lurasidon-Tagesdosis“ enthielt die 40-mg-Arme der Studien 002 und 231. In die Kategorie „mittlere Lurasidon-Tagesdosis“ flossen die 80-mg-Arme der Studien 002 und 233 ein. Für die Studie 002 erfolgte die Einteilung in diese Kategorie, da die Patienten zwar in der ersten bzw. zweiten Woche 40 mg bzw. 80 mg Lurasidon/Tag, in einem vergleichbar längeren

Zeitraum der Studie (4 Wochen) jedoch 80 mg erhielten. Die Kategorie „hohe Lurasidon-Tagesdosis“ enthielt den 120-mg-Arm der Studie 231 und den 160-mg-Arm der Studie 233. Die Patienten der Studie 233 erhielten dabei lediglich für die ersten beiden Tage ebenfalls eine Dosis von 120 mg/Tag.

Die genannten Analysen wurden für den PANSS-Gesamtscore sowie die drei PANSS-Subskalen (Positivskala, Negativskala, allgemeine Psychopathologieskala) auf Basis der stetigen Werte durchgeführt. Den weiteren Studienunterlagen ist zwar zu entnehmen, dass für die 3 Studien auch Responderanalysen durchgeführt wurden, allerdings nur für den PANSS-Gesamtscore. Zudem sind die Responsekriterien in den Studien nicht einheitlich und liegen in der Studie 002 bei 20 % Verbesserung im PANSS-Gesamtscore und in den Studien 231 und 233 bei 20 %, 30 %, 40 % und 50 %. Die EMA empfiehlt einen Schwellenwert von 30 % als Responsekriterium, wobei dieser bei Patienten mit höherem Schweregrad anzupassen sei [10]; Details zu erforderlichen Anpassungen sind der Leitlinie der EMA allerdings nicht zu entnehmen. Der pU erwähnt diese Responderanalysen in Modul 4A des Dossiers nicht und erklärt auch nicht, warum die Schwellenwerte in den Studien so unterschiedlich gewählt wurden. Da nicht in allen Studien Responderanalysen für den empfohlenen Schwellenwert 30 % vorliegen, die Eignung anderer Schwellenwerte unklar ist, und Responderanalysen für die PANSS-Subskalen gar nicht vorgelegt wurden, werden für den Vergleich der Effekte primär die Mittelwertdifferenzen betrachtet und die Ergebnisse zu den vorliegenden Responderanalysen ergänzend aufgeführt.

Abbildung 1 bis Abbildung 4 zeigen die Meta-Analysen für den PANSS-Gesamtscore und die PANSS-Subskalen in den 3 betrachteten Studien. Eine tabellarische Darstellung der Ergebnisse befindet sich in Anhang B.

Lurasidon vs. Kontrolle - Einteilung nach Dosierung  
 PANSS, Gesamtscore  
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

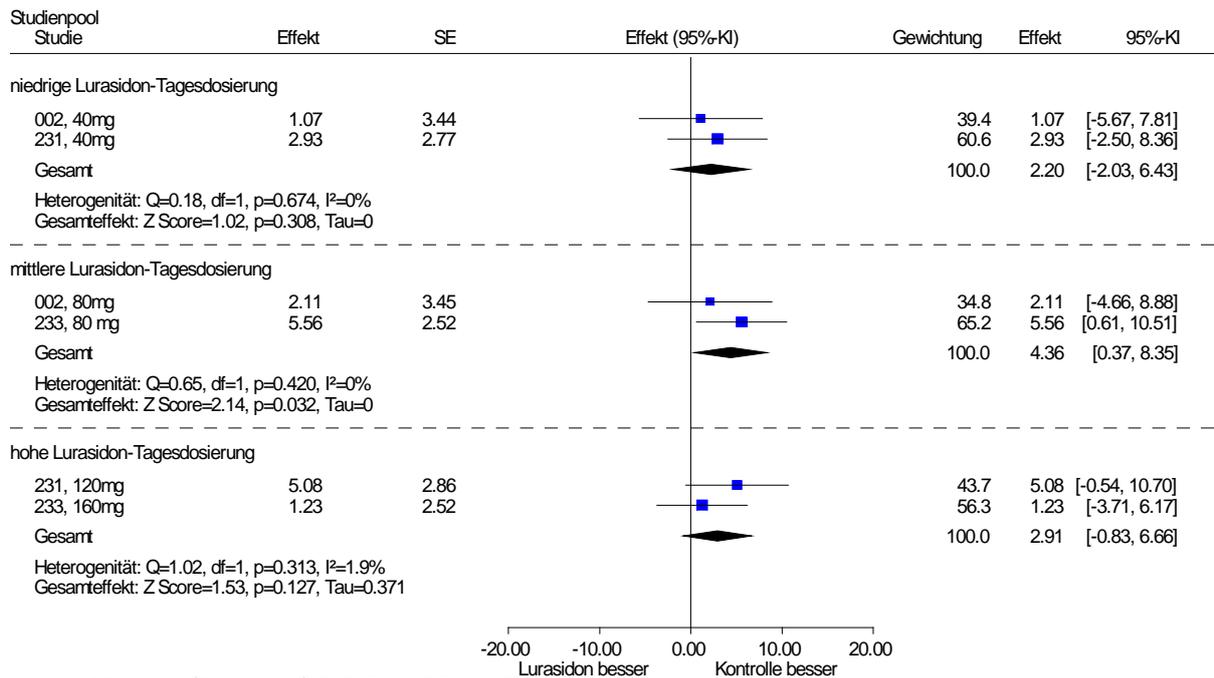


Abbildung 1: Meta-Analyse, PANSS Gesamtscore, Lurasidon vs. Risperidon (Studie 002), Olanzapin (Studie 231) und Quetiapin XR (Studie 233), unterteilt nach niedriger, mittlerer und hoher Tagesdosis; Effektschätzer: Mittelwertdifferenz

Lurasidon vs. Kontrolle - Einteilung nach Dosierung  
 PANSS, Negativskala  
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

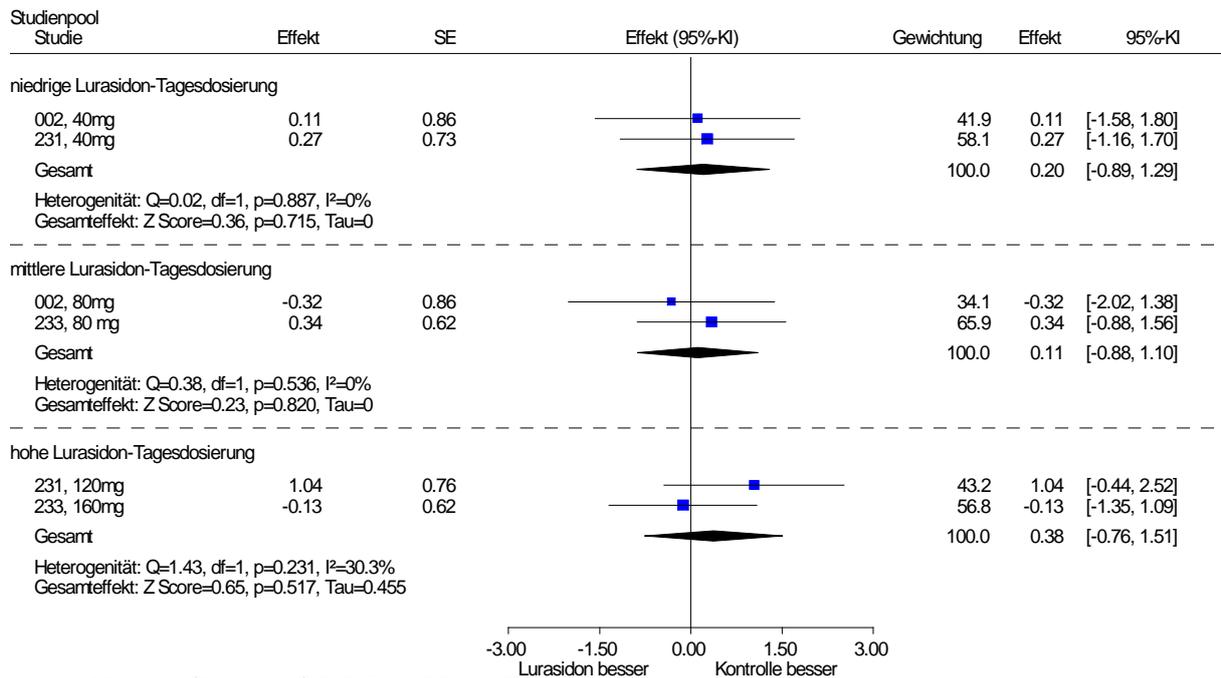
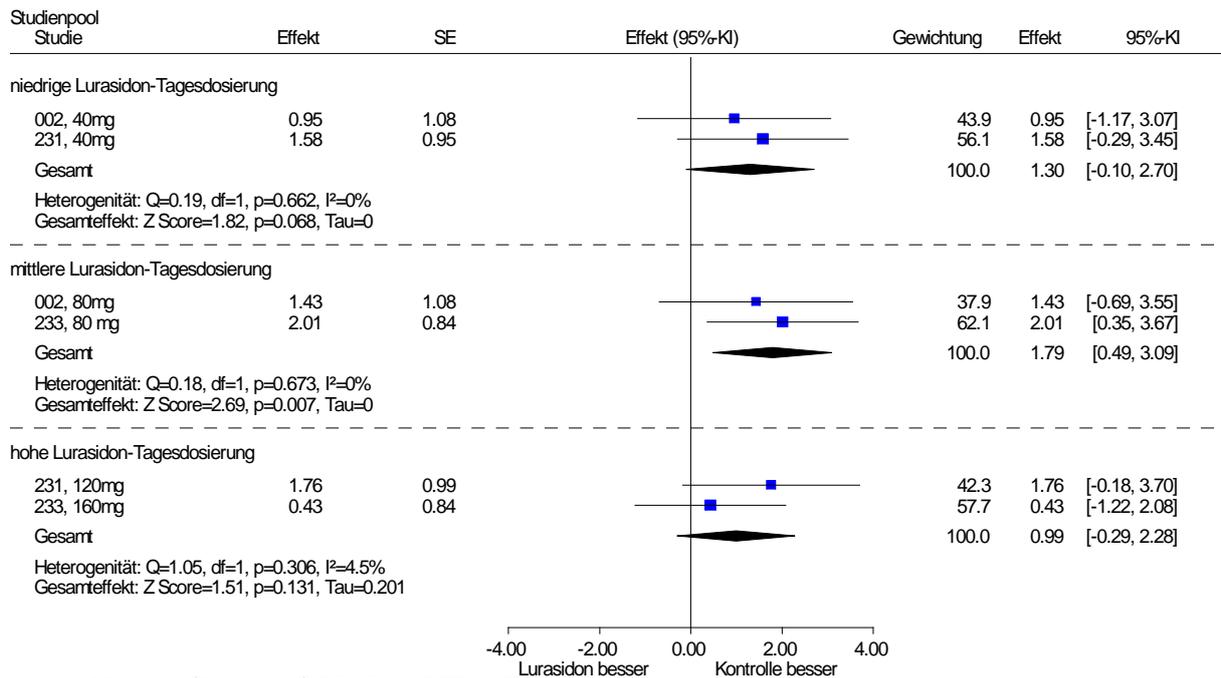


Abbildung 2: Meta-Analyse, PANSS Negativskala, Lurasidon vs. Risperidon (Studie 002), Olanzapin (Studie 231) und Quetiapin XR (Studie 233), unterteilt nach niedriger, mittlerer und hoher Tagesdosis; Effektschätzer: Mittelwertdifferenz

Lurasidon vs. Kontrolle - Einteilung nach Dosierung  
 PANSS, Positivskala  
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität zwischen Studienpools:  $Q=0.74$ ,  $df=2$ ,  $p=0.692$ ,  $I^2=0\%$

Abbildung 3: Meta-Analyse, PANSS Positivskala, Lurasidon vs. Risperidon (Studie 002), Olanzapin (Studie 231) und Quetiapin XR (Studie 233), unterteilt nach niedriger, mittlerer und hoher Tagesdosis; Effektschätzer: Mittelwertdifferenz

Lurasidon vs. Kontrolle - Einteilung nach Dosierung  
 PANSS, Psychopathologische Skala  
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

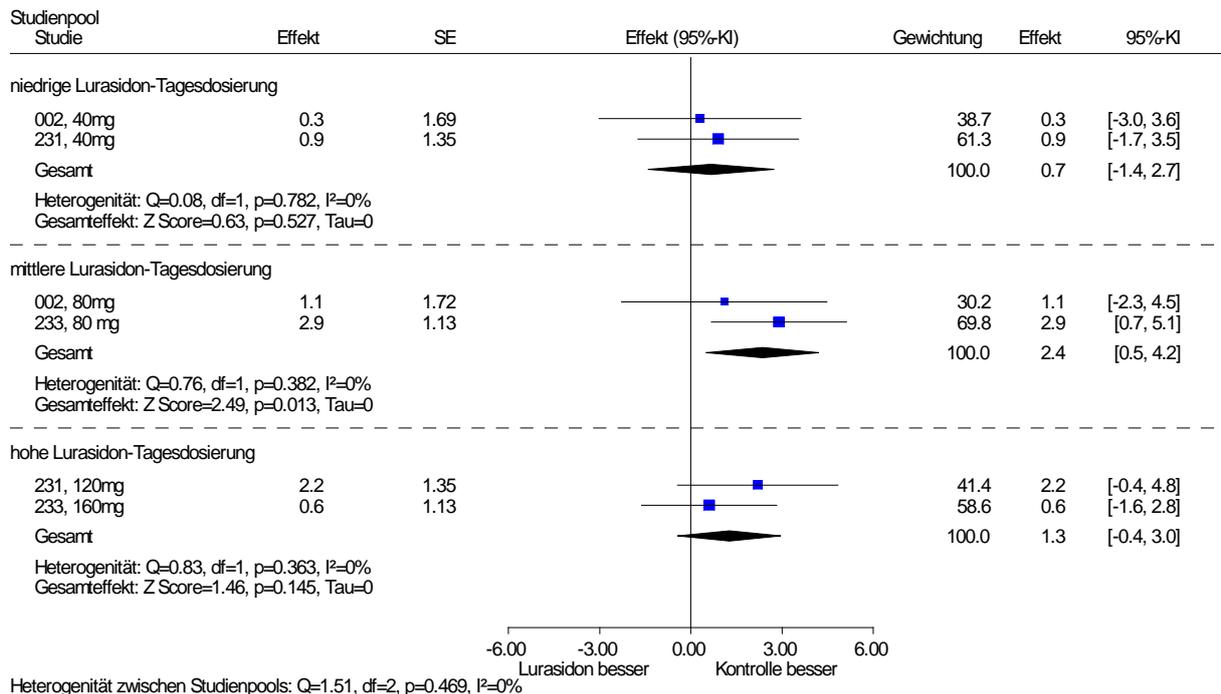


Abbildung 4: Meta-Analyse, PANSS allgemeine Psychopathologieskala, Lurasidon vs. Risperidon (Studie 002), Olanzapin (Studie 231) und Quetiapin XR (Studie 233), unterteilt nach niedriger, mittlerer und hoher Tagesdosis; Effektschätzer: Mittelwertdifferenz

Sowohl im PANSS-Gesamtscore als auch bei den PANSS-Subskalen „Positivskala“ und „Psychopathologische Symptome“ zeigt der Effektschätzer bei allen Lurasidon-Dosierungen eine Effektrichtung zuungunsten von Lurasidon an. Für die Dosierung Lurasidon 80 mg ist der Effekt für den PANSS-Gesamtscore und die PANSS-Subskalen „Positivskala“ und „Psychopathologische Symptome“ statistisch signifikant. Demgegenüber weisen die Effektschätzer für die Negativskala zwar ebenfalls in dieselbe Richtung, liegen jedoch jeweils so nahe an 0, dass hier nicht eindeutig von einem gerichteten Effekt ausgegangen werden kann.

In den Unterlagen des pU finden sich keine Angaben zu einer Nichtunterlegenheitsschwelle für die PANSS-Skalen. Bei allen 3 Skalen liegt die obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls (teilweise deutlich) in einem Bereich, in dem ein relevanter Effekt zuungunsten von Lurasidon nicht ausgeschlossen werden kann (siehe Anhang B, Abbildung 6 bis Abbildung 9). Dies wird gestützt durch die (wie erwähnt nur begrenzt verfügbaren) Responderanalysen zum PANSS-Gesamtscore. In diesen zeigt sich z. T. ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Lurasidon (Responsekriterium 30 %, siehe Anhang B, Abbildung 10).

Insgesamt lässt sich aus den vom pU vorgelegten Studien nicht ableiten, dass der Effekt von Lurasidon auf die Schizophreniesymptomatik mindestens ähnlich groß ist wie der der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

### ***Zusammenfassung und Konsequenzen***

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. 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.

Ein Zusatznutzen von Lurasidon in der Akuttherapie von Patienten mit Schizophrenie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ist damit nicht belegt.

### **2.3.2 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung 1)**

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Lurasidon im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Fragestellung „Akuttherapie der Schizophrenie“ dar.

Tabelle 5: Lurasidon – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Akuttherapie)

Fragestellung	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Akuttherapie der Schizophrenie	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. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Insgesamt ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Lurasidon im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Amisulprid, Aripiprazol, Olanzapin, Paliperidon, Risperidon, Quetiapin oder Ziprasidon). Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der in der Gesamtschau aller 5 von ihm eingeschlossenen Studien ohne Unterscheidung der Therapieziele der Akuttherapie oder

Rückfallprophylaxe einen Zusatznutzen von Lurasidon beansprucht. Zum Ausmaß des Zusatznutzens finden sich im Dossier widersprüchliche Angaben: in Modul 1 sowie in den Abschnitten 4.1 und 4.4.3 von Modul 4A beschreibt der pU einen Beleg für einen geringen und in Abschnitt 4.4.2 von Modul 4A einen beträchtlichen Zusatznutzen. Dabei leitet der pU für den Vergleich von Lurasidon mit Risperidon einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen und im Vergleich mit Quetiapin XR einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ab. Für den Vergleich von Lurasidon mit Olanzapin gibt der pU in Abschnitt 4.1 von Modul 4A an, dass sich für ihn ein Hinweis auf einen geringen oder fehlenden Zusatznutzen ergibt.

### 2.3.3 Liste der eingeschlossenen Studien

#### D1001002

Dainippon Sumitomo Pharma. Randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel-group, confirmatory study of SM-13496 (lurasidone HCl) in patients with schizophrenia <phase III study>: study D1001002; clinical study report [unveröffentlicht]. 2011.

Sumitomo Dainippon Pharma. Study of SM-13496 (lurasidone HCl) in patients with schizophrenia: full text view [online]. In: Clinicaltrials.gov. 11.06.2012 [Zugriff: 14.11.2014]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00711269>

#### D1050231

Dainippon Sumitomo Pharma. A phase 3 randomized, placebo- and active comparator-controlled clinical trial to study the safety and efficacy of two doses of lurasidone HCL in acutely psychotic patients with schizophrenia: study D1050231; clinical study report [unveröffentlicht]. 2009.

Dainippon Sumitomo Pharma America. A phase 3 randomized, placebo- and active comparator-controlled clinical trial to study the safety and efficacy of two doses of lurasidone HCl in acutely psychotic patients with schizophrenia [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 14.11.2014]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2007-003820-40](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003820-40)

Meltzer HY, Cucchiaro J, Silva R, Ogasa M, Phillips D, Xu J et al. Lurasidone in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo- and olanzapine-controlled study. *Am J Psychiatry* 2011; 168(9): 957-967.

Stahl SM, Cucchiaro J, Simonelli D, Hsu J, Pikalov A, Loebel A. Effectiveness of lurasidone for patients with schizophrenia following 6 weeks of acute treatment with lurasidone, olanzapine, or placebo: a 6-month, open-label, extension study. *J Clin Psychiatry* 2013; 74(5): 507-515.

Sunovion. Lurasidone HCl: a phase 3 study of patients with acute schizophrenia; full text view [online]. In: Clinicaltrials.gov. 09.04.2013 [Zugriff: 14.11.2014]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00615433>

Sunovion. Lurasidone HCl: a phase 3 study of patients with acute schizophrenia; study results [online]. In: Clinicaltrials.gov. 09.04.2013 [Zugriff: 14.11.2014]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00615433>.

### **D1050233**

Harvey PD, Siu CO, Hsu J, Cucchiaro J, Maruff P, Loebel A. Effect of lurasidone on neurocognitive performance in patients with schizophrenia: a short-term placebo- and active-controlled study followed by a 6-month double-blind extension. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013; 23(11): 1373-1382.

Loebel A, Cucchiaro J, Sarma K, Xu L, Hsu C, Kalali AH et al. Efficacy and safety of lurasidone 80 mg/day and 160 mg/day in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial. *Schizophr Res* 2013; 145(1-3): 101-109.

Loebel AD, Siu CO, Cucchiaro JB, Pikalov AA, Harvey PD. Daytime sleepiness associated with lurasidone and quetiapine XR: results from a randomized double-blind, placebo-controlled trial in patients with schizophrenia. *CNS Spectr* 2014; 19(2): 197-205.

Sunovion. Lurasidone HCL: a 6-week phase 3 study of patients with acute schizophrenia; full text view [online]. In: Clinicaltrials.gov. 09.04.2013 [Zugriff: 14.11.2014]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00790192>

Sunovion. Lurasidone HCL: a 6-week phase 3 study of patients with acute schizophrenia; study results [online]. In: Clinicaltrials.gov. 09.04.2013 [Zugriff: 14.11.2014]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00790192>.

Sunovion Pharmaceuticals. A phase 3 randomized, double-blind, placebo- and active comparator-controlled clinical trial to study the efficacy and safety of two doses of lurasidone in acutely psychotic patients with schizophrenia: study D1050233; clinical study report [unveröffentlicht]. 2011.

## 2.4 Fragestellung 2: Rückfallprophylaxe bei Patienten mit Schizophrenie

### 2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Lurasidon (bis zum 24.09.2014 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Recherche zu Lurasidon (letzte Suche am 26.09.2014)
- Suche in Studienregistern zu Lurasidon (letzte Suche am 24.09.2014)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- bibliografische Recherche zu Lurasidon (letzte Suche am 14.11.2014)
- Suche in Studienregistern zu Lurasidon (letzte Suche am 14.11.2014)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

#### 2.4.1.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wurde die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 6: Studienpool – RCT, direkter Vergleich Lurasidon vs. Risperidon, Olanzapin oder Quetiapin XR

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	gesponserte Studie <sup>a</sup> (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
D1050237	ja	ja	nein
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.			
RCT: randomisierte kontrollierte Studie			

Neben der für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Studie D1050237 (im Folgenden 237 genannt) schließt der pU eine weitere 12-Monats-Studie ein, die die Fragestellung zur Rückfallprophylaxe untersucht (Studie D1050234, im Folgenden 234 genannt). Die Studie ist allerdings für die Nutzenbewertung nicht relevant, da aufgrund des Studiendesigns die Strukturgleichheit zwischen den Behandlungsgruppen nicht gewährleistet ist.

