

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Lurasidon

Vom 16. April 2015

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss.....	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekosten.....	10
4.	Verfahrensablauf	10
5.	Beschluss	12
6.	Anhang	20
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	20
B.	Bewertungsverfahren.....	26
1.	Bewertungsgrundlagen	26
2.	Bewertungsentscheidung.....	26
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	26
2.2	Nutzenbewertung	26
2.2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichs-therapie.....	26
2.2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	26
2.2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	26
2.2.4	Therapiekosten	27
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	28
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	29
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	32
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	33
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung	33

4.1	Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	34
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	35
5.1	Stellungnahme Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG.....	35
5.2	Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft.....	83
5.3	Stellungnahme Janssen Cilag GmbH.....	104
5.4	Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	113
5.5	Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde	122
D.	Anlagen.....	129
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	130
2.	–Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	140

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Lurasidon ist der 1. November 2014. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 31. Oktober 2014 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Februar 2015 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Lurasidon gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und

der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Lurasidon nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Lurasidon (Latuda®) gemäß Fachinformation:

Lurasidon (Latuda®) ist angezeigt zur Behandlung der Schizophrenie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung der Schizophrenie ist die Behandlung mit einem der folgenden Wirkstoffe:

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

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

Zu 1. Im Anwendungsgebiet zugelassene Wirkstoffe:

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.1 vom 28.11.2013. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Zur Behandlung der Schizophrenie bei Erwachsenen sind die folgenden Wirkstoffe zugelassen.

Phenothiazine: Fluphenazin, Perphenazin, Perazin

Butyrophenone: Haloperidol, Bromperidol, Benperidol

Indol Derivate: Sertindol, Ziprasidon

Thioxanthen Derivate: Flupentixol, Zuclopentixol

Diphenylbutylpiperidin Derivate: Fluspirilen, Pimozid

Diazepine, Oxazepine, Thiazepine, Oxepine: Clozapin, Olanzapin, Quetiapin

Benzamide: Sulpirid, Amisulprid

Andere Antipsychotika: Risperidon, Aripiprazol, Paliperidon

- Zu 2. Eine ausschließlich nicht-medikamentöse Behandlung kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht in Frage.
- Zu 3. Im Anwendungsgebiet liegt kein Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor.
- Zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Die Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt aufgrund der Wirkung auf die positiven und negativen Symptome der Schizophrenie und die unerwünschten Arzneimittel-Wirkungen, insbesondere das extrapyramidale Syndrom EPS.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Lurasidon wie folgt bewertet:

a) Akuttherapie von Patienten mit Schizophrenie

Für die Akuttherapie der Schizophrenie ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Für die Akuttherapie liegen 3 randomisierte kontrollierte Studien vor, bei denen jeweils auch eine Placebo-Gruppe enthalten war. In der Studie D1001002 (im Folgenden 002) wurde Lurasidon (2 Gruppen 37 bzw. 74 mg² täglich) mit Risperidon (4 mg täglich) verglichen, in der Studie D1050231 (im Folgenden 231) wurde Lurasidon (2 Gruppen 37 bzw. 111 mg² täglich) mit Olanzapin (15 mg täglich) verglichen und in der Studie D1050233 (im Folgenden 233) wurde Lurasidon (2 Gruppen 74 bzw. 148 mg² täglich) mit Quetiapin (600 mg täglich) mit verzögerter Wirkstofffreigabe (Quetiapin XR) verglichen.

² Angaben für Lurasidon Base, 37, 74, 111 und 148 mg entsprechend 40, 80, 120 und 160 mg Lurasidon-Hydrochlorid

In den 3 Studien lagen hinsichtlich der Dosierungen Abweichungen zu den Vorgaben der Fachinformationen vor. Die Fachinformation von Lurasidon empfiehlt als Anfangsdosis 37 mg täglich. Lurasidon wirkt im Dosisbereich von 37 bis 148 mg täglich.

Die Behandlung mit Risperidon soll mit einer Dosis von 2 mg beginnen, die meisten Patienten profitieren von Dosen zwischen 4 und 6 mg täglich. Maximal sind 10 mg Risperidon möglich.

Die empfohlene Anfangsdosis für Olanzapin beträgt 10 mg täglich, die Dosis kann innerhalb eines Bereichs von 5 – 20 mg täglich auf Grundlage des individuellen klinischen Zustands angepasst werden.

Für Quetiapin Retard werden 300 mg am 1. Tag und 600 mg am 2. Tag gegeben. Die empfohlene Tagesdosis beträgt 600 mg Quetiapin, sie kann auf 800 mg Quetiapin erhöht werden; der wirksame Dosisbereich liegt von 400 mg bis 800 mg.

Studie 002:

Für Lurasidon lag aufgrund der fehlenden Anpassungsmöglichkeit eine potentielle Unterdosierung vor. Ebenso war im Risperidonarm aufgrund des fixen Dosierungsschemas eine Dosierung von 6 mg Risperidon nicht möglich, sodass für Risperidon (4 mg täglich) gleichfalls eine potentielle Unterdosierung vorlag. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass für einen relevanten Teil der Studienpopulation eine Dosisanpassung erforderlich gewesen wäre.

Studie 231:

Die Lurasidon Anfangsdosis lag im Studienarm mit 111 mg täglich über der vorgegebenen Anfangsdosierung. Für Lurasidon 37 mg lag eine potentielle Unterdosierung vor. Für Olanzapin war die in der Studie verwendete maximale Dosierung auf 15 mg begrenzt. Somit war eine weitere Aufdosierung auf bis zu 20 mg nicht möglich. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass für einen relevanten Teil der Studienpopulation eine Dosisanpassung erforderlich gewesen wäre.

Studie 233:

Die Lurasidon Anfangsdosis lag mit 74 bzw. 111 mg täglich über der vorgegebenen Anfangsdosierung. Für Lurasidon 74 mg sowie für Quetiapin lag eine potentielle Unterdosierung vor, die laut Fachinformation maximale tägliche Dosierung für Quetiapin XR (bis zu 800 mg täglich) war aufgrund der Begrenzung der Maximaldosis auf 600 mg nicht möglich.

Neben der in einigen Studienarmen von den Vorgaben der Fachinformation für Lurasidon abweichenden Anfangsdosierungen war in allen 3 Studien weder in der Lurasidon- noch in der entsprechenden Kontrollgruppe eine patientenindividuelle 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. Die fehlende Optimierungsmöglichkeit entspricht nicht dem Stand der medizinischen Erkenntnis³.

³ Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of schizophrenia. Edinburgh: SIGN; 2013. (SIGN publication no. 131)

Fazit:

Weder die Vergleichstherapie noch die Verumarme schöpfen in den 3 Studien das jeweils mögliche Spektrum der Dosisanpassung aus. Vor dem Hintergrunde der im Anwendungsgebiet Schizophrenie bekannten hohen Variabilität der Symptomatik und des patientenindividuellen Ansprechens auf die neuroleptische Behandlung, ist eine Beschränkung des Therapieschemas für die Akuttherapie der Schizophrenie nicht angemessen. Die Anwendung von Antipsychotika in festen Dosierungen weicht von der in der Behandlung der Schizophrenie notwendigen Dosisanpassung ab. Da bekannt ist, dass der Behandlungseffekt je nach Wahl der Dosierung, der Dosisescalation oder fehlenden Titrationsmöglichkeit der eingesetzten Antipsychotika über- oder unterschätzt werden kann⁴, sind die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Studien nicht zum Nachweis eines Zusatznutzens geeignet.

b) Rückfallprophylaxe bei Patienten mit Schizophrenie

Für die Rückfallprophylaxe der Schizophrenie ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Für die Rückfallprophylaxe hat der pharmazeutische Unternehmer 2 Studien vorgelegt, in denen Lurasidon mit Risperidon (Studie D1050237, im Folgenden 237, und Studie 1050234, im Folgenden 234) verglichen wird.

In die Studie 234 wurden lediglich diejenigen Patienten aufgenommen, für die zur letzten Visite der Studie 233 (Akuttherapie, s.o.) 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 und die Studie ist damit zum Nachweis eines Zusatznutzens nicht geeignet.

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 37 bis 111 mg/Tag verabreicht werden, wobei die Dosis in Stufen von 37 mg verändert werden konnte (lediglich in der ersten Behandlungswoche wurden unveränderlich 74 mg/Tag Lurasidon verabreicht). 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, 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.

⁴ 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.

Darüber hinaus fehlen im Dossier Angaben zu weiteren Versorgungspfaden für die Patienten. Hier ist insbesondere die begleitende psychotherapeutische Betreuung zu nennen, die in jeder Behandlungsphase, auch zur Rückfallverhütung, von Bedeutung ist³. 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. Die Studie 237 ist trotz der geschilderten Verzerrungsaspekte für die Bewertung des Zusatznutzens von Lurasidon in der Vermeidung eines Rückfalls geeignet.

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 der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für diesen Endpunkt nicht belegt.

Morbidität

Rückfallrate

Der pharmazeutische Unternehmer hat die Rückfallrate als zusammengesetzten Endpunkt operationalisiert, im Dossier liegen aber nur Ergebnisse für eine der 3 Komponenten des Endpunkts vor, nämlich Re-Hospitalisierung aufgrund einer Verschlechterung der Psychose. Separate Ergebnisse, der beiden anderen im Endpunkt „Rückfallrate“ enthaltenen Komponenten, Verschlechterung des Symptomscores (gemessen mit der Positive and Negative Syndrome Scale PANSS) und Hinweise auf das Risiko einer Selbst- oder Fremdgefährdung, sind nicht ausreichend dargestellt, die Ergebnisse für den zusammengesetzten Endpunkt sind insofern nur eingeschränkt interpretierbar. Weder für die Rehospitalisierungsrate noch für den zusammengesetzten Endpunkt „Rückfallrate“ liegen statistisch signifikante Unterschiede vor.

Schizophreniesymptomatik

Die Schwere der Schizophreniesymptomatik wurde mit der PANSS gemessen. Ergebnisse liegen nur für die Mittelwertdifferenz vor. Weder im Gesamtscore noch in den 3 Subskalen war das Ergebnis statistisch signifikant.

Für den Gesamtscore, die PANSS Positivskala und die Subskalen „psychopathologische Symptome“ von Lurasidon liegt die obere Grenze des Konfidenzintervalls der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' G) der Studienergebnisse über der Irrelevanzschwelle von 0,2, somit kann nicht hinreichend sicher ausgeschlossen werden, dass für die genannten Endpunkte ein relevanter Effekt zuungunsten von Lurasidon vorliegt.

Zusammenfassend lassen sich aus den Daten zur Morbidität keine validen Aussagen zum Zusatznutzen von Lurasidon im Vergleich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.

Lebensqualität

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

Zusammenfassend ist ein Zusatznutzen oder größerer Schaden von Lurasidon im Vergleich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Lebensqualität nicht belegt.

Nebenwirkungen

Für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse SUE findet sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Gesamtrate der Therapieabbrüche aufgrund von UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Lurasidon im Vergleich zu 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. Für den Endpunkt Erbrechen zeigte sich, in Konsistenz zu der höheren Rate von Übelkeit, ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Lurasidon, demgegenüber für die Endpunkte Obstipation und Erkrankungen der Geschlechtsorgane/der Brustdrüse signifikante Unterschiede zugunsten von Lurasidon. Für Lurasidon lag im Vergleich zu Risperidon eine signifikant niedrigere Rate der Gewichtszunahme um >7% vor. Weiterhin waren die Veränderungen des Körpergewichts zu Monat 12 signifikant, hier wurde unter Lurasidon eine Abnahme, unter Risperidon eine Zunahme beobachtet. Der in der langfristigen Behandlung der Schizophrenie relevante Endpunkt der Akathisie (sog. Bewegungsunruhe, Nebenwirkung aus dem Bereich der extrapyramidalen Bewegungsstörungen) nach MedDRA PT zeigte einen signifikanten Unterschied zuungunsten von Lurasidon. Die Akathisie wurde zusätzlich mit der Barnes Akathisia Scale BAS gemessen. Für den Gesamtscore der BAS ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Lurasidon. Hierbei lag das 95 %-KI der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD) nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Ein irrelevanter Effekt kann daher nicht ausgeschlossen werden.

Es stehen sich im Bereich der NW Vorteile und Nachteile von Lurasidon gegenüber; ein Zusatznutzen oder größerer Schaden von Lurasidon im Vergleich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für die Nebenwirkungen nicht belegt.

Fazit

In der Gesamtbetrachtung ist ein Abwägen von Zusatznutzen und Schaden nicht möglich. Somit ist ein Zusatznutzen von Lurasidon in der Rezidivprophylaxe gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Risperidon nicht belegt.

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

Die Angaben zu den Patientenzahlen beruhen auf den Daten des morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleichs (Morbi-RSA). Der Morbi-RSA erfasst Schizophrenie in der hierarchisierten Morbiditätsgruppe 054 (HMG054). Nach den Angaben der Grundlagenbescheide für die Jahre 2011 bis 2013⁵ werden ca. 294 000 Patienten der HMG054 zugeordnet. Bezogen auf die GKV Mitglieder resultiert eine Prävalenz von 0,42%. Die Zielpopulation umfasst somit ca. 250 000 Patienten mit Schizophrenie.

2.3 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 Latuda® (Wirkstoff: Lurasidon) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zu-

⁵ Bundesversicherungsamt. Risikogruppenanteile Grundlagenbescheide 2011 - 2013

griff: 12. März 2015): [http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR - Product Information/human/002713/WC500164683.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002713/WC500164683.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Lurasidon soll nur durch Ärzte und Ärztinnen mit Erfahrung in der Behandlung der Schizophrenie erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. März 2015).

Kosten der Arzneimittel:

Hinsichtlich des Verbrauchs der Arzneimittel wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl an Tabletten ermittelt. Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen Tagesdosen als Berechnungsgrundlage herangezogen und, falls erforderlich, entsprechende Spannen gebildet. Es wurde jeweils von einer gleichmäßigen Dosierung zu allen Einnahmezeitpunkten ausgegangen. Als Behandlungsdauer wurde rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich sein kann. Die Therapiekosten für die in der Schizophreniebehandlung, speziell in der Rezidivprophylaxe, eingesetzten retardierten Darreichungsformen wurden in der Kostendarstellung des Beschlusses nicht berücksichtigt. Die Jahrestherapiekosten können ggf. von denen der im Beschluss dargestellten Darreichungsformen der entsprechenden Wirkstoffe abweichen. Der Wirkstoff Paliperidon ist in Deutschland nur als Retard-Tablette verfügbar.

Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Es sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. März 2015)

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 26. Februar 2013 eingegangen am 27. Februar 2013 eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 26. März 2013 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 24. April 2013 statt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 10. Oktober 2014 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß 5. Kapitel § 11 Absatz 2 VerfO eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dokuments vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 31. Oktober 2014 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO des Wirkstoffs Lurasidon ist der 1. November 2014.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 3. November 2014 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der

Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Lurasidon beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. Januar 2015 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Februar 2015 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Februar 2015.

Die mündliche Anhörung fand am 9. März 2015 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 8. April 2015 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. April 2015 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	26. März 2013	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	25. November 2014	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	3. März 2015	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. März 2015	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	17. März 2015	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
AG § 35a	31. März 2015	Vorbereitung der Beschlussvorlage
Unterausschuss Arzneimittel	8. April 2015	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. April 2015	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. April 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

5. Beschluss



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

Vom 16. April 2015

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. April 2015 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 19. März 2015 (BAnz AT 23.04.2015 B2), wie folgt zu ändern:

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

Lurasidon

Beschluss vom: 16. April 2015
In Kraft getreten am: 16. April 2015
BAnz AT 05.05.2015 B3

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Lurasidon (Latuda®) ist angezeigt zur Behandlung der Schizophrenie

Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

a) Akuttherapie von Patienten mit Schizophrenie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Rückfallprophylaxe bei Patienten mit Schizophrenie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Risperidon:

Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten (Studie D1050237)⁶

⁶ Daten und Berechnungen aus der IQWiG Nutzenbewertung

Endpunktkategorie Endpunkt	Lurasidon			Risperidon			Lurasidon vs. Risperi- don
	N	Ereignisse n (%)		N	Ereignisse n (%)		RR [95 %-KI] p-Wert
Mortalität							
Todesfälle	419	2 (0,5 %)		202	0 (0 %)		2,42 [0,12; 50,11] ⁷ p = 0,356 ⁸
Morbidität							
Rückfallrate	410	82 (20,0 %)		198	32 (16,2 %)		1,31 ⁹ [0,87; 1,97] p = 0,194
Re-Hospitalisierung	410	27 (6,6 %)		198	13 (6,6 %)		0,97 ⁴ [0,50; 1,89] p = 0,924
Endpunktkategorie Endpunkte	Lurasidon			Risperidon			Lurasidon vs. Risperi- don
	N	SB MW	SE Änd.	N	SB MW	SE Änd.	MWD [95 % -KI] p-Wert
Morbidität							
PANSS Gesamt- score ¹⁰	410	65,0	-4,7	197	65,3	-6,5	1,9 [-0,9; 4,6] p = 0,181 Hedges' g 0,12 [-0,05; 0,29]
PANSS Positivskala ¹⁰	410	15,1	-1,6	197	15,1	-1,9	0,3 [-0,5; 1,1] p = 0,488 Hedges' g 0,06 [-0,11; 0,23]
PANSS Negativska- la ¹⁰	410	18,8	-1,3	197	19,0	-1,4	0,0 [-0,9; 1,0] p = 0,948 Hedges' g 0,00 [-0,17; 0,17]
PANSS allgemeine Psychopathologie- Skala ¹⁰	410	31,3	-2,3	197	31,2	-3,6	1,3 [-0,1; 2,7] p = 0,072 Hedges' g 0,16 [-0,01; 0,33]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
nicht erhoben							

⁷ Asymptotische Berechnung, mit Addition Korrekturterm 0,5 zu jeder Zellohäufigkeit der Vierfeldertafel

⁸ Unbedingter exakter Test (CSZ-Methode)

⁹ Hazard Ratio

¹⁰ Höhere Werte entsprechen einem höheren Schweregrad der Symptome

Nebenwirkungen (dichotome Endpunkte)							
Endpunkte	Lurasidon		Risperidon			Lurasidon vs. Risperidon	
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)		RR [95 %-KI] p-Wert	
UE	419	354 (84,5 %)	202	171 (84,7 %)			
SUE	419	46 (11,0 %)	202	20 (9,9 %)		1,11 [0,67; 1,82] p = 0,684	
Abbruch wg. UE	419	46 (11,0 %)	202	10 (5,0 %)		2,22 [1,14; 4,30] p = 0,014 ⁸	
Kopfschmerz	419	42 (10,0 %)	202	30 (14,9 %)		0,67 [0,44; 1,05] p = 0,081 ⁸	
Akathisie	419	60 (14,3 %)	202	16 (7,9 %)		1,81 [1,07; 3,06] ¹¹ p = 0,023 ⁸	
Erkrankungen Gastrointestinaltrakt	419	137 (32,7 %)	202	54 (26,7 %)		1,22 [0,94; 1,60] ¹¹ p = 0,135 ⁸	
Übelkeit	419	70 (16,7 %)	202	22 (10,9 %)		1,53 [0,98; 2,40] ¹¹ p = 0,057 ⁸	
Erbrechen	419	42 (10,0 %)	202	7 (3,5 %)		2,89 [1,32; 6,32] ¹¹ p = 0,005 ⁸	
Obstipation	419	8 (1,9 %)	202	14 (6,9 %)		0,28 [0,12; 0,65] ¹¹ p = 0,002 ⁸	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	419	19 (4,5 %)	202	19 (9,4 %)		0,48 [0,26; 0,89] ¹¹ p = 0,045 ⁸	
Gewichtszunahme > 7%	410	30 (7,3 %)	197	27 (13,7 %)		0,53 [0,33; 0,87] ¹¹ p = 0,01	
Nebenwirkungen (stetige Endpunkte)							
Endpunkt	Lurasidon			Risperidon			Lurasidon vs. Risperidon
	N	SB MW	SE Änd.	N	SB MW	SE Änd.	MWD [95 %-KI] p-Wert
Akathisie (BAS; globale klinische Beurteilung)	410	0,18	0,04	198	0,15	-0,02	0,06 [-0,02; 0,15] p = 0,126
Akathisie (BAS, Gesamtscore)	410	0,28	0,12	198	0,23	-0,07	0,18 [0,04; 0,32] p = 0,012 Hedges' g 0,22 [0,05; 0,32]
Parkinsonismus (SAS Gesamtscore)	410	0,09	0,00	198	0,13	-0,02	0,02 [-0,02; 0,05] p = 0,332
Dyskinesien (AIMS Gesamtscore)	410	0,62	-0,05	198	0,51	-0,03	-0,02 [-0,20; 0,16] p = 0,819

¹¹ Asymptotische Berechnung

Veränderung Körpergewicht zum Monat 12	410	82,96	-0,97	197	80,99	1,47	k. A. [k. A.] p < 0,001
--	-----	-------	-------	-----	-------	------	----------------------------

Daten aus der IQWiG Nutzenbewertung

Verwendete Abkürzungen: AIMS = Abnormal Involuntary Movement Scale; Änd. = Änderung; BAS = Barnes Akathisia Rating Scale; KI = Konfidenzintervall; MW = Mittelwert; MWD = Mittelwertdifferenz; N = Anzahl; PANSS = Positive And Negative Syndrome Scale; RR = Relatives Risiko; SAS = Simpson-Angus Scale; SB = Studienbeginn; SE = Studienende; (S)UE = (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse

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

Anzahl: ca. 250.000 Patienten

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 Lurasidon® (Wirkstoff: Lurasidon) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 12. März 2015): http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002713/WC500164683.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Lurasidon soll nur durch Ärzte und Ärztinnen mit Erfahrung in der Behandlung der Schizophrenie erfolgen.

Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Lurasidon	Kontinuierlich, 1 x täglich	Kontinuierlich	365	365
Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
zweckmäßige Vergleichstherapie				
Amisulprid	Kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	Kontinuierlich	365	365
Aripiprazol	Kontinuierlich, 1 x täglich	Kontinuierlich	365	365

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Olanzapin	Kontinuierlich, 1 x täglich	Kontinuierlich	365	365
Paliperidon ¹²	Kontinuierlich, 1 x täglich	Kontinuierlich	365	365
Quetiapin	Kontinuierlich, 2 x täglich	Kontinuierlich	365	365
Risperidon	Kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	Kontinuierlich	365	365
Ziprasidon	Kontinuierlich, 2 x täglich	Kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung	Dosierung in der Erhaltungsphase (mg)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten/Kapseln nach Wirkstärke)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Lurasidon	37 - 148	98 Tabletten	37 – 148 täglich	365
zweckmäßige Vergleichstherapie				
Amisulprid	50 - 400	100 Tabletten	50 – 800 täglich	365 (50 mg) – 730 (400 mg)
Aripiprazol	10 – 30	98 Tabletten	10 – 30 täglich	365
Olanzapin	5 – 20	70	5 – 20 täglich	365
Paliperidon ¹²	3 – 6	28	3 – 12 täglich	365 (3 mg) – 730 (6 mg)
Quetiapin	150	100	150 – 750 täglich	365 - 1825
Risperidon	4 - 6	100	4 – 6 täglich	365
Ziprasidon	20 – 80	100	40 – 160 täglich	730

¹² retard

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Lurasidon ¹³	751,93 €	709,14 € [1,77 € ¹⁵ ; 41,02 € ¹⁶]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Amisulprid	39,63 € ¹⁴ - 130,09 € ¹⁴	35,59 € - 118,90 € [1,77 € ¹⁵ ; 2,27 € ¹⁶ - 9,42 € ¹⁶]
Aripiprazol	384,98 € – 570,52 €	365,46 € - 542,20 € [1,77 € ¹⁵ ; 17,75 € ¹⁶ - 26,55 € ¹⁶]
Olanzapin	43,78 € ¹⁴ - 133,90 € ¹⁴	39,42 € - 122,41 € [1,77 € ¹⁵ ; 2,59 € ¹⁶ - 9,72 € ¹⁶]
Paliperidon ¹²	13,40 € ¹⁴ - 16,07 € ¹⁴	11,44 € - 13,90 € [1,77 € ¹⁵ ; 0,19 € ¹⁶ - 0,40 € ¹⁶]
Quetiapin	60,37 €	56,26 € [1,77 € ¹⁵ ; 2,34 € ¹⁶]
Risperidon	63,96 € ¹⁴ - 87,73 € ¹⁴	58,00 € - 79,89 € [1,77 € ¹⁵ ; 4,19 € ¹⁶ - 6,07 € ¹⁶]
Ziprasidon	175,48 € - 242,46 €	165,90 € - 229,71 € [1,77 € ¹⁵ ; 7,81 € ¹⁶ - 10,98 € ¹⁶]

Stand Lauer-Taxe: 1. April 2015

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Keine

¹³ Lurasidon (pU: Takeda GmbH) ist seit 01.03.2015 außer Vertrieß.

¹⁴ Festbetrag

¹⁵ Rabatt nach § 130 SGB V.

¹⁶ Rabatt nach § 130a SGB V.

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Lurasidon	2641,18 € - 5282,37 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Amisulprid	129,90 € - 867,97 €
Aripiprazol	1361,15 € - 2019,42 €
Olanzapin	205,55 € - 638,28 €
Paliperidon ¹²	149,13 € - 362,39 €
Quetiapin	205,35 € - 1026,75 €
Risperidon	211,70 € - 291,60 €
Ziprasidon	1211,07 € - 1676,88 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 16. April 2015 in Kraft.

