

Beschluss



des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Cariprazin

Vom 4. Oktober 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 4. Oktober 2018 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 4. Oktober 2018 (BAnz AT 02.11.2018 B2), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Cariprazin wie folgt ergänzt:**

Cariprazin

Beschluss vom: 4. Oktober 2018
In Kraft getreten am: 4. Oktober 2018
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 13. Juli 2017):

Reagila wird zur Behandlung von Schizophrenie bei erwachsenen Patienten angewendet.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
--

a) Erwachsene Patienten mit Schizophrenie (Akutbehandlung)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Amisulprid oder Aripiprazol oder Olanzapin oder Paliperidon oder Quetiapin oder Risperidon oder Ziprasidon.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Erwachsene Patienten mit Schizophrenie (Langzeitbehandlung)

b1) Erwachsene Patienten mit Schizophrenie mit überwiegender Negativsymptomatik in Langzeitbehandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Amisulprid oder Aripiprazol oder Olanzapin oder Paliperidon oder Quetiapin oder Risperidon oder Ziprasidon.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Risperidon:

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.

b2) Erwachsene Patienten mit Schizophrenie ohne überwiegende Negativsymptomatik in Langzeitbehandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Amisulprid oder Aripiprazol oder Olanzapin oder Paliperidon oder Quetiapin oder Risperidon oder Ziprasidon.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:a) Erwachsene Patienten mit Schizophrenie (Akutbehandlung)

Es liegen keine relevanten Daten vor.

b) Erwachsene Patienten mit Schizophrenie (Langzeitbehandlung)b1) Erwachsene Patienten mit Schizophrenie mit überwiegender Negativsymptomatik in LangzeitbehandlungErgebnisse der Studie RGH-188-005:¹

Endpunkt-kategorie; Endpunkt	Cariprazin			Risperidon			Cariprazin vs. Risperidon
Mortalität							
Endpunkt	N	Patienten mit Ereignis n (%)		N	Patienten mit Ereignis n (%)		RR [95%-KI] p-Wert ^{a)}
Gesamtmortalität	230	0 (0)		230	1 (0,4)		0,14 [0; 6,82] ^{b)} 0,410
Morbidität							
Endpunkt	N ^{c)}	Werte Studien- beginn	Änderung Studien- ende	N ^{c)}	Werte Studien- beginn	Änderung Studien- ende	MD [95 %-KI] p-Wert
		MW (SD)	MW ^{d)} (SE)		MW (SD)	MW ^{d)} (SE)	
PANSS^{e)}							
Gesamtscore	227	76,7 (8,1)	-16,9 (0,80)	229	76,4 (8,2)	-14,8 (0,81)	-2,10 [-4,34; 0,13] 0,065
Negativskala	227	28,5 (2,5)	-8,6 (0,32)	229	28,3 (2,7)	-7,2 (0,34)	-1,48 [-2,38; -0,57] 0,001 Hedges' g: -0,30 [-0,48; -0,11] 0,002 ^{f)}
Positivskala	227	12,0 (2,8)	-1,4 (0,21)	229	11,8 (2,7)	-1,4 (0,16)	0,01 [-0,52; 0,54] 0,959
allgemeine Psycho- pathologieskala	227	36,2 (5,5)	-7,1 (0,41)	229	36,3 (5,5)	-6,4 (0,42)	-0,72 [-1,86; 0,43] 0,220
Faktorscore für die Negativ- symptomatik ^{g)}	227	27,7 (2,6)	-8,9 (0,32)	229	27,5 (2,4)	-7,4 (0,35)	-1,46 [-2,39; -0,53] 0,002 Hedges' g: -0,29 [-0,47; -0,10] 0,002 ^{f)}
Faktorscore für die Positiv- symptomatik ^{h)}	227	8,8 (2,7)	-1,1 (0,17)	229	8,6 (2,6)	-1,1 (0,15)	0,01 [-0,43; 0,45] 0,963

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A18-25) und aus dem Addendum zur Dossierbewertung (A18-50) und aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.