Die Studie D1050234 ist eine 2-armige Studie mit einem Lurasidon- und einem Quetiapin-XR-Behandlungsarm. In beiden Behandlungsarmen konnte die Dosierung der Wirkstoffe jeweils flexibel gewählt werden, wobei die erlaubten Dosisbereiche zwischen 40 und 160 mg im Lurasidonarm und zwischen 200 und 800 mg im Quetiapinarm lagen.

In die Studie 234 wurden lediglich diejenigen Patienten aufgenommen, für die zur letzten Visite der Studie 233 ein vollständiger Datensatz zu allen vorgesehenen Untersuchungen vorlag. Bei Eintritt in die Studie 234 fand somit keine erneute Randomisierung statt. Da von den ursprünglich in die Lurasidon- und Quetiapin-XR-Arme der Studie 233 randomisierten Patienten nur noch 61 % bzw. 71 % in die Studie 234 eingeschlossen wurden, ist die Strukturgleichheit zwischen den Patientenpopulationen der beiden Behandlungsarme der Studie 234 nicht gewährleistet. Die Extensionsstudie 234 ist daher für die Ableitung eines Zusatznutzens von Lurasidon gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet und wird für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Abschnitt 2.4.4 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossene Studie 237.

#### **2.4.1.2 Studiencharakteristika**

Tabelle 7 und Tabelle 8 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich Lurasidon vs. Risperidon (Rückfallprophylaxe)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
D1050237	RCT, doppelblind, multizentrisch, parallel, aktiv kontrolliert	nicht stationär aufgenommene erwachsene Patienten mit stabiler chronischer Schizophrenie oder schizoaffektiven Störungen Schweregrad höchstens moderat: PANSS-Werte $\leq 4$ für die Symptome Wahnideen, formale Denkstörungen, Halluzinationen, ungewöhnliche Denkinhalte und CGI-S $\leq 4$ bei Screening und Anfang der Behandlung	1. Lurasidon 40–120 mg/Tag + Placebo (N = 427) 2. Risperidon 2–6 mg/Tag + Placebo (N = 202)	Screeningphase: 2 Wochen Übergangsphase: 1 bis 7 Tage Behandlungsphase: 12 Monate	68 Zentren in Argentinien, Brasilien, Chile, Kroatien, Israel, Südafrika, Thailand, USA 03/2008 – 07/2010	primärer Endpunkt: in Studienprotokoll nicht explizit genannt <sup>b</sup> , sekundäre Endpunkte: Rückfallrate <sup>c</sup> , Schizophreniesymptomatik, Suizidalität
<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: Studienziel war die Bewertung von Sicherheit und Verträglichkeit von Lurasidon; in Modul 4A des Dossiers werden als primäre Studienziele Mortalität, UE, SUE und Therapieabbrüche aufgrund von UE genannt.</p> <p>c: In Modul 4A des Dossiers als sekundärer Endpunkt dargestellt. Im Studienbericht wird ein primärer Endpunkt nicht explizit genannt, die Fallzahl wurde aber im statistischen Analysenplan auf Basis der Rückfallrate berechnet.</p> <p>CGI-S: Clinical Global Impression–Severity Scale (klinischer Gesamteindruck der Krankheitsschwere); N: Anzahl randomisierter Patienten; PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: Standardised MedDRA Query; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 8: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich Lurasidon vs. Risperidon (Rückfallprophylaxe)

Studie	Intervention	Vergleich	Nicht erlaubte Begleitmedikationen
D1050237	Lurasidon 40–120 mg/Tag <sup>a</sup> , oral + Placebo Dosierungsschema: Tag 1–7 jeweils 80 mg/Tag, danach individuelle Dosis, einmal tägliche Gabe Dosisänderungen konnten in 40-mg-Schritten in wöchentlichen Abständen erfolgen.	Risperidon 2–6 mg/Tag, oral + Placebo Dosierungsschema: Tag 1–2 jeweils 2 mg/Tag, Tag 3–7 jeweils 4 mg/Tag, danach individuelle Dosis einmal tägliche Gabe	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ psychotrope Medikamente einschließlich Antipsychotika</li> <li>▪ MAO-Hemmer, CYP3A4-Hemmer, pflanzliche oder alternative Heilmittel</li> <li>▪ typische oder atypische Antipsychotika, D2-Agonisten, D2-Antagonisten oder Stimulantien (Ausnahmen siehe unter „Erlaubte Begleitmedikation“)</li> </ul>
a: Die Angaben beziehen sich auf Lurasidon Hydrochlorid; dies entspricht 37-111 mg reinem Lurasidon CYP3A4: Cytochrom-P-450 3A4; MAO: Monoaminoxidase; PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale; RCT: randomisierte kontrollierte Studie			

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. Im Lurasidonarm konnte Lurasidon in einem Dosisbereich von 40 bis 120 mg/Tag verabreicht werden, wobei die Dosis in Stufen von 40 mg verändert werden konnte (lediglich in der ersten Behandlungswoche wurden unveränderlich 80 mg/Tag Lurasidon verabreicht). Im Risperidonarm wurde die Dosis innerhalb der ersten Behandlungswoche nach einem festen Schema auf 4 mg/Tag auftitriert (siehe Tabelle 8). Danach erhielten die Patienten eine individuelle Dosis. Diese konnte zwischen 2 und 6 mg/Tag variiert werden, wobei Dosisstufen von 2 mg zur Verfügung standen. Eine Dosisanpassung konnte in beiden Armen nur in Abständen von mindestens 1 Woche und dabei nur um eine Dosisstufe auf einmal erfolgen. Definierte Kriterien, wann die Dosis der Studienmedikation verändert werden sollte, finden sich in den Unterlagen des pU nicht.

In die Studie konnten Patienten mit einem PANSS-Wert von  $\leq 4$  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. Nach Angaben des pU sind die eingeschlossenen Patienten als klinisch stabil anzusehen.

Die Dosierung der Studienmedikation weicht teilweise von den Angaben in den Fachinformationen zu Lurasidon [4-6] bzw. Risperidon [7] ab. Zum einen sollte laut Fachinformation Lurasidon in einer Anfangsdosis von 40 mg/Tag verabreicht werden. In der Studie 237 betrug

die Anfangsdosis 80 mg/Tag. Diese Dosis wurde jedoch nur für die Dauer einer Woche gegeben. Danach konnte auf 40 mg/Tag herabdosiert werden. Weiterhin beträgt die maximale Tagesdosis Lurasidon gemäß Zulassung 160 mg/Tag. Im Rahmen der Studie 237 waren maximal 120 mg/Tag gestattet. Der Einfluss dieser Abweichungen wird als gering angesehen.

Die Dosis von Risperidon in der Studie 237 betrug 2 bis 6 mg/Tag. Laut Fachinformation [7] sind höhere Dosierungen zwar nicht ausgeschlossen, doch wird dort davon ausgegangen, dass die meisten Patienten von 4 bis 6 mg/Tag profitieren werden. Eine niedrigere Dosis als 4 mg/Tag wird im Einzelfall als sinnvoll angegeben. Somit sind die Dosierungen in der Studie weitgehend im Einklang mit der Zulassung.

Die Patienten und behandelnden Personen waren bezüglich der Art der Studienmedikation verblindet, nicht aber bezüglich eventueller Dosisanpassungen.

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.

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Lurasidon vs. Risperidon (Rückfallprophylaxe)

Studie Charakteristika Kategorie	Lurasidon N <sup>a</sup> = 427	Risperidon N <sup>a</sup> = 202
<b>D1050237</b>		
Alter [Jahre], MW (SD)	41,7 (11,3)	41,6 (11,3)
Geschlecht [w / m], %	28 / 72	38 / 62
PANSS-Gesamtscore zu Studienbeginn, MW (SD)	65,0 (12,3)	65,2 (12,3)
Krankheitsdauer: Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung [Jahre], MW (SD)	16,5 (11,2)	17,3 (11,4)
Anzahl vorheriger Hospitalisierungen, n (%)		
0	90 (21)	39 (19)
1	71 (17)	36 (18)
2	61 (15)	32 (16)
3	58 (14)	22 (11)
≥ 4	139 (33)	73 (36)
Komedikation: Antipsychotika	48 (11,5)	22 (10,9)
Komedikation: Anticholinergika	46 (11,0)	30 (14,9)
Ethnie, n (%)		
Weiß	151 (36)	88 (44)
Nicht-Weiß	268 (64 <sup>b</sup> )	114 (56 <sup>b</sup> )
geografische Region, n (%)		
Europa	7 (2)	5 (2)
Nicht-Europa <sup>c</sup>	412 (98 <sup>b</sup> )	197 (98 <sup>b</sup> )
Therapieabbrecher, n (%)	277 (65)	105 (52)
a: Anzahl randomisierter Patienten, Werte die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.		
b: eigene Berechnung		
c: Die Gruppe der Nichteuropäer setzte sich wie folgt zusammen: Nordamerika (66 %), Südamerika (14 %), Afrika (15 %), Asien (3 %)		
MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patienten in Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich, vs.: versus		

Die Patienten beider Behandlungsarme der Studie 237 waren hinsichtlich ihres Alters, der Schwere ihrer Schizophreniesymptomatik, der Krankheitsdauer, der Anzahl vorheriger Hospitalisierungen und ihrer Herkunft vergleichbar. In beiden Gruppen befanden sich mehr Männer als Frauen, wobei in der Lurasidongruppe 28 % Frauen und 72 % Männer, in der Risperidongruppe 38 % Frauen und 62 % Männer vertreten waren. Bezüglich der Hautfarbe (weiß oder nicht-weiß) unterschieden sich die Gruppen um jeweils ca. 8 Prozentpunkte.

Der mittlere PANSS-Gesamtscore der Patienten betrug ca. 65, was nach Leucht 2005 einer höchstens moderaten Krankheitsschwere entspricht [11]. 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 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.

Die Zahl der Therapieabbrecher war mit 65 % im Lurasidonarm und 52 % im Risperidonarm hoch. Dies wirkt sich auf das Verzerrungspotenzial auf Studienebene aus. Die Konsequenzen werden in Abschnitt 2.4.2.2 beschrieben.

Tabelle 10 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich Lurasidon vs. Risperidon (Rückfallprophylaxe)

Studie	Verblindung						Verzerrungspotenzial auf Studienebene
	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Patient	Behandelnde Personen	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	
D1050237	ja	ja	ja	unklar	ja	nein <sup>a</sup>	hoch <sup>a</sup>
a: Hoher Anteil an Patienten, die die Studie vorzeitig abbrechen, sowie großer Unterschied in der medianen Zeit bis zum Studienabbruch.							
RCT: randomisierte kontrollierte Studie, vs.: versus							

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als hoch angesehen. Der Grund hierfür ist die hohe Rate an fehlenden Beobachtungen im Studienverlauf, die am Studienende bis über 60 % beträgt, sowie der Unterschied bezüglich des Abbruchzeitpunkts zwischen den Behandlungsarmen. Die Hälfte der Patienten hat die Studie nach 5,9 (Lurasidonarm) bzw. 9,6 Monaten (Risperidonarm) abgebrochen.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der auf Studienebene ein niedriges Verzerrungspotenzial annimmt.

Darüber hinaus ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext fraglich, da die Studie nicht in Deutschland durchgeführt wurde und Informationen über weitere Versorgungspfade der Patienten, wie etwa psychotherapeutische Betreuung, nicht vorliegen.

## **2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

### **2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte**

In die vorliegende Bewertung gingen folgende patientenrelevante Endpunkte ein (zur Begründung siehe Abschnitt 2.6.2.4.3):

- Mortalität
  - Gesamtmortalität
- Morbidität
  - Rückfallrate
  - Schizophreniesymptomatik (gemessen mittels PANSS)
  - Re-Hospitalisierung aufgrund Verschlechterung der Psychose
- gesundheitsbezogene Lebensqualität: keine Daten vorhanden
- Nebenwirkungen
  - Gesamtrate SUE
  - Gesamtrate der Therapieabbrüche aufgrund von UE
  - Erbrechen (PT)
  - Obstipation (PT)
  - Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC)
  - Suizidalität
  - Akathisie
    - gemessen mittels Gesamtscore und globaler klinischer Beurteilung der Barnes Akathisia Rating Scale (BAS)
    - erhoben als Nebenwirkung (PT)
  - Parkinsonismus (gemessen mittels Gesamtscore der Simpson-Angus Scale [SAS])
  - QT-Intervallverlängerung (QTc-Intervall > 500ms)

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4A) weitere Endpunkte herangezogen hat (siehe Abschnitt 2.6.2.4.3).

Tabelle 11 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung standen.

Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich Lurasidon vs. Risperidon (Rückfallprophylaxe)

Studie	Endpunkte													
	Gesamtmortalität	Schizophreniesymptomatik <sup>a</sup>	Rückfallrate	Re-Hospitalisierung aufgrund Verschlechterung der Psychose	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUE	Abbruch wegen UE	Akathisie <sup>b</sup>	Parkinsonismus <sup>c</sup>	Suizidalität	Erbrechen	Obstipation	Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	QT-Intervall-Verlängerung (QTc-Intervall > 500 ms)
D1050237	ja	ja	ja <sup>d</sup>	ja	– <sup>e</sup>	ja	ja	ja	ja	nein <sup>f</sup>	ja	ja	ja	ja

a: gemessen über die Symptomskalen des PANSS: Gesamtscore, Positivskala, Negativskala und generelle Psychopathologieskala  
b: gemessen über die Symptomskala BAS (Gesamtscore der Items 1 bis 3 und globale klinische Bewertung) sowie erhoben als MedDRA-PT.  
c: gemessen über die Symptomskala SAS (Gesamtscore)  
d: Operationalisiert als zusammengesetzter Endpunkt, gezeigt werden aber nur Daten für eine der 3 Komponenten (Re-Hospitalisierung aufgrund einer Verschlechterung der Psychose); der Endpunkt ist daher nur eingeschränkt interpretierbar.  
e: Der Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben.  
f: keine verwertbaren Daten vorhanden.

BAS: Barnes Akathisia Rating Scale; PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale; QTc: korrigiertes QT-Intervall; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Simpson-Angus Scale; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

#### 2.4.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 12 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte.

Tabelle 12: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich Lurasidon vs. Risperidon (Rückfallprophylaxe)

Studie	Endpunkte														
	Studien- ebene	Gesamtmortalität	Schizophreniesymptomatik <sup>a</sup>	Rückfallrate	Re-Hospitalisierung aufgrund Verschlechterung der Psychose	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUE	Abbruch wegen UE	Akathisie <sup>b</sup>	Parkinsonismus <sup>c</sup>	Suizidalität	Erbrechen	Obstipation	Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	QT-Intervall-Veränderung (QTc-Intervall > 500 ms)
D1050237	H	H	H	<sup>d</sup>	H	<sup>e</sup>	H	H	H	H	<sup>f</sup>	H	H	H	H
<p>a: gemessen über die Symptomskalen des PANSS: Gesamtscore, Positivskala, Negativskala und generelle Psychopathologieskala</p> <p>b: gemessen über die Symptomskala BAS (Gesamtscore der Items 1 bis 3 und globale klinische Bewertung) sowie erhoben als MedDRA-PT.</p> <p>c: gemessen über die Symptomskala SAS (Gesamtscore)</p> <p>d: Operationalisiert als zusammengesetzter Endpunkt, gezeigt werden aber nur Daten für eine der 3 Komponenten (Re-Hospitalisierung aufgrund einer Verschlechterung der Psychose); der Endpunkt ist daher nur eingeschränkt interpretierbar.</p> <p>e: Der Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben.</p> <p>f: keine verwertbaren Daten vorhanden.</p> <p>BAS: Barnes Akathisia Rating Scale; PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale; QTc: korrigiertes QT-Intervall; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Simpson-Angus Scale; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>															

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird für alle Endpunkte als hoch angesehen. Die Gründe, aus denen ein hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene anzunehmen ist, lassen auch ein hohes Verzerrungspotenzial für alle hier betrachteten Endpunkte annehmen. Für keinen der herangezogenen Endpunkte waren die Verzerrungsaspekte auf Studienebene unbedeutend, sodass endpunktspezifisch ein niedriges Verzerrungspotenzial anzunehmen wäre.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der nur für den Endpunkt Schizophrenie-symptomatik ein hohes Verzerrungspotenzial annimmt.

Da für die Bewertung nur eine Studie relevant ist und die Ergebnissicherheit für alle Endpunkte als mäßig betrachtet wird, können maximal Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

### 2.4.2.3 Ergebnisse

Tabelle 13, Tabelle 14 und Tabelle 15 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Lurasidon mit Risperidon bei Patienten mit Schizophrenie zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabelle 13: Ergebnisse (stetige Endpunkte – Nutzen) – RCT, direkter Vergleich: Lurasidon vs. Risperidon (Rückfallprophylaxe)

Studie Endpunktkategorie	Lurasidon			Risperidon			Lurasidon vs. Risperidon MWD [95 %-KI]; p-Wert
	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)	
<b>D1050237</b>							
<b>Morbidität</b>							
<b>Schizophreniesymptomatik</b>							
PANSS Gesamtscore <sup>c</sup>	410	65,0 (12,3)	-4,7 (0,9)	197	65,3 (12,3)	-6,5 (1,1)	1,9 [-0,9; 4,6]; 0,181 Hedges' g: 0,12 [-0,05; 0,29]
PANSS Positivskala <sup>c</sup>	410	15,1 (4,0)	-1,6 (0,3)	197	15,1 (4,1)	-1,9 (0,3)	0,3 [-0,5; 1,1]; 0,488 Hedges' g: 0,06 [-0,11; 0,23]
PANSS Negativskala <sup>c</sup>	410	18,8 (4,6)	-1,3 (0,3)	197	19,0 (4,4)	-1,4 (0,4)	0,0 [-0,9; 1,0]; 0,948 Hedges' g: 0,00 [-0,17; 0,17]
PANSS allgemeine Psychopatho- logieskala <sup>c</sup>	410	31,3 (6,9)	-2,3 (0,4)	197	31,2 (7,0)	-3,6 (0,6)	1,3 [-0,1; 2,7]; 0,072 Hedges' g: 0,16 [-0,01; 0,33]
a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren. b: wenn nicht anders angegeben, MMRM-Auswertung der ITT-Population c: höhere Werte auf den Skalen zeigen einen höheren Schweregrad an ITT: intention to treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Models for Repeated Measurements; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler; vs.: versus							

Tabelle 14: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Lurasidon vs. Risperidon (Rückfallprophylaxe)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Lurasidon		Risperidon		Lurasidon vs. Risperidon
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
<b>D1050237</b>					
<b>Mortalität</b>					
Gesamtmortalität	419	2 (0,5)	202	0 (0)	2,42 [0,12; 50,11] <sup>a</sup> ; 0,356 <sup>b</sup>
<b>Morbidität</b>					
<i>ergänzend:</i> Rückfallrate	410	82 (20,0)	198	32 (16,2)	1,31 <sup>c</sup> [0,87; 1,97]; 0,194
Re-Hospitalisierung	410	27 (6,6)	198	13 (6,6)	0,97 <sup>c</sup> [0,50; 1,89]; 0,924
<b>gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>	Endpunkt nicht erhoben				
<b>Nebenwirkungen</b>					
UE	419	354 (84,5)	202	171 (84,7)	
SUE	419	46 (11,0)	202	20 (9,9)	1,11 [0,67; 1,82]; 0,684
Abbruch wegen UE <sup>e</sup>	419	46 (11,0)	202	10 (5,0)	2,22 [1,14; 4,30]; 0,014 <sup>b</sup>
QTc-Intervall Verängerung > 500 ms	419	0 (0)	202	0 (0)	n. b.; > 0,999 <sup>a</sup>
Kopfschmerz	419	42 (10,0)	202	30 (14,9)	0,67 [0,44; 1,05] <sup>d</sup> ; 0,081 <sup>b</sup>
Akathisie	419	60 (14,3)	202	16 (7,9)	1,81 [1,07; 3,06] <sup>d</sup> ; 0,023 <sup>b</sup>
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	419	137 (32,7)	202	54 (26,7)	1,22 [0,94; 1,60] <sup>d</sup> ; 0,135 <sup>b</sup>
Übelkeit	419	70 (16,7)	202	22 (10,9)	1,53 [0,98; 2,40] <sup>d</sup> ; 0,057 <sup>b</sup>
Erbrechen	419	42 (10,0)	202	7 (3,5)	2,89 [1,32; 6,32] <sup>d</sup> ; 0,005 <sup>b</sup>
Obstipation	419	8 (1,9)	202	14 (6,9)	0,28 [0,12; 0,65] <sup>d</sup> ; 0,002 <sup>b</sup>
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	419	19 (4,5)	202	19 (9,4)	0,48 [0,26; 0,89] <sup>d</sup> ; 0,045 <sup>b</sup>
<i>ergänzend:</i> Gewichtszunahme ≥ 7 %	410	30 (7,3)	197	27 (13,7)	0,53 [0,33; 0,87]; p = 0,01
a: eigene Berechnung, asymptotisch, mit Addition eines Korrekturterms von 0,5 zu jeder Zellohäufigkeit der Vierfeldertafel					
b: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode [12])					
c: Hazard Ratio					
d: eigene Berechnung, asymptotisch					
e: Angabe exklusive SOC „Psychiatrische Erkrankungen“, da diese Symptome der Grunderkrankung darstellen.					
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; QTc: korrigiertes QT-Intervall (Korrektur nach Fridericia); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					

Tabelle 15: Ergebnisse (stetige Endpunkte – Schaden) – RCT, direkter Vergleich: Lurasidon vs. Risperidon (Rückfallprophylaxe)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Lurasidon			Risperidon			Lurasidon 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)	MWD [95 %-KI]; p-Wert
<b>D1050237</b>							
<b>Nebenwirkungen</b>							
Akathisie (BAS; globale klinische Beurteilung <sup>c</sup> )	410	0,18 (0,56)	0,04 (0,02)	198	0,15 (0,46)	-0,02 (0,04)	0,06 [-0,02; 0,15]; 0,126
Akathisie (BAS; Gesamtscore <sup>c</sup> )	410	0,28 (0,90)	0,12 (0,04)	198	0,23 (0,69)	-0,07 (0,06)	0,18 [0,04; 0,32]; 0,012 Hedges'g: 0,22 [0,05; 0,32] <sup>d</sup>
Parkinsonismus (SAS; Gesamtscore <sup>c</sup> )	410	0,09 (0,19)	0,00 (0,01)	198	0,13 (0,27)	-0,02 (0,01)	0,02 [-0,02; 0,05]; 0,332
<i>ergänzend:</i> Dyskinesie (AIMS; Gesamtscore <sup>c</sup> )	410	0,62 (1,59)	-0,05 (0,05)	198	0,51 (1,38)	-0,03 (0,08)	-0,02 [-0,20; 0,16]; 0,819
<i>ergänzend:</i> Veränderung Körpergewicht zum Monat 12	410	82,96 (18,43)	-0,97 (5,06) <sup>d</sup>	197	80,99 (16,54) <sup>d</sup>	1,47 (5,03)	k. A. [k. A.]; p < 0,001
a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren. b: wenn nicht anders angegeben, LOCF-Auswertung der ITT-Population c: höhere Werte auf den Skalen zeigen einen höheren Schweregrad an d: eigene Berechnung AIMS: abnormal Involuntary Movement Scale; BAS: Barnes Akathisia Rating Scale; ITT: intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Simpson-Angus Scale; SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler; vs.: versus							

## 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. Dies entspricht der Bewertung des pU.

## 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 (siehe Abschnitt 2.6.2.4.3). 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, da die obere Grenze des 95 %-KI des Hazard Ratios bei 1,97 lag. Dies wurde auch von der EMA im Rahmen des Public Assessment Reports zu Lurasidon festgestellt [13]. Eine Nichtunterlegenheit von Lurasidon ist damit nicht erwiesen.

### ***Schizophreniesymptomatik***

Die Schwere der Schizophreniesymptomatik wurde mittels des PANSS gemessen. Ergebnisse lagen nur zur Mittelwertdifferenz vor, Responderanalysen wurden vom pU nicht vorgelegt.

Weder im Gesamtscore noch in den 3 Subskalen war das Ergebnis statistisch signifikant. 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“.

### ***Re-Hospitalisierungsrate aufgrund 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. Dies entspricht der Einschätzung des pU. Da sich zwischen den Behandlungsgruppen keine numerisch auffälligen Unterschiede zeigen, wird nicht von einem relevanten Effekt zuungunsten von Lurasidon ausgegangen.

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

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

### ***Nebenwirkungen***

#### ***SUE***

Für die Gesamtrate der SUE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Bei den sonstigen SUE zeigte sich kein auffälliger numerischer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In die Gesamtrate der SUE gingen vorrangig Symptome der Grunderkrankung ein. Ein größerer oder geringerer Schaden von Lurasidon gegenüber Risperidon ist damit nicht belegt.

#### ***Abbruch wegen UE***

Für die Gesamtrate der Therapieabbrüche aufgrund von UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Risperidon. Dieser war vorrangig durch Abbrüche

wegen UE bedingt, die nicht Symptomen der Grunderkrankung zuzuordnen war. Bei einer Analyse ohne Abbrüche wegen Symptomen der Grunderkrankung (also exklusive der SOC „Psychiatrische Erkrankungen“) blieb das Ergebnis statistisch signifikant. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden von Lurasidon im Vergleich zu Risperidon.

### ***Erbrechen***

Für den Endpunkt Erbrechen 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. Der pU betrachtet den Endpunkt Erbrechen in Modul 4A des Dossiers nicht.

### ***Obstipation***

Für den Endpunkt Obstipation 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. Der pU betrachtet den Endpunkt Obstipation in Modul 4A des Dossiers nicht.

### ***Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse***

Für den Endpunkt Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse 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. Der pU betrachtet den Endpunkt Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse in Modul 4A des Dossiers nicht.

### ***Akathisie***

Der Endpunkt Akathisie wurde erhoben als Rate der Patienten, bei denen Akathisie als UE verzeichnet ist. Zudem wurde die Schwere der durch antipsychotische Medikation induzierten Akathisie mittels der BAS gemessen.

#### *Rate der Patienten, bei denen Akathisie als UE verzeichnet wurde*

Für den Endpunkt 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 (siehe auch allgemeine Methoden des Instituts [14]). Ein größerer oder geringerer Schaden von Lurasidon im Vergleich zu Risperidon ist bezüglich dieses Endpunkts damit nicht belegt. Der pU betrachtet den Endpunkt Akathisie in Modul 4A des Dossiers nicht.

#### *BAS (globale klinische Bewertung)*

Für das Item der globalen klinischen Bewertung anhand der BAS ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein größerer oder geringerer

Schaden von Lurasidon im Vergleich zu Risperidon ist bezüglich dieses Endpunkts daher nicht belegt. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

#### *BAS (Gesamtscore)*

Für den Gesamtscore der BAS ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Risperidon. Hierbei ist zu beachten, dass ein höherer BAS-Score einen schlechteren Zustand anzeigt. 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. Der pU betrachtet den Gesamtscore der BAS in Modul 4A des Dossiers nicht.

#### *Parkinsonismus*

Die Schwere von durch antipsychotische Medikation induziertem Parkinsonismus wurde mit der SAS gemessen. Für den Gesamtscore der SAS ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

#### *Verlängerung des QT-Intervalls (QTc-Intervall > 500 ms)*

Bei keinem der Studienteilnehmer wurden QTc-Intervalle von über 500 ms gemessen (Fridericia-Korrektur). Ein größerer oder geringerer Schaden von Lurasidon gegenüber Risperidon ist bezüglich dieses Endpunkts damit nicht belegt. Dies entspricht der Einschätzung des pU, der allerdings eine andere Operationalisierung dieses Endpunkts zugrunde legt.

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

Im Folgenden werden nur die Ergebnisse für Subgruppen und Endpunkte präsentiert, bei denen es mindestens Hinweise auf eine Effektmodifikation zwischen Behandlungseffekt und Subgruppe gibt.

Weiterhin muss in mindestens einer der Subgruppen ein statistisch signifikanter Effekt vorliegen. Voraussetzung für einen Beleg einer Effektmodifikation ist eine statistisch signifikante Interaktion mit einem p-Wert  $< 0,05$ . Ein p-Wert  $\geq 0,05$  und  $< 0,2$  liefert einen Hinweis auf eine Effektmodifikation.

Tabelle 16 fasst die Subgruppenergebnisse zum Vergleich Lurasidon und Risperidon bei Patienten mit Schizophrenie zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabelle 16: Subgruppen (stetige Endpunkte): Parkinsonismus nach Ethnie, RCT, direkter Vergleich: Lurasidon vs. Risperidon (Rückfallprophylaxe)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Lurasidon			Risperidon			Lurasidon 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)	MWD [95 %-KI]; p-Wert
<b>D1050237</b>							
Parkinsonismus (SAS Gesamtscore) <sup>c</sup>							
Ethnie						Interaktion:	p-Wert = 0,090 <sup>c</sup>
Weiß	149	0,13 (0,23)	-0,03 <sup>e</sup> (0,02)	86	0,16 (0,31)	-0,01 <sup>e</sup> (0,03)	-0,02 [-0,08; 0,04]; 0,554
Nicht-Weiß	261	0,07 (0,16)	0,01 <sup>e</sup> (0,01)	112	0,10 (0,23)	-0,03 <sup>e</sup> (0,02)	0,04 [0,00; 0,07]; 0,030
							Hedges' g: 0,25 [0,03; 0,47] <sup>d</sup>
<p>a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: wenn nicht anders angegeben, MMRM-Auswertung der ITT-Population</p> <p>c: höhere Werte auf den Skalen zeigen einen höheren Schweregrad an</p> <p>d: eigene Berechnung</p> <p>e: ANCOVA-LOCF-Auswertung der ITT-Population</p> <p>ANCOVA: Kovarianzanalyse; ITT: intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MMRM: Mixed Models for Repeated Measurements; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Simpson-Angus Scale; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; vs.: versus</p>							

Für die SAS zeigte sich ein Hinweis auf Effektmodifikation durch das Merkmal Ethnie. Für Patienten mit weißer Hautfarbe ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für Patienten mit nicht weißer Hautfarbe zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Risperidon. Hierbei ist zu beachten, dass höhere Werte der SAS einen schlechteren Zustand anzeigen. Das 95 %-KI von Hedges' g lag nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Ein irrelevanter Effekt kann daher nicht ausgeschlossen werden.

Insgesamt hat die Effektmodifikation zum Endpunkt Parkinsonismus daher keine Auswirkungen auf das Gesamtergebnis, sodass sie nicht weiter betrachtet wird.

### 2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Im Folgenden wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens pro Teilfragestellung auf Endpunktebene dargestellt. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [14].

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**

Aus den in Abschnitt 2.4.2 präsentierten Daten ergeben sich auf der einen Seite Anhaltspunkte für einen größeren Schaden von Lurasidon im Vergleich zu Risperidon für den Endpunkt Erbrechen und für Abbrüche wegen UE, auf der anderen Seite Anhaltspunkte für einen geringeren Schaden für die Endpunkte Obstipation sowie Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse. Ausgehend von diesen Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau eingeschätzt (siehe Tabelle 19). Bezogen auf die Schizophreniesymptomatik lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt von Lurasidon mindestens ähnlich groß ist wie der von Risperidon.

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Lurasidon vs. Risperidon (Rückfallprophylaxe)

Endpunktkategorie Endpunkt	Lurasidon vs. Risperidon Ereignisanteil / Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>
<b>Mortalität</b>		
Gesamtmortalität	0,5 % vs. 0 % RR: 2,42 [0,12; 50,11] <sup>c</sup> p = 0,356 <sup>d</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
<b>Morbidität (Schizophreniesymptomatik)</b>		
PANSS Gesamtscore	MWD: 1,9 [-0,9; 4,6] p = 0,181	Zusatznutzen nicht belegt
PANSS Positivskala	MWD: 0,3 [-0,5; 1,1] p = 0,488	Zusatznutzen nicht belegt
PANSS Negativskala	MWD: 0,0 [-0,9; 1,0] p = 0,948	Zusatznutzen nicht belegt
PANSS allgemeine Psychopathologieskala	MWD: 1,3 [-0,1; 2,7] p = 0,072	Zusatznutzen nicht belegt
Re-Hospitalisierung	6,6 % vs. 6,6 % HR: 0,97 [0,50; 1,89] p = 0,924	Zusatznutzen nicht belegt
<i>ergänzende Darstellung:</i> Rückfallrate	20,0 % vs. 16,2 % HR: 1,31 <sup>c</sup> [0,87; 1,97] p = 0,194	
<b>Nebenwirkungen</b>		
SUE	11,0 % vs. 9,9 % RR: 1,11 [0,67; 1,82] p = 0,684	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbrüche wegen UE	11,0 % vs. 5,0 % RR: 2,22 [1,14; 4,30] 0,45 [0,23; 0,88] <sup>f</sup> p = 0,014 <sup>d</sup> Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI <sub>0</sub> < 0,90 größerer Schaden, Ausmaß: gering
Erbrechen	10,0 % vs. 3,5 % RR: 2,89 <sup>e</sup> [1,32; 6,32] 0,35 [0,16; 0,76] <sup>f</sup> p = 0,005 <sup>d</sup> Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI <sub>0</sub> < 0,80 größerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

(Fortsetzung)

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

Endpunktkategorie Endpunkt	Lurasidon vs. Risperidon Ereignisanteil / Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>
Obstipation	1,9 % vs. 6,9 % RR: 0,28 <sup>e</sup> [0,12; 0,65] p = 0,002 <sup>d</sup> Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI <sub>o</sub> < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	4,5 % vs. 9,4 % RR: 0,48 <sup>e</sup> [0,26; 0,89] p = 0,045 <sup>d</sup> Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI <sub>o</sub> < 0,90 geringerer Schaden, Ausmaß: gering
Akathisie (UE)	14,3 % vs. 7,9 % RR: 1,81 <sup>e</sup> [1,07; 3,06] 0,55 [0,33; 0,94] <sup>f</sup> p = 0,023 <sup>d</sup>	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen 0,90 < KI <sub>o</sub> größerer / geringerer Schaden nicht belegt
Akathisie (BAS Gesamtscore)	MWD: 0,18 [0,04; 0,32] p = 0,012 Hedges' g: 0,22 [0,05; 0,32]	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
Akathisie (BAS, globale klinische Bewertung)	MWD: 0,06 [-0,02; 0,15] p = 0,126	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
Parkinsonismus (SAS Gesamtscore)	MWD: 0,02 [-0,02; 0,05] p = 0,332	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
QTc-Intervall > 500 ms	0 % vs. 0 % RR: n.b. p > 0,999 <sup>d</sup>	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen  b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI<sub>o</sub>)  c: eigene Berechnung, asymptotisch, mit Addition eines Korrekturterms von 0,5 zu jeder Zellohäufigkeit der Vierfeldertafel  d: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [12])  e: eigene Berechnung, asymptotisch  f: Ereignisanteil Lurasidon vs. Risperidon (umgedrehte Effektrichtung, um sofortige Anwendung der Grenzen zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens zu ermöglichen)  HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall, KI<sub>o</sub>: obere Grenze Konfidenzintervall; LS: Least Squares;  MWD: Mittelwertdifferenz; n.b.: nicht berechenbar; QTc: korrigiertes QT-Intervall (Fridericia-Korrektur);  RR: relatives Risiko; SE: Standardfehler; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

### 2.4.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 18 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Lurasidon im Vergleich zu Risperidon (Rückfallprophylaxe)

Positive Effekte	Negative Effekte
Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen: Obstipation)	Anhaltspunkt für einen größeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen: Erbrechen)
Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering (nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse)	Anhaltspunkt für einen größeren Schaden – Ausmaß: gering (nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen: Abbrüche wegen UE)

In der Gesamtschau der Studie 237 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.

Zusammenfassend gibt es für Patienten mit Schizophrenie keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Lurasidon gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

Tabelle 19: Lurasidon – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Rückfallprophylaxe bei Patienten mit Schizophrenie	Amisulprid, Aripiprazol, Olanzapin, Paliperidon, Risperidon, Quetiapin und Ziprasidon	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist 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. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der in der Gesamtschau aller 5 von ihm eingeschlossenen Studien ohne Unterscheidung der Therapieziele der Akuttherapie oder Rückfallprophylaxe einen Zusatznutzen von Lurasidon beansprucht. Eine detailliertere

Beschreibung des Vorgehens des pU befindet sich in Abschnitt 2.3.2 der vorliegenden Nutzenbewertung.

#### 2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien

##### D1050237

Citrome L, Cucchiaro J, Sarma K, Phillips D, Silva R, Tsuchiya S et al. Long-term safety and tolerability of lurasidone in schizophrenia: a 12-month, double-blind, active-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 2012; 27(3): 165-176.

Sunovion. Lurasidone HCl: a long term safety phase 3 study of patients with clinically stable schizophrenia; full text view [online]. In: *Clinicaltrials.gov*. 29.10.2013 [Zugriff: 14.11.2014]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00641745>

Sunovion. Lurasidone HCl: a long term safety phase 3 study of patients with clinically stable schizophrenia; study results [online]. In: *Clinicaltrials.gov*. 29.10.2013 [Zugriff: 14.11.2014]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00641745>.

Sunovion Pharmaceuticals. Long-term safety, tolerability, and effectiveness of lurasidone in subjects with schizophrenia or schizoaffective disorder: a randomized, active comparator-controlled trial (double-blind phase): study D1050237; clinical study report [unveröffentlicht]. 2011.

#### 2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 20 fasst das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Lurasidon für beide Fragestellungen zusammen.

Tabelle 20: Lurasidon – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens bei erwachsenen Patienten mit Schizophrenie

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. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der in der Gesamtschau aller 5 von ihm eingeschlossenen Studien ohne Unterscheidung der Therapieziele der Akuttherapie oder Rückfallprophylaxe einen Zusatznutzen von Lurasidon beansprucht. Eine detailliertere Beschreibung des Vorgehens des pU befindet sich in Abschnitt 2.3.2 der vorliegenden Nutzenbewertung.

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, Abschnitt 3.1)**

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

Der G-BA hat die Wirkstoffe Amisulprid, Aripiprazol, Olanzapin, Paliperidon, Risperidon, Quetiapin oder Ziprasidon als zweckmäßige Vergleichstherapien benannt. Der pU gibt an, dieser Festlegung zuzustimmen. Er wählt allerdings nicht einen einzelnen dieser Wirkstoffe für seine Bewertung aus, sondern stellt das Ergebnis gegenüber denjenigen Wirkstoffen dar, zu denen direkt vergleichende Studien vorliegen.

In Abschnitt 4.2.2 des Dossiers begründet der pU den Verzicht auf die Auswahl nur eines Wirkstoffs damit, dass eine Beschränkung auf eine dieser Substanzen aufgrund ihrer unterschiedlichen klinischen Charakteristika arbiträr erscheine. Daher beabsichtigt der pU, die vorhandene Evidenz gegenüber allen 7 potenziellen Vergleichstherapien darzustellen. Da nach Angaben des pU das Studienprogramm zu Lurasidon mit den aktiven Komparatoren Olanzapin, Risperidon und Quetiapin XR als Vergleichstherapien durchgeführt wurde, führt dies in der Folge dazu, dass der pU den Zusatznutzen lediglich gegenüber diesen 3 Wirkstoffen ableitet. 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.

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

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

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

Die Fragestellung des pU ist die Bewertung des Zusatznutzens von Lurasidon im Vergleich zu den Wirkstoffen Amisulprid, Aripiprazol, Olanzapin, Paliperidon, Quetiapin, Risperidon oder Ziprasidon als zweckmäßige Vergleichstherapien für die Behandlung erwachsener Patienten ( $\geq 18$  Jahre) mit Schizophrenie anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis direkt vergleichender, randomisierter und kontrollierter Studien.

#### **Fragestellung**

Der Fragestellung des pU wird in weiten Teilen gefolgt. Die Abweichung betrifft die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie die Unterteilung der Fragestellung in Abhängigkeit von den Therapiezielen der Behandlung (Akuttherapie oder Rückfallprophylaxe).

#### ***Vergleichstherapie***

Die Kommentierung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist Abschnitt 2.6.1 zu entnehmen.

***Unterteilung der Fragestellung nach Therapieziel (Akuttherapie und Rückfallprophylaxe)***

Der pU nimmt innerhalb seiner Fragestellung keine weitere Unterteilung der Patientenpopulation vor.

Bei der Behandlung der Schizophrenie können jedoch abhängig von der Behandlungsphase / Krankheitsschwere unterschiedliche Therapieziele für die Patienten bestehen. So kann zum einen die Behandlung der akuten Symptomatik (etwa nach Exazerbation oder Erstdiagnose), zum anderen die Rückfallprophylaxe bei einer stabilen Erkrankung im Vordergrund stehen. Hieraus ergeben sich 2 Patientenpopulationen, die sich hinsichtlich ihrer Charakteristika voneinander unterscheiden und für die die Patientenrelevanz bestimmter Endpunkte unterschiedlich sein kann. Auch die EMA empfiehlt, die Behandlung der Akutsymptomatik und die Rückfallprophylaxe getrennt zu betrachten, wobei je nach Therapieziel unterschiedliche Studiendesigns und Endpunkte zur Anwendung kommen sollen [10]. Auch der pU hat entsprechend unterschiedlich ausgerichtete Studien vorgelegt, für die auch die Patienten nach unterschiedlichen Kriterien ausgewählt wurden.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird daher der Zusatznutzen von Lurasidon separat für die beiden Patientenpopulationen bewertet. Es ergeben sich die 2 Fragestellungen:

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

**Einschlusskriterien**

Den Einschlusskriterien des pU wird nur teilweise gefolgt. Abweichungen ergeben sich hinsichtlich der Vergleichstherapie und der patientenrelevanten Endpunkte.

***Vergleichstherapie***

Die Kommentierung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist Abschnitt 2.6.1 zu entnehmen.

***Endpunkte***

Die Bewertung des pU erfolgte anhand patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit. Der pU nennt aus diesen Kategorien eine Reihe von Endpunkten, die aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Für einige der genannten Endpunkte ergibt sich die Patientenrelevanz allerdings nicht unmittelbar. Einige dieser Endpunkte werden im Folgenden nicht als patientenrelevant betrachtet. Darüber hinaus ist unklar, ob über die Aufzählung der vom pU genannten Endpunkte bezüglich der Patientenrelevanz vollständig ist. Die in den Einschlusskriterien des pU genannten Endpunkte werden daher auf Patientenrelevanz geprüft. Eine detaillierte Erläuterung zum Einschluss der patientenrelevanten Endpunkte ist Abschnitt 2.6.2.4.3 der vorliegenden Nutzenbewertung zu entnehmen.

### **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 4A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

#### **Verzerrungsaspekte**

Die Angaben des pU zum Vorgehen bei der Bewertung von Verzerrungsaspekten befinden sich in Modul 4A (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers.

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte einer Studie. Er bezieht sich für die Analyse des Verzerrungspotenzials auf die vorgegebenen Kriterien der Bewertungsbögen zur Einschätzung der Verzerrungsaspekte. Dieser Methodik wird grundsätzlich gefolgt. Über diese Kriterien hinaus gibt der pU an, das Verzerrungspotenzial als hoch anzusehen, wenn eine Auswertungspopulation weniger als 70 % der Studienpopulation beträgt. Dieser Einschätzung wird nicht gefolgt. Fehlen derart hohe Anteile einer Population in der Auswertung, können Ergebnisse einer solchen Analyse nicht mehr als interpretierbar angesehen werden.

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

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

##### ***Studiendesign***

Der pU gibt an, randomisierte kontrollierte Studien gemäß den Vorgaben des CONSORT-Statements (Item 2b-14b) darzustellen. Das Vorgehen des pU zur Darstellung einer RCT ist ausreichend beschrieben. Nicht randomisierte kontrollierte Studien oder weitere Untersuchungen wurden vom pU nicht eingeschlossen.

##### ***Patientencharakteristika***

Der pU stellt die Merkmale Alter, Geschlecht, Dauer der Erkrankung, Mittelwert des PANSS zu Studienbeginn und Anzahl vorheriger Hospitalisierungen als Charakteristika der Studienpopulationen dar. Darüber hinaus präsentiert der pU diese Charakteristika auch stratifiziert nach Subgruppen, und zwar für die Merkmale Alter (< 55 und  $\geq$  55 Jahre), Geschlecht, Dauer der Erkrankung (< 5 und  $\geq$  5 Jahre), Region (Europa und Nicht-Europa), Abstammung (weiß und nicht-weiß) sowie Schwere der Erkrankung nach PANSS (PANSS Gesamtscore  $\leq$  95 und  $>$  95 für Studien zur Akuttherapie,  $\leq$  75 und  $>$  75 für Studien zur Rückfallprophylaxe). Darüber hinaus liegen Angaben zum Anteil der Patienten je Studie und Behandlungsgruppe mit Komedikationen vor (Anxiolytika, Sedativa/Hypnotika, Antihistaminika, Antipsychotika, Anticholinergika). Eine Begründung für die Auswahl dieser

Charakteristika sowie der Trennpunkte für die Strata der potenziellen Effektmodifikatoren ist in Modul 4A des Dossiers nicht enthalten.

Insgesamt gewährleisten die vom pU genannten Charakteristika eine adäquate Charakterisierung des Patientenkollektivs. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Merkmale Alter, Geschlecht, PANSS-Gesamtscore zu Studienbeginn, Dauer der Erkrankung, Anzahl vorheriger Hospitalisierungen, Ethnie und geografische Region als ausreichende Charakterisierung des Patientenkollektivs angesehen und dargestellt.

### ***Endpunkte***

Der pU beschreibt die von ihm betrachteten Endpunkte und begründet, weshalb diese aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Die abschließende Auswahl der für die Bewertung des Zusatznutzens von Lurasidon relevanten Endpunkte erfolgt unter Berücksichtigung von Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung und wird in Abschnitt 2.6.2.4.3 der vorliegenden Bewertung dargestellt.

Die Angaben des pU zur Validität von Endpunkten, die im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung Surrogatendpunkte darstellen, werden in Abschnitt 2.6.2.9.4 der vorliegenden Nutzenbewertung kommentiert. Die sich für die Nutzenbewertung ergebenden Konsequenzen werden jeweils in den genannten Abschnitten beschrieben.

### **Statistische Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)**

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

### **Meta-Analysen**

Der pU beschreibt in Abschnitt 4.2.5.3 in Modul 4A des Dossiers die statistische Methodik zur Berechnung von Effektschätzern, zur Durchführung von Meta-Analysen, zur Abschätzung der klinischen Relevanz und zum Umgang mit Heterogenität. Dieser Methodik wird im Wesentlichen gefolgt. Für dichotome Endpunkte gibt der pU an, die Effektmaße relatives Risiko, Odds Ratio und absolute Risikoreduktion zu berechnen. Da für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens das relative Risiko verwendet wird, wird nur dieses Effektmaß für die Bewertung herangezogen.

### **Sensitivitätsanalysen**

Das Dossier enthält in Abschnitt 4.2.5.4 Angaben zu Sensitivitätsanalysen. Der pU berichtet die in den jeweiligen Studien geplanten Sensitivitätsanalysen. Bei diesen wurden alternative Strategien zur Ersetzung fehlender Werte verwendet und/oder zusätzliche adjustierende Faktoren bzw. Kovariablen berücksichtigt. Im Ergebnisteil des Dossiers (ab Abschnitt 4.3.1.3) werden jedoch nur die Ergebnisse für unterschiedliche Ersetzungsverfahren (MMRM, ANCOVA mit LOCF) dargestellt. Da die berichteten Analysen unter Verwendung von

MMRM als potenziell weniger verzerrt gegenüber denen mit LOCF angesehen wurden, wurden die LOCF-Analysen nicht zusätzlich berücksichtigt, wenn auch Auswertungen mit MMRM vorlagen.

Studienübergreifende Sensitivitätsanalysen werden vom pU nicht beschrieben.

### **Subgruppen / Effektmodifikatoren**

Das Dossier enthält in Modul 4A in Abschnitt 4.2.5.5 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren, d. h. zur Analyse von Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppe, eingesetzt wurde. Diese wurde hinreichend genau beschrieben und begründet. Der Methodik wird gefolgt.

Zur Auswahl von Subgruppenanalysen und Begründungen hierzu siehe Abschnitt 2.6.2.4.3.

### **Indirekte Vergleiche**

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

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

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

#### **2.6.2.3.1 Informationsbeschaffung**

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

### **Studienliste des pU**

Aus den vom pU vorgelegten Unterlagen ergibt sich kein Hinweis darauf, dass die Studienliste unvollständig ist.

### **Bibliografische Recherche**

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

Die Recherche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

Es ist fraglich, ob die Suchstrategien in Embase in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden. Der pU hat in Embase den Studienfilter von Wong [15] nicht korrekt übertragen. Vorgesehene Trunkierungen nach den Suchbegriffen „*random*“ und „*trial*“ sowie die

erweiterte Suche mittels „explode“ für das Schlagwort „*health care quality*“ wurden nicht vorgenommen (Embase-Suchstrategie, Modul 4A, Abschnitt A1, Zeile 7-9).

Zudem hat der pU den Studienfilter von Wong [15] nicht für die Suchoberfläche PubMed angepasst. Die angegebene Syntax lässt sich so in PubMed nicht ausführen (MEDLINE-Suchstrategie, Modul 4A, Abschnitt A1, Zeile 7-9). Dies ist ein Hinweis darauf, dass nicht die Originalstrategie zur Dokumentation verwendet wurde oder die Suche in einer anderen Suchoberfläche als der angegebenen durchgeführt wurde. Eine Überprüfung ist somit nicht zuverlässig möglich. Zudem wurde die im Studienfilter geforderte Trunkierung nach dem Suchbegriff „*random*“ nicht vorgenommen (MEDLINE-Suchstrategie, Modul 4A, Abschnitt A1, Zeile 8).

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

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

Die Suche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

Eine Überprüfung der Suchsyntax im ICTRP Search Portal hat ergeben, dass das vorgelegte Suchergebnis des pU nicht mit der dokumentierten Suche erzielt wurde. Der pU dokumentiert eine Suche im Titel-Feld. Eine Prüfung der Syntax zeigt jedoch, dass Registereinträge wie z. B. JPRN-JapicCTI-050092 und JPRN-JapicCTI-121859 mit diesem Vorgehen hätten gefunden werden müssen, im Suchergebnis des pU jedoch nicht enthalten waren. Eine Überprüfung ist somit nicht zuverlässig möglich.

### ***Zusammenfassung***

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist 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. Weiterhin wurde mittels Kombination verschiedener Suchtechniken (einfache Boolesche Suche sowie „related citations“ Funktion in PubMed) die Vollständigkeit der bibliografischen Recherche überprüft.

Dabei wurden keine zusätzlichen relevanten Studien zum direkten Vergleich von Lurasidon mit einem der vom G-BA benannten Wirkstoffe identifiziert.

### **2.6.2.3.2 Studienpool**

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

#### **2.6.2.3.2.1 Akuttherapie bei Patienten mit Schizophrenie (Fragestellung 1)**

Der pU schließt 3 RCTs mit einer Behandlungsdauer von 6 Wochen ein, die die Akuttherapie von Schizophreniepatienten untersuchen. Es handelt sich dabei um die Studien 002 [16,17], 231 [18-22] und 233 [23-26]. In allen 3 Studien wurden die Patienten randomisiert entweder einem von 2 Lurasidonarmen unterschiedlicher Dosierungen, einem aktiven Komparator oder einem Placeboarm zugeordnet. Als aktiver Komparator wurde in den Studien Risperidon (Studie 002), Olanzapin (Studie 231) oder Quetiapin XR (Studie 233) eingesetzt.

Eine ausführliche Beschreibung der Studien 002, 231 und 234 ist Abschnitt 2.3.1 der vorliegenden Nutzenbewertung zu entnehmen.

#### **2.6.2.3.2.2 Rückfallprophylaxe bei Patienten mit Schizophrenie (Fragestellung 2)**

Der pU schließt 2 RCT mit einer Behandlungsdauer von 12 Monaten ein, in denen die Rückfallraten und die Langzeiteffekte von Lurasidon untersucht wurden. Es handelt sich dabei um die Studien 234 [27-30] und 237 [31-33].

#### **Studie 234**

Die Studie 234 ist eine Extensionsstudie der in Abschnitt 2.6.2.3.2.1 genannten Studie 233. Der Übergang zwischen den beiden Studien sowie der Patientenfluss ist in Abbildung 5 veranschaulicht.

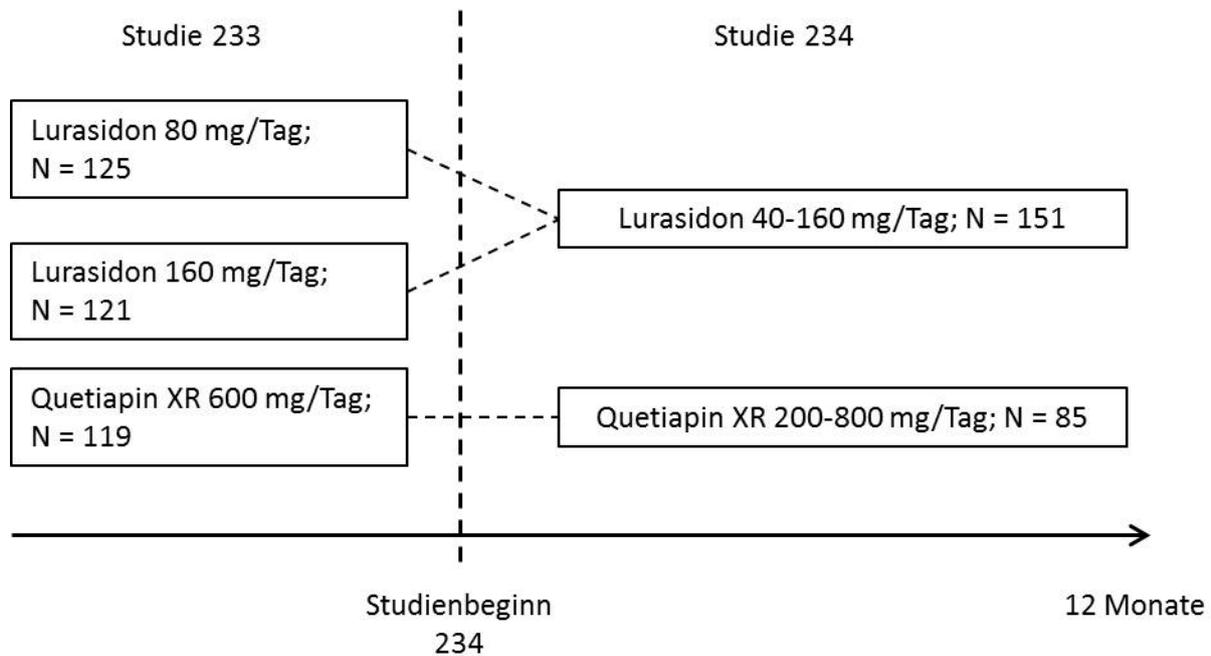


Abbildung 5: Patientenfluss von Studie 233 (ohne Darstellung des Placeboarms) zu Studie 234

Die Studie 234 ist eine 2-armige Studie, mit einem Lurasidon- und einem Quetiapin-XR-Behandlungsarm. In beiden Behandlungsarmen konnte die Dosierung der Wirkstoffe jeweils flexibel gewählt werden, wobei die erlaubten Dosisbereiche zwischen 40 und 160 mg im Lurasidonarm und zwischen 200 und 800 mg im Quetiapin-XR-Arm lagen.

In den Lurasidonarm konnten dabei Patienten eingeschlossen werden, die in der Studie 233 bereits Lurasidon (in unterschiedlichen fixen Dosierungen) oder Placebo erhalten hatten (siehe Abbildung 5). In den Quetiapin XR-Arm gingen Patienten ein, die in der Studie 233 bereits Quetiapin XR in einer fixen Dosierung erhalten hatten. Die Zahl der Patienten, die in der Studie 233 Placebo erhalten hatten und in den Lurasidonarm der Studie 234 aufgenommen wurden, ist in Abbildung 5 und in den folgenden Ausführungen nicht enthalten, da sie für die Bewertung des Zusatznutzens nicht relevant sind.

In die Studie 234 wurden lediglich diejenigen Patienten aufgenommen, für die zur letzten Visite der Studie 233 ein vollständiger Datensatz zu allen vorgesehenen Untersuchungen vorlag und die Einschlusskriterien der Studie 234 erfüllt waren. Bei Eintritt in die Studie 234 fand somit keine erneute Randomisierung statt.

Der Vergleich der Patientenzahlen zwischen beiden Studien in Abbildung 5 zeigt, dass von den ursprünglich in die Lurasidonarme randomisierten Patienten lediglich ca. 61 % in die Studie 234 aufgenommen wurden. Von den ursprünglich zu Quetiapin XR randomisierten Patienten führten nur ca. 71 % die Behandlung (in einer flexiblen Dosierung) fort. In der Folge ist die Strukturgleichheit zwischen den Patientenpopulationen der beiden

Behandlungsarme der Studie 234 nicht gewährleistet. Die Extensionsstudie 234 ist daher für die Ableitung eines Zusatznutzens von Lurasidon gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet und wird für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.

### **Studie 237**

Weiterhin schließt der pU die Studie 237 in die Nutzenbewertung ein [31-33]. Diese Studie ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Lurasidon in der Rückfallprophylaxe (Fragestellung 2) geeignet.

## **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 4A (Abschnitt 4.3.1.2.1) des Dossiers.

#### **Akuttherapie von Patienten mit Schizophrenie (Fragestellung 1)**

Angaben zum Studiendesign der vom pU vorgelegten Studien 002, 231 und 233 finden sich in Abschnitt 2.3.1 der vorliegenden Nutzenbewertung. Da die Ergebnisse der Studien nicht sicher interpretierbar waren, (siehe Abschnitt 2.3.1), wird auf eine ausführliche Kommentierung des Studiendesigns sowie der Patientenpopulation verzichtet.

#### **Rückfallprophylaxe bei Patienten mit Schizophrenie (Fragestellung 2)**

Die vom pU vorgelegte Studie 234 ist für die Ableitung eines Zusatznutzens von Lurasidon gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet (siehe Abschnitt 2.6.2.3.2). Auf die Kommentierung des Studiendesigns und der Patientencharakteristika wird daher verzichtet.

Für die in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossene Studie 237 sind das Studiendesign und die Patientenpopulation weitgehend nachvollziehbar beschrieben.

Eine ausführliche Erläuterung des Studiendesigns sowie der Studienpopulation ist Abschnitt 2.4.1 zu entnehmen.

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

Der pU kommentiert die Übertragbarkeit der Ergebnisse der von ihm eingeschlossenen Studien auf den deutschen Versorgungskontext in Abschnitt 4.4.2 des Dossiers. Seine Ausführungen konzentrieren sich im Wesentlichen auf die Ähnlichkeit der Studienpopulationen mit der im deutschen Praxisalltag behandelten Patientenpopulation. Hierzu führt er eine strukturierte Literaturrecherche in MEDLINE nach Publikationen zu nicht interventionellen Beobachtungsstudien mit Patienten mit Schizophrenie durch, in denen Angaben zu Charakteristika der Patientenpopulation vorhanden sind. Die Recherchestrategie enthält dabei nach seinen Angaben die Suchwörter Cohort Study, Epidemiologic study,

Naturalistic, NIS, Non-RCT, Schizophrenia, Germany. Weitere Angaben zur Recherche-strategie liegen nicht vor. Der pU identifiziert 4 Studien. Auf Basis der Angaben zu den Patientencharakteristika vergleicht der pU die Populationen der Beobachtungsstudien mit den Populationen der von ihm eingeschlossenen Studien. Die Schlussfolgerung des pU ist, dass die Patientenpopulationen ähnlich sind und somit die Ergebnisse der von ihm eingeschlossenen Studien auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden können.

Die Schlussfolgerung des pU basiert allein auf dem Vergleich der Patientenpopulation der von ihm eingeschlossenen Studien mit derjenigen der identifizierten Beobachtungsstudien. Darüber hinaus macht der pU keine weiteren Angaben zur Bewertung der Übertragbarkeit. Der alleinige Vergleich der Patientenpopulationen ist jedoch nicht ausreichend, um die Übertragbarkeit der Studienergebnisse als gegeben anzusehen. Vielmehr ist auch zu diskutieren, inwieweit das in den vom pU eingeschlossenen Studien eingesetzte Therapieregime auf den Versorgungsalltag übertragbar ist. Dies ist insbesondere in Anbetracht der abweichenden Vorgaben hinsichtlich der Dosierungen und Titrationsmöglichkeiten im Vergleich zu den Fachinformationen von Lurasidon sowie der Vergleichsinterventionen von Relevanz (vor allem in den vom pU herangezogenen 6-Wochenstudien 002, 231 und 233). Angaben hierzu finden sich in Modul 4A nicht.

In den Unterlagen des pU fehlen Angaben zu weiteren Versorgungspfaden für die Patienten. Hier ist insbesondere die begleitende psychotherapeutische Betreuung zu nennen, die laut aktueller Leitlinie zur Behandlung der Schizophrenie [9] in jeder Behandlungsphase, auch zur Rückfallverhütung, von Bedeutung ist. Bezüglich der Studie 237 ist in diesem Zusammenhang zu beachten, dass sie nicht in Deutschland durchgeführt wurde und nur ca. 2 % der Patienten aus Europa (Kroatien) kamen. Es kann nicht davon ausgegangen werden, dass solche begleitenden Therapiemaßnahmen in den Regionen, in denen die Studie durchgeführt wurde (Nordamerika, Südamerika und Afrika), dem Versorgungsalltag in Deutschland entsprechen.

Insgesamt ist die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext fraglich. Aus diesem Grund (zusätzlich zu weiteren das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren) können aus den Ergebnissen der Studie 237 lediglich Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

#### **2.6.2.4.2 Verzerrungspotenzial**

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

Der pU beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Studie 237 auf Studienebene als niedrig. Dies wird mit einer adäquaten Randomisierung, Verdeckung der Gruppenzuteilung, Verblindung und Fehlen einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung begründet. Abweichend

von der Bewertung des pU wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene dennoch als hoch angesehen.

Dies ergibt sich zunächst aus der hohen Anzahl von Studienabbruchern, zusätzlich aber auch durch den Unterschied bezüglich des Abbruchzeitpunkts zwischen den beiden Behandlungsarmen: 269 (Lurasidon, 64,2 %) vs. 105 (Risperidon, 52,0 %) Patienten brachen die Studie vorzeitig ab, die mediane Zeit bis zum Studienabbruch betrug 5,9 (Lurasidon) vs. 9,6 (Risperidon) Monate. Für die durch Skalen gemessenen Endpunkte (Schizophrenie-symptomatik [PANSS], Akathisie [BAS] und Parkinsonismus [SAS]) wurden zwar Verfahren wie MMRM oder LOCF verwendet, die fehlende Beobachtungen berücksichtigen bzw. ersetzen. Aber auch mit diesen Verfahren ist insbesondere bei dem gegebenen hohen Anteil fehlender Werte (PANSS: 57,7%, BAS, SAS: 60,2 % zu Studienende) eine Verzerrung nicht auszuschließen.

Auf Endpunktebene bewertet der pU das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Symptomatik der Schizophrenie, gemessen über die Symptomskalen des PANSS, als hoch. Für die weiteren, zur vorliegenden Bewertung herangezogenen Endpunkte Mortalität, Re-Hospitalisierung aufgrund Verschlechterung der Psychose, Akathisie (gemessen über BAS), Parkinsonismus (gemessen über SAS), und QT-Intervall-Verlängerung (QTc-Intervall > 500 ms) bewertet der pU das Verzerrungspotenzial als niedrig. Dieser Bewertung wird nicht gefolgt. Da die Studie endpunktübergreifend bereits hoch verzerrt ist, wird das Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte ebenfalls als hoch betrachtet. Für keinen der herangezogenen Endpunkte waren die Verzerrungsaspekte auf Studienebene unbedeutend, sodass endpunktspezifisch ein niedriges Verzerrungspotenzial anzunehmen wäre.

#### **2.6.2.4.3 Ergebnisse**

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4A (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers. Da für die vorliegende Fragestellung lediglich die Studie 237 eingeschlossen wurde, beziehen sich die Kommentare zu den Operationalisierungen und zur Validität der Ergebnisse entsprechend nur auf die in der Studie 237 untersuchten Endpunkte.

#### **Berücksichtigte Endpunkte**

##### ***Mortalität***

- **Gesamtmortalität:** eingeschlossen

Der pU benennt diesen Endpunkt als „UE, die zum Tode führen“ und erhebt diesen aus den UE mit fatalem Ausgang. Als Operationalisierung gibt der pU die Gesamtrate der Todesfälle im Beobachtungszeitraum an. Diese Operationalisierung entspricht der Gesamtmortalität und wird in der vorliegenden Nutzenbewertung daher auch so benannt.

##### ***Morbidität***

- **Schizophreniesymptomatik (PANSS):** eingeschlossen

Die PANSS dient zur Erfassung der Schwere der Schizophreniesymptomatik. Sie umfasst 30 Items, die auf einer Likert-Skala von 1 bis 7 bewertet werden, wobei höhere Werte einen höheren Schweregrad anzeigen. Die Bewertung erfolgt in einem strukturierten Interview durch einen speziell geschulten Interviewer. Diese Items werden zu 3 Subskalen zusammengefasst. Die Positivskala mit 7 Items erfasst die Positivsymptomatik der Schizophrenie (Halluzinationen, Wahnvorstellungen und verwandte Symptome), die Negativskala mit ebenfalls 7 Items entsprechend die Negativsymptomatik (emotionaler Rückzug, Motivationsmangel und ähnliche Symptome). Die übrigen Items werden zu einer allgemeinen Psychopathologieskala zusammengefasst; hierunter werden die Symptome Angst, Schuldgefühle, Gespanntheit, Manieriertheit, Depression, verarmte Motorik, Unkooperativität, ungewöhnliche Denkinhalte, Desorientiertheit, Aufmerksamkeitsschwäche, mangelnde Urteils- und Einsichtsfähigkeit, Störung der Willensbildung, mangelnde Impulskontrolle, Selbstbezogenheit, aktive soziale Meidung und leibliche Befindlichkeitsstörung erfasst. Für jede der Subskalen wird durch Summieren der Einzelscores ein Subscore errechnet. Darüber hinaus gibt es einen PANSS-Gesamtscore, der sich als Summe aus den 3 Subskalen zusammensetzt. Die Validität und Reliabilität der Skala in der untersuchten Indikation wird als belegt angesehen [34-36].

Der pU stellt in Modul 4A des Dossiers neben dem aus Summierung der 3 Subscores errechneten Gesamtscore die Ergebnisse für die Positiv- und die Negativskala dar, nicht aber jene der allgemeinen Psychopathologieskala. Eine Begründung für dieses Vorgehen fehlt. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden zusätzlich zu den vom pU dargestellten Skalen auch die Ergebnisse der allgemeinen Psychopathologieskala herangezogen, die den weiteren Studienunterlagen zu entnehmen sind. Da in der Studie 237 keine Responderanalysen für die Skalen durchgeführt wurden, werden die Mittelwertdifferenzen zum Studienende als Effektmaß herangezogen.

- **CGI-S:** nicht eingeschlossen

Der pU schließt den CGI-S zur Beurteilung des klinischen Gesamteindrucks der Patienten in die Nutzenbewertung ein. Der CGI-S besteht aus einer vom untersuchenden Arzt oder Interviewer zu beantwortenden Frage im Anschluss an ein klinisches Interview. Auf einer Skala von 1 bis 7 beurteilt der Arzt vor dem Hintergrund seiner klinischen Erfahrung den Schweregrad der mentalen Erkrankung des Patienten. Die Skala reicht dabei von „nicht krank“ (Stufe 1) bis „zu den am schwersten erkrankten Patienten gehörend“ (Stufe 7). Zusätzlich steht die Stufe 0 zur Verfügung, wenn der Schweregrad der Erkrankung nicht beurteilt wurde [37, S.218-222]. Der pU beruft sich bei der Anwendung des CGI-S auch auf die EMA, die die Präsentation von Daten zum klinischen Gesamteindruck als sekundären Endpunkt in klinischen Studien zur Schizophrenie empfehle [10].

Dem Vorgehen des pU wird bezüglich des Einschlusses der Ergebnisse anhand des CGI-S nicht gefolgt. Die Beurteilung der Krankheitsschwere mittels des CGI-S beruht auf einer subjektiven Einschätzung des behandelnden Arztes. Auch ist aus den Angaben des pU sowie

den weiteren Unterlagen zum CGI-S zu schließen, dass das vorgeschaltete Interview keine einheitlich festgelegte Struktur aufweisen musste. Darüber hinaus liegen keine Angaben dazu vor, ob den Ärzten definierte Kriterien für die Einstufung des Schweregrad in die Stufen 1 bis 7 vorgegeben wurden.

Aus diesen Gründen werden die Ergebnisse des CGI-S für die Bewertung des Zusatznutzens von Lurasidon nicht herangezogen. Es sei angemerkt, dass die Schwere der Schizophrenie-symptomatik in der vorliegenden Nutzenbewertung bereits durch den Einbezug der Auswertungen des PANSS abgedeckt wird.

▪ **Rückfallrate:** eingeschlossen

Der pU bezeichnet die Rückfallprävention als wichtigstes Ziel der Langzeittherapie der Schizophrenie, wobei er sich unter anderem auf die EMA beruft, die dieses Behandlungsziel ebenfalls als wesentlich ansieht [10,38].

Das Ziel der Studie 237 war der Nachweis der Nichtunterlegenheit von Lurasidon gegenüber Risperidon bezüglich der Rückfallrate. Die Nichtunterlegenheit wurde in der Studie bei einem Hazard Ratio von 1,6 als prädefinierte Nichtunterlegenheitsschwelle nicht gezeigt. Dies betont auch die EMA im Public Assessment Report zu Lurasidon [13].

Der pU operationalisiert die Rückfallrate als zusammengesetzten Endpunkt. Als Rückfall wertet der pU das Eintreten von mindestens einem der 3 folgenden Ereignisse:

- Verschlechterung des PANSS-Gesamtscore um  $\geq 30\%$  seit Tag 0 bei einem CGI-S  $\geq 3$ ;
- stationäre Aufnahme aufgrund einer Verschlechterung der Psychose;
- Aufkommen suizidaler Gedanken oder Mordgedanken sowie Risiko der Selbstverletzung oder der Verletzung anderer.

Der pU stellt zwar in Modul 4A des Dossiers sowie im Studienbericht die Ergebnisse für diesen zusammengesetzten Endpunkt dar, nicht jedoch für jede der 3 Einzelkomponenten. Einzig für den Endpunkt Re-Hospitalisierung aufgrund einer Verschlechterung der Psychose wertet der pU die Ergebnisse separat aus (siehe unten). Eine Erläuterung, weshalb dies nicht ebenfalls für die beiden anderen Komponenten erfolgt, fehlt.

Aus den Angaben des pU zum kombinierten Endpunkt geht nicht hervor, ob sich die Ereignisse innerhalb dieses Endpunkts in ihrem Schweregrad unterscheiden. Auch erlauben die Ergebnisse des kombinierten Endpunkts keine Aussagen dazu, ob der Effekt von Lurasidon für die einzelnen Komponenten gleichgerichtet war.

Die Rückfallrate in der Operationalisierung des pU wird daher für die vorliegende Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.

▪ **Re-Hospitalisierung aufgrund Verschlechterung der Psychose:** eingeschlossen

Der pU zeigt in Modul 4A des Dossiers die Raten der Patienten, die aufgrund einer Verschlechterung ihrer Psychose hospitalisiert wurden. Dies ist als patientenrelevantes Ereignis anzusehen. Die Auswertung erfolgte anhand einer Eintragung im Patientenbogen der Studie, die vorgenommen wurde, wenn ein Patient wegen Verschlechterung der Psychose in ein Krankenhaus eingewiesen wurde. Weitergehende Kriterien für eine Krankenhaus-einweisung liegen nicht vor.

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität lagen lediglich in den Studien 233 und 234 vor. Diese sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant (siehe Abschnitte 2.3.1 und 2.6.2.3.2). In der für die Nutzenbewertung herangezogenen Studie 237 wurde der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht erhoben.

### ***Nebenwirkungen***

- **Gesamtrate UE:** nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Die Gesamtrate der UE wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UE wird lediglich ergänzend dargestellt.

- **Gesamtrate SUE:** eingeschlossen

Der größte Teil dieser Ereignisse war den Symptomen der Grunderkrankung zuzuordnen (SOC „Psychiatrische Erkrankungen“, siehe Anhang A). Da die Anteile dieser Symptome unter den häufigen SUE in der Studie zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar sind, wird die Gesamtrate der SUE dennoch als interpretierbar angesehen.

- **Therapieabbruch aufgrund von UE:** eingeschlossen

Auch bei den Abbrüchen wegen UE wurden Symptome der Grunderkrankung über die SOC „Psychiatrische Erkrankungen“ erfasst (siehe Anhang A). Abbrüche wegen anderer UE traten auffällig häufiger unter Lurasidon auf. Zum Komplex „Nebenwirkungen“ wurden daher Abbrüche wegen UE exklusive der unter der SOC „Psychiatrische Erkrankungen“ klassifizierten UE ausgewertet.

- **Unerwünschte Ereignisse nach Standardised MedDRA Queries:** nicht eingeschlossen

Der pU gibt an, ergänzend spezifische UE differenziert nach Standardised MedDRA Queries (SMQ) darzustellen. Gemäß seinen Angaben zur Operationalisierung dieser UE handelt es sich bei den dargestellten Daten jedoch nicht um SMQ, sondern um UE, die nach MedDRA kodiert und einem Preferred Term (PT) und einer Systemorganklasse (SOC) zugeordnet wurden. Dies bestätigt sich durch den Abgleich der vom pU dargestellten Ergebnisse für die einzelnen UE mit den Daten zu den gleichnamigen PT oder SOC im Studienbericht der Studie 237.

Für die Selektion der UE legt der pU die Fachinformation von Lurasidon zugrunde, aus der er die häufigen und sehr häufigen UE identifiziert. Mit diesem Vorgehen wählt der pU die Endpunkte „Somnolenz“, „Insomnia“, „Agitation“, „Angststörung“, „Schwindel“, „Gastrointestinale Störungen“ und „Kardiale Störungen“ aus.

Dem Vorgehen des pU bei der Auswahl der UE wird nicht gefolgt, zumal für eine ausgewogene Bewertung auch die häufigen UE der Vergleichsintervention betrachtet werden müssen. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden UE (SOCs und PTs) ausgewählt, die in einer Häufigkeit von  $\geq 5\%$  in einer der beiden Behandlungsgruppen auftraten, sowie SUE und Abbrüche aufgrund von UE mit einer Häufigkeit von  $\geq 1\%$  in einer Behandlungsgruppe. Die Ergebnisse sind in Anhang A dargestellt. Von diesen werden diejenigen UE in die Nutzenbewertung eingeschlossen, bei denen sich auffällige Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen und daraus resultierend statistisch signifikante Unterschiede ergaben. Die sich daraus ergebenden UE sind unter dem Spiegelstrich „Zusätzlich eingeschlossene Endpunkte“ dieses Abschnitts aufgeführt.

- **Suizidalität:** eingeschlossen

Suizide und suizidales Verhalten sind grundsätzlich als patientenrelevant anzusehen. Der pU bewertet Suizidalität im Dossier im Rahmen von SUE. Welche PTs im Einzelnen in die Bewertung eingehen, wird in Modul 4A nicht beschrieben, stattdessen beschreibt der pU nur, dass „in der Studie D1050237 bei 1,7 % [...] der Patienten in der Lurasidongruppe und 2,0 % der Patienten in der Risperidongruppe Ereignisse im Kontext der Suizidalität“ aufgetreten sind. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt, da aus den Unterlagen des pU nicht hervorgeht, welche MedDRA PT hier als suizidale Ereignisse angesehen wurden und daher nicht ausgeschlossen werden kann, dass die Erfassung unvollständig ist. Eine Möglichkeit, diese Unsicherheit zu vermeiden, hätte z. B. darin bestanden, UE einzuschließen, die im MedDRA SMQ „Suizid / Selbstverletzendes Verhalten“ enthalten sind. Ein solches Vorgehen hat der pU allerdings nicht gewählt. Darüber hinaus ist es für eine vollständige Bewertung dieses Endpunkts nicht ausreichend, ausschließlich die als SUE aufgetretenen Ereignisse in die Bewertung der Suizidalität einzuschließen, wie es nach Angabe des pU in Modul 4A geschehen ist.

Als weitere Operationalisierung von Suizidalität schließt der pU die Bewertung mittels der Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) ein. Dabei handelt es sich um einen Fragebogen, mit dem Suizidgedanken und suizidales Verhalten der Patienten abgefragt werden. Dieses Instrument wurde erst mit dem Amendment 2 zum Studienprotokoll vom 15. Juni 2009 in die Studie eingeführt. Der Einschluss des ersten Patienten in die Studie erfolgte bereits im März 2008, sodass nicht von allen Patienten Daten vorliegen konnten. Den Tabellen zum Studienbericht ist zu entnehmen, dass C-SSRS-Daten für 95 (22,7 %) von 419 Patienten im Lurasidonarm und 61 (30,1 %) von 202 Patienten im Risperidonarm vorlagen. Aus den Studiendaten geht jedoch nicht hervor, für wie viele der Patienten ohne C-SSRS-Daten aufgrund des Teilnahmebeginns keine Daten vorliegen konnten und von wie vielen

Patienten keine Daten vorhanden waren, obwohl sie nach Implementierung des Amendments noch in der Studie waren. Aufgrund unzureichender Angaben zu den fehlenden Daten sind die C-SSRS-Daten für die Ableitung des Zusatznutzens von Lurasidon nicht sinnvoll interpretierbar und werden ebenfalls nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Somit sind die C-SSRS-Daten für die Nutzenbewertung ebenfalls nicht verwertbar.

Der pU gibt außerdem an, suizidale UE retrospektiv gemäß den Kategorien des Columbia Classification Algorithm of Suicide Assessment (C-CASA) zu klassifizieren und auszuwerten. Hierbei handelt es sich um ein Klassifikationssystem für suizidale Ereignisse, nach dem solche in die Kategorien vollendeter Suizid, Suizidversuch, vorbereitende Maßnahmen für einen bevorstehenden Suizid, Suizidgedanken, selbstverletzendes Verhalten ohne Suizidabsicht, andere nicht-beabsichtigte Selbstverletzung, selbstverletzendes Verhalten mit unbekannter suizidaler Absicht und ungenügende Information klassifiziert werden. Das Instrument diene damit nicht der Identifikation bisher nicht als solcher erkannter suizidaler Ereignisse, sondern nur zur Reklassifikation bereits bekannter Ereignisse. Eine Verbindung zu entsprechenden MedDRA PTs wird nicht hergestellt, insgesamt liegen für die C-CASA-Auswertung weder in Modul 4A noch im Studienbericht Daten vor. Im Studienbericht findet sich die Angabe, dass es nach MedDRA-Auswertung 9 Ereignisse von Suizidgedanken und 2 Suizidversuche gegeben hat.

Der Endpunkt Suizidalität ist insgesamt als patientenrelevant anzusehen. In den Unterlagen des pU liegen jedoch trotz mehrerer Operationalisierungen keine geeigneten Daten vor, die eine angemessene Bewertung des Endpunkts zulassen.

▪ **Veränderung des Körpergewichts:** ergänzend dargestellt

Veränderungen des Körpergewichts werden vom pU eingeschlossen, da sie nach seiner Auffassung einen Risikofaktor für verschiedene Folgeerkrankungen wie Diabetes mellitus, koronare Herzerkrankungen, Osteoarthritis und Hypertonie darstellen können. Der pU zitiert mehrere Quellen, die belegen sollen, dass Gewichtszunahme bei Behandlung mit Antipsychotika ein häufiges Gesundheitsproblem darstellt und eine hohe Relevanz für die Therapieentscheidung bei der Behandlung von Patienten mit Schizophrenie habe [9,39]. Die Bedeutung der Gewichtszunahme als Nebenwirkung ergebe sich aus den Punkten Beeinträchtigung der Therapietreue, Erhöhung des Risikos für Diabetes mellitus Typ 2 und aufgrund ihrer Eigenschaft als Symptom eines metabolischen Syndroms. In Modul 4A des Dossiers werden Daten zu 2 Operationalisierungen zur Gewichtszunahme dargestellt: Zum einen werden die Gewichtsveränderungen gegenüber dem Studienbeginn, zum anderen die Raten der Patienten mit einer Gewichtszunahme von  $\geq 7\%$  – jeweils zwischen den Behandlungsgruppen – verglichen.

Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt. Es ist unklar, ob für Patienten mit Schizophrenie eine Gewichtsreduktion in „normale“ Bereiche mit einer Reduktion des Risikos für Folgeerkrankungen verbunden ist. Hierfür legt der pU keine validen Daten vor. Eine ausführlichere Diskussion zur Validität des Surrogatcharakters von Gewichtsveränderungen

befindet sich in Abschnitt 2.6.2.9.4 der Nutzenbewertung. Die Daten zu Gewichtsveränderungen der Patienten werden daher lediglich ergänzend dargestellt, aber nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

- **Glukosestoffwechsel (HbA1c):** nicht eingeschlossen
- **Nüchtern glukose:** nicht eingeschlossen

Der pU schließt beide Endpunkte als Surrogate für die Entwicklung metabolischer Störungen wie metabolisches Syndrom, Diabetes mellitus und vaskuläre Komplikationen ein. Er legt jedoch keine aussagekräftigen Daten zur Surrogatvalidierung vor. Beide Endpunkte werden nicht als valide Surrogate angesehen und in die vorliegende Nutzenbewertung nicht eingeschlossen. Eine ausführliche Begründung hierfür befindet sich in Abschnitt 2.6.2.9.4 der Nutzenbewertung.

- **Prolaktin-bezogene unerwünschte Ereignisse:** nicht eingeschlossen

Der pU erläutert, dass der Prolaktinanstieg zu einer Reihe individuell stark belastender Nebenwirkungen führen kann. Der pU schließt daher den Endpunkt der Prolaktin-bezogenen UE in seine Bewertung ein.

Als Operationalisierung gibt der pU die Messung des Prolaktinwerts zu verschiedenen Zeitpunkten im Studienverlauf an. In den Ergebnissen werden Ereigniszahlen von Patienten mit unerwünschten Ereignissen präsentiert, die nach Angabe des pU Prolaktin-bezogen sind. Welche Art von Ereignissen, d. h. welche PTs oder SOCs hier Berücksichtigung fanden, geht daraus nicht hervor. In der Operationalisierung wird lediglich beschrieben, dass der Arzt und der Patient informiert wurden, wenn der Prolaktinspiegel einen Wert von 100 ng/ml überschritt. Ob dies die Operationalisierung der gezeigten Ereignisraten ist, bleibt unklar. Somit ist insgesamt nicht nachvollziehbar, welche Ereignisse Eingang in die Auswertung fanden.

Der Endpunkt wird in die Nutzenbewertung nicht eingeschlossen. Es ist aber davon auszugehen, dass die vom pU als Prolaktin-bezogen bezeichneten UE in der Studie 237 auch als generelle UE dokumentiert und ausgewertet wurden. Daher würden diese – bei statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den Behandlungsgruppen – bei der Auswahl häufiger UE für die vorliegende Nutzenbewertung Berücksichtigung finden.

Der pU betrachtet den Endpunkt der Prolaktin-bezogenen UE zudem als Surrogatendpunkt ohne aussagekräftige Daten zur Validierung vorzulegen. Eine ausführliche Erläuterung hierzu findet sich in Abschnitt 2.6.2.9.4 der Nutzenbewertung.

- **Extrapyramidal motorische Störungen (EPS):** nicht eingeschlossen

Der pU beschreibt EPS als mögliche Nebenwirkungen einer Behandlung mit atypischen Neuroleptika, die von Patienten als quälend und destabilisierend erlebt würden und daher

negative Auswirkungen auf die Compliance haben. Hierunter fasst der pU Frühdyskinesien, Parkinsonoid und Akathisie.

Laut Operationalisierung des pU erfolgte die Auswertung im Rahmen unerwünschter Ereignisse. Es ist unklar, welche Ereignisse in die Auswertung des pU eingingen. Der pU verweist in seiner Operationalisierung zudem auf die Instrumente BAS, AIMS und SAS, die jedoch auch als eigenständige Endpunkte ausgewertet werden.

Im Studienbericht befindet sich eine Auswertung zu EPS-bezogenen UE. Laut den dortigen Angaben wurden UE, die potenziell auf EPS zurückzuführen waren, vor der Entblindung der Daten in einem Medical Review bestimmt. Daraus geht jedoch nicht hervor, nach welchen Kriterien diese Zuordnung vorgenommen wurde. In dieser Auswertung fehlen z. B. Patienten mit Akathisie vollständig, ein Ereignis, das immerhin bei 14 % bzw. 8 % (Lurasidon vs. Risperidon) aller Patienten der Studie auftrat (siehe Anhang A). Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass es weitere EPS-bezogene UE gab, die in der Auswertung des pU nicht erfasst sind. Aus diesem Grund wird der Endpunkt EPS nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

- **Akathisie:** eingeschlossen
  - erhoben anhand der Barnes Akathisia Scale (BAS)
  - erhoben als UE (PT nach MedDRA)

Der pU erhebt den Endpunkt der durch Neuroleptika induzierten Akathisie anhand der Barnes Akathisia Scale (BAS). Die Skala besteht aus 4 Items, davon 1 Item zur Bewertung der objektiven Unruhe, 2 zur Bewertung der subjektiven Unruhe und 1 Item zur globalen klinischen Bewertung. Dabei bestehen die objektiven und subjektiven Items aus einer Skala von 0 bis 3 und das globale Item aus einer Skala von 0 bis 5, wobei höhere Werte jeweils schlechtere Zustände anzeigen. Die insgesamt 3 subjektiven und objektiven Items können zu einem Gesamtscore summiert werden. Die Bewertung wird von einem behandelnden Arzt oder Beobachter im Rahmen eines Interviews erhoben, wobei die Patienten für einige Minuten erst sitzen, dann stehen sollten, während der Beobachter eine neutrale Konversation mit ihnen führt. In der Studie 237 wurden die Daten an Baseline und danach zunächst alle 3 Wochen, ab Woche 12 alle 3 Monate bis Studienende erhoben. Die Skala wird als valide für die betrachtete Indikation betrachtet [40-42].

Der pU zeigt in Modul 4A des Dossiers nur Daten zu einem Score der BAS, ohne anzugeben, auf welches Item sich diese Daten beziehen. Ein Abgleich mit den Daten zu BAS im Studienbericht der Studie 237 zeigt, dass es sich um die Ergebnisse zum Item der globalen klinischen Bewertung der Akathisie handelt. Es fehlt eine Begründung, weshalb sich der pU auf die Darstellung dieses Items beschränkt. Im Studienbericht liegen neben den Ergebnissen für das Item zur globalen klinischen Bewertung auch Ergebnisse für den Gesamtscore aus den Items zur Bewertung der objektiven und subjektiven Unruhe vor. Da der Gesamtscore dieser

Items auch die subjektiven Eindrücke der Patienten enthält, wird er als ebenso patienten-relevant angesehen wie globale klinische Bewertung des Arztes.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden sowohl das Item zur globalen klinischen Bewertung als auch der Gesamtscore aus den anderen 3 Items (zur Bewertung der objektiven und subjektiven Unruhe) eingeschlossen.

- **Dyskinesie:** ergänzend dargestellt

Der pU erhebt Dyskinesie mithilfe der Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS). Die AIMS ist ein Instrument zur Bewertung von abnormalen Bewegungen (Dyskinesien) infolge der Verabreichung von Neuroleptika [43]. Sie besteht aus 10 Items, welche auf einer Skala von 0 bis 4 bewertet werden, wobei höhere Werte einen schlechteren Zustand anzeigen. Die Einstufung wird von einem behandelnden Arzt vorgenommen. Zur Validität der AIMS zitiert der pU einen Artikel von Colosimo [43], in welchem allerdings ausschließlich die Bewertung von Dyskinesien bei Patienten mit Parkinson untersucht wird. Auch in weiteren vom pU zitierten Quellen finden sich keine Hinweise auf eine Validierung der AIMS bei Patienten mit Schizophrenie [37,44]. Da die Validität der Skala in der untersuchten Indikation unklar ist, werden die Ergebnisse hierzu lediglich ergänzend dargestellt, aber nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

- **Parkinsonismus:** eingeschlossen.

Der pU erhebt durch Neuroleptika induzierten Parkinsonismus mithilfe der Simpson-Angus Scale (SAS). Die SAS ist ein Instrument zur Bewertung von durch Neuroleptika induziertem Parkinsonismus. Sie besteht aus 10 physischen Tests zur Messung von Hypokinesie (1 Item), Rigidity (6 Items), Glabellareflex, Zittern und Speichelfluss (je 1 Item). Jedes Item besteht aus einer 5-Punkte-Skala von 0 bis 4, wobei höhere Punktzahlen schlechtere Zustände der Störungen anzeigen. Die Bewertung wird durch einen behandelnden Arzt anhand der Ergebnisse der spezifischen Tests für die einzelnen Items vorgenommen. In der Studie 237 wurden die Daten zu Studienbeginn und danach zunächst alle 3 Wochen, ab Woche 12 alle 3 Monate bis zum Studienende erhoben. Die Skala wird anhand der vom pU vorgelegten Literatur als valide angesehen werden [45,46].

- **QT-Intervall-Verlängerung:** eingeschlossen

Der pU schließt QT-Intervall-Verlängerungen (berechnet mit der Korrektur nach Fridericia) in die Nutzenbewertung ein, da sie aus seiner Sicht einen Indikator für das Auftreten lebensbedrohlicher Arrhythmien (Torsade de pointes) und damit einer erhöhten kardio-vaskulären Mortalität darstellen. QT-Intervall-Verlängerungen können infolge der Gabe bestimmter Medikamente auftreten, darunter auch Antipsychotika [47,48]. Der pU diskutiert diesen Endpunkt in Abschnitt 4.5.4 des Dossiers auch als Surrogat für potenziell tödliche Arrhythmien; eine Diskussion hierzu befindet sich in Abschnitt 2.6.2.9.4 der Nutzenbewertung.

Der pU beschreibt in der Operationalisierung des Endpunkts Zeitpunkt und Umstände der EKG-Messungen und nach welchen Operationalisierungen QT-Verlängerungen im Studienbericht ausgewertet wurden. Darunter befinden sich die Anzahl der Patienten mit QTc-Intervallen über dem Normalbereich (450 ms bei Männern, 470 ms bei Frauen), mit QTc-Intervallen > 450 ms, mit QTc-Intervallen > 500 ms, sowie Patienten mit Zunahme vom Ausgangswert von  $\geq 30$  ms und  $\geq 60$  ms. Welche dieser Auswertungen für das Dossier ausgewählt wurde, ist unklar. Anhand der Zusatzauswertungen des pU in Modul 5 des Dossiers kann geschlossen werden, dass möglicherweise Patienten mit einer Zunahme von  $\geq 30$  ms gegenüber Studienbeginn als Ereignisse gewertet wurden.

Zunahmen des QTc-Intervalls können nicht per se als patientenrelevant angesehen werden. Vielmehr ist die Patientenrelevanz von der Ausprägung dieses Endpunkts abhängig. Daher wird für die Nutzenbewertung eine Operationalisierung verwendet, die Patienten mit schwerer oder schwerwiegender Ausprägung des Endpunkts einschließt. Eine mögliche Operationalisierung ergibt sich aus der Schweregradklassifikation gemäß CTCAE. Für onkologische Erkrankungen wird eine QTc-Intervalldauer > 500 ms als schweres Ereignis eingestuft (CTCAE-Grad 3 oder 4) [49]. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden daher die Ergebnisse für Patienten mit QTc-Intervallen > 500 ms herangezogen.

#### ▪ **Zusätzlich eingeschlossene Endpunkte**

- Akathisie (PT)
- Erbrechen (PT)
- Obstipation (PT)
- Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC)

#### **Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

Der pU stellt in Abschnitt 4.2.5.5 des Dossiers Subgruppenanalysen dar. Er trennt dabei nach a priori in den Studienprotokollen geplanten Analysen und post hoc für die Nutzenbewertung durchgeführten Analysen.

In der für die Nutzenbewertung relevanten Studie 237 wurden a priori die folgenden potenziellen Effektmodifikatoren untersucht:

- Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika) für die Endpunkte PANSS und CGI-S
- Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien vs. Afrika) für Laborparameter, Vitalzeichen, EKG und körperliche Befunde
- Geschlecht nach Region (nur für Prolaktinspiegel)
- Anticholinerge Medikation (ja vs. nein) für die Skalen BAS, AIMS und SAS

Darüber hinaus unterscheidet der pU zwischen Patienten, die ophthalmologische Untersuchungen, duale Röntgen-Absorptiometrie und EKG-Messungen erhalten haben und Patienten ohne diese Untersuchungen.

Der pU führt zudem die folgenden Subgruppenanalysen post hoc durch:

- Alter (< 55 Jahre vs.  $\geq$  55 Jahre)
- Geschlecht (Frauen vs. Männer)
- Region (Europa vs. Nicht-Europa)
- Ethnizität (weiß vs. nicht weiß)
- PANSS zu Studienbeginn ( $\leq$  75 vs.  $>$  75 und  $\leq$  95 vs.  $>$  95)
- Dauer der Erkrankung (< 5 Jahre vs.  $\geq$  5 Jahre)

Die vom pU betrachteten Effektmodifikatoren werden hinreichend beschrieben. Teilweise fehlen dabei aber Angaben zu den Gründen für die Wahl der Trennpunkte bei quantitativen Merkmalen.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die folgenden Effektmodifikatoren herangezogen:

- Geschlecht: (Frauen vs. Männer)
- Ethnie (weiß vs. nicht weiß)
- anticholinerge Medikation (ja vs. nein) für die Skalen BAS, AIMS und SAS

Das Merkmal Alter ist zwar aufgrund der sozialrechtlichen Notwendigkeit gemäß § 139a Abs. 2 SGB V relevant. Da der pU die Subgruppen zum Alter post hoc definiert, sind diese potenziell hoch verzerrt und in der vorliegenden Situation nicht interpretierbar. Sie werden daher nicht weiter betrachtet. Ebenso wird auf Subgruppenanalysen den Regionen Europa vs. Nicht-Europa verzichtet, da diese aufgrund der geringen Zahl von Patienten aus Europa ebenfalls nicht interpretierbar sind (siehe Abschnitt 2.4.1.2). Analysen zu Zentrumseffekten legt der pU nicht vor, ohne dies zu begründen.

Ebenso fehlen adäquate Analysen zu Effekten durch die Krankheitsschwere bzw. des Krankheitsstadiums. Die vom pU post hoc durchgeführte Analyse zum PANSS zu Studienbeginn wird für die Nutzenbewertung nicht herangezogen, da der pU die Auswahl der post hoc definierten Trennwerte ( $\leq$  75 vs.  $>$  75 und  $\leq$  95 vs.  $>$  95) nicht begründet. Gleiches gilt für die post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse zur Dauer der Erkrankung. Auch für diese Analyse bleibt die Wahl des Trennwerts (< 5 Jahre vs.  $\geq$  5 Jahre) unbegründet.

### **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 randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Lurasidon 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 Lurasidon 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 Lurasidon 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 4A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU beurteilt die qualitative Ergebnissicherheit übergreifend für die 5 von ihm eingeschlossenen Studien insgesamt als hoch, ohne zwischen den Therapiezielen der Akuttherapie oder Rückfallprophylaxe zu unterscheiden. Er verweist auf die Evidenzstufe Ib der 5 Studien sowie das Studiendesign und die niedrigen Verzerrungspotenziale auf Studien- und größtenteils auch auf Endpunktebene.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde der Zusatznutzen von Lurasidon abweichend vom pU getrennt für das Therapieziel einer Akuttherapie und der Rückfallprophylaxe bewertet. Von den vom pU vorgelegten Studien war dabei lediglich die Studie 237 zur Rückfallprophylaxe relevant.

Der Einschätzung des pU wird für die Studie 237 nur teilweise gefolgt. Eine Abweichung besteht vor allem hinsichtlich des Verzerrungspotenzials auf Studienebene, das abweichend zur Einschätzung des pU als hoch angesehen wird. In der Folge wird auch für sämtliche herangezogenen Endpunkte ein hohes Verzerrungspotenzial abgeleitet. Darüber hinaus bestehen Zweifel an der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext (siehe Abschnitt 2.6.2.4.1).

Bei Vorliegen lediglich einer relevanten Studie lässt dies maximal die Ableitung von Anhaltspunkten für einen Zusatznutzen zu.

### **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 4A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU leitet einen Zusatznutzen von Lurasidon im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA anhand von 5 RCT ab, ohne zwischen den Therapiezielen der Akuttherapie oder Rückfallprophylaxe zu unterscheiden. Zum Ausmaß des Zusatznutzens finden sich im Dossier widersprüchliche Angaben: in Modul 1 sowie in den Abschnitten 4.1 und 4.4.2 beschreibt der pU einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen, in Abschnitt 4.4.3 einen beträchtlichen Zusatznutzen. Dabei leitet der pU für den Vergleich von Lurasidon mit Risperidon einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen und für Quetiapin XR einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ab. Für den Vergleich von Lurasidon mit Olanzapin ergibt sich für den pU ein Hinweis auf einen geringen oder einen fehlenden Zusatznutzen. Es ist anzumerken, dass die Ableitung des Zusatznutzens von Lurasidon vom pU gegenüber den Wirkstoffen Risperidon und Quetiapin XR auf Grundlage der zusammenfassenden Betrachtung von Studien zur Untersuchung der Rückfallprävention und Studie zur Akuttherapie beruhen.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde der Zusatznutzen von Lurasidon abweichend vom pU getrennt für das Therapieziel einer Akuttherapie und der Rückfallprophylaxe bewertet. Darüber hinaus wurden die vom pU herangezogenen Studien 002, 231 und 233 (Studien zur Akuttherapie) sowie die Studie 234 (Studie zur Rückfallprophylaxe) nicht in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen (siehe Abschnitt 2.3.1 und 2.6.2.3.2). Lediglich die Studie 237 zum Vergleich von Lurasidon mit Risperidon in der Rückfallprophylaxe war für die vorliegende Nutzenbewertung relevant. Aus dieser ergab sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Lurasidon im Vergleich zur Risperidon. Da für die weiteren vom G-BA genannten Wirkstoffe (Amisulprid, Aripiprazol, Olanzapin, Paliperidon, Quetiapin oder Ziprasidon) keine relevanten oder sinnvoll interpretierbaren Daten vorgelegt wurden, ist für diese Wirkstoffe der Zusatznutzen ebenfalls nicht belegt. Für die Akuttherapie lagen zu keinem der vom G-BA genannten Wirkstoffe relevante Studien vor.

Da der pU die Ableitung seines Zusatznutzens ohne Unterscheidung der Akuttherapie und der Rückfallprophylaxe vornimmt, wird auf eine weitere Kommentierung der Angaben des pU verzichtet.

Eine detaillierte Bewertung zu Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Lurasidon gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in Abschnitt 2.5 dargestellt.

## **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 randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Lurasidon 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 Lurasidon 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 präsentiert im Rahmen der Nutzenbewertung Ergebnisse zu Surrogatendpunkten und beschreibt in Modul 4A (Abschnitt 4.5.4) warum aus seiner Sicht aus diesen Endpunkten Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten abgeleitet werden können.

Der pU beschreibt Veränderungen des Körpergewichts, den Glukosestoffwechsel (HbA1c und Nüchtern glukose), Prolaktin-bezogene unerwünschte Ereignisse sowie QT-Intervall-Verlängerungen als Surrogatendpunkte.

#### **Veränderung des Körpergewichts**

Der pU beschreibt die Veränderung des Körpergewichts als Risikofaktor zur Entwicklung eines metabolischen Syndroms und damit letztlich für die Entwicklung von Diabetes mellitus und koronaren Herzerkrankungen [50-52]. Er weist zudem darauf hin, dass die bei der Behandlung mit Antipsychotika auftretende Gewichtszunahme von vielen Patienten als besonders belastend empfunden werde. Weiterhin verweist der pU auf einen Rapid Report des IQWiG zur Nutzenbewertung von Exenatide zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 2, in dem das Gewicht als patientenrelevanter Endpunkt angesehen worden sei [53].

Der pU legt keine Analysen vor, die die Validität des Endpunkts Körpergewicht als Surrogat für die Entwicklung von Diabetes mellitus oder koronaren Herzerkrankungen bei Patienten mit Schizophrenie belegen. Es ist somit unklar, ob für Patienten mit Schizophrenie eine Gewichtsreduktion in „normale“ Bereiche mit einer Reduktion des Risikos für solche Erkrankungen verbunden ist. Inwiefern die bei der Behandlung mit Antipsychotika auftretende Gewichtszunahme von den Patienten mit Schizophrenie als belastend empfunden

werden, kann durch die Erhebung von Daten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität untersucht werden. Entsprechende Daten wurden in der Studie 237 nicht erhoben.

Aus diesen Gründen wird die Veränderung des Körpergewichts nicht als valides Surrogat und nicht als patientenrelevanter Endpunkt angesehen.

### **Glukosestoffwechsel (HbA1c und Nüchtern glukose)**

Der pU beschreibt Diabetes mellitus als mittelbare Folge der Behandlung der Schizophrenie. Mit Verweis auf die S3-Leitlinie zur Schizophrenie [9] weist der pU darauf hin, dass Diabetes mellitus ein bedeutendes unerwünschtes Ereignis unter der Behandlung mit Antipsychotika darstelle. Das Vorliegen bzw. die Schwere der Erkrankung kann aus Sicht des pU anhand der beiden Indikatoren HbA1c-Wert und Nüchtern glukosewert abgeleitet werden. Für den HbA1c-Wert begründet der pU die Surrogateigenschaft mit den Vorgaben in der Nationalen VersorgungsLeitlinie [54], wonach für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 individualisierte HbA1c-Zielwerte vereinbart werden sollten [53]. Für den Nüchtern glukosewert führt der pU als Begründung an, dass abhängig von der Höhe der Blutglukose und der Dauer hoher Blutglukosespiegel ein umso höherer HbA1c-Wert erreicht wird.

Der pU betrachtet die Parameter HbA1c-Wert und Nüchtern glukosewert im Sinne eines Diagnosekriteriums für das Vorliegen der Erkrankung Diabetes mellitus, was mit der Definition eines Surrogatparameters nicht vereinbar ist. Zudem basieren die Aussagen des pU zum Zusatznutzen von Lurasidon auf den Ergebnissen der Änderung des HbA1c-Werts bzw. des Nüchtern glukosewerts am Studienende im Vergleich zum Studienbeginn. Aus diesen können keine Aussagen zum Vorliegen oder zum Schweregrad der Erkrankung Diabetes mellitus getroffen werden.

Beide Endpunkte werden für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.

### **Prolaktin-bezogene unerwünschte Ereignisse**

Der pU beschreibt die möglichen Folgen eines Prolaktinanstiegs infolge der Behandlung mit atypischen Antipsychotika. Er zählt hierzu eine Reihe von Nebenwirkungen auf, die als Folge eines erhöhten Prolaktinspiegels auftreten können (erektile Dysfunktion, Hypogonadismus, Gynäkomastie, etc.). Den Endpunkt Prolaktin-bezogene unerwünschte Ereignisse betrachtet der pU daher als validen Surrogatparameter. Daten zur Surrogatvalidierung legt der pU jedoch nicht vor. Die vom pU genannten Nebenwirkungen wurden in den Studien als UE erfasst und ausgewertet. Sie werden daher im Rahmen dieser Nutzenbewertung identisch zu anderen Nebenwirkungen behandelt (siehe Abschnitt 2.6.2.4.3).

### **QT-Intervall-Verlängerung**

Der pU betrachtet Verlängerungen des QT-Intervalls als validen Surrogatendpunkt. Laut seinen Ausführungen ist eine QT-Intervall-Verlängerung mit einem erhöhten Risiko für potenziell tödliche Arrhythmien, insbesondere Torsade de pointes, verbunden. Dies gelte insbesondere für ältere Patienten und Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko und

bei Komedikation mit Medikamenten, die das QT-Intervall verlängern. Eine Validierung dieses Endpunkts für Schizophreniepatienten fehlt, stattdessen zeigt der pU eine Reihe von Veröffentlichungen, die auf die besondere Bedeutung von QT-Intervall-Verlängerungen bei Gabe von Psychopharmaka hinweise, unter anderem eine Guideline der FDA zur klinischen Evaluation von QT-Intervall-Verlängerungen [55-57].

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden QT-Intervall-Verlängerungen nicht generell als patientenrelevant bzw. als valides Surrogat für patientenrelevante Endpunkte angesehen, da nicht jedes Überschreiten des QT-Normalbereichs eine unmittelbare Gefährdung des Patienten darstellt. Vielmehr ist hier der Schweregrad der Verlängerung entscheidend, d. h. die Länge des Zeitintervalls an sich. Wie in Abschnitt 2.6.2.4.3 dargelegt, gelten QTc-Intervalle von  $> 500$  ms als schweres Ereignis (gemäß der Einstufung nach CTCAE-Grad 3 oder 4 [49]), was als patientenrelevant gelten kann. Folglich werden solche Ereignisse in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen.

### **3 Kosten der Therapie**

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

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

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

Der pU beschreibt ausführlich und nachvollziehbar die Erkrankung Schizophrenie. Das Anwendungsgebiet von Lurasidon umfasst gemäß der Fach- und Gebrauchsinformation Erwachsene ab 18 Jahren, die an Schizophrenie erkrankt sind [4-6]

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

Der pU sieht den therapeutischen Bedarf in der Verfügbarkeit neuer Wirkstoffe, die die individualtherapeutischen Entscheidungssituationen verbessern.

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

Der pU ermittelt die GKV-Zielpopulation über unterschiedliche Wege: Er führt eine systematische Literaturrecherche zur Ermittlung der Evidenz von nationalen und internationalen Schätzungen der Prävalenz der Schizophrenie durch. Im Hinblick auf die nationalen Ergebnisse zieht der pU die Studien von Wittchen et al. (1992) [58], Besthehorn et al. (1999) [59] und Dilling und Weyerer (1984) [60] heran. Wittchen et al. befragten im Jahr 1981 eine Zufallsstichprobe von ca. 25- bis 64-Jährigen und ermittelten eine Lebenszeitprävalenz der Schizophrenie von 0,6 %. Besthehorn et al. befragten 228 Versorgungseinrichtungen für Patienten mit Schizophrenie im Jahr 1997 und ermittelten eine Punktprävalenz von 0,21 %. Dilling und Weyerer erhoben mittels einer Befragung einer Zufallsstichprobe von 1536 Probanden ab 15 Jahren in den Jahren 1975 bis 1979 eine Punktprävalenz von 0,4 %. Basierend auf diesen 3 Erhebungen gibt der pU eine mittlere Prävalenzrate von 0,41 % an.

Aus der internationalen Literatur berücksichtigt der pU ein systematisches Review [61] und eine Meta-Analyse [62]. Goldner et al. (2002) werteten 16 Studien aus und ermittelten eine Lebenszeitprävalenz von 0,55 % [62]. In dem systematischen Review von Saha et al. (2005) wurde auf Grundlage von 188 Studien aus 46 Ländern die Lebenszeitprävalenz auf 0,40 % geschätzt [61]. Aus diesen beiden Literaturangaben ermittelt der pU eine mittlere Prävalenzrate von 0,44 %.

Als weitere Quelle zieht der pU die Daten des morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleichs (Morbi-RSA) heran. Der Morbi-RSA erfasst Schizophrenie in der hierarchisierten Morbiditätsgruppe 054 (HMG054). Für die Zuordnung zur HMG054 müssen die Patienten Diagnosen gemäß den ICD-10-GM-Codes F20, F21 oder F25 aufweisen. Zusätzlich müssen die Versicherten eine Dauermedikation von mindestens 183 Tagen mit den in der

Diagnosegruppe DxG 262 definierten Arzneimitteln bekommen. Den Grundlagenbescheiden des Bundesversicherungsamtes entnimmt der pU, dass 2013 im Durchschnitt 294 731 Patienten mit Schizophrenie erfasst wurden, 291 032 Patienten im Jahr 2012 und 295 874 Patienten im Jahr 2011 [63-71]. Bezogen auf die GKV-Mitglieder ermittelt der pU eine Prävalenz von 0,42 %.

Aus den 3 Erhebungen berechnet der pU einen ungewichteten Mittelwert von 0,42 % als Punktschätzer der Prävalenz der Schizophrenie. Für die Untergrenze nimmt der pU eine Unsicherheit von minus 20 % und für die Obergrenze plus 30 % an. Die hohe Unsicherheit bei der Obergrenze begründet der pU mit einer von ihm erstellten Prävalenzermittlung anhand von Hospitalisierungsfällen aus der Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Er trifft die Annahme, dass die Hospitalisierungsfälle um 18,7% Mehrfachaufnahmen im Jahr bereinigt werden müssen und das Verhältnis von Patienten, die stationär behandelt werden, zu Patienten, die ausschließlich ambulant behandelt werden 1:5,86 ist. Der pU errechnet somit eine Gesamtzahl von 495 962 Schizophreniepatienten und somit eine Prävalenz von 0,61 %. Somit ergibt sich eine Spannweite von 0,34 % bis 0,55 %. Ausgehend von 58 895 946 GKV-Versicherten, die mindestens 18 Jahre alt sind, ergibt sich eine Prävalenz von 247 363 (200 246 bis 323 928) Patienten.

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

Die vom pU herangezogene Literatur zur Prävalenz in Deutschland wird aufgrund der geringen Aktualität und der Betrachtung von zum Teil spezifischer Altersgruppen als sehr unsicher angesehen. Ebenso wird die internationale Literatur aufgrund der regionalen Unterschiede in der Häufigkeit von psychischen Erkrankungen als unsichere Quelle eingestuft. Da jedoch der ermittelte Punktschätzer von 0,42 % dem ermittelten Wert anhand des Morbi-RSA entspricht, wird die ermittelte Prävalenz von 247 363 Patienten als plausibel angesehen. Für die vom pU gewählte Untergrenze der Spanne fehlt eine Begründung. Die Daten des Morbi-RSA werden als valide eingeschätzt, deswegen ist die Annahme der hohen Unsicherheit des pU nicht nachvollziehbar. Unberücksichtigt sind in den Morbi-RSA-Daten die Patienten, die im Jahr 2014 neu erkrankt sind und die Aufgreifkriterien noch nicht erfüllen.

### **Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten**

Der pU geht von keinen wesentlichen Veränderungen der Inzidenz und Prävalenz aus. Diese Einschätzung ist nachvollziehbar.

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

Die Einschätzung zum Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

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

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

#### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Fach- und Gebrauchsinformationen [4-8,72-77].

#### **3.2.2 Verbrauch**

Den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient gibt der pU basierend auf den Fach- und Gebrauchsinformationen als Spanne korrekt an [4-8,72-77].

#### **3.2.3 Kosten**

Die Kosten für Lurasidon sowie von Aripiprazol, Quetiapin, Quetiapin (Retardtabletten) und Ziprasidon stellt der pU nachvollziehbar dar.

Bei der Berechnung der Kosten für Amisulprid, Olanzapin, Paliperidon und Risperidon versäumt es der pU, den gesetzlich vorgeschriebenen Herstellerrabatt (§ 130a SGB V) zu berücksichtigen.

#### **3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Der pU stellt richtigerweise fest, dass Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen nicht anfallen.

#### **3.2.5 Jahrestherapiekosten**

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patient sind für Lurasidon mit 2641,07 bis 5282,15 € sowie für Amisulprid mit 138,08 bis 1404,78 €, Aripiprazol mit 2865,40 bis 4883,77 €, Olanzapin mit 218,90 bis 688,81 €, Paliperidon mit 151,21 bis 372,04 €, Quetiapin mit 225,24 bis 674,99 €, Quetiapin (Retardtabletten) mit 520,78 bis 2568,07 €, Risperidon mit 131,33 bis 808,55 € und Ziprasidon mit 1224,36 bis 1692,58 € in der Größenordnung plausibel.

#### **3.2.6 Versorgungsanteile**

Der pU geht davon aus, dass von der GKV-Zielpopulation 42 963 Patienten für die Behandlung von Lurasidon infrage kommen, weil unter anderem nur ein Teil der Patienten einen Therapiewechsel vollziehen. Zusätzlich geht der pU von 7535 neu erkrankten Patienten aus, die für die Behandlung mit Lurasidon infrage kommen.

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

Die vom pU angegebene Anzahl der GKV-Zielpopulation ist in ihrer Größenordnung plausibel. Jedoch ist die angegebene Spanne der GKV-Zielpopulation angesichts der oben kritisch gewürdigten Punkte zu weit gefasst, insbesondere die Obergrenze ist zu hoch.

Die Jahrestherapiekosten für Lurasidon und Amisulprid, Aripiprazol, Olanzapin, Paliperidon, Risperidon, Quetiapin, Quetiapin (Retardtabletten) und Ziprasidon sind in einem plausiblen Umfang dargestellt. Jedoch bei der Berechnung der Kosten für Amisulprid, Olanzapin, Paliperidon und Risperidon versäumt es der pU, den gesetzlich vorgeschriebenen Herstellerrabatt (§ 130a SGB V) zu berücksichtigen.

## **4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers**

### **4.1 Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)**

Modul 1 stellt primär eine Zusammenfassung der Angaben aus anderen Modulen dar. Angaben zur Bewertung der Inhalte befinden sich in den Abschnitten 2.6, 3.1, 3.2, 4.2 und 4.3 sowie in Kapitel 5 dieses Dokuments.

### **4.2 Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)**

Die allgemeinen Angaben des pU zum Arzneimittel und zugelassenen Anwendungsgebieten befinden sich in Modul 2 (Abschnitte 2.1 bis 2.4) des Dossiers.

#### **Allgemeine Angaben zum Arzneimittel**

Der pU stellt den Wirkmechanismus des Arzneimittels sowie weitere Therapieoptionen im Anwendungsgebiet nachvollziehbar dar, einschließlich einer Abgrenzung des Wirkmechanismus von Lurasidon zu anderen atypischen Antipsychotika.

#### **Zugelassene Anwendungsgebiete**

Das im Dossier dargestellte Anwendungsgebiet entspricht den Angaben in der Fach- und Gebrauchsinformation. Es gibt für das Arzneimittel keine weiteren Anwendungsgebiete in Deutschland außer dem in Abschnitt 2.2.1 genannten.

### **4.3 Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)**

Die Angaben des pU zur qualitätsgesicherten Anwendung befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.4) des Dossiers.

Die Angaben in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.4 des Dossiers sind im Abgleich mit den vorgeschriebenen Quellen (Fach- und Gebrauchsinformation, Risk-Management-Plan) weitgehend vollständig. Der EPAR enthält keinen Annex IV. Nicht zitiert wird Abschnitt 4.9 der Fach- und Gebrauchsinformation zur Behandlung von Überdosierungen. Weitere Mängel in der Darstellung der qualitätsgesicherten Anwendung im Dossier wurden nicht festgestellt.

## 5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

### 5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Lurasidon ist für die Behandlung der Schizophrenie bei Erwachsenen ab 18 Jahren indiziert.

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

Tabelle 21 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 21: 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. 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.

### 5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 22: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	Kommentar
Lurasidon	erwachsene Patienten mit Schizophrenie	247 363 <sup>a</sup> (200 246 bis 323 928) <sup>a</sup>	Die Angaben zu der GKV-Zielpopulation sind in ihrer Größenordnung plausibel. Jedoch ist die angegebene Spanne der GKV-Zielpopulation aufgrund der geringen Unsicherheit in Bezug auf den Punktschätzer zu weit gefasst; insbesondere die Obergrenze ist zu hoch. Die Annahme einer hohen Unsicherheit ist nicht nachvollziehbar.
<p>a: Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

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

Tabelle 23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
Lurasidon	erwachsene Patienten mit Schizophrenie	2641,07 – 5282,15 <sup>a</sup>	Die Kostenangaben sind in ihrer Größenordnung plausibel
Amisulprid	erwachsene Patienten mit Schizophrenie	138,08 – 1404,78 <sup>a</sup>	Die Kostenangaben sind in ihrer Größenordnung plausibel.
Arripiprazol	erwachsene Patienten mit Schizophrenie	2865,40 – 4883,77 <sup>a</sup>	Jedoch bei der Berechnung der Kosten für Amisulprid, Olanzapin, Paliperidon und Risperidon versäumt es der pU, den gesetzlich vorgeschriebenen Herstellerrabatt (§ 130a SGB V) zu berücksichtigen.
Olanzapin	erwachsene Patienten mit Schizophrenie	218,90 – 688,81 <sup>a</sup>	
Paliperidon	erwachsene Patienten mit Schizophrenie	151,21 – 372,04 <sup>a</sup>	
Risperidon	erwachsene Patienten mit Schizophrenie	131,33 – 808,55 <sup>a</sup>	
Quetiapin	erwachsene Patienten mit Schizophrenie	225,24 – 674,99 <sup>a</sup>	
Quetiapin (Retardtabletten)	erwachsene Patienten mit Schizophrenie	520,78 – 2568,07 <sup>a</sup>	
Ziprasidon	erwachsene Patienten mit Schizophrenie	1224,36 – 1692,58 <sup>a</sup>	
a: Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

#### 5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne weitere Anpassung präsentiert. Details zur Bewertung dieser Inhalte sind Abschnitt 4.3 zu entnehmen.

*„Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels Lurasidon (Latuda®) entnommen. Besondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und die Infrastruktur sind nicht gegeben. Aus der Fachinformation ergeben sich des Weiteren keine besonderen Anforderungen an die behandelnden Personen oder Einrichtungen hinsichtlich der Ausrüstung zur Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen.“*

*Die Behandlungsdauer mit Lurasidon (Latuda®) ist nicht eingeschränkt.*

*Während der Behandlung mit einem Antipsychotikum kann es mehrere Tage bis zu einigen Wochen dauern, bis sich der klinische Zustand des Patienten bessert. Die Patienten sollten während dieser Zeit engmaschig überwacht werden.*

*Besondere Überwachungsmaßnahmen sind erforderlich bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, hohem Suizidrisiko, Krampfanfällen, Anfälligkeit für Hypotonie, Risikofaktoren für einen Schlaganfall oder Risikofaktoren für die Entwicklung eines Diabetes mellitus.*

*Darüber hinaus ist Vorsicht geboten bei Behandlung von Patienten über 65 Jahren mit höheren Dosen von Lurasidon oder wenn eine Umstellung auf ein anderes Antipsychotikum als medizinisch angemessen erachtet wird.“*

## 6 Literatur

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]. 19.11.2014 [Zugriff: 08.12.2014]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-938/VerfO\\_2014-06-19\\_iK-2014-11-19.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-938/VerfO_2014-06-19_iK-2014-11-19.pdf).
3. 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.
4. Takeda. Latuda 18,5 mg: Fachinformation [online]. 07.2014 [Zugriff: 08.01.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
5. Takeda. Latuda 37 mg: Fachinformation [online]. 07.2014 [Zugriff: 08.01.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. Takeda. Latuda 74 mg: Fachinformation [online]. 07.2014 [Zugriff: 08.01.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
7. Janssen. Risperdal: Fachinformation [online]. 12.2013 [Zugriff: 08.01.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
8. Lilly. Zyprexa: Fachinformation [online]. 04.2014 [Zugriff: 08.01.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
9. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (Ed). S3-Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie; Band 1: Behandlungsleitlinie Schizophrenie. Darmstadt: Steinkopff; 2006.
10. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products, including depot preparations in the treatment of schizophrenia [online]. 20.09.2012 [Zugriff: 07.01.2015]. 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).
11. Leucht S, Kane JM, Kissling W, Hamann J, Etschel E, Engel RR. What does the PANSS mean? *Schizophr Res* 2005; 79(2-3): 231-238.
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. European Medicines Agency. Latuda: European public assessment report [online]. 23.01.2014 [Zugriff: 19.01.2015]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002713/WC500164684.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002713/WC500164684.pdf).
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.1. Köln: IQWiG; 2013. URL: [https://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_Methoden\\_Version\\_4-1.pdf](https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-1.pdf).
15. Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc* 2006; 94(4): 451-455.
16. Sumitomo Dainippon Pharma. Study of SM-13496 (lurasidone HCl) in patients with schizophrenia: full text view [online]. In: *Clinicaltrials.gov*. 11.06.2012 [Zugriff: 14.11.2014]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00711269>
17. Dainippon Sumitomo Pharma. Randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel-group, confirmatory study of SM-13496 (lurasidone HCl) in patients with schizophrenia <phase III study>: study D1001002; clinical study report [unveröffentlicht]. 2011.
18. Meltzer HY, Cucchiaro J, Silva R, Ogasa M, Phillips D, Xu J et al. Lurasidone in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo- and olanzapine-controlled study. *Am J Psychiatry* 2011; 168(9): 957-967.
19. Stahl SM, Cucchiaro J, Simonelli D, Hsu J, Pikalov A, Loebel A. Effectiveness of lurasidone for patients with schizophrenia following 6 weeks of acute treatment with lurasidone, olanzapine, or placebo: a 6-month, open-label, extension study. *J Clin Psychiatry* 2013; 74(5): 507-515.
20. Sunovion. Lurasidone HCl: a phase 3 study of patients with acute schizophrenia; full text view [online]. In: *Clinicaltrials.gov*. 09.04.2013 [Zugriff: 14.11.2014]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00615433>
21. Dainippon Sumitomo Pharma America. A phase 3 randomized, placebo- and active comparator-controlled clinical trial to study the safety and efficacy of two doses of lurasidone HCl in acutely psychotic patients with schizophrenia [online]. In: *EU Clinical Trials Register*. [Zugriff: 14.11.2014]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2007-003820-40](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003820-40)
22. Dainippon Sumitomo Pharma. A phase 3 randomized, placebo- and active comparator-controlled clinical trial to study the safety and efficacy of two doses of lurasidone HCl in acutely psychotic patients with schizophrenia: study D1050231; clinical study report [unveröffentlicht]. 2009.
23. Loebel AD, Siu CO, Cucchiaro JB, Pikalov AA, Harvey PD. Daytime sleepiness associated with lurasidone and quetiapine XR: results from a randomized double-blind, placebo-controlled trial in patients with schizophrenia. *CNS Spectr* 2014; 19(2): 197-205.

24. Loebel A, Cucchiaro J, Sarma K, Xu L, Hsu C, Kalali AH et al. Efficacy and safety of lurasidone 80 mg/day and 160 mg/day in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial. *Schizophr Res* 2013; 145(1-3): 101-109.
25. Sunovion. Lurasidone HCL: a 6-week phase 3 study of patients with acute schizophrenia; full text view [online]. In: *Clinicaltrials.gov*. 09.04.2013 [Zugriff: 14.11.2014]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00790192>
26. Sunovion Pharmaceuticals. A phase 3 randomized, double-blind, placebo- and active comparator-controlled clinical trial to study the efficacy and safety of two doses of lurasidone in acutely psychotic patients with schizophrenia: study D1050233; clinical study report [unveröffentlicht]. 2011.
27. Loebel A, Cucchiaro J, Xu J, Sarma K, Pikalov A, Kane JM. Effectiveness of lurasidone vs. quetiapine XR for relapse prevention in schizophrenia: a 12-month, double-blind, noninferiority study. *Schizophr Res* 2013; 147(1): 95-102.
28. Sunovion. Lurasidone HCl: a long term phase 3 study of patients with chronic schizophrenia (PEARL 3 Ext); full text view [online]. In: *Clinicaltrials.gov*. 20.05.2013 [Zugriff: 14.11.2014]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00789698>
29. Dainippon Sumitomo Pharma America. A phase III randomised, double-blind, active comparator-controlled clinical trial to study the safety and efficacy of lurasidone in subjects with schizophrenia (PEARL 3 extension study) [online]. In: International Standard Randomised Controlled Trial Number Register. 26.05.2009 [Zugriff: 14.11.2014]. URL: <http://isrctn.org/ISRCTN44297014>
30. Sunovion Pharmaceuticals. A phase 3 randomized, double-blind, active comparator-controlled clinical trial to study the safety and efficacy of lurasidone in subjects with schizophrenia (PEARL 3 extension study): study D1050234; clinical study report [unveröffentlicht]. 2012.
31. Citrome L, Cucchiaro J, Sarma K, Phillips D, Silva R, Tsuchiya S et al. Long-term safety and tolerability of lurasidone in schizophrenia: a 12-month, double-blind, active-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 2012; 27(3): 165-176.
32. Sunovion. Lurasidone HCl: a long term safety phase 3 study of patients with clinically stable schizophrenia; full text view [online]. In: *Clinicaltrials.gov*. 29.10.2013 [Zugriff: 14.11.2014]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00641745>
33. Sunovion Pharmaceuticals. Long-term safety, tolerability, and effectiveness of lurasidone in subjects with schizophrenia or schizoaffective disorder: a randomized, active comparator-controlled trial (double-blind phase): study D1050237; clinical study report [unveröffentlicht]. 2011.
34. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987; 13(2): 261-276.

35. Kay SR, Opler LA, Lindenmayer JP. Reliability and validity of the positive and negative syndrome scale for schizophrenics. *Psychiatry Res* 1988; 23(1): 99-110.
36. Kay SR, Opler LA, Lindenmayer JP. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS): rationale and standardisation. *Br J Psychiatry* 1989; 155(Suppl 7): 59-65.
37. Guy W. ECDEU assessment manual for psychopharmacology. Rockville: U.S. Department of Health, Education and Welfare; 1976.
38. Emsley R, Chiliza B, Asmal L, Harvey BH. The nature of relapse in schizophrenia. *BMC Psychiatry* 2013; 13: 50.
39. Sheehan AH. Weight gain. In: Tisdale JE, Miller DA (Ed). *Drug-induced diseases: prevention, detection and management*. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists; 2010. S. 629-643.
40. Barnes TR. A rating scale for drug-induced akathisia. *Br J Psychiatry* 1989; 154(5): 672-676.
41. Barnes TR. The Barnes Akathisia Rating Scale: revisited. *J Psychopharmacol* 2003; 17(4): 365-370.
42. Janno S, Holi MM, Tuisku K, Wahlbeck K. Actometry and Barnes Akathisia Rating Scale in neuroleptic-induced akathisia. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005; 15(1): 39-41.
43. Colosimo C, Martinez-Martin P, Fabbrini G, Hauser RA, Merello M, Miyasaki J et al. Task force report on scales to assess dyskinesia in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord* 2010; 25(9): 1131-1142.
44. Munetz MR, Benjamin S. How to examine patients using the Abnormal Involuntary Movement Scale. *Hosp Community Psychiatry* 1988; 39(11): 1172-1177.
45. Bech P, Tanghøj P, Andreasson K, Overo KF. Dose-response relationship of sertindole and haloperidol using the pharmacopsychometric triangle. *Acta Psychiatr Scand* 2011; 123(2): 154-161.
46. Janno S, Holi MM, Tuisku K, Wahlbeck K. Validity of Simpson-Angus Scale (SAS) in a naturalistic schizophrenia population. *BMC Neurol* 2005; 5(1): 5.
47. Isbister GK, Page CB. Drug induced QT prolongation: the measurement and assessment of the QT interval in clinical practice. *Br J Clin Pharmacol* 2013; 76(1): 48-57.
48. Zemrak WR, Kenna GA. Association of antipsychotic and antidepressant drugs with Q-T interval prolongation. *Am J Health Syst Pharm* 2008; 65(11): 1029-1038.
49. U.S. National Institutes of Health. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE): v4.03 [online]. 14.06.2010 [Zugriff: 18.12.2014]. URL: [http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_8.5x11.pdf](http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf).

50. Arango C, Bobes J, Aranda P, Carmena R, Garcia-Garcia M, Rejas J. A comparison of schizophrenia outpatients treated with antipsychotics with and without metabolic syndrome: findings from the CLAMORS study. *Schizophr Res* 2008; 104(1-3): 1-12.
51. Bhargava A. A longitudinal analysis of the risk factors for diabetes and coronary heart disease in the Framingham Offspring Study. *Popul Health Metr* 2003; 1: 3.
52. Grundy SM. Metabolic syndrome: connecting and reconciling cardiovascular and diabetes worlds. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(6): 1093-1100.
53. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bewertung des therapeutischen Nutzens von Exenatide: Rapid Report; Auftrag A05-23 [online]. 20.08.2007 [Zugriff: 07.01.2015]. (IQWiG-Berichte; Band 24). URL: [https://www.iqwig.de/download/A05-23\\_Rapid\\_Report\\_Bewertun\\_des\\_therapeutischen\\_Nutzen\\_von\\_Exenatide.pdf](https://www.iqwig.de/download/A05-23_Rapid_Report_Bewertun_des_therapeutischen_Nutzen_von_Exenatide.pdf).
54. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin. Nationale VersorgungsLeitlinie „Therapie des Typ-2-Diabetes“ veröffentlicht. *Dtsch Arztebl* 2013; 110(40): A1875-A1878.
55. Food and Drug Administration. Guidance for industry: E14 clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs [online]. 10.2005 [Zugriff: 07.01.2015]. URL: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm073153.pdf>.
56. Wenzel-Seifert K, Wittmann M, Haen E. Psychopharmakaassoziierte QTc-Intervall-Verlängerung und Torsade de Pointes. *Dtsch Arztebl* 2011; 108(41): 687-693.
57. Darpo B. The thorough QT/QTc study 4 years after the implementation of the ICH E14 guidance. *Br J Pharmacol* 2010; 159(1): 49-57.
58. Wittchen HU, Essau CA, Von Zerssen D, Krieg JC, Zaudig M. Lifetime and six-month prevalence of mental disorders in the Munich Follow-Up Study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1992; 241(4): 247-258.
59. Bestehorn M, Tischer B, Glaser P, Mast O, Schmidt D. Repräsentative Studie zur Verteilung schizophrener Patienten auf medizinische Versorgungseinrichtungen in Deutschland. *Fortschr Neurol Psychiatr* 1999; 67(11): 487-492. 487.
60. Dilling H, Weyerer S. Prevalence of mental disorders in the small-town—rural region of Traunstein (Upper Bavaria). *Acta Psychiatr Scand* 1984; 69(1): 60-79.
61. Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Med* 2006; 2(5): e141.

62. Goldner EM, Hsu L, Waraich P, Somers JM. Prevalence and incidence studies of schizophrenic disorders: a systematic review of the literature. *Can J Psychiatry* 2002; 47(9): 833-843.
63. Bundesversicherungsamt. Risikogruppenanteile Grundlagenbescheid IV/2011 [online]. 22.03.2012 [Zugriff: 07.01.2015]. URL: [http://www.bundesversicherungsamt.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Info-Dateien%20und%20Auswertungen/Risikogruppenanteile\\_Grundlagenbescheid\\_IV\\_2011.xls](http://www.bundesversicherungsamt.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Info-Dateien%20und%20Auswertungen/Risikogruppenanteile_Grundlagenbescheid_IV_2011.xls).
64. Bundesversicherungsamt. Risikogruppenanteile Grundlagenbescheid I/2012 [online]. 14.11.2011 [Zugriff: 07.01.2014]. URL: [http://www.bundesversicherungsamt.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Info-Dateien%20und%20Auswertungen/Risikogruppenanteile\\_Grundlagenbescheid\\_2012.xls](http://www.bundesversicherungsamt.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Info-Dateien%20und%20Auswertungen/Risikogruppenanteile_Grundlagenbescheid_2012.xls).
65. Bundesversicherungsamt. Risikogruppenanteile Grundlagenbescheid II/2012 [online]. 22.03.2012 [Zugriff: 07.01.2014]. URL: [http://www.bundesversicherungsamt.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Info-Dateien%20und%20Auswertungen/Risikogruppenanteile\\_Grundlagenbescheid\\_II\\_2012.xls](http://www.bundesversicherungsamt.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Info-Dateien%20und%20Auswertungen/Risikogruppenanteile_Grundlagenbescheid_II_2012.xls).
66. Bundesversicherungsamt. Risikogruppenanteile Grundlagenbescheid III/2012 [online]. 19.09.2012 [Zugriff: 07.01.2015]. URL: [http://www.bundesversicherungsamt.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Info-Dateien%20und%20Auswertungen/Risikogruppenanteile\\_Grundlagenbescheid\\_III-2012.xls](http://www.bundesversicherungsamt.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Info-Dateien%20und%20Auswertungen/Risikogruppenanteile_Grundlagenbescheid_III-2012.xls).
67. Bundesversicherungsamt. Risikogruppenanteile Grundlagenbescheid IV/2012 [online]. 08.04.2013 [Zugriff: 07.01.2015]. URL: [http://www.bundesversicherungsamt.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Info-Dateien%20und%20Auswertungen/Risikogruppenanteile\\_Grundlagenbescheid\\_IV-2012.xls](http://www.bundesversicherungsamt.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Info-Dateien%20und%20Auswertungen/Risikogruppenanteile_Grundlagenbescheid_IV-2012.xls).
68. Bundesversicherungsamt. Risikogruppenanteile Grundlagenbescheid I/2013 [online]. 12.11.2012 [Zugriff: 07.01.2015]. URL: [http://www.bundesversicherungsamt.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Info-Dateien%20und%20Auswertungen/Risikogruppenanteile\\_Grundlagenbescheid\\_I\\_2013.xls](http://www.bundesversicherungsamt.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Info-Dateien%20und%20Auswertungen/Risikogruppenanteile_Grundlagenbescheid_I_2013.xls).
69. Bundesversicherungsamt. Risikogruppenanteile Grundlagenbescheid II/2013 [online]. 08.04.2013 [Zugriff: 07.01.2015]. URL: [http://www.bundesversicherungsamt.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Info-Dateien%20und%20Auswertungen/Risikogruppenanteile\\_Grundlagenbescheid\\_II\\_2013.xls](http://www.bundesversicherungsamt.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Info-Dateien%20und%20Auswertungen/Risikogruppenanteile_Grundlagenbescheid_II_2013.xls).
70. Bundesversicherungsamt. Risikogruppenanteile Grundlagenbescheid III/2013 [online]. 24.09.2013 [Zugriff: 07.01.2015]. URL: [http://www.bundesversicherungsamt.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Info-Dateien%20und%20Auswertungen/Risikogruppenanteile\\_Grundlagenbescheid\\_III\\_2013.xls](http://www.bundesversicherungsamt.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Info-Dateien%20und%20Auswertungen/Risikogruppenanteile_Grundlagenbescheid_III_2013.xls).

71. Bundesversicherungsamt. Risikogruppenanteile Grundlagenbescheid IV /2013 [online]. 31.03.2014 [Zugriff: 07.01.2015]. URL: [http://www.bundesversicherungsamt.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Info-Dateien%20und%20Auswertungen/Risikogruppenanteile\\_Grundlagenbescheid\\_IV\\_2013.xlsx](http://www.bundesversicherungsamt.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Info-Dateien%20und%20Auswertungen/Risikogruppenanteile_Grundlagenbescheid_IV_2013.xlsx)
72. AstraZeneca. Seroquel Filmtabletten: Fachinformation [online]. 11.2014 [Zugriff: 08.01.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
73. AstraZeneca. Seroquel Prolong Retardtabletten: Fachinformation [online]. 11.2014 [Zugriff: 08.01.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
74. Janssen. Invega 3 mg Retardtabletten: Fachinformation [online]. 05.2014 [Zugriff: 08.01.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
75. Otsuka. Abilify Tabletten: Fachinformation [online]. 09.2014 [Zugriff: 08.01.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
76. Pfizer. Ziprasidon Pfizer 20/40/60/80 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. 05.2014 [Zugriff: 08.01.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
77. Sanofi. Solian: Fachinformation [online]. 05.2014 [Zugriff: 08.01.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

**Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen**Tabelle 24: Häufige UE ( $\geq 5\%$  in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Lurasidon vs. Risperidon (Rückfallprophylaxe)

Studie	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	
	Lurasidon N = 419	Risperidon N = 202
<b>SOC</b>		
<b>PT</b>		
<b>D1050237</b>		
Gesamtrate	354 (84,5)	171 (84,7)
Erkrankungen des Nervensystems	226 (53,9)	107 (53,0)
Somnolenz	57 (13,6)	36 (17,8)
Kopfschmerz	42 (10,0)	30 (14,9)
Sedierung	61 (14,6)	28 (13,9)
Akathisie	60 (14,3)	16 (7,9)
Schwindelgefühl	25 (6,0)	8 (4,0)
Dystonie	13 (3,1)	12 (5,9)
Parkinsonismus	18 (4,3)	11 (5,4)
psychiatrische Erkrankungen	149 (35,6)	60 (29,7)
Angst	39 (9,3)	17 (8,4)
Schlaflosigkeit	66 (15,8)	27 (13,4)
Psychose	21 (5,0)	15 (7,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	137 (32,7)	54 (26,7)
Übelkeit	70 (16,7)	22 (10,9)
Erbrechen	42 (10,0)	7 (3,5)
Obstipation	8 (1,9)	14 (6,9)
Untersuchungen	92 (22,0)	67 (33,2)
Gewicht erhöht	39 (9,3)	40 (19,8)
Gewicht erniedrigt	31 (7,4)	9 (4,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	88 (21,0)	49 (24,3)
Nasopharyngitis	22 (5,3)	13 (6,4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	55 (13,1)	23 (11,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	34 (8,1)	24 (11,9)
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	31 (7,4)	22 (10,9)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	19 (4,5)	19 (9,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	35 (8,4)	15 (7,4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	25 (6,0)	9 (4,5)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	21 (5,0)	12 (5,9)
N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PT: Preferred Term (Bevorzugte Benennung); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 25: Häufige SUE ( $\geq 1$  % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Lurasidon vs. Risperidon (Rückfallprophylaxe)

Studie	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	
	Lurasidon N = 419	Risperidon N = 202
<b>D1050237</b>		
Gesamtrate	46 (11,0)	20 (9,9)
psychiatrische Erkrankungen	29 (6,9)	15 (7,4)
Psychose	12 (2,9)	8 (4,0)
Schizophrenie	8 (1,9)	3 (1,5)
Suizidgedanken	2 (0,5)	2 (1,0)
Erkrankungen des Nervensystems	7 (1,7)	2 (1,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	5 (1,2)	1 (0,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0 (0)	2 (1,0)
N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PT: Preferred Term (Bevorzugte Benennung); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 26: Häufige Abbrüche wegen UE ( $\geq 1$  % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Lurasidon vs. Risperidon (Rückfallprophylaxe)