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

Berlin, den 16. April 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

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

Vom 16. April 2015

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. April 2015 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 19. März 2015 (BAnz. AT 23.04.2015 B2), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Lurasidon wie folgt ergänzt:

Lurasidon

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Lurasidon (Latuda®) ist angezeigt zur Behandlung der Schizophrenie

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

a) Akuttherapie von Patienten mit Schizophrenie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Rückfallprophylaxe bei Patienten mit Schizophrenie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Risperidon:

Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienresultate nach Endpunkten (Studie D1050237)¹

Endpunktkategorie Endpunkt	Lurasidon		Risperidon		Lurasidon vs. Risperidon RR [95 %-KI] p-Wert
	N	Ereignisse n (%)	N	Ereignisse n (%)	
Mortalität					
Todesfälle	419	2 (0,5 %)	202	0 (0 %)	2,42 [0,12; 50,11] ² p = 0,356 ³
Morbidität					
Rückfallrate	410	82 (20,0 %)	198	32 (16,2 %)	1,31 ⁴ [0,87; 1,97] p = 0,194
Re-Hospitalisierung	410	27 (6,6 %)	198	13 (6,6 %)	0,97 ⁴ [0,50; 1,89] p = 0,924

¹ Daten und Berechnungen aus der IQWiG Nutzenbewertung

² Asymptotische Berechnung mit Addition Korrekturterm 0,5 zu jeder Zeilenhäufigkeit der Vierfeldertafel

³ Unbedingter exakter Test (FISCHER-Methodik)

⁴ Hazard Ratio



Endpunktkategorie Endpunkte	Lurasidon			Risperidon			Lurasidon vs. Risperidon
	N	SB MW	SE Änd.	N	SB MW	SE Änd.	MWD [95 %-KI] p-Wert
Morbidität							
PANSS Gesamtscore ⁵	410	65,0	-4,7	197	65,3	-6,5	1,9 [-0,9; 4,6] p = 0,181 Hedges' g 0,12 [-0,05; 0,29]
PANSS Positivskala ⁵	410	15,1	-1,6	197	15,1	-1,9	0,3 [-0,5; 1,1] p = 0,488 Hedges' g 0,06 [-0,11; 0,23]
PANSS Negativskala ⁵	410	18,8	-1,3	197	19,0	-1,4	0,0 [-0,9; 1,0] p = 0,948 Hedges' g 0,00 [-0,17; 0,17]
PANSS allgemeine Psychopathologie-Skala ⁵	410	31,3	-2,3	197	31,2	-3,6	1,3 [-0,1; 2,7] p = 0,072 Hedges' g 0,16 [-0,01; 0,33]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
nicht erhoben							
Nebenwirkungen (dichotome Endpunkte)							
Endpunkte	Lurasidon		N	Risperidon		N	Lurasidon vs. Risperidon RR [95 %-KI] p-Wert
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)		N	Patienten mit Ereignissen n (%)		
UE	419	354 (84,5 %)	202	171 (84,7 %)			
SUE	419	46 (11,0 %)	202	20 (9,9 %)		1,11 [0,67; 1,82] p = 0,684	
Abbruch wegen UE	419	46 (11,0 %)	202	10 (5,0 %)		2,22 [1,14; 4,30] p = 0,014 ³	
Kopfschmerz	419	42 (10,0 %)	202	30 (14,9 %)		0,67 [0,44; 1,05] p = 0,081 ³	
Akathisie	419	60 (14,3 %)	202	16 (7,9 %)		1,81 [1,07; 3,06] ⁶ p = 0,023 ³	
Erkrankungen Gastrointestinaltrakt	419	137 (32,7 %)	202	54 (26,7 %)		1,22 [0,94; 1,60] ⁶ p = 0,135 ³	
Übelkeit	419	70 (16,7 %)	202	22 (10,9 %)		1,53 [0,98; 2,40] ⁶ p = 0,057 ³	
Erbrechen	419	42 (10,0 %)	202	7 (3,5 %)		2,89 [1,32; 6,32] ⁶ p = 0,005 ³	
Obstipation	419	8 (1,9 %)	202	14 (6,9 %)		0,28 [0,12; 0,65] ⁶ p = 0,002 ³	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	419	19 (4,5 %)	202	19 (9,4 %)		0,48 [0,26; 0,89] ⁶ p = 0,045 ³	
Gewichtszunahme > 7 %	410	30 (7,3 %)	197	27 (13,7 %)		0,53 [0,33; 0,87] ⁶ p = 0,01	

⁵ Höhere Werte entsprechen einem höheren Schweregrad der Symptome

⁶ Asymptotische Berechnung



Nebenwirkungen (stetige Endpunkte)							
Endpunkte	Lurasidon			Risperidon			Lurasidon vs. Risperidon MWD [95 % KI] p-Wert
	N	SB MW	SE Änd.	N	SB MW	SE Änd.	
Akathisie (BAS; globale klinische Beurteilung)	410	0,18	0,04	198	0,15	-0,02	0,06 [-0,02; 0,15] p = 0,126
Akathisie (BAS; Gesamtscore)	410	0,28	0,12	198	0,23	-0,07	0,18 [0,04; 0,32] p = 0,012 Hedges' g 0,22 [0,05; 0,32]
Parkinsonismus (SAS Gesamtscore)	410	0,09	0,00	198	0,13	-0,02	0,02 [-0,02; 0,05] p = 0,332
Dyskinesien (AIMS Gesamtscore)	410	0,82	-0,05	198	0,51	-0,03	-0,02 [-0,20; 0,16] p = 0,819
Veränderung Körpergewicht zum Monat 12	410	82,96	-0,97	197	80,99	1,47	k. A. [k. A.] p < 0,001

Daten aus der IQWiG Nutzenbewertung

Verwendete Abkürzungen: AIMS = Abnormal Involuntary Movement Scale; Änd. = Änderung; BAS = Barnes Akathisia Rating Scale; KI = Konfidenzintervall; MW = Mittelwert; MWD = Mittelwertdifferenz; N = Anzahl; PANSS = Positive And Negative Syndrome Scale; RR = Relatives Risiko; SAS = Simpson-Angus Scale; SB = Studienbeginn; SE = Studienende; (S)UE = (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse

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

Anzahl: ca. 250 000 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 Latuda® (Wirkstoff: Lurasidon) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 12. März 2015): http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_Product_Information/human/002713/WC500164683.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Lurasidon soll nur durch Ärzte und Ärztinnen mit Erfahrung in der Behandlung der Schizophrenie erfolgen.

4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Lurasidon	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
zweckmäßige Vergleichstherapie				
Amisulprid	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Aripiprazol	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Olanzapin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Paliperidon ⁷	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Quetiapin	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Risperidon	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Ziprasidon	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

⁷ natad



Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirk- stärke (mg)	Menge pro Packung	Dosierung in der Erhaltungsphase (mg)	Jahresdurchschnitts- verbrauch (Tabletten/Kapseln nach Wirkstärke)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Lurasidon	37 – 148	98 Tabletten	37 – 148 täglich	365
zweckmäßige Vergleichstherapie				
Amisulprid	50 – 400	100 Tabletten	50 – 800 täglich	365 (50 mg) – 730 (400 mg)
Aripiprazol	10 – 30	98 Tabletten	10 – 30 täglich	365
Olanzapin	5 – 20	70	5 – 20 täglich	365
Paliperidon ⁷	3 – 6	28	3 – 12 täglich	365 (3 mg) – 730 (6 mg)
Quetiapin	150	100	150 – 750 täglich	365 – 1 825
Risperidon	4 – 6	100	4 – 6 täglich	365
Ziprasidon	20 – 80	100	40 – 160 täglich	730

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Lurasidon ⁸	751,93 €	709,14 € [1,77 € ¹⁰ ; 41,02 € ¹¹]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Amisulprid	39,63 € ⁹ – 130,09 € ⁹	35,59 € – 118,90 € [1,77 € ¹⁰ ; 2,27 € ¹¹ – 9,42 € ¹¹]
Aripiprazol	384,98 € – 570,52 €	365,46 € – 542,20 € [1,77 € ¹⁰ ; 17,75 € ¹¹ – 26,55 € ¹¹]
Olanzapin	43,78 € ⁹ – 133,90 € ⁹	39,42 € – 122,41 € [1,77 € ¹⁰ ; 2,59 € ¹¹ – 9,72 € ¹¹]
Paliperidon ⁷	13,40 € ⁹ – 16,07 € ⁹	11,44 € – 13,90 € [1,77 € ¹⁰ ; 0,19 € ¹¹ – 0,40 € ¹¹]
Quetiapin	60,37 €	56,26 € [1,77 € ¹⁰ ; 2,34 € ¹¹]
Risperidon	63,96 € ⁹ – 87,73 € ⁹	58,00 € – 79,89 € [1,77 € ¹⁰ ; 4,19 € ¹¹ – 6,07 € ¹¹]
Ziprasidon	175,48 € – 242,46 €	165,90 € – 229,71 € [1,77 € ¹⁰ ; 7,81 € ¹¹ – 10,98 € ¹¹]

Stand Lauer-Index: 1. April 2015

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Lurasidon	2 641,18 € – 5 282,37 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Amisulprid	129,90 € – 867,97 €
Aripiprazol	1 361,15 € – 2 019,42 €
Olanzapin	205,55 € – 638,28 €
Paliperidon ⁷	149,13 € – 362,39 €

⁸ Lurasidon (pL: Takeda GmbH) ist seit 1. März 2015 außer Vertrieß.

⁹ Festbetrag

¹⁰ Rabatt nach § 130 SGB V

¹¹ Rabatt nach § 130a SGB V



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Quetiapin	205,35 € – 1 026,75 €
Risperidon	211,70 € – 291,60 €
Ziprasidon	1 211,07 € – 1 676,88 €

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 16. April 2015 in Kraft.

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

Berlin, den 16. April 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 10. Oktober 2014 ein Dossier zum Wirkstoff Lurasidon eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. Februar 2015 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

wird analog der Tragenden Gründe eingefügt

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses „Arzneimittel“ zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

a) Anwendungsgebiet 1:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

oder

Studienergebnisse nach Endpunkten¹:

abzuschwächen.

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Lurasidon - Gemeinsamer... <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/147/#tab/stellun...>

Sie sind hier:

- [Startseite](#) /
- [Informationsarchiv](#) /
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V](#) /
- Lurasidon



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Lurasidon

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Lurasidon
- **Handelsname:** Latuda®
- **Therapeutisches Gebiet:** Schizophrenie (Krankheiten des Nervensystems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Takeda GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.11.2014
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.02.2015
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.02.2015
- **Beschlussfassung:** Mitte April 2015
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2014-11-01-D-142)

- [Modul 1 \(161.6 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-685/2014-10-31_Modul1_Lurasidon.pdf)
- [Modul 2 \(423.9 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-686/2014-10-31_Modul2_Lurasidon.pdf)
- [Modul 3 \(1.1 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-687/2014-10-31_Modul3A.pdf)
- [Modul 4 \(34.5 MB, PDF\)](#)

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-688/2014-10-31_Modul4A_Lurasidon.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

[Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(486.8 kB, PDF\)](#) (https://www.g-ba.de/downloads/91-1033-147/2015-02-02_Informationen-zur-zVT_Lurasidon.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Lurasidon (Latuda®)

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung der Schizophrenie ist die Behandlung mit einem der folgenden Wirkstoffe:

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

Stand der Information: August 2013

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) seine Feststellungen trifft, in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i. V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO)).

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.02.2015 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(698.6 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-689/2015-01_28_Nutzenbewertung-IQWiG_Lurasidon.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.02.2015
- Mündliche Anhörung: 09.03.2015

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist per E-Mail an nutzenbewertung35a@g-ba.de (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) zu übermitteln.

Die Datenmenge pro E-Mail ist technisch auf max. 20 MB begrenzt - bitte teilen Sie größere Anhänge ggf. auf mehrere E-Mails auf.

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten: *Stellungnahme - Lurasidon - 2014-11-01-D-142*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word \(155.5 kB, Word\)](#)

(http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.02.2015** elektronisch an den G-BA (nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Lurasidon - 2014-11-01-D-142* zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 09.03.2015 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 02.03.2015 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte April 2015). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 09.03.2015 um 14:30 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA Wirkstoff Lurasidon
--

Stand: 03.03.2015

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹ Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG	23.02.2015
Janssen Cilag GmbH	20.02.2015
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.02.2015
Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde	23.02.2015
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	23.02.2015

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG	Frau Dr. Schneidewind Herr Dr. Ratsch Frau Nicht Frau Pitura
Janssen Cilag GmbH	Frau Dr. Peters
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	Herr Dr. Rasch Herr Dr. Werner
Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde	Herr Prof. Gründer

4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG						
Frau Dr. Schneidewind	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Dr. Ratsch	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	nein
Frau Nicht	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Frau Pitura	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Janssen Cilag GmbH						
Frau Dr. Peters	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Dr. Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	nein
Herr Dr. Werner	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde						
Herr Prof. Gründer	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

5.1 Stellungnahme Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Datum	23. Februar 2015
Stellungnahme zu	Lurasidon/Latuda®
Stellungnahme von	Takeda GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Das IQWiG zieht für die Bewertung nur das relative Risiko (und nicht das Odds Ratio und die absolute Risikoreduktion) heran, da nur dieses für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens verwendet wird. (Seite 50) Anmerkung: Die Verfahrensordnung in der Version vom 18.4.2013 fordert in Abschnitt 4.3.1.3.1 „bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion.“ Damit wurde der Umfang der Ergebnisdarstellung bei dichotomen Endpunkten im Vergleich zur Verfahrensordnung in der Version vom 20.1.2011 etwa verdreifacht, da diese Vorgabe nicht nur die Ergebnisdarstellung auf Hauptanalysenebene tangiert, sondern auch bei der Darstellung von Teilpopulationen und Subgruppen umzusetzen ist. Vor der Änderung reichte in der Regel die Darstellung eines Schätzers aus. Darüber hinaus steigt die Komplexität der Interpretation der Interaktionswerte und Ergebnisse der Subgruppenanalysen, da jeweils drei Schätzer anstelle eines Wertes synoptisch zu betrachten sind, wobei sich diese in ihrer Ausprägung durchaus unterscheiden können. Eine Reduktion der Ergebnisdarstellung auf das Relative Risiko bei dichotomen Werten wird daher ausdrücklich begrüßt. Sie sollte jedoch einerseits konsistent durch das IQWiG umgesetzt wer-	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Lurasidon nach §35a SGB V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Takeda GmbH

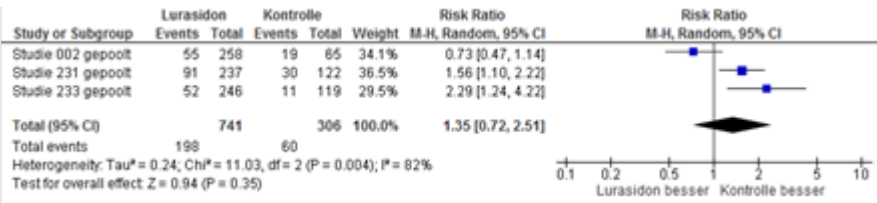
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
den. Andererseits wäre eine entsprechende (Rück-)Änderung der Verfahrensordnung erforderlich, damit ein Dossier bei Darstellung nur eines Schätzers den formalen Anforderungen an die Vollständigkeit genügt.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vergleichstherapie	
Seite 47, Zeilen 17-18	Nach G-BA ist die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung der Schizophrenie die Behandlung mit einem der folgenden Wirkstoffe: Amisulprid, Aripiprazol, Olanzapin, Paliperidon, Quetiapin, Risperidon, Ziprasidon. [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013] Das IQWiG intendiert eine zusammenfassende Bewertung des Zusatznutzens gegenüber allen Wirkstoffen, die vom G-BA genannt wurden. Anmerkung: Die Vergleichstherapien weisen aufgrund verschiedener Rezeptorbindungseigenschaften der einzelnen Wirkstoffe eine hohe Variabilität in ihren Nebenwirkungsprofilen auf. Dies spiegelt sich auch in diversen Meta-Analysen wider, die vom pU zur Prüfung eines entsprechenden Vorgehens im Vorfeld der Erstellung des Dossiers durchgeführt wurden (Beispiel: Abbildung 1). Ein generelles Pooling über alle Substanzen hinweg für alle im Dossier berichteten Endpunkte, erscheint daher nicht sinnvoll. Daraus resultiert, dass auch keine zusammenfassende Bewertung des Zusatznutzens gegenüber allen Wirkstoffen möglich ist, son-	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Lurasidon nach §35a SGB V.

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	dern eine differenzierte Betrachtung erfolgen muss.  Abbildung 1: Meta-Analyse für Endpunkt „Extrapyramidalmotorische Störungen (EPS)“ aus RCT; Akutstudien; Lurasidon versus Kontrolle (Relatives Risiko); neue Auswertungen mit angepasster Operationalisierung; $I^2 = 82\%$ Vorgeschlagene Änderung: Von einem generellen Pooling über alle Vergleichssubstanzen hinweg sowie einer entsprechenden zusammenfassenden Bewertung sollte Abstand genommen werden.	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Akuttherapie	
Seite 15, Zeilen 35-37	Das IQWiG teilt zur Bewertung der Effekte auf die Schizophrenie-symptomatik die Studienarme der drei Studien abhängig von den eingesetzten Lurasidon-Dosierungen in die Kategorien niedrig, mittel und hoch ein. Anmerkung: Das IQWiG sieht eine Differenzierung nach Dosierungen nur für die Interventionsarme vor. Die Vergleichsarme sollen unabhängig von den jeweils angewandten Dosierungen gepoolt werden. Es ist unklar, welche Schlüsse aus den potentiellen Ergebnissen eines solchen Vorgehens gezogen werden sollen und können. Legt man als Ausgangshypothese des Nutzenbewertungsverfahrens eine Gleichwertigkeit zugrunde, die im Rahmen der Nutzenbewertung ggf. widerlegt wird, und geht man davon aus, dass bei einem Pooling der Vergleichsarme die Patienten insgesamt eine mittlere Dosis der Komparatoren erhielten, so liegen folgende Konstellationen auf der Hand: bei niedriger Dosis von Lurasidon geringere Wirksamkeit, bei mittlerer Dosis vergleichbare Wirksamkeit, bei höherer Dosis höhere Wirksamkeit. Analoge Ergebnisse sind hinsichtlich der Sicherheit zu erwarten. Sollten mit niedrigerer oder mittlerer Dosis von Lurasidon bessere Effekte und weniger unerwünschte Ereignisse auftreten, würde dies grundsätzlich einen Vor-	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Lurasidon nach §35a SGB V.

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	teil von Lurasidon nahelegen. In Analogie sprächen höhere Nebenwirkungsraten bei niedriger und mittlerer Dosierung sowie eine geringere Wirksamkeit bei hoher Dosierung gegen einen Vorteil. Entsprechende Erkenntnisse sind jedoch im Verfahren der Nutzenbewertung nicht hilfreich, da sie keine Quantifizierung des Zusatznutzens erlauben. Auch können inkonsistente Ergebnisse (Resultat Pooling IQWiG: vergleichbare Wirksamkeit der Intervention bei niedriger Dosierung, niedrigere Wirksamkeit bei mittlerer Dosierung, vergleichbare Wirksamkeit bei höherer Dosierung) nur wenig zur Ableitung des Zusatznutzens beitragen. Vielmehr liegt nahe, dass diese aus den Spezifika der einzelnen Studien sowie der Aufhebung der Stratifizierungskriterien bei dieser Betrachtungsweise resultieren. Zudem lassen sich, auf Basis der durchgeführten Studien, keine klaren Dosis-Wirkungs-Beziehungen für Lurasidon ableiten. [European Medicines Agency (EMA) 2014] Dies scheint jedoch keine Besonderheit von Lurasidon darzustellen. Vielmehr wird eine unklare Dosis-Wirkungs-Beziehung für die gesamte Substanzklasse der atypischen Antipsychotika diskutiert. [Kinon 2004, National Collaborating Centre for Mental Health (NCCMH) 2009, Schwartz 2011, Sparshatt 2008] Ein Pooling nach Dosierungen erscheint daher nicht sinnvoll. Weiterhin liefert dieses Vorgehen einem Arzt keine hilfreiche Entscheidungsgrundlage für die Wahl der Therapie im individuellen Fall. Hierzu sind vielmehr entsprechende Differenzierungen der	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Patienten nach Patientengruppen und Behandlungsspezifika sinnvoll, wie sie auch die Verfahrensordnung vorsieht. Vorgeschlagene Änderung: Vom Pooling nach Dosierungen sollte Abstand genommen werden.	
Seite 7, Zeilen 15-20	Das IQWiG stellt in Frage, dass der Effekt von Lurasidon auf die Schizophreniesymptomatik mindestens ähnlich groß ist wie der der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Anmerkung: Die durch Lurasidon in den Studien 231 und 233 und Olanzapin (231) bzw. Quetiapin (233) erzielte Verbesserung der Schizophreniesymptomatik (PANSS-Veränderung ggü. Baseline) ist grundsätzlich konsistent mit den Ergebnissen aus vergleichbaren Studien für andere erhältliche atypische Antipsychotika. [Tandon 2008] In der Studie 231 reichte die PANSS-Verbesserung (gemessen als LS mean) von -23,6 für die 120 mg-Dosis bis -25,7 für die 40 mg-Dosis und ähnelte somit der Verbesserung von -28,7 Punkten für Olanzapin (Dossier Tabelle 4-37). Ein statistisch signifikanter Unterschied in der PANSS-Veränderung für die einzelnen Lurasidon-Dosierungen gegenüber Olanzapin besteht nicht. Die Bandbreite der Veränderungen, wie sie in 231 berichtet wurde, liegt innerhalb	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Lurasidon nach §35a SGB V.

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	des Bereichs von -1,9 bis -40,0 (MW -18,2), wie sie in vorherigen Studien für Olanzapin berichtet wurde. [Tandon 2008] In ähnlicher Weise reichte die PANSS-Verbesserung (gemessen als LS mean) in der Studie D1050233 von -22,2 für die 80 mg-Dosis bis -26,5 für die 160 mg-Dosis und zeigte somit eine vergleichbare Verbesserung des PANSS wie der aktive 600 mg Quetiapin-Vergleichsarm mit -27,8 Punkten (Dossier Tabelle 4-37). Tandon und Jibson berichteten eine PANSS-Verbesserung (Veränderung ggü. Baseline) unter Quetiapin von -11,5 bis -31,0, im Mittel -18,5 Punkten. [Tandon 2008] Die Wirksamkeit von Lurasidon war auch anhand des CGI-S, einem weiteren Instrument zur klinischen Erhebung des aktuellen Krankheitsgrades eines Patienten, vergleichbar mit den aktiven Vergleichsarmen in diesen beiden Kurzzeitstudien. Ein statistisch signifikanter Unterschied in der Reduzierung des CGI-S-Scores für die einzelnen Lurasidon-Dosierungen gegenüber Risperidon oder Olanzapin besteht nicht (Dossier Tabelle 4-49). Vorgeschlagene Änderung: Passus streichen	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 20, Zeilen 9-12	Das IQWiG leitet aus seinen Meta-Analysen zum PANSS und den Subskalen des PANSS ab, dass ein relevanter Effekt zuungunsten von Lurasidon nicht ausgeschlossen werden kann. Dies begründet es mit der oberen Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls und verweist auf die Abbildungen 6 bis 9 im Anhang B der Nutzenbewertung. Anmerkung: Die genannten Abbildungen zeigen den PANSS Gesamtscore sowie die Negativ-, Positiv- und Psychopathologieskala unterteilt nach Tagesdosierungen und weisen den Hedges' g aus. Es finden sich beim PANSS Gesamtscore, der Positiv- und der Psychopathologieskala jeweils für die mittlere Lurasidon-Tagesdosierung signifikante Unterschiede zugunsten der Kontrolle. Diese liegen nach dem Vorgehen, das im Methodenpapier 4.1 des IQWiG zur Interpretation von standardisierten Mittelwertdifferenzen vorgeschlagen wird, jedoch im Irrelevanzbereich: „Falls weder skalenspezifische Irrelevanzschwellen noch Responderanalysen vorliegen, wird für die Relevanzbewertung auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMD in Form von Hedges' g) zurückgegriffen. Als Irrelevanzschwelle wird dann 0,2 verwendet: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig oberhalb dieser Irrelevanzschwelle, wird davon ausgegangen, dass die Ef-	Die Schwere der Schizophreniesymptomatik wurde mit der PANSS gemessen. Ergebnisse liegen nur für die Mittelwertdifferenz vor. Weder im Gesamtscore noch in den 3 Subskalen war das Ergebnis statistisch signifikant. Für den Gesamtscore, die PANSS Positivskala und die Subskalen „psychopathologische Symptome“ von Lurasidon liegt die obere Grenze des Konfidenzintervalls der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' G) der Studienergebnisse über der Irrelevanzschwelle von 0,2, somit kann nicht hinreichend sicher ausgeschlossen werden, dass für die genannten Endpunkte ein relevanter Effekt zuungunsten von Lurasidon vorliegt. Zusammenfassend lassen sich aus den Daten zur Morbidität keine validen Aussagen zum Zusatznutzen von Lurasidon im Vergleich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	fektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt.“ [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013] Entscheidend ist danach im vorliegenden Fall der untere und nicht der obere Wert des Konfidenzintervalls. Dieser liegt in den drei Auswertungen bei 0,01 (Gesamtscore), 0,07 (Positivskala) und 0,00 (Psychopathologieskala). Vorgeschlagene Änderung: Passus streichen	
	Rückfallprophylaxe	
Seite 37, Zeilen 11-15	Das IQWiG stellt in Frage, ob der Effekt auf die Schizophreniesymptomatik von Lurasidon mindestens ähnlich groß ist wie der von Risperidon und begründet dies mit dem oberen Rand des 95 %-Konfidenzintervalls für den PANSS Gesamtscore und die Subskala „psychopathologische Symptome“. Anmerkung: Die Begründung ist nicht nachvollziehbar. Im Methodenpapier 4.1 schlägt das IQWiG zur Interpretation von standardisierten Mittelwertdifferenzen folgendes Vorgehen vor: „Falls weder skalenspezifische Irrelevanzschwellen noch Respon-	Die Schwere der Schizophreniesymptomatik wurde mit der PANSS gemessen. Ergebnisse liegen nur für die Mittelwertdifferenz vor. Weder im Gesamtscore noch in den 3 Subskalen war das Ergebnis statistisch signifikant. Für den Gesamtscore, die PANSS Positivskala und die Subskalen „psychopathologische Symptome“ von Lurasidon liegt die obere Grenze des Konfidenzintervalls der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' G) der Studienergebnisse über der Irrelevanzschwelle von 0,2, somit kann nicht hinreichend sicher ausgeschlossen werden, dass für die genannten End-

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	deranalysen vorliegen, wird für die Relevanzbewertung auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMD in Form von Hedges' g) zurückgegriffen. Als Irrelevanzschwelle wird dann 0,2 verwendet: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig oberhalb dieser Irrelevanzschwelle, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt.“ [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013] Um die Patientenrelevanz signifikanter Unterschiede bewerten zu können, wird danach die SMD berechnet und das Konfidenzintervall betrachtet. Dieses Vorgehen wird vom IQWiG in der vorliegenden Nutzenbewertung beispielsweise für den BAS Gesamtscore (Tabelle 17, Seite 43) korrekt angewandt. Es findet sich bei der Mittelwertdifferenz ein signifikanter Unterschied zwischen Lurasidon und Risperidon. Zur Bewertung der Relevanz wird ergänzend der Hedges' g ausgewiesen und festgestellt, dass der untere Rand des 95 %-Konfidenzintervalls unterhalb der Irrelevanzschwelle liegt, sodass ein größerer oder geringerer Schaden von Lurasidon versus Risperidon nicht belegt ist. In der gleichen Tabelle finden sich für den PANSS ebenfalls Angaben der MWD. Diese weisen jedoch keine Signifikanz auf. Infolge wird auch kein Hedges' g angegeben.	punkte ein relevanter Effekt zuungunsten von Lurasidon vorliegt. Zusammenfassend lassen sich aus den Daten zur Morbidität keine validen Aussagen zum Zusatznutzen von Lurasidon im Vergleich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	In der Zusammenfassung weist das IQWiG korrekt darauf hin, dass die Unterschiede zwischen Risperidon und Lurasidon hinsichtlich der Schizophreniesymptomatik weder im Gesamtscore noch in den 3 Subskalen statistisch signifikant sind. (Seite 5, Zeile 24) Vorgeschlagene Änderung: Passus streichen.	
Seite 4, Zeilen 36-37; Seite 30, Zeilen 11-12; Seite 56, Zeile 27-30	Das IQWiG hält die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus der Studie 237 auf den deutschen Versorgungskontext für fraglich und schlussfolgert, dass aus der Studie daher lediglich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet werden kann. Als Gründe werden angeführt, dass nur 2 % der Studienteilnehmer aus Europa (Kroatien) kamen und Informationen über weitere Versorgungspfade, insbesondere psychotherapeutische Betreuung, den Unterlagen des pU nicht zu entnehmen sind. Anmerkung: Anhand der Kriterien Alter, Geschlecht, Dauer der Erkrankung, PANSS und Anzahl vorheriger Hospitalisierungen leitet der pU im Dossier eine Vergleichbarkeit der Patientenpopulation der Studien auf den deutschen Versorgungskontext ab. Die Patienten in der	Darüber hinaus fehlen im Dossier Angaben zu weiteren Versorgungspfaden für die Patienten. Hier ist insbesondere die begleitende psychotherapeutische Betreuung zu nennen, die in jeder Behandlungsphase, auch zur Rückfallverhütung, von Bedeutung ist³. 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