Endpunkt-kategorie; Endpunkt	Cariprazin			Risperidon			Cariprazin vs. Risperidon
Rückfall	Es liegen keine relevanten Daten vor.						
Endpunkt	N ^{c)}	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^{d)} (SE)	N ^{c)}	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^{d)} (SE)	MD [95 %-KI] p-Wert
CDSS ^{e)}							
Gesamtscore	227	0,7 (2,0)	-0,3 (0,09)	229	0,9 (1,3)	-0,2 (0,11)	-0,06 [-0,33; 0,21] 0,658
PSP							
Gesamtscore ⁱ⁾	227	48,8 (10,9)	14,3 (0,6)	229	48,1 (10,7)	9,66 (0,8)	4,63 [2,71; 6,56] < 0,001 Hedges' g: 0,44 [0,25; 0,63] < 0,001 ^{f)}
Selbstpflege ^{j)}	227	2,5 (1,0)	-0,7 (0,05)	229	2,5 (1,0)	-0,5 (0,05)	-0,20 [-0,34; -0,06] 0,004
sozial nützliche Aktivitäten inkl. Arbeit und Studium ^{j)}	227	4,0 (0,8)	-1,0 (0,05)	229	4,0 (0,7)	-0,6 (0,06)	-0,35 [-0,5; -0,20] < 0,001
private und soziale Beziehungen ^{j)}	227	3,6 (0,8)	-0,9 (0,05)	229	3,6 (0,8)	-0,6 (0,05)	-0,24 [-0,37; -0,10] < 0,001
störendes und aggressives Verhalten ^{j)}	227	1,1 (0,3)	-0,06(0,01)	229	1,1 (0,4)	-0,04 (0,02)	-0,02 [-0,07; 0,02] 0,297
CGI (ergänzend dargestellt) ^{k)}							
CGI-I	227	4,15 (0,77)	2,77 (0,07)	229	4,20 (0,73)	3,08 (0,07)	-0,31 [-0,50; -0,12] 0,0013
CGI-S	227	4,15 (0,77)	-0,80 (0,05)	229	4,20 (0,73)	-0,61 (0,05)	-0,19 [-0,33; -0,05] 0,0087
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
Es liegen keine Daten vor.							
Nebenwirkungen							
Endpunkt	N	Patienten mit Ereignis n (%)		N	Patienten mit Ereignis n (%)		RR [95%-KI] p-Wert ^{a)}
UE	230	134 (58,3)		230	140 (60,9)		-
SUE	230	8 (3,5)		230	7 (3,0)		1,14 [0,42; 3,10] 0,858
Abbruch wegen UE	230	23 (10,0)		230	27 (11,7)		0,85 [0,50; 1,44] 0,567
C-SSRS							
Suizid- gedanken	230	3 (1,3)		230	2 (0,9)		1,50 [0,26; 8,71] ^{b)} 0,753

Endpunkt-kategorie; Endpunkt	Cariprazin			Risperidon			Cariprazin vs. Risperidon
	N	Werte Studien- beginn	Änderung Studien- ende	N	Werte Studien- beginn	Änderung Studien- ende	
suizidales Verhalten	230	0 (0)		230	1 (0,4)		0,14 [0; 6,82] ^{b)} 0,410
Extrapyramidal-motorische Störungen							
BARS							
Gesamtscore ^{l)}	216	39 (18,1)		224	43 (19,2)		0,94 [0,64; 1,39] 0,759
Objektive Unruhe	226	21 (9,39)		228	24 (10,5)		0,88 [0,51; 1,54] 0,660
Bewusstsein von Unruhe	219	39 (17,8)		224	40 (17,9)		1,00 [0,67; 1,49] 0,989
Verzweiflung durch Unruhe	226	23 (10,2)		226	20 (8,8)		1,15 [0,65; 2,03] 0,631
Globale klinische Bewertung der Akathisie	228	19 (8,3)		227	14 (6,2)		1,35 [0,70; 2,63] 0,375
Endpunkt	N ^{c)}	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SE)	N ^{c)}	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SE)	MD [95 %-KI] p-Wert
AIMS-Gesamtscore ^{e,m)}	216	0,1 (0,4)	0,01 (0,03)	216	0,2 (0,7)	0,02 (0,03)	-0,01 [-0,10; 0,07]; 0,781
SAS-Gesamtscore ^{e,n)}	216	0,4 (0,9)	0,1 (0,08)	216	0,4 (0,9)	0,1 (0,08)	-0,07 [-0,29; 0,16]; 0,561

a) Berechnung des IQWiG (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode).

b) Peto Odds Ratio, Berechnung des IQWiG.

c) Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effekts berücksichtigt wurden. Die Werte zu Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.

