

IQWiG-Berichte – Nr. 662

Cariprazin (Schizophrenie) –

Addendum zum Auftrag A18-25

Addendum

Auftrag: A18-50
Version: 1.0
Stand: 12.09.2018

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Cariprazin (Schizophrenie) – Addendum zum Auftrag A18-25

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

22.08.2018

Interne Auftragsnummer:

A18-50

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG:

- Regine Potthast
- Katharina Hirsch
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Schizophrenie, Cariprazin, Nutzenbewertung, NCT01625897, Nutzenbewertung

Keywords: Schizophrenia, Cariprazine, Benefit Assessment, NCT01625897, Benefit Assessment

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Beschreibung der Ausgangsdatenlage im Dossier des pU	2
2.2 Bewertung der vom pU nachgereichten Analysen	2
2.3 Zusammenfassung.....	5
3 Literatur	6

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich, Langzeitbehandlung / Rückfallprophylaxe, Cariprazin vs. Risperidon	4
Tabelle 2: Cariprazin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	5

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BARS	Barnes Akathisia Rating Scale
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 22.08.2018 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A18-25 (Cariprazin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Für die Bewertung von Cariprazin in der Langzeitbehandlung / Rückfallprophylaxe der Schizophrenie hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) in seinem Dossier Ergebnisse der Studie 188-005 zum Vergleich von Cariprazin mit Risperidon vorgelegt [2]. Diese Studie wurde in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Für den Endpunkt Akathisie – erhoben mittels der Barnes Akathisia Rating Scale (BARS) – hat der pU keine verwertbaren Daten vorgelegt. Im Nachgang zur mündlichen Anhörung hat der pU dem G-BA weitere Analysen zu diesem Endpunkt als Nachreichung zu seiner Stellungnahme übermittelt.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der vom pU nachgereichten Daten der Studie 188-005 zum Endpunkt Akathisie erhoben mittels des BARS beauftragt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

2.1 Beschreibung der Ausgangsdatenlage im Dossier des pU

Für die Dossierbewertung von Cariprazin in der Langzeitbehandlung / Rückfallprophylaxe der Schizophrenie (Fragestellung 2) hat der pU in seinem Dossier Ergebnisse zum Endpunkt Akathisie vorgelegt. Die Akathisie gehört zum Bereich der extrapyramidalen Störungen, die bekannte unerwünschte Wirkungen von Antipsychotika allgemein sowie der beiden Wirkstoffe Cariprazin und Risperidon darstellen.

Die Akathisie wurde in der Studie mithilfe des Instruments Barnes Akathisia Rating Scale (BARS) erhoben. Das Instrument enthält eine Skala bestehend aus insgesamt 4 Items [3] (1 Item zur Bewertung der objektiven Unruhe, 2 Items zur Bewertung der subjektiven Unruhe und 1 Item zur globalen klinischen Bewertung). Die 3 Items zur objektiven und subjektiven Bewertung werden jeweils anhand einer 4-Punkte-Skala (mit 0 bis 3 Punkten) bewertet. Das Item zur globalen klinischen Bewertung besteht aus einer 6-Punkte-Skala (0: keine Akathisie bis 5: schwere Akathisie). Höhere Werte zeigen dabei einen schlechteren Zustand an.

Als primäre Auswertung hat der pU für das Dossier eine Responderanalyse zum Anteil der Patientinnen und Patienten herangezogen, deren BARS-Gesamtscore (bestehend aus der Summe der Scores aller 4 Items) zu Studienbeginn bei ≤ 2 lag und danach Werte über 2 erreichte. Zusätzlich stellte der pU die Veränderung des Gesamtscores (ebenfalls bestehend aus der Summe der Scores aller 4 Items) zu Woche 26 im Vergleich zu Studienbeginn dar.

In der Dossierbewertung wurden die vom pU präsentierten Responderanalysen und Mittelwertdifferenzen nicht herangezogen, da diese auf dem Gesamtscore aller 4 Items beruhen. Es liegen jedoch keine Quellen vor, welche die Bildung eines Gesamtscores aus allen 4 Items begründen. Als adäquate Analyse kann vielmehr die Auswertung der Mittelwertdifferenzen der Einzelitems angesehen werden. Zusätzlich sind auch die Ergebnisse des Gesamtscores aus den Items 1 bis 3 und die isolierte Auswertung des Items 4 (globale klinische Bewertung) für die Nutzenbewertung interpretierbar [4].

Der pU hat im Nachgang der mündlichen Anhörung weitere Auswertungen zum BARS vorgelegt, die im folgenden Abschnitt bewertet werden.

2.2 Bewertung der vom pU nachgereichten Analysen

Als Nachreichung zu seiner Stellungnahme hat der pU verschiedene Analysen zum BARS übermittelt, zum einen Responderanalysen und zum anderen Auswertungen zur mittleren Änderung im Vergleich zu Studienbeginn.

Für die Einzelitems 1, 2 und 3 sowie für den Gesamtscore aus den Items 1 bis 3 legt der pU jeweils Responderanalysen der Patientinnen und Patienten vor, die im Studienverlauf einen Wert von > 0 erreichen. In diese Auswertung gehen jeweils nur diejenigen Patientinnen und Patienten ein, die zu Studienbeginn einen Wert von 0 aufweisen. Für das Item 4 legt der pU

eine vergleichbare Responderanalyse vor, wählt als Responsekriterium jedoch einen Wert von > 1 im Studienverlauf. Diese Analyse beruht dementsprechend nur auf denjenigen Patientinnen und Patienten mit einem Wert von ≤ 1 zu Studienbeginn.

Zudem legt der pU für die Einzelitems 1, 2, 3 und 4 sowie für den Gesamtscore aus den Items 1 bis 3 Analysen zur mittleren Änderung im Vergleich zu Studienbeginn vor.

Für die Nutzenbewertung werden bevorzugt Responderanalysen betrachtet. Durch die Wahl der Responsekriterien werden in den Analysen diejenigen Patientinnen und Patienten erfasst, die im Verlauf der Studie Symptome der Akathisie entwickeln. Dabei ist zu berücksichtigen, dass für die Nutzenbewertung auch relevant ist, ob sich Patientinnen und Patienten, die zu Beginn der Studie bereits Symptome der Akathisie zeigten, sich im Verlauf der Studie hinsichtlich dieser Symptome verändert haben. Solche Patientinnen und Patienten werden in den vom pU vorgelegten Responderanalysen des pU aber nicht berücksichtigt. Da aber in jede der Auswertungen trotz der Einschränkung auf Patientinnen und Patienten ohne Symptome zu Studienbeginn mehr als 90 % der randomisierten Patientinnen und Patienten eingehen, hat dieser Aspekt keine Auswirkungen auf die Interpretation der Ergebnisse.

Zu berücksichtigen ist ebenfalls, dass die Responsekriterien in der Studie 188-005 nicht präspezifiziert waren und eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht ausgeschlossen werden kann. Allein dies führt bereits zu einem hohen Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu diesem Endpunkt.

Insgesamt werden die vom pU vorgelegten Responderanalysen aber trotz der Unsicherheiten als hinreichend interpretierbar angesehen und für die Nutzenbewertung herangezogen.

Ergebnisse zum BARS

Tabelle 1 zeigt die Ergebnisse der Studie 188-005 zum Vergleich von Cariprazin und Risperidon hinsichtlich des Endpunkts Akathisie, gemessen mittels des BARS.

Tabelle 1: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich, Langzeitbehandlung / Rückfallprophylaxe, Cariprazin vs. Risperidon

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Skala	Cariprazin		Risperidon		Cariprazin vs. Risperidon RR [95 %-KI]; p-Wert
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Studie 188-005					
Nebenwirkungen					
EPS BARS					
Gesamtscore der Items 1 - 3	216 ^b	39 (18,1)	224 ^b	43 (19,2)	0,94 [0,64; 1,39]; 0,759
Objektive Unruhe (Item 1)	226 ^b	21 (9,3)	228 ^b	24 (10,5)	0,88 [0,51; 1,54]; 0,660
Bewusstsein von Unruhe (Item 2)	219 ^b	39 (17,8)	224 ^b	40 (17,9)	1,00 [0,67; 1,49]; 0,989
Verzweiflung durch Unruhe (Item 3)	226 ^b	23 (10,2)	226 ^b	20 (8,8)	1,15 [0,65; 2,03]; 0,631
Globale klinische Bewertung der Akathisie (Item 4)	228 ^c	19 (8,3)	227 ^c	14 (6,2)	1,35 [0,70; 2,63]; 0,375
a: basierend auf der Safety-Population b: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einem Score = 0 zu Studienbeginn c: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einem Score ≤ 1 zu Studienbeginn BARS: Barnes Akathisia Rating Scale; KI: Konfidenzintervall; EPS: extrapyramidal-motorische Störungen; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; vs.: versus					

Weder für den Gesamtscore der Items 1 bis 3 noch für das Item 4 zeigt sich in den Responderanalysen ein 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.

Subgruppenanalysen zum BARS

Der pU liefert für die oben genannten Auswertungen zum BARS entsprechende Subgruppenanalysen zu den Merkmalen Alter, Geschlecht, Länder und Krankheitsschwere anhand des Faktorscores für Negativsymptomatik der Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS-FNS). Diese Merkmale stellen einen Teil derjenigen Merkmale dar, für die der pU bereits in seinem Dossier Ergebnisse vorgelegt hat, jeweils unter Verwendung derselben Trennwerte für die Subgruppen.

Wie bereits in der Dossierbewertung A18-25 werden für die vorliegende Nutzenbewertung ausschließlich die Ergebnisse zum Subgruppenmerkmal Geschlecht betrachtet. Eine Begründung dafür findet sich in der Dossierbewertung A18-25 [1].

Für das Merkmal Geschlecht zeigt sich für keine der betrachteten Skalen des BARS eine statistisch signifikante Effektmodifikation (p-Wert des Interaktionstests < 0,05).

2.3 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Cariprazin aus der Dossierbewertung A18-25 nicht.

Die nachfolgende Tabelle 2 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Cariprazin unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A18-25 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 2: Cariprazin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

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

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Cariprazin (Schizophrenie): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A18-25 [online]. 12.07.2018 [Zugriff: 18.07.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 646). URL: https://www.iqwig.de/download/A18-25_Cariprazin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
2. Recordati Pharma. Cariprazin (Reagila): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 13.04.2018 [Zugriff: 18.07.2018]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/360/#tab/dossier>.
3. Barnes TR. A rating scale for drug-induced akathisia. Br J Psychiatry 1989; 154: 672-676.
4. Barnes TR. The Barnes akathisia rating scale: revisited. J Psychopharmacol 2003; 17(4): 365-370.