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																													
	Studie 237 generierten sich aus folgenden Ländern (Table 14.1.1.3.1: Demographics) [Sunovion Pharmaceuticals Inc. 2011]: Tabelle 1 Länder und Anteil der Patienten anhand der ITT-Population <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="275 643 595 770" rowspan="2">Land</th><th colspan="2" data-bbox="595 643 1144 691">Behandlungsgruppe</th></tr> <tr> <th data-bbox="595 691 869 770">Lurasidon (N = 410) n (%)</th><th data-bbox="869 691 1144 770">Risperidon (N = 198) n (%)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="275 770 595 818">Vereinigte Staaten</td><td data-bbox="595 770 869 818">272 (66 %)</td><td data-bbox="869 770 1144 818">130 (66 %)</td></tr> <tr> <td data-bbox="275 818 595 866">Argentinien</td><td data-bbox="595 818 869 866">23 (6 %)</td><td data-bbox="869 818 1144 866">13 (7 %)</td></tr> <tr> <td data-bbox="275 866 595 914">Brasilien</td><td data-bbox="595 866 869 914">15 (4 %)</td><td data-bbox="869 866 1144 914">9 (5 %)</td></tr> <tr> <td data-bbox="275 914 595 962">Chile</td><td data-bbox="595 914 869 962">19 (5 %)</td><td data-bbox="869 914 1144 962">7 (4 %)</td></tr> <tr> <td data-bbox="275 962 595 1010">Kroatien</td><td data-bbox="595 962 869 1010">7 (2 %)</td><td data-bbox="869 962 1144 1010">5 (3 %)</td></tr> <tr> <td data-bbox="275 1010 595 1058">Israel</td><td data-bbox="595 1010 869 1058">3 (< 1 %)</td><td data-bbox="869 1010 1144 1058">0 (0 %)</td></tr> <tr> <td data-bbox="275 1058 595 1106">Thailand</td><td data-bbox="595 1058 869 1106">13 (3 %)</td><td data-bbox="869 1058 1144 1106">3 (2 %)</td></tr> <tr> <td data-bbox="275 1106 595 1153">Südafrika</td><td data-bbox="595 1106 869 1153">58 (14 %)</td><td data-bbox="869 1106 1144 1153">31 (16 %)</td></tr> </tbody> </table> Der überwiegende Anteil stammte damit aus den USA. Die vom pU durchgeführten Interaktionstests liefern keine Hinweise auf eine regelhafte Effektmodifikation durch die Merkmale Europa / Nicht-Europa bzw. Weiße / Nicht-Weiße. 95 % (Region) bzw. 80 % (Hautfarbe) der Werte liefern weder Belege für noch Hinweise auf eine Interaktion. Bei den Analysen mit Interaktion zeigt jeweils le-	Land	Behandlungsgruppe		Lurasidon (N = 410) n (%)	Risperidon (N = 198) n (%)	Vereinigte Staaten	272 (66 %)	130 (66 %)	Argentinien	23 (6 %)	13 (7 %)	Brasilien	15 (4 %)	9 (5 %)	Chile	19 (5 %)	7 (4 %)	Kroatien	7 (2 %)	5 (3 %)	Israel	3 (< 1 %)	0 (0 %)	Thailand	13 (3 %)	3 (2 %)	Südafrika	58 (14 %)	31 (16 %)	den deutschen Versorgungskontext fraglich.
Land	Behandlungsgruppe																														
	Lurasidon (N = 410) n (%)	Risperidon (N = 198) n (%)																													
Vereinigte Staaten	272 (66 %)	130 (66 %)																													
Argentinien	23 (6 %)	13 (7 %)																													
Brasilien	15 (4 %)	9 (5 %)																													
Chile	19 (5 %)	7 (4 %)																													
Kroatien	7 (2 %)	5 (3 %)																													
Israel	3 (< 1 %)	0 (0 %)																													
Thailand	13 (3 %)	3 (2 %)																													
Südafrika	58 (14 %)	31 (16 %)																													

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	diglich eine einzelne Subgruppenanalyse einen Unterschied zwischen den Subgruppen. Das IQWiG führt andererseits keine Gründe an, die gegen eine Vergleichbarkeit der deutschen und der Studienpatienten spricht. Denkbar sind lediglich Unterschiede in der Begleittherapie. Die Vergleichbarkeit wurde auch im Rahmen der CHMP Day 120 Response ausgeführt, in der der pU auf Basis aller vorliegenden Kurzzeitstudienendpunkte eine Post-Hoc-Subgruppenanalyse für die Wirksamkeitsendpunkte PANSS Gesamt und CGI-S durchführte und damit die Repräsentativität der Ergebnisse über verschiedene Regionen hinweg belegte. [Takeda GmbH 2013] Ein Pooling der Ergebnisse der Endpunkte PANSS und CGI-S zeigte weder auf Basis des MMRM noch des ANCOVA Modells Interaktionen nach geografischen Regionen. In allen Regionen zeigte sich ein größerer Rückgang in den Lurasidon-Behandlungsgruppen als in den Placebo-Behandlungsgruppen bei Betrachtung des PANSS Gesamt in Woche 6. Die Behandlungseffekte in der Lurasidongruppe fielen in Europa, Asien und Südamerika numerisch höher aus als in Nordamerika. In der Placebo-Gruppe, ergab sich im Vergleich zu Nordamerika und Europa eine höhere PANSS-Verbesserung in Asien und Südamerika. Die Ergebnisse der Auswertung des PANSS Gesamt bei Zugrundelegung des LOCF-ANCOVA Modells zeigten ein ähnliches Bild. Wie	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	auch bei der Auswertung nach MMRM, ergab sich keine Interaktion nach geografischen Regionen. Dies bestätigten auch die Ergebnisse für den Wirksamkeitsendpunkt CGI-S bei Betrachtung des MMRM-Models. Auch hier zeigte sich ein größerer Rückgang in den Lurasidon-Behandlungsgruppen als in den Placebo-Behandlungsgruppen in Woche 6. Die Verbesserung gegenüber Baseline auf der CGI-S Skala war vergleichbar mit der Verbesserung des PANSS Gesamt. Die Veränderungen gegenüber Placebo waren über die betrachteten Regionen hinweg konsistent. Auf Basis des PANSS Gesamt und des CGI-S lassen sich sowohl bei Zugrundelegung des ANCOVA als auch des MMRM Models keine statistisch signifikanten Belege für eine Interaktion nach geografischen Regionen finden. Dies lässt den Schluss zu, dass keine Behandlungsunterschiede innerhalb der Regionen vorlagen, welche sich verzerrend auf die Behandlungseffekte ausgewirkt haben. Das Behandlungskonzept einer Schizophrenie sollte grundsätzlich interdisziplinär angelegt werden und drei Komponenten umfassen: Pharmakotherapie, psychotherapeutische Interventionen und Rehabilitation. Ein zusätzlicher Einsatz einer Psychotherapie zur antipsychotischen Medikation kann den Krankheitsverlauf deutlich positiv beeinflussen. Daher ist nicht damit zu rechnen, dass sich die Ergebnisse	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	der Lurasidon-Studien unter Hinzunahme einer Psychotherapie verschlechtern würden. [Bechdorf 2014, Harder 2014, Rosenbaum 2012] Der pU weist ferner darauf hin, dass eine Psychotherapie im Gegensatz nicht Bestandteil des Zulassungstextes ist. Aus der Studie 237 kann daher ein Hinweis auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Vorgeschlagene Änderung: Passus streichen.	
Seite 5, Zeilen 1-3; Seite 30, Zeilen 17-21; Seite	Das IQWiG leitet aus der Anzahl von Studienabbrechern sowie dem Unterschied bezüglich des Abbruchzeitpunkts zwischen den beiden Behandlungsarmen der Studie 237 ein hohes Verzerrungspotential ab. Es merkt an, dass bei hohem Verzerrungspotential keine Interpretation mehr möglich sei. Anmerkung: Hohe Drop-Out-Raten stellen in psychiatrischen Arzneimittelstudien eine besondere Herausforderung dar. Die Raten liegen bei Antipsychotika der 2. Generation nach einer Übersichtsarbeit von Rabino-	Die Studie 237 ist trotz der geschilderten Verzerrungsaspekte für die Bewertung des Zusatznutzens von Lurasidon in der Vermeidung eines Rückfalls geeignet.

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
57, Zeilen 3-12;	witz et al. bei 20 bis 75 %. [Rabinowitz 2009] Insbesondere eine längere Studiendauer als auch der Einsatz fixer Dosierungen führen dabei zu hohen Abbrecherraten. Letztgenannte wurden in den Kurzzeitstudien (1002; 231; 233) eingesetzt, um die Effekte dosisabhängig zu messen. In den Langzeitstudien (Rückfallprophylaxe) wurde der Minimierung möglicher Drop Outs durch ein flexibles Dosierungsschema Rechnung getragen, wohingegen die Betrachtung einer längeren Studiendauer per se mit höheren Drop-Out-Raten einhergeht. Durch Modellierungen wie das Mixed-effect model for repeated measures (MMRM) wird diesem Umstand Rechnung getragen. Es liefert in vielen Konstellationen validere Schätzer als die Methode der last observation carried forward (LOCF) und wurde daher auch vom IQWiG als potenziell weniger verzerrt gegenüber denen mit LOCF angesehen. [European Medicines Agency (EMA) 2010, Kalali 2007] Die Verfahrensordnung sieht nicht vor, dass Studien aufgrund der Höhe ihres Verzerrungspotentials nicht in die Nutzenbewertung einbezogen resp. nicht interpretiert werden. Vielmehr ist nach § 5 Abs. 6 Verfo explizit Evidenz aller Evidenzstufen grundsätzlich vorgesehen. Vorgeschlagene Änderung:	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Letzten Satz des dritten Abschnitts auf Seite 49 (Zeilen 15-17) streichen.	
Seite 27, Zeilen 21-22	Wie das IQWiG korrekt konstatiert, weicht die Anfangsdosis von Lurasidon in der Studie 237 (80 mg) von der Anfangsdosis nach Fachinformation (40 mg) ab. Anmerkung: Gemäß Fachinformation können Patienten, welche die Lurasidoneinnahme mit bis zu 120 mg unterbrochen haben, ihre Behandlung ohne Auftitration mit vorheriger Dosis fortsetzen. Da 96 % der eingeschlossenen Patienten in der Studie 237 eine antipsychotische Vortherapie erhalten haben, erscheint die Gabe der mittleren Tagesdosis bei diesem Patientenkollektiv plausibel. Nach Ablauf der ersten Behandlungswoche konnte die individuelle Dosis bei Bedarf angepasst werden. Bei Betrachtung des gesamten Studienzeitraums erhielten 60 % der Patienten im Lurasidon-Behandlungsarm die mittlere Tagesdosis von 80 mg (Table 14.1.1.6.1: Exposure to study medication). [Sunovion Pharmaceuticals Inc. 2011] Da die Gabe von 80 mg innerhalb des zugelassenen Dosisbereichs von bis zu 160 mg liegt, handelt es sich nicht um einen zulassungs-	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Lurasidon nach §35a SGB V.

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	überschreitenden Einsatz des Präparates. Der pU weist ferner darauf hin, dass die Fachinformation auf Basis der Zulassungsstudien konzipiert wurde, welche im gleichen Jahr wie die Studie 237 durchgeführt wurden. Vorgeschlagene Änderung: Erläuterung zur Höhe der Anfangsdosis ergänzen.	
Seite 30, Zeilen 1-2	Das IQWiG merkt an, dass ein PANSS von ca. 65 nach Leucht 2005 höchstens einem moderatem Schweregrad entspricht. Anmerkung: Es ist unklar, ob dies als Feststellung oder Kritik an der Repräsentativität der Studienpopulation intendiert ist. Die Studie 237 untersuchte primär die Effekte von Lurasidon auf die Rückfallprävention. Da es sich ausschließlich um stabile Patienten handelte, lag der PANSS-Wert deutlich unter den Werten, die in Akutstudien auftreten. Vorgeschlagene Änderung: Seite 30, 1. Abschnitt, 2. Zeile: „höchstens“ streichen	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Lurasidon nach §35a SGB V.

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 5, Zeilen 16-17	Das IQWiG weist darauf hin, dass in der Studie 237 das Ziel einer Nichtunterlegenheit nicht erreicht wurde. Anmerkung: Der Nachweis der Nichtunterlegenheit von Lurasidon gegenüber Risperidon anhand der Rückfallrate war nicht das primäre Ziel der Studie 237. Die Analyse der Rückfallrate folgte daher nicht einer prä-spezifizierten Anzahl von Relapse-Ereignissen. Zum Zeitpunkt der Analyse lag die Relapserate bei nur 20 % und damit deutlich unterhalb der Schätzung, welche für die Festlegung der Nichtunterlegenheitsschwelle von 1,6 herangezogen worden war (50 % für Lurasidon und 35 % für Risperidon). Es ist davon auszugehen, dass diese beiden Gründe Einfluss auf die Nichtunterlegenheitsbewertung hatten. Die relativ niedrigen Relapseraten haben wahrscheinlich auch zu dem relativ weiten 95 %-Konfidenzintervall um den Punktschätzer von 1,31 beigetragen. Vorgeschlagene Änderung: Erläuterung ergänzen oder Passus streichen.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Lurasidon nach §35a SGB V.

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 38, Zeilen 1-3; Seite 60, Zeilen 23-27	Das IQWiG hat den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ neu ausgewertet, wobei die Ereignisse, die unter die SOC „Psychiatrische Erkrankungen“ fallen, ausgeschlossen wurden, da diese zur Grunderkrankung gehören. Anmerkung: Das Vorgehen wirft aus Sicht des pU Fragen auf: Typische unerwünschte Ereignisse atypischer Neuroleptika sind unter anderem extrapyramidal-motorische Störungen, Krampfanfälle, Gewichtszunahme, sexuelle Dysfunktion sowie eine mögliche Sedierung (Tabelle 2). Bei durchschnittlich etwa 50 % der Schizophrenie-Patienten resultieren Nebenwirkungen in einer mangelnden Therapieadhärenz, und insbesondere bei Ersterkrankten sind die Abbruchraten der Therapien hoch. [Jäger 2010, National Collaborating Centre for Mental Health (NCCMH) 2009]	Für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse SUE findet sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Gesamtrate der Therapieabbrüche aufgrund von UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Lurasidon im Vergleich zu 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. Für den Endpunkt Erbrechen zeigte sich, in Konsistenz zu der höheren Rate von Übelkeit, ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Lurasidon, demgegenüber für die Endpunkte Obstipation und Erkrankungen der Geschlechtsorgane/der Brustdrüse signifikante Unterschiede zugunsten von Lurasidon. Für Lurasidon lag im Vergleich zu Risperidon eine signifikant niedrigere Rate der Gewichtszunahme um >7% vor. Weiterhin waren die Veränderungen des Körpergewichts zu Monat 12 signifikant, hier wurde unter Lurasidon eine Abnahme, unter Risperidon eine Zunahme beobachtet. Der in der langfristigen Behandlung der Schizophrenie relevante Endpunkt der Akathisie (sog. Bewegungsunruhe, Nebenwirkung aus dem Bereich der extrapyramidalen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																																																																											
	Tabelle 2 Gegenüberstellung des Risikos von unerwünschten Ereignissen einiger Antipsychotika [Muench 2010] <table><caption>Table 3. Comparative Risk of Adverse Effects of Antipsychotic Medications*</caption><thead><tr><th rowspan="2">Adverse effect</th><th rowspan="2">Low-potency FGAs†</th><th rowspan="2">High-potency FGAs‡</th><th colspan="6">SGAs</th></tr><tr><th>Aripiprazole (Ablify)</th><th>Clozapine (Clozaril)</th><th>Olanzapine (Zyprexa)</th><th>Quetiapine (Seroquel)</th><th>Risperidone (Risperdal)</th><th>Ziprasidone (Geodon)</th></tr></thead><tbody><tr><td>Anticholinergic effects</td><td>+++</td><td>+</td><td>0</td><td>+++</td><td>+</td><td>+</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>Dyslipidemia</td><td>++</td><td>+</td><td>0</td><td>+++</td><td>+++</td><td>++</td><td>+</td><td>0</td></tr><tr><td>Extrapyramidal symptoms</td><td>+</td><td>+++</td><td>+</td><td>0</td><td>+</td><td>0</td><td>++</td><td>+</td></tr><tr><td>Hyperprolactinemia</td><td>++</td><td>+++</td><td>0</td><td>0</td><td>+</td><td>0</td><td>+++</td><td>+</td></tr><tr><td>Neuroleptic malignant syndrome</td><td>+</td><td>++</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td></tr><tr><td>Postural hypotension</td><td>+++</td><td>+</td><td>+</td><td>+++</td><td>+</td><td>++</td><td>++</td><td>+</td></tr><tr><td>Prolonged QT interval</td><td>++§</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td><td>++</td></tr><tr><td>Sedation</td><td>+++</td><td>+</td><td>+</td><td>+++</td><td>++</td><td>++</td><td>+</td><td>+</td></tr><tr><td>Seizures</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td><td>+++</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td></tr><tr><td>Sexual dysfunction</td><td>+++</td><td>++</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td><td>++</td><td>+</td></tr><tr><td>Type 2 diabetes mellitus</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td><td>++</td><td>++</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td></tr><tr><td>Weight gain</td><td>++</td><td>+</td><td>0</td><td>+++</td><td>+++</td><td>++</td><td>++</td><td>0</td></tr></tbody></table> NOTE: 0 = rare; + = lower risk; ++ = medium risk; +++ = higher risk. FGAs = first-generation antipsychotics; SGAs = second-generation antipsychotics. Entsprechend der Betrachtung des IQWiG werden beispielsweise die UEs Schlafstörung, Angststörung sowie die sexuelle Dysfunktion aus der Auswertung der Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse ausgeschlossen, da diese nach MedDRA der	Adverse effect	Low-potency FGAs†	High-potency FGAs‡	SGAs						Aripiprazole (Ablify)	Clozapine (Clozaril)	Olanzapine (Zyprexa)	Quetiapine (Seroquel)	Risperidone (Risperdal)	Ziprasidone (Geodon)	Anticholinergic effects	+++	+	0	+++	+	+	0	0	Dyslipidemia	++	+	0	+++	+++	++	+	0	Extrapyramidal symptoms	+	+++	+	0	+	0	++	+	Hyperprolactinemia	++	+++	0	0	+	0	+++	+	Neuroleptic malignant syndrome	+	++	+	+	+	+	+	+	Postural hypotension	+++	+	+	+++	+	++	++	+	Prolonged QT interval	++§	+	+	+	+	+	+	++	Sedation	+++	+	+	+++	++	++	+	+	Seizures	+	+	+	+++	+	+	+	+	Sexual dysfunction	+++	++	+	+	+	+	++	+	Type 2 diabetes mellitus	+	+	+	++	++	+	+	+	Weight gain	++	+	0	+++	+++	++	++	0	Bewegungsstörungen) nach MedDRA PT zeigte einen signifi- kanten Unterschied zuungunsten von Lurasidon. Die Akathisie wurde zusätzlich mit der Barnes Akathisia Scale BAS gemes- sen. Für den Gesamtscore der BAS ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Lurasidon. Hierbei lag das 95 %-KI der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD) nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Ein irrelevanter Effekt kann daher nicht ausgeschlossen werden. Es stehen sich im Bereich der NW Vorteile und Nachteile von Lurasidon gegenüber; ein Zusatznutzen oder größerer Scha- den von Lurasidon im Vergleich zu der zweckmäßigen Ver- gleichstherapie ist für die Nebenwirkungen nicht belegt.
Adverse effect	Low-potency FGAs†				High-potency FGAs‡	SGAs																																																																																																																							
		Aripiprazole (Ablify)	Clozapine (Clozaril)	Olanzapine (Zyprexa)		Quetiapine (Seroquel)	Risperidone (Risperdal)	Ziprasidone (Geodon)																																																																																																																					
Anticholinergic effects	+++	+	0	+++	+	+	0	0																																																																																																																					
Dyslipidemia	++	+	0	+++	+++	++	+	0																																																																																																																					
Extrapyramidal symptoms	+	+++	+	0	+	0	++	+																																																																																																																					
Hyperprolactinemia	++	+++	0	0	+	0	+++	+																																																																																																																					
Neuroleptic malignant syndrome	+	++	+	+	+	+	+	+																																																																																																																					
Postural hypotension	+++	+	+	+++	+	++	++	+																																																																																																																					
Prolonged QT interval	++§	+	+	+	+	+	+	++																																																																																																																					
Sedation	+++	+	+	+++	++	++	+	+																																																																																																																					
Seizures	+	+	+	+++	+	+	+	+																																																																																																																					
Sexual dysfunction	+++	++	+	+	+	+	++	+																																																																																																																					
Type 2 diabetes mellitus	+	+	+	++	++	+	+	+																																																																																																																					
Weight gain	++	+	0	+++	+++	++	++	0																																																																																																																					

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	System Organ Class (SOC) „Psychiatrische Erkrankungen“ zuzuordnen sind. Nebenwirkungen, die zu dieser Systemorganklasse gehören, werden sowohl in der Fachinformation von Lurasidon sowie in jenen der zweckmäßigen Vergleichstherapie berichtet. [AstraZeneca GmbH 2014, Eli Lilly Nederland B.V. 2014, JANSSEN-CILAG GmbH 2013, Janssen-Cilag International NV 2014, Otsuka Pharma GmbH 2014, PFIZER PHARMA GmbH 2014, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2014, Takeda Pharma A/S 2014] Ein Ausschluss von UEs, bei denen zudem noch Unterschiede in der Häufigkeit zwischen den zugelassenen Medikamenten existieren, erscheint daher nicht sinnvoll.[Baylé 2011, Benson 2006, Cohrs 2008, Costa 2006, Krystal 2008, Liu-Seifert 2009, Muench 2010]. Grundsätzlich wäre es vorstellbar, einzelne SOC oder Preferred Terms (PT) aus einer summierten Betrachtung von UEs auszuschließen, wenn gewisse Voraussetzungen erfüllt wären. Dazu müssten jedoch zuvor Einzelereignisse anhand von Endpunkten dargestellt worden sein, welche unter die entsprechende SOC fallen. Dies ist im vorliegenden Dossier nicht der Fall. Vielmehr wurden Einzelereignisse im Rahmen von Skalen präsentiert, in denen sie jedoch nur als einer von mehreren Faktoren einfließen und zudem der Fokus auf der Ausprägung und nicht Anzahl der Fälle mit Symptomatik liegt. Von einem Double Counting kann daher nicht	

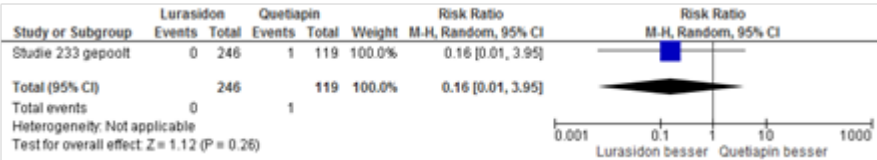
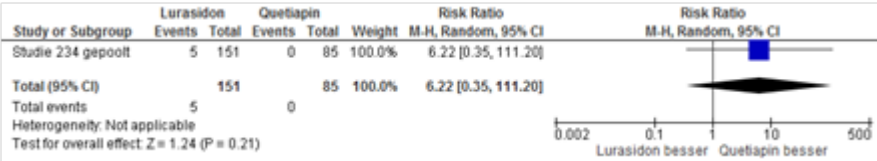
Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ausgegangen werden. Ebenso in Bezug auf die Therapieabbrüche findet kein Double Counting statt, da nur Ereignisse subsummiert werden, die einen ebensolchen induziert haben. Auch dies kann einen Ausschluss der SOC „Psychiatrische Erkrankung“ nicht begründen. Eine Darstellung von einzelnen Standardised MedDRA Queries (SMQs) resp. SOC der Preferred Terms (PT) sollte höchstens isoliert und zusätzlich betrachtet werden, da sie ergänzende Informationen zur Art der aufgetretenen unerwünschten Ereignisse liefern kann. Ein Ausschluss führt im vorliegenden Fall jedoch nicht zu einem Erkenntnisgewinn, sondern hat vielmehr eine verzerrte Bewertung der Abbruchgründe zur Folge. Vorgeschlagene Änderung: Die Berechnungen der Abbruchraten wegen UE sind in der vorliegenden Form zu streichen. Der Endpunkt Abbruch wegen UE ist inklusive der SOC „Psychiatrische Erkrankungen“ darzustellen.	
Seite 32, Fußnote f; Seite	Das IQWiG weist darauf hin, dass im Dossier keine Erläuterung enthalten ist, welche PT im Einzelnen in die Bewertung der Suizidalität einfließen. Anmerkung: Die Auswertung der Suizidalität erfolgte entsprechend der im Studi-	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Lurasidon nach §35a SGB V.

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																																											
61, Zeilen 17-21	enbericht zugrundeliegenden Programmierung. Eine weitere Validierung der Programme wurde nicht vorgenommen. Im Rahmen dieser Stellungnahme wurde die Suizidalität daher einheitlich als SMQ nach MedDRA (Algorithmus: MedDRA Version 11.1) erneut ausgewertet. [Takeda GmbH 2015a, Takeda GmbH 2015b] <table><thead><tr><th>Study or Subgroup</th><th>Lurasidon Events</th><th>Lurasidon Total</th><th>Risperidon Events</th><th>Risperidon Total</th><th>Weight</th><th>Risk Ratio M-H, Random, 95% CI</th></tr></thead><tbody><tr><td>Studie 002 gepoolt</td><td>0</td><td>258</td><td>0</td><td>65</td><td></td><td>Not estimable</td></tr><tr><td>Studie 237 gepoolt</td><td>8</td><td>419</td><td>4</td><td>202</td><td>100.0%</td><td>0.96 [0.29, 3.16]</td></tr><tr><td>Total (95% CI)</td><td></td><td>677</td><td></td><td>267</td><td>100.0%</td><td>0.96 [0.29, 3.16]</td></tr><tr><td>Total events</td><td>8</td><td></td><td>4</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td colspan="7">Heterogeneity: Not applicable</td></tr><tr><td colspan="7">Test for overall effect: Z = 0.06 (P = 0.95)</td></tr></tbody></table> Abbildung 2: Meta-Analyse für Endpunkt „Suizidalität“ aus RCT; Lurasidon versus Risperidon (Relatives Risiko); neue Auswertungen mit angepasster Operationalisierung <table><thead><tr><th>Study or Subgroup</th><th>Lurasidon Events</th><th>Lurasidon Total</th><th>Olanzapin Events</th><th>Olanzapin Total</th><th>Weight</th><th>Risk Ratio M-H, Random, 95% CI</th></tr></thead><tbody><tr><td>Studie 231 gepoolt</td><td>2</td><td>237</td><td>1</td><td>122</td><td>100.0%</td><td>1.03 [0.09, 11.24]</td></tr><tr><td>Total (95% CI)</td><td></td><td>237</td><td></td><td>122</td><td>100.0%</td><td>1.03 [0.09, 11.24]</td></tr><tr><td>Total events</td><td>2</td><td></td><td>1</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td colspan="7">Heterogeneity: Not applicable</td></tr><tr><td colspan="7">Test for overall effect: Z = 0.02 (P = 0.98)</td></tr></tbody></table> Abbildung 3: Meta-Analyse für Endpunkt „Suizidalität“ aus RCT; Lurasidon versus Olanzapin (Relatives Risiko); neue Auswertungen mit angepasster Operationalisierung	Study or Subgroup	Lurasidon Events	Lurasidon Total	Risperidon Events	Risperidon Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Studie 002 gepoolt	0	258	0	65		Not estimable	Studie 237 gepoolt	8	419	4	202	100.0%	0.96 [0.29, 3.16]	Total (95% CI)		677		267	100.0%	0.96 [0.29, 3.16]	Total events	8		4				Heterogeneity: Not applicable							Test for overall effect: Z = 0.06 (P = 0.95)							Study or Subgroup	Lurasidon Events	Lurasidon Total	Olanzapin Events	Olanzapin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Studie 231 gepoolt	2	237	1	122	100.0%	1.03 [0.09, 11.24]	Total (95% CI)		237		122	100.0%	1.03 [0.09, 11.24]	Total events	2		1				Heterogeneity: Not applicable							Test for overall effect: Z = 0.02 (P = 0.98)							
Study or Subgroup	Lurasidon Events	Lurasidon Total	Risperidon Events	Risperidon Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI																																																																																							
Studie 002 gepoolt	0	258	0	65		Not estimable																																																																																							
Studie 237 gepoolt	8	419	4	202	100.0%	0.96 [0.29, 3.16]																																																																																							
Total (95% CI)		677		267	100.0%	0.96 [0.29, 3.16]																																																																																							
Total events	8		4																																																																																										
Heterogeneity: Not applicable																																																																																													
Test for overall effect: Z = 0.06 (P = 0.95)																																																																																													
Study or Subgroup	Lurasidon Events	Lurasidon Total	Olanzapin Events	Olanzapin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI																																																																																							
Studie 231 gepoolt	2	237	1	122	100.0%	1.03 [0.09, 11.24]																																																																																							
Total (95% CI)		237		122	100.0%	1.03 [0.09, 11.24]																																																																																							
Total events	2		1																																																																																										
Heterogeneity: Not applicable																																																																																													
Test for overall effect: Z = 0.02 (P = 0.98)																																																																																													

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Abbildung 4: Meta-Analyse für Endpunkt „Suizidalität“ aus RCT; Lurasidon versus Quetiapin (Relatives Risiko); neue Auswertungen mit angepasster Operationalisierung  Abbildung 5: Meta-Analyse für Endpunkt „Suizidalität“ aus RCT; Lurasidon versus Quetiapin (Relatives Risiko); neue Auswertungen mit angepasster Operationalisierung  Dabei zeigte sich lediglich in der Rückfallprophylaxe (Studie 237) ein Ereignis mehr in der Lurasidon-Gruppe. Dies hat keinen Einfluss auf das Gesamtergebnis. Vorgeschlagene Änderung: keine	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 62, Zeilen 36-38; Seite 70, Zeilen 29-31	Nach IQWiG ist es unklar, ob für Patienten mit Schizophrenie eine Gewichtsreduktion in „normale“ Bereiche mit einer Reduktion des Risikos für Folgeerkrankungen verbunden ist. Daher zieht es die Daten zur Gewichtsreduktion nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens heran. Anmerkung: Der pU hat in Modul 3A umfangreiche Literatur zum Problemkomplex Schizophrenie, Gewichtszunahme und Folgeerkrankungen zusammengestellt. Seit der Framingham-Studie ist es unumstritten, dass Körpergewicht, Fettwerte und Blutdruck Risikofaktoren für das Entstehen eines Diabetes mellitus und einer koronaren Herzkrankheit darstellen. [Bhargava 2003] Liegen drei der folgenden fünf Kriterien vor, so spricht man von einem metabolischen Syndrom: Erhöhte Triglyceride, reduzierte HDL-C-Level, erhöhter Blutdruck, erhöhter Nüchternblutzucker und	Für Lurasidon lag im Vergleich zu Risperidon eine signifikant niedrigere Rate der Gewichtszunahme um >7% vor. Weiterhin waren die Veränderungen des Körpergewichts zu Monat 12 signifikant, hier wurde unter Lurasidon eine Abnahme, unter Risperidon eine Zunahme beobachtet.

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ein erhöhter Hüftumfang. [Grundy 2006] Die zwei wichtigsten Risikofaktoren für die Entstehung eines metabolischen Syndroms sind Übergewicht und Insulinresistenz. [Grundy 2006] Zahlreiche Untersuchungen belegen, dass metabolisches Syndrom, Diabetes mellitus und koronare Herzerkrankung bei schizophrenen Patienten häufiger als in der Allgemeinbevölkerung auftreten. [De Hert 2009]	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																					
	Tabelle 3. Prävalenz und relatives Risiko kardiovaskulärer Risikofaktoren im Vergleich von Patienten mit Schizophrenie vs. der Allgemeinbevölkerung [De Hert 2009] Estimated prevalence and relative risk of modifiable cardiovascular disease risk factors in schizophrenia and bipolar disorder compared to the general population [39,47]. Estimated prevalence and relative risk <table border="1"> <thead> <tr> <th>Modifiable risk factors</th><th>Schizophrenia</th><th>Bipolar disorder</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Obesity</td><td>45–55% RR: 1.5–2</td><td>21–49% RR: 1–2</td></tr> <tr> <td>Smoking</td><td>50–80% RR: 2–3</td><td>54–68% RR: 2–3</td></tr> <tr> <td>Diabetes</td><td>10–15% RR: 2</td><td>8–17% RR: 1.5–2</td></tr> <tr> <td>Hypertension</td><td>19–58% RR: 2–3</td><td>35–61% RR: 2–3</td></tr> <tr> <td>Dyslipidemia</td><td>25–69% RR: ≤ 5</td><td>23–38% RR: ≤ 3</td></tr> <tr> <td>Metabolic Syndrome</td><td>37–63% RR: 2–3</td><td>30–49% RR: 1.5–2</td></tr> </tbody> </table> RR: relative risk. Dies ist teils auf Lebensstil, Ernährungsgewohnheiten, bewegungsarme Lebensweise etc. und teils auf die antipsychotische Therapie zurückzuführen. [Allison 1999, De Hert 2009, Meyer 2008, Rummel-Kluge 2010] Weiterhin ist untersucht, dass das Vorliegen eines metabolischen Syndroms (auch) bei schizophrenen Patienten das Risiko einer	Modifiable risk factors	Schizophrenia	Bipolar disorder	Obesity	45–55% RR: 1.5–2	21–49% RR: 1–2	Smoking	50–80% RR: 2–3	54–68% RR: 2–3	Diabetes	10–15% RR: 2	8–17% RR: 1.5–2	Hypertension	19–58% RR: 2–3	35–61% RR: 2–3	Dyslipidemia	25–69% RR: ≤ 5	23–38% RR: ≤ 3	Metabolic Syndrome	37–63% RR: 2–3	30–49% RR: 1.5–2	
Modifiable risk factors	Schizophrenia	Bipolar disorder																					
Obesity	45–55% RR: 1.5–2	21–49% RR: 1–2																					
Smoking	50–80% RR: 2–3	54–68% RR: 2–3																					
Diabetes	10–15% RR: 2	8–17% RR: 1.5–2																					
Hypertension	19–58% RR: 2–3	35–61% RR: 2–3																					
Dyslipidemia	25–69% RR: ≤ 5	23–38% RR: ≤ 3																					
Metabolic Syndrome	37–63% RR: 2–3	30–49% RR: 1.5–2																					

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	koronaren Herzkrankheit deutlich erhöht. [Arango 2008] Eine Meta-Analyse mit 10 randomisierten Studien zeigte, dass Modifikationen der Lebensgewohnheiten bei Patienten, die atypische Neuroleptika erhalten, das Gewicht reduzieren können. [Alvarez-Jimenez 2008] Entsprechend bestehen bei der European Psychiatric Association, der European Association for the Study of Diabetes sowie der European Society of Cardiology keinerlei Zweifel am Zusammenhang zwischen Übergewicht und Folgeerkrankungen bei Patienten mit Schizophrenie. Die Gesellschaften empfehlen in ihrem Positionspapier von 2009 vielmehr entsprechende Maßnahmen zur Gewichtsreduktion. [De Hert 2009] Vorgeschlagene Änderung: Der Endpunkt Gewichtsreduktion ist ein patientenrelevanter Endpunkt und zur Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen.	
Seite 63, Zeilen 19-22	Das IQWiG fragt, welche PTs oder SOC bei der Analyse der Prolaktin-bezogenen unerwünschten Ereignisse Berücksichtigung fanden. Anmerkung: Die folgenden PTs fanden Berücksichtigung:	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Lurasidon nach §35a SGB V.

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	"abnormal withdrawal bleeding", "amenorrhoea", "amenorrhoea-galactorrhoea syndrome", "anovulatory cycle", "bleeding anovulatory", "breast discharge", "breast discomfort", "breast disorder", "breast engorgement", "breast enlargement", "breast mass", "breast pain", "breast swelling", "breast tenderness", "delayed menarche", "dysfunctional uterine bleeding", "dysmenorrhoea", "erectile dysfunction", "galactoceles", "galactorrhoea", "gynaecomastia", "hypomenorrhoea", "infertility", "infertility female", "infertility male", "infertility tests", "infertility tests abnormal", "infertility tests normal", "lactation disorder", "menstrual disorder", "menstruation delayed", "menstruation irregular", "metrorrhagia", "nipple oedema", "nipple pain", "nipple swelling", "oligomenorrhoea", "postmenopausal haemorrhage", "premenstrual syndrome", "semen analysis abnormal", "vaginal haemorrhage" Vorgeschlagene Änderung: keine	
Seite 71, Zeilen 29-30	Nach IQWiG wurden vom pU keine Daten zur Surrogatvalidierung der prolaktin-bezogenen unerwünschten Ereignisse vorgelegt. Anmerkung: Die wichtige Rolle des Prolaktins bei der Regulation von Reproduktions- und Gonadotropinhormonen, gilt als gesichert. [Byerly 2007] Zahlreiche Untersuchungen zeigten, eine positive Korrelation zwi-	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Lurasidon nach §35a SGB V.

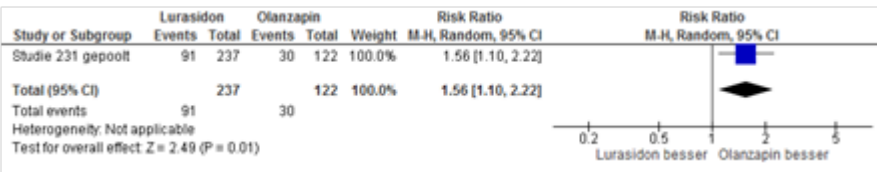
Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	schen dem medikamenteninduzierten Prolaktinanstieg und dem gesteigerten Risiko für prolaktin-bezogene unerwünschte Ereignisse, wie die erektile Dysfunktion, Anorgasmie, Libidoverlust, Hypogonadismus oder Gynäkomastie, bei Schizophreniepatienten. [Burke 1994, Ghadirian 1982, Knegtering 2003, Knegtering 2004, Smith 2002] Diese individuell oft als sehr belastend empfundenen Nebenwirkungen, wirken sich maßgeblich auf die Therapieadhärenz aus und verdeutlichen den Bedarf nach Behandlungsalternativen, um einen langfristigen Therapieerfolg zu gewährleisten. [Byerly 2007] Erhöhte Prolaktinwerte als Folge der Antipsychotikabehandlung, werden darüber hinaus mit einer abnehmenden Knochendichte in Verbindung gebracht, welche die Entstehung der Osteoporose bei Schizophreniepatienten begünstigt. [Halbreich 1996, Halbreich 1995] Vorgeschlagene Änderung: Keine	

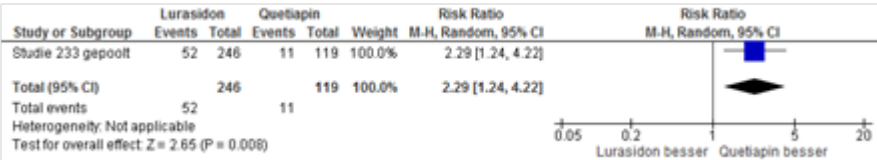
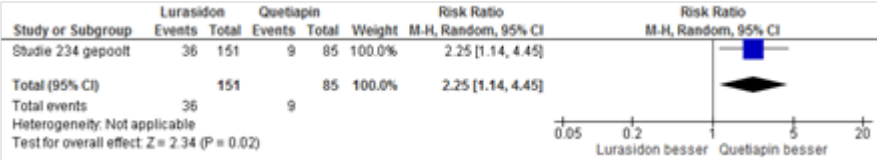
Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 64, Zeilen 3-4	Der Endpunkt EPS wurde nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen, da unklar ist, welche Ereignisse in die Auswertung des pU eingingen. Anmerkung: Für die Auswertungen der EPS, die im Dossier wiedergegeben sind, griff der pU auf die vorliegende Programmierung zurück, ohne jedoch eine weitere Validierung der Programmierung vorzunehmen. Tabellen in den Anhängen der CSR deuten darauf hin, dass in die Auswertungen der EPS von Studie zu Studie unterschiedliche PT eingeflossen sind. Im Rahmen dieser Stellungnahme wurden daher die EPS erneut ausgewertet. (Algorithmus: MedDRA Version 11.1) [Takeda GmbH 2015c, Takeda GmbH 2015d] Die Ergebnisse sind im Folgenden dargestellt.	Der in der langfristigen Behandlung der Schizophrenie relevante Endpunkt der Akathisie (sog. Bewegungsunruhe, Nebenwirkung aus dem Bereich der extrapyramidalen Bewegungsstörungen) nach MedDRA PT zeigte einen signifikanten Unterschied zuungunsten von Lurasidon. Die Akathisie wurde zusätzlich mit der Barnes Akathisia Scale BAS gemessen. Für den Gesamtscore der BAS ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Lurasidon. Hierbei lag das 95 %-KI der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD) nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Ein irrelevanter Effekt kann daher nicht ausgeschlossen werden.

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Abbildung 6: Meta-Analyse für Endpunkt „Extrapyramidalmotorische Störungen (EPS)“ aus RCT; Lurasidon versus Risperidon (Relatives Risiko); neue Auswertungen mit angepasster Operationalisierung Der Vergleich von Lurasidon und Risperidon zeigt auch in den neuen Analysen keinen signifikanten Unterschied.  Abbildung 7: Meta-Analyse für Endpunkt „Extrapyramidalmotorische Störungen (EPS)“ aus RCT; Lurasidon versus Olanzapin (Relatives Risiko); neue Auswertungen mit angepasster Operationalisierung Der Kehrwert beträgt 0,64 [0,45; 0,91]. Bei Einordnung von EPS als schwerwiegendes Ereignis ergibt sich für den Vergleich von Lurasidon und Olanzapin ein Hinweis auf einen geringen Zusatzschaden anstelle eines beträchtlichen Zusatzschadens. 	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Abbildung 8: Meta-Analyse für Endpunkt „Extrapyramidalmotorische Störungen (EPS)“ aus RCT; Lurasidon versus Quetiapin (Relatives Risiko); neue Auswertungen mit angepasster Operationalisierung Der Kehrwert beträgt 0,44 [0,24; 0,81]. Bei Einordnung von EPS als schwerwiegendes Ereignis ergibt sich für den Vergleich von Lurasidon und Quetiapin in der Akuttherapie ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatzschaden anstelle keines Zusatzschadens.  Abbildung 9: Meta-Analyse für Endpunkt „Extrapyramidalmotorische Störungen (EPS)“ aus RCT; Lurasidon versus Quetiapin (Relatives Risiko); neue Auswertungen mit angepasster Operationalisierung Der Kehrwert beträgt 0,44 [0,22; 0,88]. Bei Einordnung von EPS als schwerwiegendes Ereignis ergibt sich für den Vergleich von Lurasidon und Quetiapin in der Rückfallprophylaxe ein Hinweis auf ei- 	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
	nen beträchtlichen Zusatzschaden anstelle eines geringen Zusatzschadens. Um den Schweregrad der unter der SMQ subsummierten Events zu bewerten und sie der adäquaten Zielgrößenkategorie zuzuordnen, ist ein Blick auf die Zusammensetzung der EPS sinnvoll. Danach werden in den Studien lediglich maximal 8 % der Fälle als „schwer“ eingestuft und maximal 8 % der Fälle führten zum Abbruch der Therapie (siehe Tabelle 4 bis Tabelle 8). [Takeda GmbH 2015d] Entsprechend erscheint eine Einstufung der SMQ als nicht schwerwiegende Nebenwirkungen sinnvoll. Tabelle 4: Schweregrade des Endpunkts EPS (SMQ) in der Studie 002 <table><tr><th rowspan="2">Studie Endpunkt EPS (SMQ)</th><th colspan="2">Behandlungsgruppe</th></tr><tr><th>Lurasidon (N = 258) n (%)</th><th>Risperidon (N = 65) n (%)</th></tr><tr><td>Gesamt</td><td>55 (21,3 %)</td><td>19 (29,2 %)</td></tr><tr><td>zum Abbruch führend</td><td>2</td><td>0</td></tr><tr><td>Mild</td><td>22</td><td>10</td></tr><tr><td>Moderat</td><td>32</td><td>12</td></tr><tr><td>Schwer</td><td>3</td><td>0</td></tr></table> Tabelle 5: Schweregrade des Endpunkts EPS (SMQ) in der Studie 231 <table><tr><th>Studie</th><th>Behandlungsgruppe</th></tr><tr><td>231</td><td></td></tr></table>	Studie Endpunkt EPS (SMQ)	Behandlungsgruppe		Lurasidon (N = 258) n (%)	Risperidon (N = 65) n (%)	Gesamt	55 (21,3 %)	19 (29,2 %)	zum Abbruch führend	2	0	Mild	22	10	Moderat	32	12	Schwer	3	0	Studie	Behandlungsgruppe	231		
Studie Endpunkt EPS (SMQ)	Behandlungsgruppe																									
	Lurasidon (N = 258) n (%)	Risperidon (N = 65) n (%)																								
Gesamt	55 (21,3 %)	19 (29,2 %)																								
zum Abbruch führend	2	0																								
Mild	22	10																								
Moderat	32	12																								
Schwer	3	0																								
Studie	Behandlungsgruppe																									
231																										

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig be- nannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Endpunkt EPS (SMQ)	Lurasidon (N = 237) n (%)	Olanzapin (N = 122) n (%)	
	Gesamt	91 (38,4 %)	30 (24,6 %)	
	zum Abbruch führend	7	0	
	Mild	56	19	
	Moderat	48	12	
	Schwer	7	0	
	Tabelle 6: Schweregrade des Endpunkts EPS (SMQ) in der Studie 233			
	Studie 233 Endpunkt EPS (SMQ)	Behandlungsgruppe		
		Lurasidon (N = 246) n (%)	Quetiapin (N = 119) n (%)	
	Gesamt	52 (21,1 %)	11 (9,2 %)	
	zum Abbruch führend	4	1	
	Mild	33	8	
	Moderat	28	4	
	Schwer	1	0	
	Tabelle 7: Schweregrade des Endpunkts EPS (SMQ) in der Studie 234			
	Studie 234	Behandlungsgruppe		

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>				
	Endpunkt EPS (SMQ)	Lurasidon (N = 151) n (%)	Quetiapin (N = 85) n (%)		
	Gesamt	36 (23,8 %)	9 (10,6 %)		
	zum Abbruch führend	1	0		
	Mild	25	7		
	Moderat	17	2		
	Schwer	0	1		
	Tabelle 8: Schweregrade des Endpunkts EPS (SMQ) in der Studie 237				
	Studie 237 Endpunkt EPS (SMQ)	Behandlungsgruppe			
		Lurasidon (N = 419) n (%)	Risperidon (N = 202) n (%)		
	Gesamt	114 (27,2 %)	49 (24,3 %)		
	zum Abbruch führend	10	5		
	Mild	82	35		
	Moderat	48	17		
	Schwer	4	5		
	Damit ergeben sich folgende Konsequenzen für die Ableitung des Zusatznutzens nach den Schwellenwerten des IQWiG [Institut für				

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013]: Lurasidon vs. Risperidon (Akuttherapie und Rückfallprophylaxe): weiterhin größerer / geringerer Schaden nicht belegt. Lurasidon versus Olanzapin: größerer / geringerer Schaden nicht belegt. Lurasidon vs. Quetiapin (Akuttherapie): Hinweis auf größeren Schaden, Ausmaß: gering. Lurasidon vs. Quetiapin (Rückfallprophylaxe): Hinweis auf größeren Schaden; Ausmaß: gering. Vorgeschlagene Änderung: Anpassung der Tabellen zum Ausmaß des Zusatznutzens	
Seite 67, Zeilen 26-29	Entsprechend IQWiG wurde der Trennwert zur a posteriori definierten Subgruppenanalyse zum Schweregrad PANSS nicht begründet und im Folgenden auch nicht zur Bewertung herangezogen. Anmerkung: Im Abschnitt 4.3.1.3.2 des Dossiers wird folgende Begründung zur Wahl der Trennpunkte angeführt: „Die Wahl der Trennpunkte für die Kategorien zur Schizophreniesymptomatik zu Studienbeginn erfolgte gemäß <i>Mortimer</i> (2007) und <i>Leucht</i> 2005 für den PANSS im Fall	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Lurasidon nach §35a SGB V.

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	der Kurzzeitstudien stratifiziert nach ≤ 95 vs. > 95 sowie im Fall der Langzeitstudien stratifiziert nach ≤ 75 vs. > 75.“ [Leucht 2005, Mortimer 2007] Vorgeschlagene Änderung: keine	
Seite 67, Zeile 29-31	Nach IQWiG ist die post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse zur Dauer der Erkrankung nicht begründet und wird daher nicht herangezogen. Anmerkung: Der pU hat die Wahl der Subgruppenanalysen und Trennwerte in Abschnitt 4.3.1.3.2 begründet. Es ist unbestritten, dass Patienten in einer akuten Erkrankungsphase der Schizophrenie generell wesentlich stärker auf eine Behandlung ansprechen als chronisch erkrankte Patienten. Eine Differenzierung nach Krankheitsdauer erscheint daher sinnvoll, und es stellt sich die Frage nach einem geeigneten, möglichst in weiten Kreisen anerkannten Trennwert. Mehrere umfassende Suchen konnten hierbei lediglich ein Dokument der EMA identifizieren, in dem ein Trennwert angegeben wird. Um die gleichmäßige Verteilung von Patienten in unterschiedlichen Erkrankungsphasen auf verschiedene Behandlungsarme sicherzustellen, empfiehlt die EMA in ihrer Guideline zur Behandlung der	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Lurasidon nach §35a SGB V.

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Schizophrenie neben der Stratifizierung der Randomisierung nach Patienten in verschiedenen Erkrankungsphasen den Einschluss von mindestens 20 % an Patienten mit einer Erkrankungsdauer < 5 Jahren in klinischen Studien. [European Medicines Agency (EMA) 2012] Vorgeschlagene Änderung: Passus streichen	
Seite 77, Zeilen 23-25	Das IQWiG konstatiert, dass der pU im Abschnitt 3.4 (qualitätsgesicherte Anwendung) des Modul 3 nicht auf die Behandlung von Überdosierungen (Fachinformation Abschnitt 4.9) eingeht. Anmerkung: Der entsprechende Text in der Fachinformation lautet: <i>„Es gibt kein spezifisches Antidot für Lurasidon; daher sollten im Falle einer Überdosierung geeignete unterstützende Maßnahmen eingeleitet und der Patient bis zur Erholung ärztlich engmaschig beaufsichtigt und überwacht werden.“</i> <i>Es ist sofort mit einer Überwachung der Herz-Kreislauf-Funktion mit kontinuierlicher Ableitung des EKGs im Hinblick auf mögliche Arrhythmien zu beginnen. Wenn eine antiarrhythmische Therapie verabreicht wird, besitzen Disopyramid, Procainamid und Chinidin bei Patienten mit einer akuten Überdosis Lurasidon ein theoretisches</i>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Lurasidon nach §35a SGB V.

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Risiko für eine QT-Verlängerung. Ebenso können die alpha-blockierenden Eigenschaften von Bertylium möglicherweise die Wirkung von Lurasidon additiv verstärken, was zu problematischen Hypotonien führen kann.</i> <i>Hypotonie und Kreislaufkollaps sind mit entsprechenden geeigneten Maßnahmen zu behandeln. Adrenalin und Dopamin oder andere Sympathomimetika mit beta-stimulierender Aktivität sollten nicht verwendet werden, da eine beta-Stimulation bei einer durch Lurasidon induzierten alpha-Blockade eine bestehende Hypotonie verschlechtern kann. Bei schwerwiegenden extrapyramidalen Symptomen sollten Anticholinergika gegeben werden.</i> <i>Eine Magenspülung (nach Intubation, falls der Patient nicht bei Bewusstsein ist) und die Gabe von Aktivkohle in Kombination mit einem Laxans sind ebenfalls in Betracht zu ziehen.</i> <i>Die Möglichkeit von Bewusstseinsstörungen, Krampfanfällen oder dystonen Reaktionen im Kopf- und Nackenbereich nach einer Überdosierung birgt bei induziertem Erbrechen ein Aspirationsrisiko.“ [Takeda Pharma A/S 2014]</i> Vorgeschlagene Änderung: Keine	

Literaturverzeichnis

1. Allison, D. B., Mentore, J. L., Heo, M., Chandler, L. P., Cappelleri, J. C. et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. The American journal of psychiatry 1999; 156(11): 1686-96.
2. Alvarez-Jimenez, M., Hetrick, S. E., Gonzalez-Blanch, C., Gleeson, J. F., McGorry, P. D. Non-pharmacological management of antipsychotic-induced weight gain: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. The British journal of psychiatry : the journal of mental science 2008; 193(2): 101-7.
3. Arango, C., Bobes, J., Aranda, P., Carmena, R., Garcia-Garcia, M. et al. A comparison of schizophrenia outpatients treated with antipsychotics with and without metabolic syndrome: findings from the CLAMORS study. Schizophrenia research 2008; 104(1-3): 1-12.
4. AstraZeneca GmbH. Fachinformation Seroquel® Filmtabletten [online]. Stand: 08.2014. URL: <http://www.fachinfo/de> [Zugriff: 13.02.2015]. 2014.
5. Baylé, F. J. Prise en charge médicamenteuse de l'anxiété chez le patient souffrant de schizophrénie. L'Encéphale 2011; 37: S83-S89.
6. Bechdolf, A., Klingberg, S. Psychotherapie bei schizophrenen Störungen: Kein Evidenz-, sondern ein Implementierungsproblem. Psychiat Prax 2014; 41: 8-10.
7. Benson, K. L. Sleep in schizophrenia: impairments, correlates, and treatment. The Psychiatric clinics of North America 2006; 29(4): 1033-45; abstract ix-x.
8. Bhargava, A. A longitudinal analysis of the risk factors for diabetes and coronary heart disease in the Framingham Offspring Study. Population health metrics 2003; 1(1): 3.
9. Burke, M. A., McEvoy, J. P., Ritchie, J. C. A pilot study of a structured interview addressing sexual function in men with schizophrenia. Biological psychiatry 1994; 35(1): 32-5.
10. Byerly, M., Suppes, T., Tran, Q. V., Baker, R. A. Clinical implications of antipsychotic-induced hyperprolactinemia in patients with schizophrenia spectrum or bipolar spectrum disorders: recent developments and current perspectives. Journal of clinical psychopharmacology 2007; 27(6): 639-61.
11. Cohrs, S. Sleep disturbances in patients with schizophrenia : impact and effect of antipsychotics. CNS drugs 2008; 22(11): 939-62.
12. Costa, A. M., Lima, M. S., Mari Jde, J. A systematic review on clinical management of antipsychotic-induced sexual dysfunction in schizophrenia. Sao Paulo medical journal = Revista paulista de medicina 2006; 124(5): 291-7.

13. De Hert, M., Dekker, J. M., Wood, D., Kahl, K. G., Holt, R. I. et al. Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC). *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists* 2009; 24(6): 412-24.

14. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation ZYPREXA [online]. Stand: 04.2014. URL: <http://www.fachinfo/de> [Zugriff: 13.02.2015]. 2014.

15. European Medicines Agency (EMA). Guideline on Missing Data in Confirmatory Clinical Trials [online]. Stand: 02.07.2010. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/09/WC500096793.pdf [Zugriff: 09.02.2015]. 2010.

16. European Medicines Agency (EMA). Guideline on clinical investigation of medicinal products, including depot preparations in the treatment of schizophrenia. [online]. Stand: 09.2012. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/10/WC500133437.pdf [Zugriff: 12.02.2015]. 2012.

17. European Medicines Agency (EMA). Assessment report Latuda. International non-proprietary name: LURASIDONE. Procedure No. EMEA/H/C/002713/0000 [online]. Stand: 23.01.2014. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002713/WC500164684.pdf [Zugriff: 13.02.2015]. 2014.

18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beratungsanforderung 2013-B-007 Lurasidone: Informationen zur Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet "Zur Behandlung der Schizophrenie". 2013.

19. Ghadirian, A. M., Chouinard, G., Annable, L. Sexual dysfunction and plasma prolactin levels in neuroleptic-treated schizophrenic outpatients. *The Journal of nervous and mental disease* 1982; 170(8): 463-7.

20. Grundy, S. M. Metabolic syndrome: connecting and reconciling cardiovascular and diabetes worlds. *Journal of the American College of Cardiology* 2006; 47(6): 1093-100.

21. Halbreich, U., Palter, S. Accelerated osteoporosis in psychiatric patients: possible pathophysiological processes. *Schizophrenia bulletin* 1996; 22(3): 447-54.

22. Halbreich, U., Rojansky, N., Palter, S., Hreshchyshyn, M., Kreeger, J. et al. Decreased bone mineral density in medicated psychiatric patients. *Psychosomatic medicine* 1995; 57(5): 485-91.

23. Harder, S., Koester, A., Valbak, K., Rosenbaum, B. Five-year follow-up of supportive psychodynamic psychotherapy in first-episode psychosis: long-term outcome in social functioning. *Psychiatry* 2014; 77(2): 155-68.
24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 4.1 vom 28.11.2013 [online]. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-1.pdf [Zugriff: 23.04.2013]. 2013.
25. Jäger, M., Möller, H. J. Therapeutische Effekte von Haloperidol und Risperidon bei schizophrenen Ersterkrankten im Vergleich. In: Möller, H. J., Müller, N., editors.: *Schizophrenie — Zukunftsperspektiven in Klinik und Forschung*. Springer Wien. 2010: 197-204.
26. JANSSEN-CILAG GmbH. Fachinformation RISPERDAL® [online]. Stand: 12.2013. URL: <http://www.fachinfo/de> [Zugriff: 13.02.2015]. 2013.
27. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation INVEGA® 3 mg Retardtabletten [online]. Stand: 05.2014. URL: <http://www.fachinfo/de> [Zugriff: 13.02.2015]. 2014.
28. Kalali, A. H. LOCF VS MMRM: Statistical evaluation of the efficacy of antipsychotics for the treatment of schizophrenia (Poster). 46th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology, Florida. 2007.
29. Kinon, B. J., Ahl, J., Stauffer, V. L., Hill, A. L., Buckley, P. F. Dose response and atypical antipsychotics in schizophrenia. *CNS drugs* 2004; 18(9): 597-616.
30. Knegtering, H., van der Moolen, A. E., Castelein, S., Kluiters, H., van den Bosch, R. J. What are the effects of antipsychotics on sexual dysfunctions and endocrine functioning? *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28 Suppl 2: 109-23.
31. Knegtering, R., Castelein, S., Bous, H., Van Der Linde, J., Bruggeman, R. et al. A randomized open-label study of the impact of quetiapine versus risperidone on sexual functioning. *Journal of clinical psychopharmacology* 2004; 24(1): 56-61.
32. Krystal, A. D., Goforth, H. W., Roth, T. Effects of antipsychotic medications on sleep in schizophrenia. *International clinical psychopharmacology* 2008; 23(3): 150-60.
33. Leucht, S., Kane, J. M., Kissling, W., Hamann, J., Etschel, E. et al. What does the PANSS mean? *Schizophrenia research* 2005; 79(2-3): 231-8.
34. Liu-Seifert, H., Kinon, B. J., Tennant, C. J., Sniadecki, J., Volavka, J. Sexual dysfunction in patients with schizophrenia treated with conventional antipsychotics or risperidone. *Neuropsychiatric disease and treatment* 2009; 5: 47-54.

35. Meyer, J. M., Davis, V. G., Goff, D. C., McEvoy, J. P., Nasrallah, H. A. et al. Change in metabolic syndrome parameters with antipsychotic treatment in the CATIE Schizophrenia Trial: prospective data from phase 1. *Schizophrenia research* 2008; 101(1-3): 273-86.
36. Mortimer, A. M. Symptom rating scales and outcome in schizophrenia. *The British journal of psychiatry. Supplement* 2007; 50: s7-14.
37. Muench, J., Hamer, A. M. Adverse effects of antipsychotic medications. *American family physician* 2010; 81(5): 617-22.
38. National Collaborating Centre for Mental Health (NCCMH). National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. Schizophrenia: Core Interventions in the Treatment and Management of Schizophrenia in Primary and Secondary Care (Update). British Psychological Society National Collaborating Centre for Mental Health. Leicester (UK). 2009.
39. Otsuka Pharma GmbH. Fachinformation ABILIFY® Tabletten [online]. Stand: 03.2014. URL: <http://www.fachinfo/de> [Zugriff: 13.02.2015]. 2014.
40. PFIZER PHARMA GmbH. Fachinformation Ziprasidon Pfizer 20/40/60/80 mg Hartkapseln [online]. Stand: 05.2014. URL: <http://www.fachinfo/de> [Zugriff: 13.02.2015]. 2014.
41. Rabinowitz, J., Levine, S. Z., Barkai, O., Davidov, O. Dropout rates in randomized clinical trials of antipsychotics: a meta-analysis comparing first- and second-generation drugs and an examination of the role of trial design features. *Schizophrenia bulletin* 2009; 35(4): 775-88.
42. Rosenbaum, B., Harder, S., Knudsen, P., Koster, A., Lindhardt, A. et al. Supportive psychodynamic psychotherapy versus treatment as usual for first-episode psychosis: two-year outcome. *Psychiatry* 2012; 75(4): 331-41.
43. Rummel-Kluge, C., Komossa, K., Schwarz, S., Hunger, H., Schmid, F. et al. Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia research* 2010; 123(2-3): 225-33.
44. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Solian® [online]. Stand: 05.2014. URL: <http://www.fachinfo/de> [Zugriff: 13.02.2015]. 2014.
45. Schwartz, T. L., Stahl, S. M. Treatment strategies for dosing the second generation antipsychotics. *CNS neuroscience & therapeutics* 2011; 17(2): 110-7.
46. Smith, S. M., O'Keane, V., Murray, R. Sexual dysfunction in patients taking conventional antipsychotic medication. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 2002; 181: 49-55.

47. Sparshatt, A., Jones, S., Taylor, D. Quetiapine: dose-response relationship in schizophrenia. CNS drugs 2008; 22(1): 49-68; discussion 69-72.
48. Sunovion Pharmaceuticals Inc. D1050237 Clinical Study Report - Long-Term Safety, Tolerability, and Effectiveness of Lurasidone in Subjects with Schizophrenia or Schizoaffective Disorder: A Randomized, Active Comparator-Controlled Trial (Double-Blind Phase). Chapter 14. Tables, Figures and Graphs. 2011.
49. Takeda GmbH. CHMP Lurasidone Day 120 Responses. Clinical Efficacy Question 56. Stand: 07.05.2013. 2013.
50. Takeda GmbH. MedDRA Suicide self injury (SMQ). Version 11.1. Stand: 12.02.2015. 2015a.
51. Takeda GmbH. Neuberechnungen Suicide self injury (SMQ). Stand: 12.02.2015. 2015b.
52. Takeda GmbH. MedDRA Extrapyramidal syndrome (SMQ). Version 11.1. Stand: 04.02.2015. 2015c.
53. Takeda GmbH. Neuberechnungen EPS (SMQ). Stand: 06.02.2015. 2015d.
54. Takeda Pharma A/S. Fachinformation Latuda® 18,5 mg Filmtabletten, Latuda® 37 mg Filmtabletten, Latuda® 74 mg Filmtabletten [online]. Stand: 07.2014. URL: <http://www.fachinfo/de> [Zugriff: 13.02.2015]. 2014.
55. Tandon, R., Belmaker, R. H., Gattaz, W. F., Lopez-Ibor, J. J., Jr., Okasha, A. et al. World Psychiatric Association Pharmacopsychiatry Section statement on comparative effectiveness of antipsychotics in the treatment of schizophrenia. Schizophrenia research 2008; 100(1-3): 20-38.

5.2 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Datum	23.02.2015
Stellungnahme zu	Lurasidon, Nr. 275, A14-42, Version 1.0, 28.01.2015
Stellungnahme von	<i>Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Das IQWiG hat in seinem Dossier den Zusatznutzen von Lurasidon (LUR) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) in der Therapie der Schizophrenie bewertet. Der G-BA hat Amisulprid, Aripiprazol, Olanzapin, Paliperidon, Risperidon, Quetiapin oder Ziprasidon als ZVT benannt (IQWiG-Dossierbewertung, S. 3) und zwei Fragestellungen vorgegeben: die Bewertung des Zusatznutzens von LUR hinsichtlich A) der Akuttherapie und B) der Rückfallprophylaxe bei Patienten mit einer Schizophrenie (1). Der pharmazeutische Unternehmer (pU) wählt in seinem Dossier keinen Wirkstoff aus, sondern stellt Ergebnisse von fünf Studien (D1001002, D1050231 (2), D1050233 (3), D1050234, D1050237 (4)) gegenüber denjenigen Wirkstoffen dar, zu denen direkt vergleichende Studien vorliegen. Dies sind Risperidon (RIS), Olanzapin (OLA) und Quetiapin XR (QUE XR). Dabei unterscheidet der pU nicht zwischen Akuttherapie und Rückfallprophylaxe (vgl. IQWiG-Dossierbewertung, S. 21, 22). Das IQWiG beurteilt den Zusatznutzen dann zusammenfassend gegenüber allen vom G-BA benannten Wirkstoffen, aber getrennt für die Therapieziele, anhand von vier Studien. Für die Akuttherapie werden die Studien 002, 231 und 233 herangezogen, für die Rückfallprophylaxe die Studie 237. Die Studie 234 wird vom IQWiG nicht in den Studienpool eingeschlossen (IQWiG-Dossierbewertung, S. 22–24).	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Lurasidon nach §35a SGB V.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) Die AkdÄ begrüßt, dass der G-BA zur Frage des Zusatznutzens von Lurasidon zwei unterschiedliche klinische Situationen definiert hat: die Akuttherapie und die Rückfallprophylaxe der Schizophrenie. Die Auswahl von ausschließlich Antipsychotika der zweiten Generation (SGA) als ZVT durch den G-BA kann hingegen nicht nachvollzogen werden. Mit seiner „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der ZVT nach § 35a SGB V“ hat der G-BA Ergebnisse aus einer Recherche nach systematischen Leitlinien, Reviews und HTA-Berichten zur Indikation Schizophrenie (Stand 11/2012) vorgelegt. Es werden Aussagen zur vergleichenden Wirksamkeit und Sicherheit unterschiedlicher Antipsychotika (AP) bzw. von Antipsychotika der ersten Generation (FGA) versus der zweiten Generation (SGA) aus insgesamt 14 Quellen dargestellt (1). Aus Sicht der AkdÄ geht aus dieser Analyse nicht eindeutig hervor, dass die Gruppe der SGA der Gruppe der FGA hinsichtlich der Wirksamkeit und Verträglichkeit überlegen wäre, und dass Unterschiede zwischen einzelnen Substanzen innerhalb der Gruppe der FGA bzw. SGA kleiner wären als diejenigen zwischen Substanzen	Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Die Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt aufgrund der Wirkung auf die positiven und negativen Symptome der Schizophrenie und die unerwünschten Arzneimittel-Wirkungen, insbesondere das extrapyramidale Syndrom EPS. ...

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	beider Gruppen. Für die vergleichende Bewertung mit den FGA wurden Vergleiche mit Haloperidol einbezogen, ohne differenziert auf die wichtige Dosisfrage einzugehen. Seit Jahren ist bekannt, dass extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen vor allem unter den früher üblichen hohen Dosierungen von Haloperidol auftreten, deutlich weniger unter den heute üblichen niedrigen bis mittleren Dosen zwischen > 3 bis 7,5 mg/Tag und vermutlich nicht unter den noch niedrigeren Dosen von 1,5 bis 3,0 mg/Tag (1;5;6). Aus Sicht der AkdÄ ergibt sich auch in der metaanalytischen Auswertung zahlreicher randomisierter Vergleichsstudien zwischen FGA und SGA kein genereller und relevanter Vorteil der einen Gruppe gegenüber der anderen. Dies bedeutet nicht, dass es keine Unterschiede gibt, die im Einzelfall für die Therapieentscheidung durchaus relevant sein können (7–15). Es wird dagegen zunehmend die Auffassung vertreten, dass die beiden Generationen von Antipsychotika eher auf einem multidimensionalen Kontinuum anzusiedeln sind, als dass sie voneinander eindeutig zu trennende Substanzklassen markieren (16). So betonen auch die aktuellen Leitlinien, dass die Therapie unter Berücksichtigung der vorherrschenden Symptomatik, den Begleiterkrankungen und/oder den Risikofaktoren für metabolische, extrapyramidale, kardiovaskuläre, hormonelle und andere Nebenwirkungen sowie ggfs. unter Berücksichtigung einer zuvor effektiven Vorbehandlung individuell zu wählen sei (17–21).	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	In der aktuellen Leitlinie des NICE (17) wird dementsprechend keine Unterscheidung zwischen typisch und atypisch mehr vorgenommen, sondern es werden die UAW als Unterscheidungsmerkmal herangezogen (17). Für die frühe Bewertung des Zusatznutzens von LUR bleiben diese Überlegungen vermutlich ohne Relevanz. Die AkdÄ folgt dem (auch vom IQWiG akzeptierten) Vorgehen des pU, diejenigen Studien einzuschließen, die einen direkten, aktiven Vergleich gegenüber LUR ermöglichen. Damit bleibt der Studienpool auf solche Studien beschränkt, die neben LUR auch RIS, OLA und QUE XR einsetzen. Fazit: Aus Sicht der AkdÄ geht aus den vom G-BA berücksichtigten Daten nicht eindeutig hervor, dass die Gruppe der SGA der Gruppe der FGA hinsichtlich der Wirksamkeit und Verträglichkeit überlegen wäre. Die AkdÄ kritisiert die fehlende Transparenz des Entscheidungsprozesses zur ZVT im G-BA. Für die Zukunft hält die AkdÄ nicht nur die Darstellung der Evidenzgrundlage für erforderlich, sondern auch eine Begründung des G-BA für die Konsequenzen, die aus dieser Datenlage abgeleitet werden.	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossierbe- wertung (DB), S. 10 Modul 4A, Tabelle 4-2, S. 55–56 IQWiG-DB, S. 3–4, 7, 10	<u>A: Akuttherapie</u> Vom pU werden drei Studien über die Dauer von 6 Wochen zum Vergleich von LUR gegenüber RIS (D1001002), OLA (D1050231) und QUE XR (D1050233) eingeschlossen. Laut IQWiG bestehen in den Studien 002, 231 und 233 erhebliche Unsicherheiten über den Einfluss der verwendeten Anfangsdosierungen und Titrationsvorgaben von LUR und den Vergleichstherapien (RIS, OLA, QUE XR) auf die Studienergebnisse. Damit bestünden Zweifel, ob die Studien überhaupt für die Nutzenbewertung geeignet seien. Der pU leitet aus den Studien 002, 231 und 233 den Zusatznutzen ausschließlich aus der Verringerung von Nebenwirkungen bzw. einer Verbesserung der Verträglichkeit ab. Da die Studien laut IQWiG nicht zeigen können, dass der Effekt von LUR auf die Schizophreniesymptomatik mindestens ähnlich groß ist, wie der der ZVTn, ergäbe sich in der Gesamtschau, selbst unter der Annahme geringerer Nebenwirkungen, kein Beleg für einen Zusatznutzen. Dies gelte unabhängig davon, ob die drei Studien überhaupt für die Nutzenbewertung geeignet seien. Das IQWiG stellt in seiner Dossierbewertung die Ergebnisse für das primäre Zielkriterium der Studien 002, 231 und 233, die mittels Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) erhobene Schi-	Für die Akuttherapie liegen 3 randomisierte kontrollierte Studien vor, bei denen jeweils auch eine Placebo-Gruppe enthalten war. In der Studie D1001002 (im Folgenden 002) wurde Lurasidon (2 Gruppen 37 bzw. 74 mg täglich) mit Risperidon (4 mg täglich) verglichen, in der Studie D1050231 (im Folgenden 231) wurde Lurasidon (2 Gruppen 37 bzw. 111 mg2 täglich) mit Olanzapin (15 mg täglich) verglichen und in der Studie D1050233 (im Folgenden 233) wurde Lurasidon (2 Gruppen 74 bzw. 148 mg2 täglich) mit Quetiapin (600 mg täglich) mit verzögerter Wirkstofffreigabe (Quetiapin XR) verglichen. In den 3 Studien lagen hinsichtlich der Dosierungen Abweichungen zu den Vorgaben der Fachinformationen vor. Die Fachinformation von Lurasidon empfiehlt als Anfangsdosis 37 mg täglich. Lurasidon wirkt im Dosisbereich von 37 bis 148 mg täglich. Die Behandlung mit Risperidon soll mit einer Dosis von 2 mg beginnen, die meisten Patienten profitieren von Dosen zwischen 4 und 6 mg täglich. Maximal sind 10 mg Risperidon möglich. Die empfohlene Anfangsdosis für Olanzapin beträgt 10 mg

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG-DB, S 57 ff. IQWiG-DB, S. 14 ff.	zophreniesymptomatik, dar. Kommentare im IQWiG-Dossier zu Operationalisierungen weiterer Endpunkte und zur Validität dieser Ergebnisse beziehen sich auf die für die Beurteilung der Rückfallprophylaxe herangezogene Studie 237 und werden von der AkdÄ unter B) kommentiert. Studiendesign <u>Dosierungen</u> Der Kritik des IQWiG an den eingesetzten Dosierungen und Dosierungsschemata wird grundsätzlich gefolgt, da gemäß aktueller Leitlinien die individuelle Dosierung durch Titrierung ermittelt werden muss. Die AkdÄ hält jedoch die Schlussfolgerung, die Eignung der Studien für die Nutzenbewertung grundsätzlich in Frage zu stellen, für unverhältnismäßig. Gegebenenfalls ist im Einzelfall von einer Einschränkung der Aussagefähigkeit auszugehen. <i>Lurasidon-Anfangsdosierung und potenzielle Unterdosierung im Vergleichsarm:</i> Bei höherer LUR-Anfangsdosierung als in der Fachinformation vorgegeben, wäre aus Sicht der AkdÄ allenfalls eine höhere Abbruchquote im Interventionsarm zu erwarten. Aus Sicht der AkdÄ ist es durchaus möglich, dass einige Patienten erst bzw. besser von höheren Dosierungen als 4 mg RIS, 15 mg	täglich, die Dosis kann innerhalb eines Bereichs von 5 – 20 mg täglich auf Grundlage des individuellen klinischen Zustands angepasst werden. Für Quetiapin Retard werden 300 mg am 1. Tag und 600 mg am 2. Tag gegeben. Die empfohlene Tagesdosis beträgt 600 mg Quetiapin, sie kann auf 800 mg Quetiapin erhöht werden; der wirksame Dosisbereich liegt von 400 mg bis 800 mg. Studie 002: Für Lurasidon lag aufgrund der fehlenden Anpassungsmöglichkeit eine potentielle Unterdosierung vor. Ebenso war im Risperidonarm aufgrund des fixen Dosierungsschemas eine Dosierung von 6 mg Risperidon nicht möglich, sodass für Risperidon (4 mg täglich) gleichfalls eine potentielle Unterdosierung vorlag. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass für einen relevanten Teil der Studienpopulation eine Dosisanpassung erforderlich gewesen wäre. Studie 231: Die Lurasidon Anfangsdosis lag im Studienarm mit 111 mg täglich über der vorgegebenen Anfangsdosierung. Für Lurasidon 37 mg lag eine potentielle Unterdosierung vor. Für Olanzapin war die in der Studie verwendete maximale Dosie-

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	OLA oder 600 mg QUE XR profitiert hätten, ggf. jedoch unter einer gleichzeitigen Zunahme von UAW. Aus Sicht der AkdÄ sind in den Studien 002, 231 und 233 für Zulassungsstudien geeignete Dosierungen im Vergleichsarm gewählt worden. Die vom IQWiG hinsichtlich RIS erwähnte Maximaldosierung von 16 mg erscheint als Orientierung wenig geeignet. Im klinischen Alltag wird RIS vor allem in Dosierungen von 4–6 mg eingesetzt. Die in Studie 231 eingesetzte Dosis von 15 mg OLA ist üblich und erscheint gerechtfertigt, obwohl einige Patienten möglicherweise erst von der zugelassenen Höchstdosis von 20 mg (oder sogar einer Dosis von bis zu 30 mg) profitieren. <i>Feste Dosierungen/starre Titrationsvorgaben:</i> Der Argumentation des IQWiG kann gefolgt werden, dass eine flexible und individuelle Dosisanpassung die klinische Realität besser widerspiegelt. Allerdings sind feste Dosierungen in Zulassungsstudien der Phase 3 üblich und auch in diesem Fall nachvollziehbar und akzeptabel. Auch hinsichtlich LUR ist anzunehmen, dass Patienten in der klinischen Praxis von einer flexiblen, individuelle Dosierung profitieren werden. Dies gilt umso mehr, als bei LUR – vermutlich aufgrund der hohen Proteinbindung, des extrem hohen Verteilungsvolumens und der Existenz eines aktiven Metaboliten – keine sichere Dosis-Wirkungsbeziehung besteht. Die zentrale Dopamin-D2-Rezeptor	rung auf 15 mg begrenzt. Somit war eine weitere Aufdosierung auf bis zu 20 mg nicht möglich. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass für einen relevanten Teil der Studienpopulation eine Dosisanpassung erforderlich gewesen wäre. Studie 233: Die Lurasidon Anfangsdosis lag mit 74 bzw. 111 mg täglich über der vorgegebenen Anfangsdosierung. Für Lurasidon 74 mg sowie für Quetiapin lag eine potentielle Unterdosierung vor, die laut Fachinformation maximale tägliche Dosierung für Quetiapin XR (bis zu 800 mg täglich) war aufgrund der Begrenzung der Maximaldosis auf 600 mg nicht möglich. Neben der in einigen Studienarmen von den Vorgaben der Fachinformation für Lurasidon abweichenden Anfangsdosierungen war in allen 3 Studien weder in der Lurasidon- noch in der entsprechenden Kontrollgruppe eine patientenindividuelle 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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Modul 4A, S. 1048 ff.	bindung, die für die Wirkung auf Positivsymptome entscheidend ist, korreliert aber mit der Plasmakonzentration (22;23). <u>Statistische Gruppenvergleiche</u> Bei den vom IQWiG eingeschlossenen Studien 002, 231 und 233 handelt es sich jeweils um 4-armige Parallelgruppenvergleiche mit Placebo (PBO)- und Verumkontrolle und zwei Behandlungsarmen, in denen LUR in unterschiedlichen Dosierungen eingesetzt wurde. Eine Testung der Überlegenheit oder lediglich der Nicht-Unterlegenheit/Äquivalenz von LUR gegenüber der Verumkontrolle war nicht vorgesehen. Diese diente lediglich der Prüfung von Assay-Sensitivität. Dementsprechend beziehen sich Angaben zur Fallzahlschätzung, zur statistischen Power und zu den Toleranzgrenzen auf den Placebovergleich. Die Vergleiche gegenüber der aktiven Kontrolle erlauben daher in erster Linie explorative und keine konfirmatorischen Aussagen. Primärer Endpunkt in den drei eingeschlossenen Studien war die Veränderung im PANSS-Summenscore gegenüber Baseline nach	ebenfalls a priori für alle Patienten gleichermaßen festgelegt. Die fehlende Optimierungsmöglichkeit entspricht nicht dem Stand der medizinischen Erkenntnis [Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).Management of schizophrenia. Edinburgh: SIGN; 2013. (SIGN publication no. 131)] . Weder die Vergleichstherapie noch die Verumarme schöpfen in den 3 Studien das jeweils mögliche Spektrum der Dosisanpassung aus. Vor dem Hintergrund der im Anwendungsgebiet Schizophrenie bekannten hohen Variabilität der Symptomatik und des patientenindividuellen Ansprechens auf die neuroleptische Behandlung, ist eine Beschränkung des Therapieschemas für die Akuttherapie der Schizophrenie nicht angemessen. Die Anwendung von Antipsychotika in festen Dosierungen weicht von der in der Behandlung der Schizophrenie notwendigen Dosisanpassung ab. Da bekannt ist, dass der Behandlungseffekt je nach Wahl der Dosierung, der Dosiseskalation oder fehlenden Titrationsmöglichkeit der

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG DB, S. 15 ff S. 91 ff. Modul 4A, S. 155 ff. Modul 4A, S. 167, 168 Modul 4A,	6 Wochen auf Grundlage von Mixed Models for Repeated Measurements (MMRM)-Auswertungen der intention to treat (ITT)-Population, die auch in die IQWiG Metaanalysen einfließen (vgl. EPAR S. 82 ff.(24)). Das IQWiG stellt zusätzlich die Ergebnisse für die PANSS-Negativskala, -Positivskala und allgemeine Psychopathologieskala dar, die in den Studien (002, 231, 233) sekundäre oder gar tertiäre Endpunkte waren; die diesbezüglichen Angaben im Dossier 4A des pU und im EPAR (S.82ff.) (24) stimmen für Studie 231 allerdings nicht überein. <u>Studienpopulation</u> Die Einschlusskriterien bevorzugten Patienten mit Positivsymptomatik. Patienten wiesen einen eher hohen PANSS-Gesamtscore auf (mittlerer Werte in den Behandlungsarmen 89–98 Punkte; entsprechend markedly ill, vgl. Leucht (25)) bei einer verhältnismäßig hohen mittleren Erkrankungsdauer (12–19 Jahre). Knapp 50 % der Patienten (Daten nur für Studie 231, 233 vorhanden) waren bereits mindestens 4-mal stationär behandelt worden. In Studie 002 wurden keine Patienten aus Europa eingeschlossen, in Studie 231 ca. 6 % und in Studie 233 ca. 44 % (eigene Berechnungen, nach pU Dos-	eingesetzten Antipsychotika über- oder unterschätzt werden kann¹⁷, sind die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Studien nicht zum Nachweis eines Zusatznutzens geeignet. Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Lurasidon nach §35a SGB V.

¹⁷ 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.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 185 ff Modul 4 A, S. 218, 917, 918 Modul 4A, S. 1089 Modul 4A, S. 1061	sier). <u>Verzerrungspotenzial</u> Wie der pU in seinem Dossier beschreibt, erfolgte nur in Studie 233 eine adäquate Anwendung des ITT-Prinzips. In den anderen Studien (002, 231, 234, 237) umfasste die Auswertungspopulation im LUR-Arm (gepoolt) aufgrund von Studienabbrüchen jeweils weniger als 70 % der ITT-Population (002: 67,3 %, 231: 62,3 %) und die Drop-out-Raten waren in den vom IQWiG eingeschlossenen Studien im LUR-Arm jeweils höher als im Vergleichsarm. Das ITT-Prinzip wurde damit nicht adäquat umgesetzt und das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte zur Schizophreniesymptomatik (PANSS) wird vom pU als hoch bewertet. Laut Angaben aus dem EPAR war der Prozentsatz derjenigen Patienten, die die doppelblinde Studienphase in Studie 231 beendeten: 64 % unter LUR 40 mg, 55 % unter LUR 120 mg, 68 % unter OLA 15 mg, und 61 % unter PBO (EPAR S. 49 (24)). In Studie 002 lagen die Abbruchraten zwischen 31–37 % in den LUR-Armen, 37 % im PBO- und 22 % im RIS-Arm (eigene Berechnung nach pU-Dossier). Zusatznutzen Die vom IQWiG durchgeführten Metaanalysen zeigen numerisch schlechtere Ergebnisse im PANSS-Summenscore, sowie in der Positiv-, Negativ- und Psychopathologie-Skala für diejenigen Pati-	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG DB, S. 17 ff	enten, die mit LUR behandelt wurden im Vergleich zu den mit anderen AP behandelten Patienten. Für die mittlere LUR-Dosierung zeigen die Metaanalysen signifikant schlechtere Ergebnisse sowohl im PANSS-Summenscore als auch in den Positiv- und Psychopathologie-Skalen. Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen einer aktuellen Metaanalyse (12), die LUR hinsichtlich seiner relativen Wirksamkeit am unteren Ende einer Skala von insgesamt 15 AP einordnet. Ziel der eingeschlossenen Studien war die Prüfung der Überlegenheit von LUR gegenüber PBO. Die Prüfung der Nichtunterlegenheit von LUR gegenüber der aktiven Kontrolle hinsichtlich der Wirksamkeit in der Akuttherapie der Schizophrenie war nicht vorgesehen; sie ist nicht untersucht und damit nicht belegt. Aus Sicht der AkdÄ zeigt LUR im UAW-Profil, insbesondere hinsichtlich der Akathisie klinische Eigenschaften von FGA. Wie andere AP auch, weist es ein UAW-Spektrum auf, welches für einzelne Patienten von Vor- oder von Nachteil sein kann. Fazit: In der Gesamtschau lässt sich aus Sicht der AkdÄ für Lurasidon kein Zusatznutzen in der Akuttherapie der Schizophrenie ableiten.	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG DB, S. 24, 25, 54	<u>B: Rückfallprophylaxe</u> Studienpool: Der pU schließt für die Bewertung des Zusatznutzens von LUR in der Rückfallprophylaxe der Schizophrenie die Studien 237 und 234 ein. Das IQWiG berücksichtigt hingegen nur die Studie 237, da in Studie 234 die Strukturgleichheit zwischen den Behandlungsarmen nicht gewährleistet sei. Vom IQWiG wird kritisiert, dass vor Eintritt der Patienten aus Studie 233 in die Extensionsstudie 234 keine erneute Randomisierung stattgefunden hat. Von den ursprünglich randomisierten Patienten wurden nur 61 % (LUR) bzw. 71 % (QUE) in Studie 234 aufgenommen. Der Argumentation des IQWiG wird grundsätzlich gefolgt. Studie 234 kann nicht als randomisierte Studie bezeichnet werden. Es liegt keine Analyse von Confoundern in den Behandlungsarmen vor, die die Frage der Strukturgleichheit beantworten könnte. Gleichzeitig steht mit 237 eine Studie mit höherem Evidenzgrad für die Beantwortung der Fragestellung zur Verfügung. Endpunkte <u>Gewichtszunahme</u> Das IQWiG hat Veränderungen des Körpergewichtes ergänzend dargestellt, aber nicht zur Beurteilung eines möglichen Zusatznutzens herangezogen. Argumentiert wird, dass nicht bewiesen sei,	Für die Rückfallprophylaxe hat der pharmazeutische Unternehmer 2 Studien vorgelegt, in denen Lurasidon mit Risperidon (Studie D1050237, im Folgenden 237, und Studie 1050234, im Folgenden 234) verglichen wird. In die Studie 234 wurden lediglich diejenigen Patienten aufgenommen, für die zur letzten Visite der Studie 233 (Akuttherapie, s.o.) 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 und die Studie ist damit zum Nachweis eines Zusatznutzens nicht geeignet. Die Studie 237 ist eine randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Studie, in der Lurasidon mit Risperidon verglichen wurde. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG DB, S. 62–63, S. 70–71 IQWiG DB, S. 43, 44	dass das Körpergewicht ein valides Surrogat für die Entwicklung eines Diabetes mellitus oder einer koronaren Herzerkrankung bei Patienten mit einer Schizophrenie sei. Ob die Gewichtszunahme unter AP für Patienten mit einer Schizophrenie als belastend empfunden wird, sei ferner durch die Erhebung von Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu belegen. Dieser Einschätzung kann die AkdÄ vor dem Hintergrund der klinischen Praxis nicht vollumfänglich folgen. Wie bereits unter dem Punkt „ZVT“ ausgeführt, werden Wirksamkeitsunterschiede zwischen verschiedenen AP (mit Ausnahme von Clozapin) kontrovers diskutiert. Für die Therapieentscheidungen ist heutzutage das UAW-Profil von großer Bedeutung, darunter auch die Gewichtszunahme (17;20). Dies gilt besonders für die Langzeittherapie (19). Das IQWiG führt in seinem Methodenpapier (26) aus, dass die Zusammenstellung potenziell relevanter UAW die Grundlage für die Bewertung des Schadens auf Basis der in die Nutzenbewertung eingehenden Studien bildet. Als relevant werden dabei auch solche UAW bezeichnet, die sich zwischen zwei oder mehr ansonsten gleichwertigen Therapieoptionen erheblich unterscheiden könnten, und diejenigen, die von Patientinnen und Patienten als besonders wichtig angesehen werden. Aus Sicht der AkdÄ ist die Gewichtszunahme unter einer Behand-	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 37 bis 111 mg/Tag verabreicht werden, wobei die Dosis in Stufen von 37 mg verändert werden konnte (lediglich in der ersten Behandlungswoche wurden unveränderlich 74 mg/Tag Lurasidon verabreicht). 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, 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. Darüber hinaus fehlen im Dossier Angaben zu weiteren Versorgungspfaden für die Patienten. Hier ist insbesondere die begleitende psychotherapeutische Betreuung zu nennen, die in jeder Behandlungsphase, auch zur Rückfallverhütung, von Bedeutung ist³. 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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Modul 4A, S. 1010	lung mit AP durchaus ein UAW-Risiko, das in der Auswahl zwischen den Therapieoptionen Berücksichtigung findet. Die klinische Erfahrung zeigt zweifelsfrei, dass eine relevante Gewichtszunahme unter AP von Patienten als belastend empfunden wird. Die Definition einer Relevanzschwelle für die Berücksichtigung von Gewichtszunahmen unter Therapie mit AP erscheint aus Sicht der AkdÄ angezeigt. Der pU hat diese mit einer Zunahme von $\geq 7\%$ gegenüber dem Ausgangsgewicht definiert und als Begründung auf ein Buchkapitel verwiesen, in dem eine FDA-Aussage zitiert wird (vgl. Sheehan (27)). Eine Begründung der FDA oder eine verlässliche Aussage darüber, ob sich dieser Schwellenwert auf einen bestimmten Beobachtungszeitraum bezieht, geht aus der zitierten Literatur nicht hervor. Aus Sicht der AkdÄ ist die Gewichtszunahme unter AP eine relevante UAW, die unter Berücksichtigung ihrer Ausprägung in der Bewertung des Zusatznutzens Berücksichtigung finden sollte. Aus Sicht der AkdÄ wäre die Begründung der Relevanzschwelle durch den pU jedoch besser zu begründen und nachvollziehbarer darzustellen. Studiendesign <u>Statistische Gruppenvergleiche</u> Bei der vom IQWiG eingeschlossenen Studie 237 handelt es sich um eine zweiarmige Studie zur Prüfung der Nicht-Unterlegenheit	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. Die Studie 237 ist trotz der geschilderten Verzerrungsaspekte für die Bewertung des Zusatznutzens von Lurasidon in der Vermeidung eines Rückfalls geeignet. 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 der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für diesen Endpunkt nicht belegt. Morbidität Rückfallrate Der pharmazeutische Unternehmer hat die Rückfallrate als zusammengesetzten Endpunkt operationalisiert, im Dossier liegen aber nur Ergebnisse für eine der 3 Komponenten des

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Modul 4A, S. 159 S. 1144– 1146 S. 1150 IQWiG DB, S. 26 Modul 4A, S. 1151– 1152 IQWiG DB, S. 59 Modul 4A, S. 167–168, 187 IQWiG DB, S. 29	von LUR in flexibler Dosis von 40–120 mg tgl. vs. RIS in flexibler Dosis von 2–6 mg tgl. Primäre Endpunkte waren laut EPAR und Modul 4A verschiedene Parameter zur Erfassung der Sicherheit nach 12 Monaten (EPAR S. 96 (24)). Laut IQWiG wurde der primäre Endpunkt im Studienprotokoll nicht explizit genannt, die Fallzahl jedoch anhand der Rückfallrate berechnet. Unter den sekundären Endpunkten waren laut EPAR und Dossier die mittlere Veränderung im PANSS-Summscore und die Zeit bis zum Rückfall bzw. die Rückfallrate. Ein Rückfall wurde als zusammengesetzter Endpunkt definiert (Auftreten eines der Ereignisse: PANSS-Gesamtscore + > 30 %; stationäre Aufnahme wegen Schizophrenie; suizidale/homicide Gedanken, erhöhtes Risiko für Selbst- oder Fremdgefährdung). Die Schwelle für Nicht-Unterlegenheit wurde mit einer Hazard Ratio von 1,6 festgelegt (vgl. EPAR S. 67 ff., S. 95-96, (24)). <u>Studienpopulation und Subgruppenanalysen</u> Der mittlere PANSS-Score lag bei 65 Punkten entsprechend einem mildly bis moderately ill (vgl. Leucht (25)), bei einer mittleren Erkrankungsdauer von ca. 17 Jahren. Etwa 1/3 der Patienten waren bereits mindestens 4-mal stationär aufgenommen worden. Nur 2 % der Studienteilnehmer wurden in Europa eingeschlossen. Zentrumseffekte wurden nicht analysiert, was zu Recht vom IQWiG kritisiert wurde.	Endpunkts vor, nämlich Re-Hospitalisierung aufgrund einer Verschlechterung der Psychose. Separate Ergebnisse, der beiden anderen im Endpunkt „Rückfallrate“ enthaltenen Komponenten, Verschlechterung des Symptomscores (gemessen mit der Positive and Negative Syndrome Scale PANSS) und Hinweise auf das Risiko einer Selbst- oder Fremdgefährdung, sind nicht ausreichend dargestellt, die Ergebnisse für den zusammengesetzten Endpunkt sind insofern nur eingeschränkt interpretierbar. Weder für die Rehospitalisierungsrate noch für den zusammengesetzten Endpunkt „Rückfallrate“ liegen statistisch signifikante Unterschiede vor. Schizophreniesymptomatik Die Schwere der Schizophreniesymptomatik wurde mit der PANSS gemessen. Ergebnisse liegen nur für die Mittelwertdifferenz vor. Weder im Gesamtscore noch in den 3 Subskalen war das Ergebnis statistisch signifikant. Für den Gesamtscore, die PANSS Positivskala und die Subskalen „psychopathologische Symptome“ von Lurasidon liegt die obere Grenze des Konfidenzintervalls der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' G) der Studienergebnisse über der Irrelevanzschwelle von 0,2, somit kann nicht hinrei-

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG DB, S. 67 Modul 4A, S. 51, 218, 247 Modul 4A, S. 917, 918 IQWiG DB, S. 30 Modul 4A, S. 1157 IQWiG DB, S. 5, S. 30–33	<u>Verzerrungspotenzial</u> Siehe hierzu die Angaben unter A) Akuttherapie. Aufgrund der hohen Abbruchraten wurde das Verzerrungspotenzial für die Endpunktebene PANSS, CGI-S und Lebensqualität vom pU als hoch bewertet. Die Auswertungspopulationen im LUR-Arm umfassten nach 12 Monaten in Studie 237 lediglich 38,3 % mit Abbruchraten von 65 % im LUR- und 52 % im RIS-Arm. Das IQWiG weist zudem auf die unterschiedliche Zeitspanne bis zum Abbruchzeitpunkt zwischen den Behandlungsarmen hin (LUR 5,9; RIS 9,6 Monate). Laut IQWiG bestehe in Studie 237 daher das hohe Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte, was aus Sicht der AkdÄ nachvollziehbar ist, da das Ergebnis aller hier betrachteten Endpunkte von der Beobachtungszeit abhängig ist. Zusatznutzen Aus Sicht der AkdÄ erscheint die Grenze für Nicht-Unterlegenheit mit einem relativen Risiko von 1,6 für die Rückfallraten sehr großzügig. Die EMA macht jedoch keine konkreten Vorgaben zu Toleranzgrenzen. Eine bis zu 60 % höhere Rückfallrate wird somit noch als nicht-unterlegen bewertet. Trotzdem konnte Nicht-Unterlegenheit von LUR im Vergleich mit RIS auf die Rückfallrate nicht gezeigt werden (HR 1,31; 95 % CI: 0,87–1,97). Vorteile von LUR gegenüber RIS in der mittels PANSS gemessenen Schizophreniesymptomatik bzw. bei den weiteren	chend sicher ausgeschlossen werden, dass für die genannten Endpunkte ein relevanter Effekt zuungunsten von Lurasidon vorliegt. Zusammenfassend lassen sich aus den Daten zur Morbidität keine validen Aussagen zum Zusatznutzen von Lurasidon im Vergleich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten. Lebensqualität Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie 237 nicht erhoben. Ein Zusatznutzen für diesen Endpunkt ist damit nicht belegt. Zusammenfassend ist ein Zusatznutzen oder größerer Schaden von Lurasidon im Vergleich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Lebensqualität nicht belegt. Nebenwirkungen Für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse SUE findet sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Gesamtrate der Therapieabbrüche aufgrund von UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Lurasidon im Vergleich zu Risperidon. Dieser war vorrangig durch Abbrüche wegen UE bedingt, die nicht Symptomen der Grun-

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG DB, S.34–45 IQWiG DB, S. 35 ff., S. 62–63, S. 70–71	vom IQWiG berücksichtigten Endpunkten zum Nutzen, wurden nicht gezeigt. Unter Lurasidon wurde signifikant häufiger wegen eines unerwünschten Ereignisses die Therapie abgebrochen (LUR 11,0 %, RIS 5,0 %, RR 2,22, 95 % ci: 1,14-4,30, p = 0,014) Im direkten Vergleich mit Risperidon traten Akathisien häufiger (LUR 14,3 %, RIS 7,9 %, RR: 1,81, 95 %, ci: 1,07–3,06, p = 0,023) und eine Gewichtszunahme von ≥ 7 % seltener (LUR 7,3 %, RIS 13,7 %; RR: 0,53, 95 % ci: 0,33–0,87; p = 0,01) auf. Laut IQWiG sei das Ausmaß des Effektes für den Endpunkt Akathisie aber zu geringfügig, um daraus einen Schaden abzuleiten. Das Ausmaß des Effektes für den Endpunkt Gewichtszunahme wird vom IQWiG nicht kommentiert, da Ergebnisse zur Veränderung des Körpergewichts lediglich ergänzend dargestellt werden (vgl. unter Endpunkte). Da die Akathisie eine für Patienten sehr quälende Nebenwirkung ist, die sich insbesondere in der Langzeittherapie negativ auf die Adhärenz auswirkt, kann die (statistische) Begründung des IQWiG in Bezug auf die Relevanz der unterschiedlichen Akathisie-Raten in den Behandlungsarmen nicht geteilt werden. Aus Sicht der AkdÄ zeigt Lurasidon im UAW-Profil, insbesondere hinsichtlich der Akathisie, klinische Eigenschaften von FGA. Wie andere AP auch, weist es ein UAW-Spektrum auf, welches für ein-	derkrankung zuzuordnen war. Bei einer Analyse ohne Abbrüche wegen Symptomen der Grunderkrankung (also exklusive der SOC „Psychiatrische Erkrankungen“) blieb das Ergebnis statistisch signifikant. Für den Endpunkt Erbrechen zeigte sich, in Konsistenz zu der höheren Rate von Übelkeit, ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Lurasidon, demgegenüber für die Endpunkte Obstipation und Erkrankungen der Geschlechtsorgane/der Brustdrüse signifikante Unterschiede zugunsten von Lurasidon. Für Lurasidon lag im Vergleich zu Risperidon eine signifikant niedrigere Rate der Gewichtszunahme um $>7\%$ vor. Weiterhin waren die Veränderungen des Körpergewichts zu Monat 12 signifikant, hier wurde unter Lurasidon eine Abnahme, unter Risperidon eine Zunahme beobachtet. Der in der langfristigen Behandlung der Schizophrenie relevante Endpunkt der Akathisie (sog. Bewegungsunruhe, Nebenwirkung aus dem Bereich der extrapyramidalen Bewegungsstörungen) nach MedDRA PT zeigte einen signifikanten Unterschied zuungunsten von Lurasidon. Die Akathisie wurde zusätzlich mit der Barnes Akathisia Scale BAS gemessen. Für den Gesamtscore der BAS ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Lurasidon. Hierbei lag das 95 %-KI der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD) nicht vollständig oberhalb der

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zelne Patienten von Vor- oder von Nachteil sein kann. Fazit: In der Gesamtschau lässt sich aus Sicht der AkdÄ für Lurasidon kein Zusatznutzen in der Rückfallprophylaxe der Schizophrenie ableiten.	Irrelevanzschwelle von 0,2. Ein irrelevanter Effekt kann daher nicht ausgeschlossen werden. Es stehen sich im Bereich der NW Vorteile und Nachteile von Lurasidon gegenüber; ein Zusatznutzen oder größerer Schaden von Lurasidon im Vergleich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für die Nebenwirkungen nicht belegt. Fazit In der Gesamtbetrachtung ist ein Abwägen von Zusatznutzen und Schaden nicht möglich. Somit ist ein Zusatznutzen von Lurasidon in der Rezidivprophylaxe gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Risperidon nicht belegt.

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V - Vorgang: 2013-B-007 Lurasidon. Berlin, März 2013.
2. 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: 957-967.
3. 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: 101-109.
4. 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: 165-176.
5. Donnelly L, Rathbone J, Adams CE: Haloperidol dose for the acute phase of schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 8: CD001951.
6. Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, Davidson M, Vergouwe Y, Keet IP et al.: Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet* 2008; 371: 1085-1097.
7. Hartling L, Abou-Setta AM, Dursun S, Mousavi SS, Pasichnyk D, Newton AS: Antipsychotics in adults with schizophrenia: comparative effectiveness of first-generation versus second-generation medications: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012; 157: 498-511.
8. Jones PB, Barnes TR, Davies L, Dunn G, Lloyd H, Hayhurst KP et al.: Randomized controlled trial of the effect on Quality of Life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS 1). *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 1079-1087.
9. Leucht S, Wahlbeck K, Hamann J, Kissling W: New generation antipsychotics versus low-potency conventional antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003; 361: 1581-1589.
10. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM: Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 2009; 373: 31-41.
11. Leucht S, Tardy M, Komossa K, Heres S, Kissling W, Salanti G et al.: Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012; 379: 2063-2071.
12. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F et al.: Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2013; 382: 951-962.
13. Rochon PA, Stukel TA, Sykora K, Gill S, Garfinkel S, Anderson G et al.: Atypical Antipsychotics and Parkinsonism. *Arch Intern Med* 2006; 165: 1882-1888.
14. Rosenheck R, Perlick D, Bingham S, Liu-Mares W, Collins J, Warren S et al.: Effectiveness and cost of olanzapine and haloperidol in the treatment of schizophrenia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2693-2702.

15. Samara MT, Cao H, Helfer B, Davis JM, Leucht S: Chlorpromazine versus every other antipsychotic for schizophrenia: a systematic review and meta-analysis challenging the dogma of equal efficacy of antipsychotic drugs. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014; 24: 1046-1055.
16. Peluso MJ, Lewis SW, Barnes TR, Jones PB: Extrapyramidal motor side-effects of first- and second-generation antipsychotic drugs. *Br J Psychiatry* 2012; 200: 387-392.
17. National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Psychosis and schizophrenia in adults: treatment and management: guidance.nice.org.uk/cg178. NICE clinical guideline 178. Manchester, März 2014.
18. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF et al.: World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. *World J Biol Psychiatry* 2012; 13: 318-378.
19. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF et al.: World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. *World J Biol Psychiatry* 2013; 14: 2-44.
20. Hasan A, Wobrock T, Gaebel W, Janssen B, Zielasek J, Falkai P: [National and international schizophrenia guidelines. Update 2013 regarding recommendations about antipsychotic pharmacotherapy]. *Nervenarzt* 2013; 84: 1359-4, 1366.
21. Kreyenbuhl J, Buchanan RW, Dickerson FB, Dixon LB: The Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT): updated treatment recommendations 2009. *Schizophr Bull* 2010; 36: 94-103.
22. Ginovart N, Kapur S: Role of dopamine D(2) receptors for antipsychotic activity. *Handb Exp Pharmacol* 2012; 27-52.
23. Kuepper R, Skinbjerg M, Abi-Dargham A: The dopamine dysfunction in schizophrenia revisited: new insights into topography and course. *Handb Exp Pharmacol* 2012; 1-26.
24. European Medicines Agency (EMA): Latuda® - Lurasidon: European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002713/WC500164684.pdf. Procedure No. EMEA/H/C/002713/0000; Doc.Ref.: EMA/113836/2014. London, 23. Januar 2014.
25. Leucht S, Kane JM, Kissling W, Hamann J, Etschel E, Engel RR: What does the PANSS mean? *Schizophr Res* 2005; 79: 231-238.
26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Allgemeine Methoden - Entwurf für Version 4.2: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Entwurf-fuer-Version-4-2.pdf. Köln, 18.06. Stand, 18. Juni 2014.
27. Sheehan AH: Weight Gain. In: American Society of Health-System Pharmacist (ASHP) (Hrsg.): Drug-induced Diseases: Prevention, Detection, and Management. 2010; 631.

5.3 Stellungnahme Janssen Cilag GmbH

Datum	20.02.2015
Stellungnahme zu	Lurasidon – Latuda®
Stellungnahme von	Janssen-Cilag GmbH Johnson & Johnson Platz 1 41470 Neuss

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Vorbemerkung Janssen-Cilag hat in dem Indikationsgebiet Schizophrenie einige Arzneimittel, wie Haldol, Risperidon und Paliperidon, entwickelt, die derzeit auf dem deutschen Markt verfügbar sind. Vor diesem Hintergrund sieht sich Janssen-Cilag als berechtigt zur Stellungnahme in dem Verfahren zur frühen Nutzenbewertung von Lurasidon und nimmt wie folgt Stellung. Hintergrund Lurasidon (Handelsname Latuda®) ist für die Behandlung der Schizophrenie bei Erwachsenen ab 18 Jahren indiziert [1]. Die empfohlene Anfangsdosis für Lurasidon beträgt 37 mg täglich. Es ist keine initiale Dosistitration erforderlich. Es wirkt in einem Dosisbereich von 27 bis 148 mg einmal täglich. Eine Erhöhung der Dosierung sollte sich nach ärztlichem Ermessen und dem klinischen Ansprechen richten. Die maximale Tagesdosis sollte 148 mg nicht überschreiten [1]. Die Wirksamkeit der antipsychotischen Medikation wird in der Schizophrenie unterteilt in die <i>kurzfristige</i> Wirksamkeit, gemessen anhand der Verbesserung der Psychopathologie (Positiv-, Negativ, affektive, kognitive und allgemeine Symptome) im Rahmen einer 6-12-wöchigen Medikationsphase und der <i>langfristigen</i> Wirksamkeit, die anhand der Rezidivraten (auch stationären Wiederaufnahmen) sowie der Persistenz von Symptomen, der sozialen Funktionsfähigkeit oder Lebensqualität beurteilt wird [2]. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) kommt in seiner Nutzenbewertung des Wirkstoffs Lurasidon zu	In den 3 Studien lagen hinsichtlich der Dosierungen Abweichungen zu den Vorgaben der Fachinformationen vor. Die Behandlung mit Risperidon soll mit einer Dosis von 2 mg beginnen, die meisten Patienten profitieren von Dosen zwischen 4 und 6 mg täglich. Maximal sind 10 mg Risperidon möglich. Studie 002: Für Lurasidon lag aufgrund der fehlenden Anpassungsmöglichkeit eine potentielle Unterdosierung vor. Ebenso war im Risperidon-arm aufgrund des fixen Dosierungsschemas eine Dosierung von 6 mg Risperidon nicht möglich, sodass für Risperidon (4 mg täglich) gleichfalls eine potentielle Unterdosierung vorlag. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass für einen relevanten Teil der Studienpopulation eine Dosisanpassung erforderlich gewesen wäre.

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
dem Ergebnis, dass kein Zusatznutzen sowohl in der Therapie mit Lurasidon bei der Patientengruppen der schizophrenen Patienten mit dem Therapieziel der Behandlung der akuten Symptomatik (etwa nach Exazerbation oder Erstdiagnose) besteht, noch in der Patientengruppe der Schizophrenie-Patienten mit einer stabilen Erkrankung, bei denen das Therapieziel die Rückfallprophylaxe ist [3]. Janssen nimmt speziell zu der vom Gemeinsamen Bundesausschuss gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie Risperidon wie folgt Stellung: Beurteilung der von Takeda vorgelegten Vergleichsstudien Lurasidon gegenüber Risperidon Der pU hat zur Untersuchung der Akuttherapie von Patienten mit Schizophrenie die Studie D1001002 vorgelegt, die Lurasidon mit Risperidon 6 Wochen lang vergleicht. Hier konnte Lurasidon keine Überlegenheit im Vergleich zu Risperidon zeigen [4, 5]. Auch das IQWiG kommt zu dieser Bewertung [3]. In dieser Studie konnte die Risperidon Dosierung beginnend mit 2 mg/Tag nach einem festen Titrierungsschema nur auf maximal 4 mg/Tag auftitriert werden. Die Möglichkeit auf 6 mg/Tag bzw. maximal sogar auf 16 mg/Tag Risperidon, wie in der Fachinformation von Risperidon empfohlen, war im Studienprotokoll nicht vorgesehen [6]. Auch die Leitlinien für Risperidon spiegeln die beste Effektivität von Risperidon zwischen 4 und 6 mg /Tag wieder [6]. Aus Sicht von Janssen entspricht dieses eingeschränkte Titrierungsschemata nicht dem zugelassenen gesamten Versorgungspotential, sodass die vollständige Wirkung von Risperidon nicht ausgenutzt wurde, und die Studienergebnisse zum Nachteil von Risperidon gemessen und dargestellt wurden und die Ergebnisse somit unterschätzt wurden [4, 5]. Betrachtet man die vom IQWiG durchgeführte Meta-Analysen anhand des PANSS-Gesamtscores zur Untersuchung der Akuttherapie, sowie die drei PANSS-Subskalen (Positivskala, Negativskala, allgemeine Psychopathologieskala), zeigte Lurasidon unterteilt nach den Dosierun-	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
gen 40 und 80 mg/Tag gegenüber Risperidon, trotz der in der vorgelegten Studie D1001002 nur gering verfügbaren Risperidon-Dosierungen, unter beiden Lurasidon-Dosierungen eine Effektrichtung zuungunsten von Lurasidon. Unter Lurasidon 80 mg/Tag war diese in den PANSS-Subskalen „Positivskala“ und „Psychopathologische Symptome“ sogar statistisch signifikant nachteilig gegenüber Risperidon [3]. In der Gesamtschau zeigte der Effektvergleich auf die Akuttherapie der Schizophreniesymptomatik weder eine Überlegenheit noch einen mindest ähnlich großen Effekt von Lurasidon gegenüber Risperidon, obwohl das vollständige Potential von Risperidon in dieser Studie nicht ausgenutzt wurde. In Bezug auf den patientenrelevanten Endpunkt der Rückfallprophylaxe bei Patienten mit Schizophrenie wurde ebenfalls eine aktiv vergleichende randomisierte, doppelblinde Studie, D1050237, vorgelegt, in der Risperidon gegen Lurasidon 12 Monate lang verglichen wurde [4, 5]. Das Studienziel der Nichtunterlegenheit von Lurasidon gegenüber Risperidon in Bezug auf die Rückfallrate wurde nicht erreicht (Hazard Ratio 1,6 mit oberer Grenze des 95%-KI 1,97). Numerisch lag die Rückfallrate von Risperidon mit 16,2% allerdings geringer, als bei Lurasidon (20,0%). Die Nichtunterlegenheit von Lurasidon ist folglich in Bezug auf die Rückfallrate bei schizophrenen Patienten gegenüber Risperidon nicht bewiesen [3-5]. Betrachtet man abschließend noch die Nebenwirkungen von Lurasidon gegenüber Risperidon, werden vom IQWiG die beiden positiven Effekte von Lurasidon, die Verringerung der Obstipation und Erkrankung der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse den beiden negativen Effekten, Erbrechen und vermehrte Abbrüche wegen unerwünschter Nebenwirkungen gegenüber gestellt, so dass das IQWiG zur Bilanzierung zum	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Gesamturteil kommt, dass Lurasidon in Bezug auf die nicht schwerwiegenden / nicht schweren Nebenwirkungen weder einen Vorteil, noch einen Nachteil im Vergleich zu Risperidon hat [3]. In der Kategorie schwerwiegende Nebenwirkungen (SUE) kann Risperidon zwar keine Überlegenheit zeigen, numerisch treten hier allerdings mit 9,9% weniger SUEs auf, als unter Lurasidon (11%) [3]. In der Gesamtschau der beiden vorgelegten Studien, die Lurasidon in der Kurzzeit-Behandlung der Akutsymptomatik (D1001102) und der Langzeitbehandlung in Bezug auf die Rückfallprophylaxe (D1050237) gegenüber Risperidon vergleichen, wird deutlich, dass Risperidon weder in der Akutsymptomatik, noch in der Rückfallprophylaxe Lurasidon unterlegen ist. Janssen ist schlussfolgernd der Überzeugung, dass das atypische Antipsychotikum Risperidon in der oralen Behandlung der Akut- und Langzeittherapie der Schizophrenie weiterhin ein Goldstandard ist, das auch mit der Aufnahme in die Liste der unentbehrlichen Arzneimittel der WHO, die Effizienz, die Sicherheit und auch die Kosteneffektivität des Medikaments bestätigt [7]. Verbesserung der Rückfallprophylaxe über Risperidon hinaus Um speziell in der Langzeittherapie die Rückfallrate der schizophrenen Patienten zu reduzieren, möchte Janssen auch gemäß der S3-Leitlinie der Schizophrenie auf die atypische Long-acting injectable therapy hinweisen [2]. Wie in der Leitlinie dargestellt stellt das atypische Depot-Antipsychotikum Risperidon aufgrund der gesicherten Applikation und guten Bioverfügbarkeit eine wirksame Alternative zur oralen Medikation dar und sollte grundsätzlich in der Langzeittherapie der Schizophrenie in Erwägung gezogen werden. Das atypische Depot-	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Antipsychotikum Risperidon wird in einem Injektionsintervall von 2 Wochen verabreicht [8]. Die französische Arzneimittelüberwachungsbehörde forderte zur Evaluation der Erstattungsfähigkeit von langwirksamem Risperidon in Frankreich eine zusätzliche Studie nach Zulassungserteilung durch die europäische Arzneimittelagentur (EMA): In dieser 12-monatigen Studie mit 1859 Patienten unter Alltagsbedingungen konnte bestätigt werden, dass die langwirksame, i.m. zu verabreichende Form von Risperidon oralen Antipsychotika in Bezug auf Hospitalisierungsraten signifikant überlegen war [9]. Die Ergebnisse unterstreichen die Wichtigkeit des Präparates auch in der Langzeittherapie von Patienten mit Schizophrenie. Das 2011 durch Janssen auf den Markt gebrachte atypische Depot-Antipsychotikum Paliperidonpalmitat wurde ebenfalls aus der Muttersubstanz Risperidon entwickelt. Es hat im Vergleich zu Risperidon Depot den Vorteil, dass es nur einmal monatlich intramuskulär verabreicht werden muss [10]. Im Vergleich zu oraler atypischer Medikation konnte in einer Studie über 24 Monate gezeigt werden, dass Patienten unter Paliperidonpalmitat geringere Rückfallraten aufwiesen und dass die Zeit bis zum Rückfall länger war [11]. Diese Ergebnisse unterstreichen die hohe Wertigkeit der Therapieoption mit Paliperidonpalmitat. Fazit In der Zusammenschau der vorgelegten Studien gegenüber Risperidon zeigt sich selbst unter nicht optimaler Dosierungsmöglichkeit von Risperidon auch aus Sicht von Janssen kein Zusatznutzen für Lurasidon. Somit bleibt Risperidon in der Behandlung der Schizophrenie ein unverzichtbares atypisches Antipsychotikum mit sehr hohem Stellenwert [7]. Neben den oralen Präparaten tragen langwirksame injizierbare Antipsychotika zur zusätzlichen Verbesserung von Langzeitoutcomes bei. Die-	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
se sind als ein wesentliches Ziel in der Schizophrenie-Behandlung die Rückfallprophylaxe mit der angestrebten Konsequenz des dauerhaften Erhalts der Funktionsfähigkeit.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Takeda, *Fachinformation Latuda® 37 mg Filmtabletten*. Stand 2014.
2. DGPPN, *S3-praxisleitlinien-bd1-schizophrenie*. Stand 2006.
3. IQWiG, *Lurasidon – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V*. 2015; Available from: https://www.iqwig.de/download/A14-42_Lurasidon_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
4. Takeda GmbH, *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Lurasidon (Latuda®) - Modul 1*. 2014; Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-685/2014-10-31_Modul1_Lurasidon.pdf.
5. Takeda GmbH, *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Lurasidon (Latuda®) - Modul 4 A*. 2014; Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-688/2014-10-31_Modul4A_Lurasidon.pdf.
6. Janssen-Cilag GmbH, *Fachinformation Risperdal*. Stand 2013.
7. WHO, *18th WHO Model List of Essential Medicines*. Stand 2013.
8. Janssen-Cilag GmbH, *Fachinformation Risperdal Consta*. Stand 2013.
9. Lamiae Grimaldi-Bensouda a, F.R.b., Bernard Astruc c, Michel Rossignol d, Jacques Benichou e, Bruno Falissard f, Frederic Limosin g, Beatrice Beaufile h, Guillaume Vaiva i, Helene Verdoux j, Yola Moride k, Alban Fabre l, Florence Thibaut m, Lucien Abenhaim,, *Does long-acting injectable risperidone make a difference to the real-life treatment of schizophrenia? Results of the Cohort for the General study of Schizophrenia (CGS)*. 2012.
10. Janssen-Cilag GmbH, *XEPLION® 25 mg/50 mg/75 mg/100 mg/150 mg Depot-Injektionssuspension*. Stand 2013.
11. A Schreiner, K.A., AC Altamura, M Franco, P Gorwood, NG Neznanov, J Schronen, A Üçok, M Zink, P Cherubin, M Lahaye, L Hargarter,, *A randomized, active-controlled rater-blinded 2-year study of paliperidone palmitate versus investigators' choice of oral antipsychotic monotherapy in patients with schizophrenia (PROSIPAL)*. Stand 2014.

5.4 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	23.02.2015
Stellungnahme zu	Lurasidon (Latuda®)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Sebastian Werner, Dr. Andrej Rasch

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Lurasidon (Latuda®) von Takeda GmbH ist für die Behandlung der Schizophrenie bei Erwachsenen zugelassen. Der G-BA hat Amisulprid, Aripiprazol, Olanzapin, Paliperidon, Risperidon, Quetiapin oder Ziprasidon als zweckmäßige Vergleichstherapien (zVT) benannt. Die Nutzenbewertung des IQWiGs umfasste 2 Fragestellungen: (1) Akuttherapie von Patienten mit Schizophrenie bzw. (2) Rückfallprophylaxe bei Patienten mit Schizophrenie. Das IQWiG sieht für diese 2 Fragestellungen keinen Zusatznutzen von Lurasidon. Zu Fragestellung (1) stellt das IQWiG fest, dass der Effekt von Lurasidon auf die Schizophrenie-Symptomatik in den 3 vorgelegten Studien nicht ähnlich groß sei wie der der zVT. Unter diesen Umständen ließe sich auch kein Zusatznutzen anhand einer Verringerung der Nebenwirkungen bzw. zu Veränderung des Körpergewichts ableiten, die der Hersteller beansprucht. Darüber hinaus stellt das IQWiG Unsicherheiten über den Einfluss der in den Studien verwendeten Dosierungen von Lurasidon und der Vergleichstherapien Risperidon, Olanzapin und Quetiapin XR auf die Studienergebnisse fest. Das IQWiG nimmt jedoch zur Relevanz der vorgelegten Studien für die Nutzenbewertung abschließend keine Stellung. Zu Fragestellung (2) ergaben sich laut IQWiG für die vorgelegte Studie zum Vergleich von Lurasidon gegenüber Risperidon bei	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Lurasidon nach §35a SGB V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
unterschiedlichen Nebenwirkungen sowohl positive (Obstipation, Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse) wie auch negative Effekte (Erbrechen, Abbrüche wegen UE) und damit in der Gesamtschau weder ein Vorteil noch ein Nachteil von Lurasidon. Des Weiteren stellt das IQWiG fest, dass es hierbei unsicher sei, ob der Effekt auf die Schizophrenie-Symptomatik von Lurasidon mindestens ähnlich groß ist wie der der ZVT.	
(1) Akuttherapie von Patienten mit Schizophrenie Das IQWiG stellt zunächst Unsicherheiten über den Einfluss der in den Studien verwendeten Dosierungen von Lurasidon bzw. der Vergleichstherapien fest, die teilweise von Therapieempfehlungen abweichen würden. Daher würden sich Zweifel ergeben, ob die vom Hersteller vorgelegten Studien die Fragestellung der Nutzenbewertung beantworten können. <i>„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. Es bestehen daher Zweifel daran, ob die vom pU vorgelegten Studien die Fragestellung der Nutzenbewertung beantworten können.“</i> Nach Auffassung des Instituts sei jedoch die Frage, ob die vorge-	Für die Akuttherapie der Schizophrenie ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt. Begründung: Für die Akuttherapie liegen 3 randomisierte kontrollierte Studien vor, bei denen jeweils auch eine Placebo-Gruppe enthalten war. In der Studie D1001002 (im Folgenden 002) wurde Lurasidon (2 Gruppen 37 bzw. 74 mg täglich) mit Risperidon (4 mg täglich) verglichen, in der Studie D1050231 (im Folgenden 231) wurde Lurasidon (2 Gruppen 37 bzw. 111 mg2 täglich) mit Olanzapin (15 mg täglich) verglichen und in der Studie D1050233 (im Folgenden 233) wurde Lurasidon (2 Gruppen 74 bzw. 148 mg2 täglich) mit Quetiapin (600 mg täglich) mit verzögerter Wirkstofffreigabe (Quetiapin XR) verglichen. In den 3 Studien lagen hinsichtlich der Dosierungen Abweichungen zu den Vorgaben der Fachinformationen vor. Die Fachinformation von Lurasidon empfiehlt als Anfangsdosis 37 mg täglich. Lurasidon wirkt im Dosisbereich von 37 bis 148 mg täglich. Die Behandlung mit Risperidon soll mit einer Dosis von 2 mg be-

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
legten Studien grundsätzlich für die Fragestellung (bzw. Nutzenbewertung) geeignet sind, in diesen Fall untergeordnet. Das IQWiG begründet dies mit der Feststellung, dass der Hersteller Aussagen zum Zusatznutzen alleinig auf Basis von Nebenwirkungen sowie zu Veränderungen des Körpergewichts ableitet, ohne dass aus seinen Daten ableitbar sei, dass der Effekt auf die Schizophrenie-Symptomatik ähnlich groß ist wie der der zVT. In diesem Fall ergebe sich zwingend kein Beleg für einen Zusatznutzen. <i>„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.“</i> In der Nutzenbewertung legt das IQWiG dann lediglich Ergebnisse zur Schizophrenie-Symptomatik dar, um die gewählte Argumentation zu stützen. Der vfa kann dem Vorgehen des IQWiGs nicht folgen. Insbesondere wird die Auffassung des Instituts nicht geteilt, wonach im vorliegenden Fall die Frage, ob die vorgelegten Studien grundsätzlich für die Nutzenbewertung geeignet sind, nicht notwendigerweise beantwortet werden müsse. Selbst wenn unter den vom IQWiG benannten Bedingungen insgesamt kein Zusatznutzen	ginnen, die meisten Patienten profitieren von Dosen zwischen 4 und 6 mg täglich. Maximal sind 10 mg Risperidon möglich. Die empfohlene Anfangsdosis für Olanzapin beträgt 10 mg täglich, die Dosis kann innerhalb eines Bereichs von 5 – 20 mg täglich auf Grundlage des individuellen klinischen Zustands angepasst werden. Für Quetiapin Retard werden 300 mg am 1. Tag und 600 mg am 2. Tag gegeben. Die empfohlene Tagesdosis beträgt 600 mg Quetiapin, sie kann auf 800 mg Quetiapin erhöht werden; der wirksame Dosisbereich liegt von 400 mg bis 800 mg. Studie 002: Für Lurasidon lag aufgrund der fehlenden Anpassungsmöglichkeit eine potentielle Unterdosierung vor. Ebenso war im Risperidonarm aufgrund des fixen Dosierungsschemas eine Dosierung von 6 mg Risperidon nicht möglich, sodass für Risperidon (4 mg täglich) gleichfalls eine potentielle Unterdosierung vorlag. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass für einen relevanten Teil der Studienpopulation eine Dosisanpassung erforderlich gewesen wäre. Studie 231: Die Lurasidon Anfangsdosis lag im Studienarm mit 111 mg täglich über der vorgegebenen Anfangsdosierung. Für Lurasidon 37 mg lag eine potentielle Unterdosierung vor. Für Olanzapin war die in der Studie verwendete maximale Dosierung auf 15 mg begrenzt. Somit war eine weitere Aufdosierung auf bis zu 20 mg nicht mög-

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
ausgesprochen werden könne, sollte das IQWiG zur Relevanz der Studien bezüglich der zulassungskonformen Anwendung der Arzneimittel sowie der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den Versorgungskontext in Deutschland Stellung beziehen und alle relevanten Endpunktergebnisse (nicht nur die zur Schizophrenie-Symptomatik) darlegen, um ein vollständiges und transparentes Bild darüber zu gewährleisten, in welchem Umfang Unterschiede zwischen den Therapien auftreten können. Des Weiteren ist der vfa der Auffassung, dass der Schlussfolgerung des IQWiG nicht unmittelbar gefolgt werden kann, dass <i>„sich insgesamt aus den vom pU vorgelegten Studien nicht ableiten lässt, dass der Effekt von Lurasidon auf die Schizophrenie-symptomatik mindestens ähnlich groß ist wie der der zweckmäßigen Vergleichstherapie“</i>. Die Aussage macht das Institut auf Basis von Untersuchungen von Mittelwertsdifferenzen des (i) PANSS Gesamtscores bzw. der Scores für die Subskalen (ii) PANSS Negativskala, (iii) PANSS Positivskala und (iv) PANSS allgemeine Psychopathologieskala. Dabei wurden jeweils die Ergebnisse für (a) niedrige, (b) mittlere und (c) hohe Lurasidon-Tagesdosierung separat betrachtet. Die Schlussfolgerungen des IQWiG basieren zum einen auf Effektrichtungen zuungunsten von Lurasidon, zum anderen auf der Beobachtung von 3 einzeln statistisch signifikanten Ergebnissen zuungunsten von Lurasidon (PANSS-Gesamtscore, PANSS-Positivskala und PANSS Psychopathologische Symptome), die jedoch ausschließlich in der mittleren Lurasidon (80 mg) Dosie-	lich. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass für einen relevanten Teil der Studienpopulation eine Dosisanpassung erforderlich gewesen wäre. Studie 233: Die Lurasidon Anfangsdosis lag mit 74 bzw. 111 mg täglich über der vorgegebenen Anfangsdosierung. Für Lurasidon 74 mg sowie für Quetiapin lag eine potentielle Unterdosierung vor, die laut Fachinformation maximale tägliche Dosierung für Quetiapin XR (bis zu 800 mg täglich) war aufgrund der Begrenzung der Maximaldosis auf 600 mg nicht möglich. Neben der in einigen Studienarmen von den Vorgaben der Fachinformation für Lurasidon abweichenden Anfangsdosierungen war in allen 3 Studien weder in der Lurasidon- noch in der entsprechenden Kontrollgruppe eine patientenindividuelle 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. Die fehlende Optimierungsmöglichkeit entspricht nicht dem Stand der medizinischen Erkenntnis . Fazit: Weder die Vergleichstherapie noch die Verumarme schöpfen in den 3 Studien das jeweils mögliche Spektrum der Dosisanpas-

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
rung auftraten (und nicht in der niedrigen bzw. hohen Dosierung). Des Weiteren argumentiert das IQWiG, dass bei 3 Skalen (jedoch nicht bei der PANSS Negativskala) <i>„die obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls (teilweise deutlich) in einem Bereich liegt, in dem ein relevanter Effekt zuungunsten von Lurasidon nicht ausgeschlossen werden kann“</i>. Darüber hinaus wird auf teilweise statistisch signifikante Ergebnisse aus (begrenzt verfügbaren) Responderanalysen verwiesen, die diese Ergebnisse stützen würden. <i>„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.“</i> <i>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</i>	sung aus. Vor dem Hintergrunde der im Anwendungsgebiet Schizophrenie bekannten hohen Variabilität der Symptomatik und des patientenindividuellen Ansprechens auf die neuroleptische Behandlung, ist eine Beschränkung des Therapieschemas für die Akuttherapie der Schizophrenie nicht angemessen. Die Anwendung von Antipsychotika in festen Dosierungen weicht von der in der Behandlung der Schizophrenie notwendigen Dosisanpassung ab. Da bekannt ist, dass der Behandlungseffekt je nach Wahl der Dosierung, der Dosisescalation oder fehlenden Titrationsmöglichkeit der eingesetzten Antipsychotika über- oder unterschätzt werden kann, sind die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Studien nicht zum Nachweis eines Zusatznutzens geeignet.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<i>(Responsekriterium 30 %, siehe Anhang B, Abbildung 10).</i> Die Auffassung des IQWiG, dass der Effekt von Lurasidon auf die Schizophrenie-Symptomatik nicht vergleichbar (mindestens ähnlich groß) zu dem der zVT wäre, kann an mehreren Stellen in Frage gestellt werden. Da in den Studien keine klinisch relevanten Nichtunterlegenheitsgrenzen bekannt waren, die einen Bereich markieren, in dem beide Therapien als vergleichbar angesehen werden können, sind die vom IQWiG getroffenen Aussagen ausschließlich auf Grundlage statistisch signifikanter negativer Effekte von Lurasidon aus der (vom IQWiG bearbeiteten) „Überlegenheitsfragestellung“ überhaupt ableitbar. Aus den entsprechenden Untersuchungen der Mittelwertdifferenzen ergaben sich solche Effekte lediglich in der mittleren Dosierung von Lurasidon (80 mg). In der niedrigeren bzw. hohen Dosierung von Lurasidon traten keine statistisch signifikanten negative Effekte auf. Für die niedrige und hohe Dosierung von Lurasidon geht das IQWiG weit über die valide Interpretation statistisch signifikanter negativer Effekte hinaus und argumentiert, dass „[...] <i>bei allen 3 Skalen die obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls (teilweise deutlich) in einem Bereich liegt, in dem ein relevanter Effekt zuungunsten von Lurasidon nicht ausgeschlossen werden kann.</i>“ Hier soll daran erinnert werden, dass die angesprochenen Effekte nach angemessener Kontrolle des Fehlers 1. Art dennoch <u>nicht statistisch signifikant</u> sind und nur unter Inkaufnahme einer schlechteren statistischen Absicherung Schlussfolgerungen erlauben. Das IQWiG zieht in diesem Zusammenhang implizit solche Schlussfolgerungen mit geringerer	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
statistischer Absicherung. Insbesondere ist hier darauf zu verweisen, dass die EMA insgesamt zur Feststellung kommt, dass die Wirksamkeit von Lurasidon in der Akuttherapie ausreichend in der vorgeschlagenen 40 mg/Tag bis 160 mg/Tag Dosierung zur Behandlung von psychotischen Symptomen bei Erwachsenen mit Schizophrenie nachgewiesen wurde und führt fort: „<i>The CHMP noted that across the clinical development program, lurasidone has consistently shown superior efficacy compared with placebo. Furthermore, the <u>magnitude of symptom reductions</u> (change from Baseline in the primary efficacy endpoint) observed with lurasidone across the recommended therapeutic dose range of 40 to 160 mg/day and <u>with the active comparators</u> (olanzapine 15 mg/day and quetiapine XR 600 mg/day) <u>were similar</u> and the active comparators performed as seen in literature that was referred to in the response, thus ensuring assay sensitivity.</i> Vor diesem Hintergrund hätte es der vfa begrüßt, wenn anstatt der vom IQWiG vorgenommen Argumentationen zum Problem der Vergleichbarkeit der Therapien hinsichtlich der Schizophrenie-Symptomatik, eine detaillierte Auseinandersetzung mit Studieneignung, Verzerrungspotenzial sowie mit der Abwägung endpunktspezifischer positiver und negativer Effekte gestanden hätte. Alle diese Informationen bleiben nicht nur dem Auftraggeber sondern auch anderen Beteiligten vorenthalten.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

5.5 **Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde**

Datum	23. Februar 2015
Stellungnahme zu	Lurasidon/Latuda®
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN) Prof. Dr. Gerhard Gründer Prof. Dr. Andreas Meyer-Lindenberg Prof. Dr. Peter Falkai

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Da es sich in diesem AMNOG-Verfahren um die erste Bewertung eines antipsychotischen Medikamentes handelt, möchte die Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN) auf die prinzipielle Problematik der frühen Nutzenbewertung dieser Psychopharmaka-Klasse hinweisen. Zu Details der durchgeführten Nutzenbewertung nehmen wir hier nicht Stellung, obwohl dies an verschiedenen Stellen aus unserer Sicht angezeigt wäre (z.B. Kritik des IQWiG an den Dosierungen der Vergleichssubstanzen in der Akutstudien). Seit der Publikation der ersten placebo-kontrollierten Studie zur Wirksamkeit von Chlorpromazin bei Patienten mit Schizophrenien wurde die Methodik klinischer Studien permanent verbessert. Die randomisierte, placebo-kontrollierte Studie in parallelen Gruppen gilt heute als Goldstandard. Dieses Studiendesign trägt jedoch der enormen biologischen und psychopathologischen Heterogenität, die Patienten mit einer schizophrenen Störung auszeichnet, ebenso wenig Rechnung wie der großen pharmakologischen Disparität der Medikamente, mit denen diese Störungen behandelt werden. Große Doppelblindstudien werden diese Unterschiede immer nivellieren müssen. Abhängig von der Interaktion von Patientencharakteristika und pharmakologischen Eigenschaften des zu prüfenden Antipsychotikums können die Ergebnisse von klinischen Studien beträchtlich variieren. In der Phase I der berühmten „Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness“	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Lurasidon nach §35a SGB V.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
(CATIE)-Studie war das Antipsychotikum Quetiapin eine der Substanzen mit der geringsten Wirksamkeit (1). In Phase 1B dieser Studie war Quetiapin jedoch der Vergleichssubstanz Risperidon signifikant und selbst Olanzapin noch numerisch überlegen bei jenen Patienten, bei denen die Therapie mit der konventionellen Referenzsubstanz Perphenazin abgebrochen werden musste (2). Diese völlig gegensätzlichen Ergebnisse methodisch sauber durchgeführter Studien sind am ehesten durch Unterschiede bzw. Gemeinsamkeiten hinsichtlich der Affinität zum D₂-Dopaminrezeptor der untersuchten Pharmaka zu erklären. Patienten, die nicht auf Perphenazin ansprechen oder auf dieses mit ausgeprägten unerwünschten Wirkungen reagieren, werden mit größerer Wahrscheinlichkeit auf ein Antipsychotikum mit einer ganz anderen pharmakologischen Charakteristik ansprechen bzw. dieses vertragen. Quetiapin bindet mit nahezu 100-fach niedriger Affinität an den D2-Rezeptor als Perphenazin oder auch Risperidon. Daher ist es wahrscheinlich, dass ein Patient, der mit Perphenazin nicht gut behandelt ist, auch Risperidon nicht verträgt bzw. darauf nicht anspricht. Die Autoren der CATIE-Studie schlussfolgern: „In the context of other results from the CATIE study, the effectiveness and acceptability of antipsychotic drugs appears to vary considerably according to clinical circumstances.“ (2). In der täglichen klinischen Routine berücksichtigt der Kliniker Patienten- (z.B. psychiatrische Anamnese, früheres Therapieansprechen, Begleiterkrankungen, Psychopathologie) und Substanzcharakteristika (z.B. Rezeptoraffinitäten, Nebenwirkungsprofil) bei der Auswahl seiner Behandlung. Solange es keinerlei valide Biomarker oder andere, vergleichbare Parameter gibt, die das Therapieansprechen eines	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
individuellen Patienten auf ein individuelles Arzneimittel prädisziplinieren, ist die Behandlung von Patienten mit Schizophrenien ein erfahrungsgeleitetes Ausprobieren der verfügbaren Substanzen. Hierfür ist ein möglichst heterogenes Repertoire von Arzneimitteln notwendig, das die individuelle Einstellung auf eine möglichst wirksame und dabei gut verträgliche Substanz erlaubt. Ein weiterer Aspekt, der uns wichtig erscheint, ist die Wahl der Endpunkte. Die Wirksamkeit von Antipsychotika wurde über Jahrzehnte im Wesentlichen an der Reduktion von Positivsymptomen gemessen (3). Der Wirksamkeit gegen Negativsymptome sowie insbesondere kognitive Defizite wird erst in jüngster Zeit Beachtung geschenkt. Langfristige Wirksamkeit, Lebensqualität oder Belastung von Betreuern und Pflegern wurden bisher fast gar nicht als Endpunkte betrachtet. Gerade diese Parameter sind jedoch für die Reintegration der Patienten von besonderer Bedeutung und durch klassische Antipsychotika nicht ausreichend beeinflussbar. Wird Wirksamkeit lediglich an der Reduktion von Positivsymptomen, gemessen, so wird man aller Voraussicht nach in Zukunft keine einzige Substanz mehr finden, die Haloperidol überlegen wäre, egal, wie innovativ der Wirkmechanismus neuer Substanzen auch ist (4). Die Entwicklung und Evaluierung neuer patientenrelevanter Endpunkte wird jedoch Jahre brauchen. Sie wird möglicherweise erst nach Marktzulassung neuer Substanzen möglich sein, weil erst dann große Patientenzahlen über lange Zeiträume beobachtet werden können. Sie wird auch nicht von einem pharmazeutischen Unternehmen alleine zu bewältigen sein, sondern stellt eine besondere Aufgabe dar, der sich Indust-	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
rie, Wissenschaft und Behörden gemeinsam stellen müssen. Die DGPPN fürchtet, dass, wenn diese Gesichtspunkte unberücksichtigt bleiben, in den nächsten Jahren nicht nur keine neuen Antipsychotika, sondern auch keine neuen Arzneimittel in anderen Klassen, z.B. Antidepressiva, mehr in Deutschland eingeführt werden, für die ähnliche Probleme gelten.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

- 1 Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, et al.; Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005;353:1209-23.
- 2 Stroup TS, Lieberman JA, McEvoy JP, et al; CATIE Investigators. Effectiveness of olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia after discontinuing perphenazine: a CATIE study. *Am J Psychiatry* 2007;164:415-27.
- 3 Stroup TS, Alves WM, Hamer RM, Lieberman JA. Clinical trials for antipsychotic drugs: design conventions, dilemmas and innovations. *Nat Rev Drug Discov* 2006;5:133-46.
- 4 Meltzer HY, Arvanitis L, Bauer D, Rein W; Meta-Trial Study Group. Placebo-controlled evaluation of four novel compounds for the treatment of schizophrenia and schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 2004;161:975-84.