d) Kleinste-Quadrate-Schätzung aus, wenn nicht anders angegeben, MMRM-Auswertung adjustiert für Behandlungsarm, Visite, Studienzentrum, Wert zu Studienbeginn und Interaktion zwischen Behandlungsarm und Visite sowie zwischen Wert zu Studienbeginn und Visite.

e) Höhere Werte zeigen einen höheren Schweregrad an.

f) Berechnung des IQWiG basierend auf Effektschätzung der Mittelwertdifferenz und KI der MMRM-Analyse.

g) Summe aus den Fragen N1, N2, N3, N4, N6, G7 und G16 des PANSS.

h) Summe aus den Fragen P1, P3, P5, P6 und G9 des PANSS.

i) Höhere Werte zeigen ein besseres psychosoziales Funktionsniveau an.

j) Höhere Werte bedeuten eine Verschlechterung.

k) Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.

l) Gesamtscore aus den Items objektive Unruhe, Bewusstsein von Unruhe und Verzweiflung durch Unruhe.

m) Summe aus 7 Items zur Einschätzung abnormer Bewegungen von Gesicht, Mund, Extremitäten und Rumpf.

n) Summe aus 10 Items zur Bewertung von Rigidität, Hypokinesie, Zittern, Glabellareflex und Speichelfluss.

AIMS: Abnormal Involuntary Movement Scale; BARS: Barnes Akathisia Rating Scale; CDSS: Calgary Depression Scale for Schizophrenia; CGI-I/-S: Clinical Global Impression Scale -Improvement/-Severity; C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale; PSP: Personal and Social Performance Scale; RR: relatives Risiko; SAS: Simpson-Angus Scale; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

b2) Erwachsene Patienten mit Schizophrenie ohne überwiegende Negativsymptomatik in Langzeitbehandlung

Es liegen keine relevanten Daten vor.

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

a) Erwachsene Patienten mit Schizophrenie (Akutbehandlung)

ca. 12 000 Patienten

b) Erwachsene Patienten mit Schizophrenie (Langzeitbehandlung)

b1) Erwachsene Patienten mit Schizophrenie mit überwiegender Negativsymptomatik in Langzeitbehandlung

ca. 37 000 – 75 000 Patienten

b2) Erwachsene Patienten mit Schizophrenie ohne überwiegende Negativsymptomatik in Langzeitbehandlung

ca. 175 000 – 212 000 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Reagila® (Wirkstoff: Cariprazin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 20. August 2018):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002770/WC500234924.pdf

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

a) Erwachsene Patienten mit Schizophrenie (Akutbehandlung)

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Cariprazin	2.391,57 € - 4.357,02 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Amisulprid	129,90 € - 867,97 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Aripiprazol	888,45 € – 1.012,07 €
Olanzapin	205,55 € - 638,28 €
Paliperidon	153,82 € - 359,92 €
Quetiapin	309,59 € - 894,03 €
Risperidon	83,26 € - 273,79 €
Ziprasidon	1.154,71 € - 1.523,44 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15.09.2018)

b) Erwachsene Patienten mit Schizophrenie (Langzeitbehandlung)

b1) Erwachsene Patienten mit Schizophrenie mit überwiegender Negativsymptomatik in Langzeitbehandlung

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Cariprazin	2.391,57 € - 4.357,02 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Amisulprid	129,90 € - 867,97 €
Aripiprazol	888,45 € – 1.012,07 €
Olanzapin	205,55 € - 638,28 €
Paliperidon	153,82 € - 359,92 €
Quetiapin	309,59 € - 894,03 €
Risperidon	83,26 € - 273,79 €
Ziprasidon	1.154,71 € - 1.523,44 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15.09.2018)

b2) Erwachsene Patienten mit Schizophrenie ohne überwiegende Negativsymptomatik in Langzeitbehandlung

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Cariprazin	2.391,57 € - 4.357,02 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Amisulprid	129,90 € - 867,97 €
Aripiprazol	888,45 € – 1.012,07 €
Olanzapin	205,55 € - 638,28 €
Paliperidon	153,82 € - 359,92 €
Quetiapin	309,59 € - 894,03 €
Risperidon	83,26 € - 273,79 €
Ziprasidon	1.154,71 € - 1.523,44 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15.09.2018)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 4. Oktober 2018 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 4. Oktober 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken