

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

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

#### Fragestellung

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

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

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Cariprazin

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### ***Ergebnisse***

#### ***Mortalität***

##### *Gesamtmortalität*

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

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

### ***Morbidität***

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

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

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

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

#### *Depressive Symptome (CDSS)*

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

#### *Rückfall*

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

### *Psychosoziales Funktionsniveau (PSP)*

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

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

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

### ***Nebenwirkungen***

#### *SUEs*

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

#### *Abbruch wegen UEs*

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

#### *Suizidalität (C-SSRS)*

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

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

##### *Dyskinesie (AIMS)*

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

#### *Akathisie (BARS)*

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

#### *Parkinsonismus (SAS)*

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 3: Cariprazin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

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

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