Studie	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	
	Lurasidon N = 419	Risperidon N = 202
<b>D1050237</b>		
Gesamtrate	90 (21,5)	29 (14,4)
psychiatrische Erkrankungen	44 (10,5)	19 (9,4)
Psychose	15 (3,6)	8 (4,0)
Schizophrenie	12 (2,9)	5 (2,5)
Schlaflosigkeit	1 (0,2)	3 (1,5)
Suizidgedanken	4 (1,0)	2 (1,0)
Halluzination, akustisch	4 (1,0)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	13 (3,1)	6 (3,0)
Akathisie	4 (1,0)	3 (1,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	10 (2,4)	0 (0)
Erbrechen	4 (1,0)	0 (0)
Untersuchungen	5 (1,2)	2 (1,0)
Elektrokardiogramm QT verlängert	0 (0)	2 (1,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	5 (1,2)	0 (0)
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	4 (1,0)	0 (0)
N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PT: Preferred Term (Bevorzugte Benennung); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

## Anhang B – Ergebnisse zur Schizophreniesymptomatik (PANSS-Skalen) in den Studien des pU zur Akutbehandlung

Tabelle 27: Ergebnisse (stetige Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Lurasidon vs. Risperidon, Olanzapin oder Quetiapin XR (Studien zur Akutbehandlung)

Endpunktkategorie		Lurasidon vs. zweckmäßige Vergleichstherapie			
Endpunkt					
Studie	N <sup>a</sup>	Werte Studienbeginn	Änderung zum	MWD [95 %-KI];	p-Wert
Studienarm		MW (SD)	Studienende		
			MW <sup>b</sup> (SE)		
<b>Morbidität</b>					
PANSS Gesamtscore					
D1001002					
Lurasidon 40 mg	125	91,9 (16,8)	-6,33 (2,04)	1,07 [-5,67; 7,81]; p = 0,755	
Lurasidon 80 mg	129	92,2 (15,3)	-5,30 (2,06)	2,11 [-4,66; 8,87]; p = 0,540	
Risperidon	64	88,9 (13,7)	-7,40 (2,75)		
D1050231					
Lurasidon 40 mg	118	96,6 (10,7)	-25,74 (1,99)	2,93 [-2,50; 8,36]; p = 0,289	
Lurasidon 120 mg	118	97,9 (11,3)	-23,59 (2,12)	5,08 [-0,53; 10,70]; p = 0,076	
Olanzapin	121	96,3 (12,2)	-28,67 (1,92)		
D1050233					
Lurasidon 80 mg	125	97,7 (9,7)	-22,20 (1,77)	5,56 [0,61; 10,50]; p = 0,028	
Lurasidon 160 mg	121	97,5 (11,8)	-26,52 (1,77)	1,23 [-3,70; 6,17]; p = 0,623	
Quetiapin XR	116	97,7 (10,2)	-27,76 (1,78)		
PANSS Positivskala					
D1001002					
Lurasidon 40 mg	125	21,7 (5,3)	-2,04 (0,64)	0,95 [-1,17; 3,06]; p = 0,378	
Lurasidon 80 mg	129	21,8 (4,8)	-1,56 (0,65)	1,43 [-0,69; 3,55]; p = 0,185	
Risperidon	64	21,5 (4,5)	-2,99 (0,86)		
D1050231					
Lurasidon 40 mg	118	25,6 (4,0)	-7,71 (0,69)	1,58 [-0,29; 3,45]; p = 0,098	
Lurasidon 120 mg	118	25,9 (3,6)	-7,53 (0,73)	1,76 [-0,18; 3,70]; p = 0,076	
Olanzapin	121	25,6 (4,1)	-9,29 (0,66)		

(Fortsetzung)

Tabelle 27: Ergebnisse (stetige Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Lurasidon vs. Risperidon, Olanzapin oder Quetiapin XR (Studien zur Akutbehandlung) (Fortsetzung)

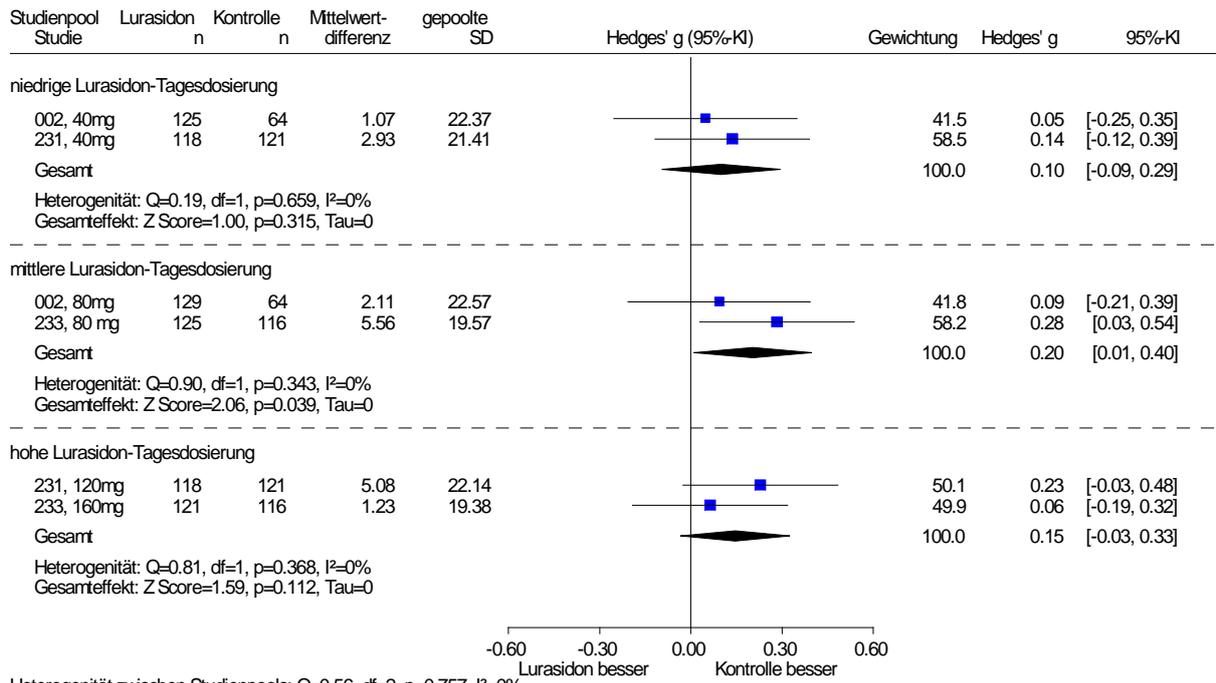
Endpunktkategorie				Lurasidon vs. zweckmäßige Vergleichstherapie	
Endpunkt					
Studie	N <sup>a</sup>	Werte Studienbeginn	Änderung zum	MWD [95 %-KI];	p-Wert
Studienarm		MW (SD)	Studienende		
			MW <sup>b</sup> (SE)		
D1050233					
Lurasidon 80 mg	125	26,1 (3,7)	-7,66 (0,59)	2,01 [0,36; 3,67]; p = 0,017	
Lurasidon 160 mg	121	25,8 (3,7)	-9,24 (0,59)	0,43 [-1,22; 2,08]; p = 0,611	
Quetiapin XR	116	26,1 (3,5)	-9,67 (0,60)		
PANSS Negativskala					
D1001002					
Lurasidon 40 mg	125	25,2 (6,3)	-1,81 (0,51)	0,11 [-1,57; 1,80]; p = 0,894	
Lurasidon 80 mg	129	25,2 (6,1)	-2,25 (0,52)	-0,32 [-2,02; 1,37]; p = 0,707	
Risperidon	64	24,2 (5,5)	-1,93 (0,69)		
D1050231					
Lurasidon 40 mg	118	24,4 (4,8)	-5,95 (0,52)	0,27 [-1,16; 1,70]; p = 0,710	
Lurasidon 120 mg	118	24,3 (4,9)	-5,18 (0,56)	1,04 [-0,44; 2,52]; p = 0,169	
Olanzapin	121	24,4 (5,7)	-6,22 (0,50)		
D1050233					
Lurasidon 80 mg	125	24,2 (3,8)	-5,05 (0,44)	0,34 [-0,88; 1,56]; p = 0,581	
Lurasidon 160 mg	121	24,2 (4,6)	-5,53 (0,44)	-0,13 [-1,35; 1,08]; p = 0,829	
Quetiapin XR	116	24,0 (3,6)	-5,39 (0,44)		
PANSS allgemeine Psychopathologieskala					
D1001002					
Lurasidon 40 mg	125	45,0 (9,5)	-2,7 (1,01)	0,3 [-3,02; 3,62] <sup>c</sup> ; k. A..	
Lurasidon 80 mg	129	45,2 (8,2)	-1,9 (1,02)	1,1 [-2,32; 4,43] <sup>c</sup> ; k. A.	
Risperidon	64	43,2 (7,7)	-3,0 (1,36)		

(Fortsetzung)

Tabelle 27: Ergebnisse (stetige Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Lurasidon vs. Risperidon, Olanzapin oder Quetiapin XR (Studien zur Akutbehandlung) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie				Lurasidon vs. zweckmäßige Vergleichstherapie	
Endpunkt					
Studie	N <sup>a</sup>	Werte Studienbeginn	Änderung zum Studienende	MWD [95 %-KI];	p-Wert
Studienarm		MW (SD)	MW <sup>b</sup> (SE)		
D1050231					
Lurasidon 40 mg	118	46,6 (6,5)	-12,4 (1,0)	0,9 [-1,74; 3,54] <sup>c</sup> ; k. A.	
Lurasidon 120 mg	118	47,7 (6,6)	-11,1 (1,0)	2,2 [-0,44; 4,84] <sup>c</sup> ; k. A.	
Olanzapin	121	46,4 (6,6)	-13,3 (0,9)		
D1050233					
Lurasidon 80 mg	125	47,4 (5,8)	-10,0 (0,8)	2,9 [0,68; 5,12] <sup>c</sup> ; k. A.	
Lurasidon 160 mg	121	47,6 (7,0)	-12,3 (0,8)	0,6 [-1,62; 2,82] <sup>c</sup> ; k. A.	
Quetiapin XR	116	47,7 (6,6)	-12,9 (0,8)		
<p>a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: wenn nicht anders angegeben, Ergebnisse aus MMRM-Auswertung der ITT-Population</p> <p>c: eigene Berechnung aus Angaben zu Änderung zum Studienende</p> <p>ITT: intention to treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Models for Repeated Measurements; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; vs.: versus</p>					

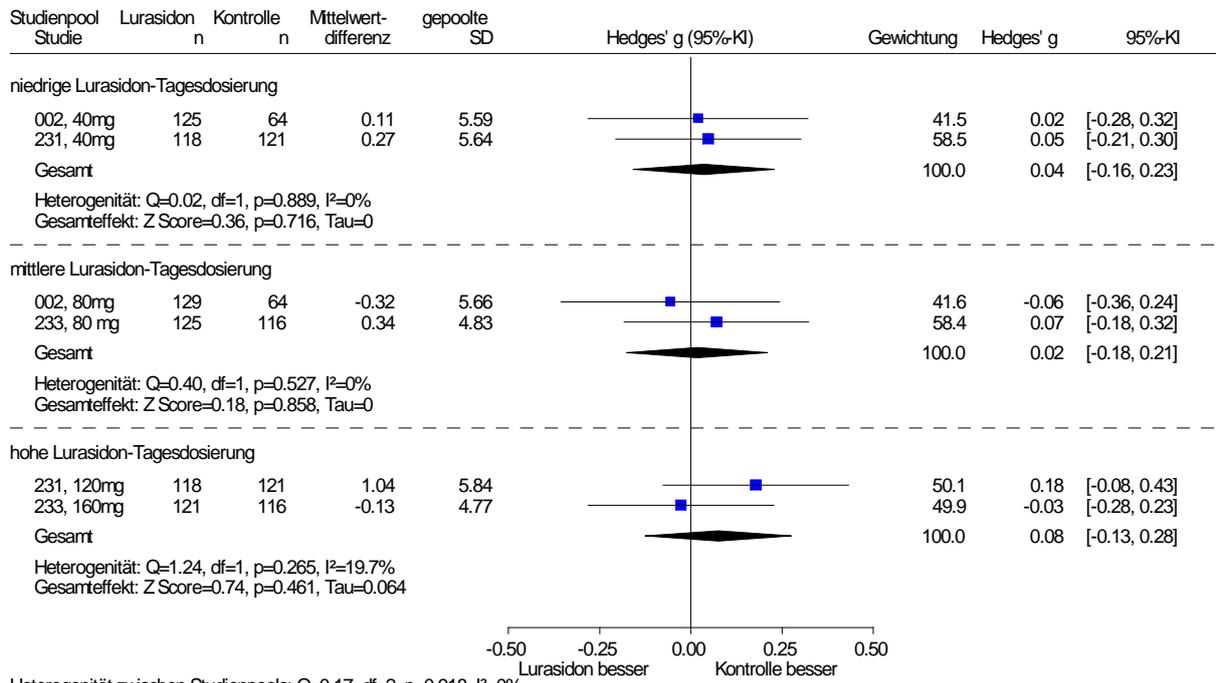
Lurasidon vs. Kontrolle - Einteilung nach Dosierung  
 PANSS, Gesamtscore  
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität zwischen Studienpools: Q=0.56, df=2, p=0.757, I<sup>2</sup>=0%

Abbildung 6: PANSS Gesamtscore, Lurasidon vs. Vergleichstherapie, unterteilt nach Tagesdosierung, Bewertung der Relevanz der Effekte mittels Hedges' g

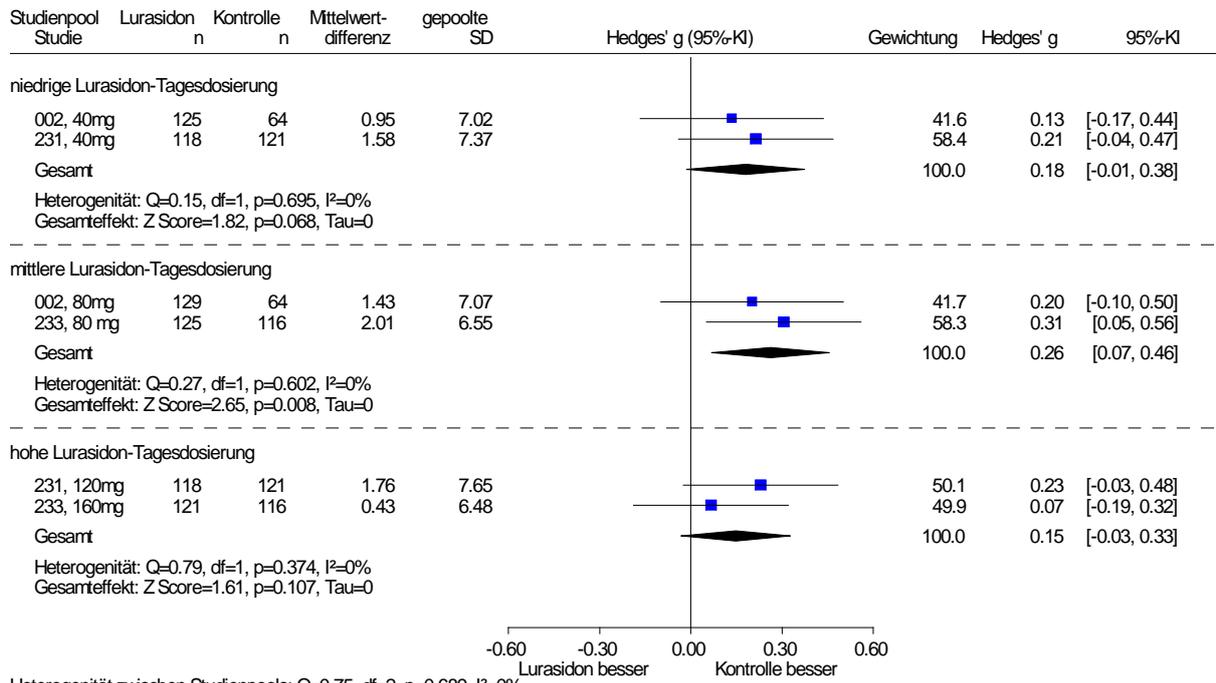
Lurasidon vs. Kontrolle - Einteilung nach Dosierung  
 PANSS, Negativskala  
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität zwischen Studienpools:  $Q=0.17$ ,  $df=2$ ,  $p=0.918$ ,  $I^2=0\%$

Abbildung 7: PANSS Negativskala, Lurasidon vs. Vergleichstherapie, unterteilt nach Tagesdosierung, Bewertung Relevanz der Effekte mittels Hedges' g

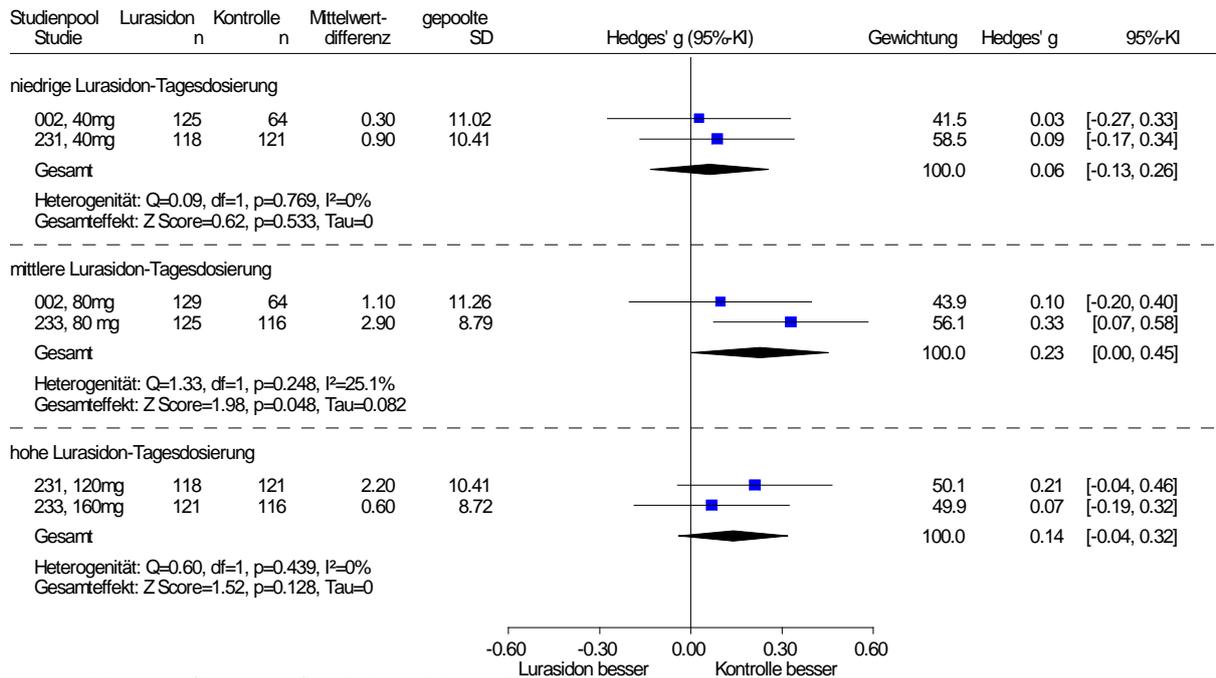
Lurasidon vs. Kontrolle - Einteilung nach Dosierung  
 PANSS, Positivskala  
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität zwischen Studienpools: Q=0.75, df=2, p=0.689, I<sup>2</sup>=0%

Abbildung 8: PANSS Positivskala, Lurasidon vs. Vergleichstherapie, unterteilt nach Tagesdosierung, Bewertung der Relevanz der Effekte mittels Hedges' g

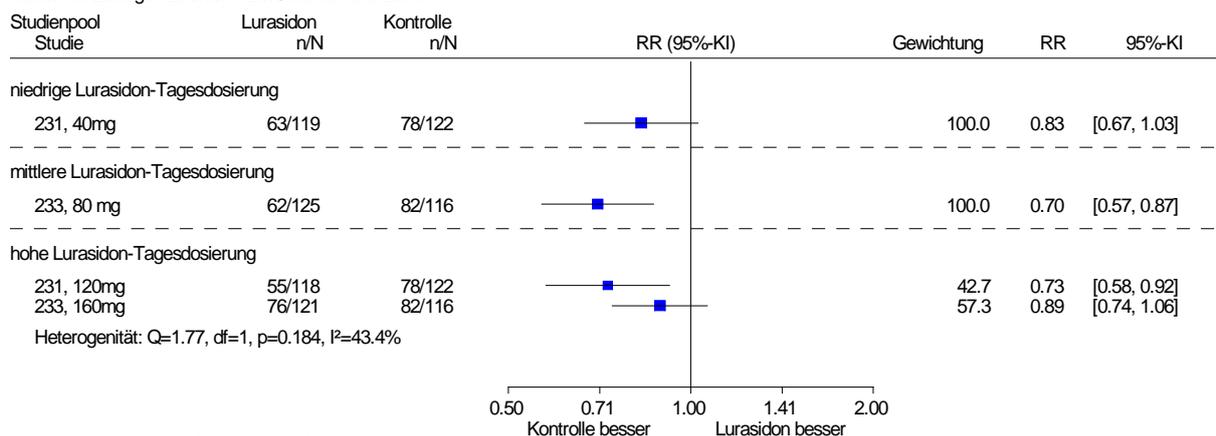
Lurasidon vs. Kontrolle - Einteilung nach Dosierung  
 PANSS, Psychopathologische Skala  
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität zwischen Studienpools: Q=1.20, df=2, p=0.550, I²=0%

Abbildung 9: PANSS allgemeine Psychopathologieskala, Lurasidon vs. Vergleichstherapie, unterteilt nach Tagesdosierung, Bewertung der Relevanz der Effekte mittels Hedges' g

Lurasidon vs. Kontrolle - Einteilung nach Dosierung  
 PANSS, Responder (Verbesserung um 30%)  
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität zwischen Studienpools: Q=1.46, df=2, p=0.481, I²=0%

Abbildung 10: PANSS Gesamtscore, Lurasidon vs. Vergleichstherapie, unterteilt nach Tagesdosierung, Responderanalyse, Rate der Patienten mit Verbesserung des Gesamtscores um 30 %

## **Anhang C– Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)**

### **Externe Sachverständige**

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, 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 der Beraterin / 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>
Mielke, Rüdiger	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	nein	ja

### **Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen**

Für die Bewertung war die Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. 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 ggf. zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. 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 angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

*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?

*Ergänzende Frage zu Frage 2:* Haben Sie darüber hinaus 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 für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

*Ergänzende Frage zu Frage 3:* Haben Sie darüber hinaus 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 und / oder hat die Einrichtung<sup>2</sup>, die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit 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 für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

*Ergänzende Frage zu Frage 4:* Haben Sie darüber hinaus 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?

---

<sup>2</sup> Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

*Frage 5:* Haben Sie und / oder hat die Einrichtung<sup>2</sup>, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, 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 ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, 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?