D. Anlagen

Mündliche Anhörung



Gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Lurasidon

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 9. März 2015
von 14.32 Uhr bis 15.05 Uhr

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG**:

Frau Dr. Schneidewind

Herr Dr. Ratsch

Frau Nicht

Frau Pitura

Angemeldete Teilnehmerin der Firma **Janssen-Cilag GmbH**:

Frau Dr. Peters

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Herr Dr. Werner

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN)**:

Herr Prof. Dr. Gründer

Beginn der Anhörung: 14.32 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen heute Nachmittag beim G-BA im Verfahren zur frühen Nutzenbewertung, einem Verfahren, das insoweit einer gewissen Besonderheit entspricht, weil das hier zur Bewertung anstehende Produkt schon seit mehreren Wochen nicht mehr im Markt ist, gleichwohl das Verfahren nicht nur zu Ende geführt werden soll, sondern auch zu Ende geführt werden muss. Wir haben es mit einem Wirkstoff zur Behandlung der Schizophrenie bei Erwachsenen zu tun. Basis unserer heutigen mündlichen Anhörung sind die Ergebnisse der IQWiG-Dossierbewertung vom 28. Januar 2015, in dem kein Beleg für einen Zusatznutzen gesehen wurde, da die Wirksamkeit mindestens ebenso groß ist wie bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie und weiterhin sowohl positive wie negative Effekte für Nebenwirkungen aus den vorliegenden Unterlagen entnommen werden konnten.

Wir haben im Stellungnahmeverfahren zur heutigen Anhörung Stellungnahmen von Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG, vom vfa, von der DGPPN, von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft und von Janssen-Cilag erhalten.

Ich begrüße heute hier – das müssen wir für das Protokoll einfach abfragen – Frau Dr. Schneidewind, Herrn Dr. Ratsch, Frau Nicht und Frau Pitura für Takeda, Frau Dr. Peters für Janssen-Cilag, Herrn Dr. Rasch und Herrn Dr. Werner vom vfa sowie Herrn Professor Dr. Gründer für die DGPPN. Herzlich willkommen.

Ein kleiner geschäftsleitender Hinweis: Ich bitte darum, wenn Sie sich einlassen, jeweils Ihren Namen und die entsendende Institution bzw. Unternehmen zu Protokoll zu geben, damit das im Wortprotokoll entsprechend vermerkt werden kann.

Ich würde als Erstes dem pharmazeutischen Unternehmer das Wort geben, und dann schauen wir einmal, was als Diskussionsstoff auf dem Tisch liegt. – Wer möchte beginnen?

Frau Dr. Schneidewind (Takeda Pharma): Herzlichen Dank. – Herr Hecken! Liebe Mitglieder des Gemeinsamen Bundesausschusses! Wir danken Ihnen, dass Sie sich heute im Rahmen der Anhörung mit unserem Produkt Lurasidon beschäftigen. Lurasidon ist ein Antipsychotikum der zweiten Generation und das erste antipsychotische Medikament, das den Prozess der frühen Nutzenbewertung durchläuft. Die Schizophrenie ist eine schwere psychische Erkrankung mit erheblichen Beeinträchtigungen der sozialen und beruflichen Leistungsfähigkeit, die eine Erwerbsfähigkeit für circa 70 Prozent der schizophren Erkrankten einschränkt oder unmöglich macht.

Die Erstmanifestation der Schizophrenie tritt typischerweise im Jugend- oder jüngeren Erwachsenenalter auf. Die Erkrankung ist gekennzeichnet durch psychotisch wahnhafte Schübe und erfordert quasi immer eine lebenslange Behandlung. Laut den Erhebungen des Robert-Koch-Institutes erleidet im Durchschnitt eine von hundert Personen in ihrem Leben eine schizophrene Episode. Die Pharmakotherapie ist wesentlicher Baustein der Behandlung der Schizophrenie und muss im Allgemeinen über Jahrzehnte erfolgen. Es ist davon auszugehen, dass zwischen 20 und 30 Prozent der schizophren Erkrankten nur unzureichend auf die Therapie ansprechen und circa 5 Prozent überhaupt nicht. Eine besondere Herausforderung stellt dabei die häufig fehlende Krankheitseinsicht der Betroffenen dar, die erhebliche Widerstände gegen die Behandlung zur Folge haben kann. Auf Grund hoher Abbruchraten, insbe-

sondere bei Ersterkrankten, sind Art und Schweregrad der unerwünschten Arzneimittelwirkungen besonders entscheidend.

Antipsychotika der zweiten Generation unterscheiden sich bezüglich ihrer erwünschten und unerwünschten Wirkungen voneinander. Die Nebenwirkungen der einzelnen Wirkstoffe sind dabei besser vorhersagbar als die antipsychotische Wirksamkeit. Unter Risperidon zeigen sich häufig prolaktinbezogene unerwünschte Ereignisse, zum Beispiel Sexualstörungen, während Olanzapin sehr häufig zu massiver Gewichtszunahme und nachteiligen metabolischen Effekten führt. Quetiapin gilt als äußerst sedierend und verursacht ebenfalls deutliche Gewichtszunahme. Die antipsychotische Wirkung variiert patientenindividuell erheblich. Dies erfordert zwingend eine individualisierte Behandlung der Betroffenen.

Im Unterschied zu vielen anderen Indikationsfeldern gibt die Behandlungsleitlinie keine Erst-, Zweit- oder Drittlinientherapie vor. Daher besteht in der psychiatrischen Pharmakotherapie ein besonderer Bedarf an Substanzen mit unterschiedlichen Rezeptorbindungsprofilen. Mit einem Anteil von 38 Prozent ist Quetiapin das am häufigste verordnete Antipsychotikum der zweiten Generation in Deutschland, gefolgt von Risperidon mit 28 Prozent und Olanzapin mit 16 Prozent. Dabei ist bemerkenswert, dass dem am häufigsten verordnete Quetiapin eine geringere Wirksamkeit zugeschrieben wird als den beiden anderen Medikamenten.

Bei der Abwägung bei der Therapieentscheidung im Versorgungsalltag sind die Nebenwirkungen offenbar mindestens ebenso bedeutsam wie die Wirksamkeit. Diese Variabilität begründet den Bedarf nach weiteren medikamentösen Optionen. Lurasidon ist aufgrund seines günstigen Nebenwirkungs- und Verträglichkeitsprofils eine weitere relevante Option in der Schizophreniebehandlung und erweitert das therapeutische Arsenal in der Psychiatrie.

Wir haben ein umfassendes Dossier eingereicht, in dem wir Studiendaten von insgesamt fünf direkt vergleichenden RCTs gegen die drei am häufigsten verordneten Atypika mit fast 2000 eingeschlossenen Patienten aufgearbeitet haben. Dazu haben wir 26 Endpunkte ausgewertet. Es ergibt sich eine vergleichbare Wirksamkeit zum am häufigsten eingesetzten Wirkstoff Quetiapin bei deutlichen Verbesserungen im Hinblick auf ausbleibende Gewichtszunahme und kardiovaskuläre sowie weitere metabolische Nebenwirkungen. Gemäß den Verordnungshäufigkeiten innerhalb der Substanzklasse der Antipsychotika der zweiten Generation im Jahr 2014 entfallen rund 82 Prozent der Therapietage auf die drei Komparatoren, für die wir direkt vergleichende RCTs vorgelegt haben.

Die Evidenzermittlung im Indikationsgebiet der Schizophrenie gestaltet sich grundsätzlich schwierig. Ob die geltenden methodischen Maßstäbe der frühen Nutzenbewertung in Deutschland geeignet sind, die Evidenz aus fachgerecht durchgeführten Studien in diesem Indikationsgebiet zu bewerten, ist sicher kritisch zu hinterfragen. Dies war bereits Thema im Beratungsgespräch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und wurde damals vom G-BA nach eigener Sichtung der bestehenden Evidenz so eingeschätzt. Trotz dieser Problematik haben wir uns dem Verfahren gestellt, weil wir überzeugt sind, dass Lurasidon eine sinnvolle weitere Therapieoption in der Behandlung der Schizophrenie ist.

Vor diesem Hintergrund kam der vom IQWiG attestierte fehlende Zusatznutzen nicht unerwartet. Takeda hat unmittelbar danach den Entschluss gefasst, die Einführung von Lurasidon in Deutschland nicht weiter fortzusetzen. Warum dieser schnelle Schritt? Eine deutlich von der IQWiG-Bewertung abweichende Entscheidung des G-BA erschien uns aufgrund der dargelegten methodischen Problematik mehr als unwahrscheinlich. Bei fehlendem Zusatznutzen und gleichzeitig fehlenden Neueinführungen in der Schizophrenie seit über zehn Jahren

schlägt der sogenannte generische Preisanker nach § 130b Abs. 2 SGB V hier besonders durch. Zum Preis der niedrigsten vom G-BA benannten zVT mit 13 Cent pro Tag war ein Verbleiben auf dem deutschen Markt nicht möglich. Mit dem schnellen Rückzug möchten wir vermeiden, dass noch weitere Patienten auf Lurasidon eingestellt werden, für die das Präparat später nicht mehr verfügbar ist. Es hätte über die bereits jetzt betroffenen Patienten hinaus weitere Belastungen für alle Beteiligten bedeutet, auch für Behandler und Krankenkassen, wenn das Präparat nur noch auf dem Wege des Einzelimports beschafft werden kann. Es ist schade, dass Lurasidon in Deutschland keine Chance hat, zumal es sich um ein bewährtes Arzneimittel handelt, dessen frühen Nutzen man eigentlich nicht mehr bewerten muss. Lurasidon ist bereits seit Oktober 2010 in den USA bei über 400.000 Patienten mit Schizophrenie und bipolarer Störung zum Einsatz gekommen. Die Indikationserweiterung auf die bipolare Störung erfolgte im Jahr 2013, und zwar im Juli.

In der Anwendung in anderen Ländern hat Lurasidon sich ebenfalls als eine durchaus wertvolle Alternative in der Schizophrenie bestätigt. In Europa ist Lurasidon mittlerweile in der Schweiz, Dänemark und Großbritannien verfügbar. Außerhalb Europas ist das Präparat neben den USA in Kanada und in Australien erhältlich. Weltweit wurden bisher geschätzt 1 Millionen Patienten auf Lurasidon eingestellt. Seit dem 1. März 2015 weist die Lauer-Taxe Latuda als nicht verkehrsfähig aus. Der Artikel ist somit von Takeda nicht mehr verfügbar, und Lagerware darf nicht mehr abverkauft werden. Eine Reaktivierbarkeit der entsprechenden PZN haben wir so nicht vorgesehen. Daher haben wir den G-BA um Einstellung des Verfahrens zum Zeitpunkt der Außervertriebsnahme gebeten. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Dr. Schneidewind. – Fragen, Anmerkungen? – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Ich habe jetzt zu Ihren Ausführungen wenig Anmerkungen, weil es ja keine inhaltlichen Ausführungen waren, die auf Basis von vorhandenen Daten irgendetwas zum Zusatznutzen von Lurasidon tatsächlich gesagt hätten. Ich habe aber eine Frage zu Ihrem Schreiben, das Sie uns Anfang Februar haben zukommen lassen, in dem Sie angekündigt haben, dass Sie ausführliche Auswertungen vorlegen. Sind die in den Stellungnahmen enthalten, und wenn ja, um welche der Auswertungen in den Stellungnahmen handelt es sich dabei?

Frau Dr. Schneidewind (Takeda Pharma): Es handelt sich in unseren Ausführungen, und zwar im Anhörungsdocument, um den Punkt 17. Dort geht es um das Thema EPS. Herr Kaiser, Sie haben in der IQWiG-Bewertung darauf hingewiesen, dass der Endpunkt EPS aus Ihrer Sicht schwer zu bewerten war, und haben ihn aus der Bewertung ausgeschlossen. Der Hintergrund unseres Faxes damals – ich will das hier ganz offen sagen – war, dass uns leider erst zu einem Zeitpunkt, als wir uns auf die Anhörung bereits vorbereitet haben und deswegen noch einmal sehr intensiv eine Reihe von Daten durchgegangen sind, aufgefallen ist, dass tatsächlich der damalige Studiendurchführer – das war nicht Takeda, sondern das war ein anderes Unternehmen – eine Umdefinition des Endpunkts Akathisie vorgenommen hatte, der nach den entsprechenden MedDRA Terms eigentlich ein Teilendpunkt der EPS ist. Dass ab der Studie 231 für die Folgestudien die Akathisie separat berichtet wurde – sie wurde weiterhin berichtet, sie wurde aber aus diesem Endpunkt ausgegliedert –, ist uns tatsächlich erst aufgefallen, als wir die Vorbereitung für die Anhörung vorgenommen haben, weil wir uns einzelne Patientenlistings dazu noch einmal angeschaut haben, die wir uns von dem damals

studiendurchführenden Unternehmen haben kommen lassen. Deswegen haben wir dann noch einmal eine Neuberechnung durchgeführt und haben geschaut, wie sich entsprechend diese Hinzurechnung der Akathisie in den Endpunkt EPS auf den Nutzen auswirkt, und haben das dann auch im Anhörungsdokument unter Punkt 17 vorgelegt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann würde ich gern noch einmal den vfa fragen. Sie hatten angemerkt, dass die Methodik, einen nicht mindestens ähnlich großen Nutzen von Lurasidon gegenüber der zVT festzustellen, nicht statistisch abgesichert sei. Wollen Sie das noch in irgendeiner Form hier untermauern, oder wollen wir diese Behauptung einfach so zur Kenntnis nehmen und stehen lassen? – Herr Rasch.

Herr Dr. Rasch (vfa): In aller Ausführlichkeit, wie gesagt, in der schriftlichen Stellungnahme. Kurz zusammengefasst: Wir empfanden die Schlussfolgerung, die in der Nutzenbewertung gezogen wurde, und die Aussage des IQWiG in der Formulierung und auch in der Herleitung etwas unglücklich und haben entsprechend auf die Festlegungen der Zulassungsbehörde hingewiesen. Insbesondere die methodische Herleitung dieser Aussage ist nach unserer Auffassung mit der IQWiG-eigenen Methodik nicht ganz kompatibel.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Professor Gründer, Ihre Gesellschaft hatte zum Ausdruck gebracht, dass Sie befürchten, dass neue Arzneimittel gegen Schizophrenie, aber auch gegen andere psychische Störungen wie Depressionen, zukünftig in Deutschland nicht mehr eingeführt würden, weil es – das kennen wir auch von anderen Krankheitsbildern – bei psychischen Krankheiten aufgrund der großen patientenindividuellen Variabilität der Wirkungen und der noch nicht abgeschlossenen Entwicklung von Messinstrumenten für valide Erfassungen eigentlich sehr schwer sei, Nutznachweise in randomisierten Studien zu erbringen. Wir haben ein ähnliches Therapiefeld, die Epilepsie, wo wir regelhaft vor sehr großen Herausforderungen stehen. Möchten Sie dazu noch zwei, drei Takte sagen, weil es immerhin ein ganz wichtiger Gesichtspunkt für die Bewertung und für die Versorgungsrelevanz bestimmter Entscheidungen, die getroffen werden, ist?

Herr Prof. Dr. Gründer (DGPPN): Schizophrenie ist ein extrem heterogenes Krankheitsbild. Wahrscheinlich handelt es sich gar nicht um *ein* Krankheitsbild *einer* Erkrankung, sondern um eine Gruppe von Erkrankungen, die sich neurobiologisch, genetisch und auch phänomenologisch sehr stark unterscheiden. Diese Patienten behandeln wir in klinischen Studien, randomisiert, mit verschiedenen Substanzen. Sie werden am Ende einer solchen doppelblinden Studie, wenn Sie eine große Zahl von Patienten mit einer Gruppe von Substanzen behandeln, doppelblind, randomisiert, mit großer Wahrscheinlichkeit immer finden, dass sich die Substanzen nicht in ihrer Wirksamkeit unterscheiden, vielleicht von Nuancen abgesehen. Wenn Sie sich die Studien der letzten 20 Jahre anschauen, die mit Antipsychotika gemacht worden sind, dann stellt man fest, das wird genau so sein. Wir, die DGPPN, fürchten, dass sich das auch in den nächsten zehn Jahren nicht ändern wird.

Klinische Realität ist, dass wir uns Patienten anschauen, in ihrer Krankengeschichte, in ihrer Response auf frühere Behandlungen, in ihrem Profil von Begleiterkrankungen, in ihrem metabolischen Profil, kardialen Profil etc., und danach eine Substanz aussuchen, die am besten auf diesen individuellen Patienten passt. Das heißt, das, was wir klinisch machen, ist ganz anders als das, was sich in den Zulassungsstudien widerspiegelt.

Ich habe nur einen Punkt aus dem IQWiG-Dossier herausgegriffen. Auf Seite 44 steht zum Beispiel:

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.

Ja, am Ende werden diese Unterschiede zugunsten und zuungunsten in der Statistik glattgebügelt. Wenn sich der Statistiker das ansieht, kommt am Ende null heraus. In den nächsten Jahren werden Sie mit Psychopharmaka immer solche Ergebnisse bekommen. Das gilt nicht nur für die Schizophrenie, sondern, wir fürchten, auch für Erkrankungen wie Depression. Das ist das Dilemma. Das geben wir als Fachgesellschaft einfach zu bedenken. Lurasidon gilt als Substanz, gerade wenn es um den Punkt Nebenwirkungen geht, als metabolisch sehr gut verträglich. Antipsychotika führen mehr oder weniger alle – mit wenigen Ausnahmen – beispielsweise zu Gewichtszunahme. Wenn jemand schon mit einer erheblichen Gewichtszunahme vor mir steht, so stelle ich den natürlich am liebsten auf eine Substanz ein, die dieses Problem nicht hat. Dann fehlen mir in meinem Armamentarium einfach Substanzen mit diesen Charakteristika. Das geben wir zu bedenken. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Weitere Fragen, Anmerkungen? – Herr Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Herr Professor Gründer, ich habe eine Nachfrage zu Ihrer Stellungnahme. Diesen Punkt haben Sie jetzt in Ihren Ausführungen gar nicht adressiert. Sie schreiben, dass wesentliche Punkte eigentlich so etwas wie die Lebensqualität der Patienten und der Aufwand für die betreuenden Pfleger und Angehörigen wären. Ich möchte zur Lebensqualität kommen. Sie schreiben auch in einem Zusammenhang, es würde viele Jahre dauern, bis man solche Instrumente und Endpunkte entwickeln würde. Heißt das: Im Bereich der Schizophrenie gibt es keine valide Lebensqualitätsskala?

Herr Prof. Dr. Gründer (DGPPN): So haben wir es nicht geschrieben. Wir haben geschrieben, dass Lebensqualität in der Vergangenheit zu wenig als Endpunkt betrachtet wurde. Natürlich gibt es Skalen, die sind zum Teil in klinischen Studien auch betrachtet worden, da haben Sie völlig recht. Wenn Sie sich die Studien ansehen, die vom pharmazeutischen Unternehmen vorgelegt worden sind, so geht es da im Wesentlichen um Psychopathologie. Die Lebensqualität wird mit einer Skala gemessen, SF-36, die kennen Sie so gut wie ich. Damit können Sie Lebensqualität messen. Aber viel wichtigere Endpunkte sind zum Beispiel: Wie viele der Patienten bekommen wir eigentlich wieder auf dem ersten Arbeitsmarkt beschäftigt? Weniger als 20 Prozent der schizophrenen Patienten sind das bisher. Das wäre einmal ein Endpunkt. Aber das sind Studien, die müssen Sie super langfristig anlegen. Das kann wahrscheinlich auch nicht ein Unternehmen allein stemmen. Das sind Studien, die Jahre brauchen. Das berührt dann wieder die Frage: Wie lange habe ich eigentlich Patentschutz? Lohnt sich das für mich als Unternehmen? Das sind Fragen, die wir gerne diskutieren würden. Wir brauchen Endpunkte, bei denen es wirklich darum geht: Wie geht es den Patienten langfristig? Da reichen auch Sechsmonatsstudien nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Meine persönliche Anmerkung ist erst einmal, dass man den Patentschutz des Unternehmens nicht gegen das, was für die Patienten relevant ist, ausspielen kann. Primär geht es in der frühen Nutzenbewertung darum, was für die Patienten relevant ist. Man muss sagen, die Studien, die hier für die Akutsymptomatik und die Rückfallprophylaxe vorgelegt werden, haben eine Durchführungsdauer, die es selbstverständlich ermöglicht hätte, Endpunkte zu untersuchen, auch wenn es sich möglicherweise nicht um den Endpunkt handelt, den Sie zuletzt skizziert haben, nämlich Reintegration in den ersten Arbeitsmarkt. Man hätte selbstverständlich andere Endpunkte untersuchen können, die Sie auch erwähnt haben und die auch andere in diesem Therapiegebiet für relevant halten. Dies gilt umso mehr, als dieses Medikament schon seit fast fünf Jahren in einem Markt zugelassen ist. Wir befinden uns in einer Situation – das ist jetzt vielleicht eine besondere Situation für Lurasidon –, dass dieses Medikament fast fünf Jahre zur Verfügung steht und zu den Endpunkten, auch zur Lebensqualität, hier keinerlei Daten vorliegen. Das muss man einfach so konstatieren. Insofern wäre ich persönlich eher zurückhaltend, dass es hier an einem Methodikproblem der Nutzenbewertung liegt, sondern ich glaube, es liegt daran, dass die Frage ist: Ist es gewollt, solche Endpunkte und solche Fragestellungen zu untersuchen, oder ist so etwas nicht gewollt? Die frühe Nutzenbewertung ist auch nicht vom Himmel gefallen. Deutschland ist eines der letzten Länder, das sich um die frühe Nutzenbewertung gekümmert hat. Andere Länder stellen diese Fragen schon seit vielen Jahren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kaiser. – Frau Dr. Schneidewind.

Frau Dr. Schneidewind (Takeda Pharma): Vielleicht ganz kurz zu den Erfahrungen in den USA. Herr Kaiser hat natürlich völlig recht, das Medikament ist dort schon lange auf dem Markt. Allerdings ist es so: Es liegen eine Reihe von Daten aus den USA vor, wir haben es nur nicht gewagt, diese im Dossier vorzulegen, da sie natürlich nicht mehr aus RCTs stammen, wie es auch unüblich wäre, wenn ein Medikament im Markt ist. Dann gibt es eben auch sogenannte Real-World- oder Real-Life-Daten. Da gibt es zu Lurasidon eine ganze Menge. Wenn es die Bereitschaft gäbe, diese zu bewerten, kann man die natürlich in solchen Fällen im Dossier vorlegen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Dr. Carl.

Herr Dr. Carl: Frau Schneidewind, mir geht es um zwei spezielle Nebenwirkungen, die bei Langfristanwendung von Neuroleptika gerne auftreten können, und zwar um die Entwicklung der tardiven Dyskinesie und die Entwicklung eines metabolischen Syndroms. Wie sind denn bei der Langfristanwendung in den Vereinigten Staaten die entsprechenden Daten? Beim metabolischen Syndrom: Um welchen Gewichtsanteil nehmen die Betroffenen, wenn sie betroffen sind, zu?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Ratsch, bitte.

Herr Dr. Ratsch (Takeda Pharma): Ich kann gleich gerne darauf antworten. Es sind aber Zahlen, die ich nicht im Kopf habe. Ich würde da – das kann ich vorbereitend sagen – auf die Studie 238 verweisen, die in der Langzeitbeobachtung ist und die auch im Rahmen der EMA-Zulassung berücksichtigt wurde. Ich müsste die Daten einen Moment lang nachschlagen. Für das Protokoll ist noch zu sagen, es gibt natürlich einen Periodic Safety Update Report für die FDA bzw. einen Periodic Benefit Risk Assessment Report. Das wären Daten, die

dort einsehbar sind. Ich glaube, ein Teil der Dokumente ist der Stellungnahme angehängt, den anderen Teil kann man dann im Zweifel noch nachreichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Pitura.

Frau Pitura (Takeda Pharma): Ich hätte noch eine Anmerkung zur Erhebung der Lebensqualität. Wir hatten in dem vorgelegten Dossier die Daten zur Lebensqualität dargestellt, und zwar war das für die Kurzzeitstudie 233 und die Langzeitstudie 234. Das wurde mit dem QWB-Fragebogen erhoben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen? – Bitte schön, Herr van Poppel.

Herr van Poppel: Weil eben über die Verfügbarkeit des Produkts gesprochen worden ist, möchte ich gerne noch darauf hinweisen, dass es anhand der Lauer-Taxe noch immer Anbieter gibt, die Latuda anbieten. Dies möchte ich gerne für das Protokoll festhalten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Schneidewind, bitte.

Frau Dr. Schneidewind (Takeda Pharma): Ja, das ist uns auch erst zur Kenntnis gebracht worden, als wir bereits die Außervertriebsnahme an die Lauer-Taxe gemeldet hatten. Es handelt sich dabei offensichtlich um Parallelimporteure. Wir können darauf natürlich keinen Einfluss nehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr van Poppel, noch einmal.

Herr van Poppel: In diesem Zusammenhang kann ich noch nachfragen, wie der genaue Zusammenhang zwischen der Takeda GmbH und der Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG aussieht und ob Sie hier heute auch für die Takeda GmbH zuständig sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Schneidewind.

Frau Dr. Schneidewind (Takeda Pharma): Vielen Dank auch für diese Frage. Die Takeda GmbH ist in der Tat der Inverkehrbringer, mit Sitz in Konstanz. Die Vertrieb GmbH & Co. KG ist aber bevollmächtigt, für alle AMNOG-Prozesse hier in Deutschland für die von der Takeda GmbH in Verkehr gebrachten Produkte zu handeln. Unser Geschäftsführer der Vertrieb GmbH ist gleichzeitig auch Vorsitzender der Geschäftsführung der Pharma GmbH in Konstanz.

(Herr Van Poppel: Danke schön!)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Weitere Fragen? Die Zahlen werden noch gesucht. darauf brauchen wir, glaube ich, aber nicht zu warten, die können Sie noch nachliefern. – Herr Ratsch, Sie haben es gefunden.

Herr Dr. Ratsch (Takeda Pharma): Ja, ich habe etwas gefunden. Das ist in der Form etwas unübersichtlich, als die Studie in zwei Phasen unterteilt wurde, in eine Open-Label-Phase und eine Double-Blind-Phase, die sich daran anschloss. Entsprechend sind auch im EPAR leider nur zwei einzelne Tabellen dafür aufgelistet. Ich kann vielleicht etwas zur Open-Label-Phase sagen. Auch da gibt es nicht den Begriff „metabolisches Syndrom“ als solches aus-

gewertet. Es gibt eine Zusammenfassung von Gewichtszunahme und Blutdruckanstieg. Da ist allerdings Gewichtsabnahme mit umfasst, taucht zu einem geringen Prozentsatz auf. Das sind 9,3 Prozent der Patienten, die dort in dieser Phase noch teilgenommen haben. Dann gibt es noch Metabolismus und Ernährungserkrankungen und eine Untergruppe Appetitverlust. Das sind 3,8 Prozent der Patienten, die teilgenommen haben. Spätdyskinesien sind als solche in diesen Listings nicht aufgeführt. Da können wir Ihnen höchstens anbieten, das im Anschluss nachzureichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Da wäre ich dankbar, wenn Sie uns diese Zahlen noch zumailen würden, dass wir sie einfach sehen und Herr Carl dann seine Frage komplett beantwortet bekommt. – Weitere Fragen sehe ich nicht. Dann würde ich Ihnen die Möglichkeit geben, aus Ihrer Sicht, wenn Sie es wünschen, zusammenfassend, zwei, drei Takte zum Verlauf der heutigen Diskussion zu sagen. Danach würde ich die Anhörung schließen. Möchten Sie noch einmal? – Frau Schneidewind, bitte.

Frau Dr. Schneidewind (Takeda Pharma): Vielen Dank. – Ein kurzes Abschlussstatement, sehr gerne. Sehr geehrter Herr Hecken, sehr geehrte Mitglieder des G-BA, wir danken dem Gemeinsamen Bundesausschuss für seine erstmalige Beschäftigung mit einer psychiatrischen Erkrankung im Rahmen der frühen Nutzenbewertung. Der Zusatznutzen von Lurasidon begründet sich nach unserer Ansicht in der Verbesserung metabolischer und hormoneller Nebenwirkungen gegenüber den marktführenden Substanzen. Es bleibt abzuwarten, ob neue Wirkstoffe in der Psychiatrie aus diesem Verfahren erfolgreich hervorgehen können. Die Fachgesellschaft hat es angesprochen. In der Behandlung der Schizophrenie ist Lurasidon nach einer Innovationslücke von etwa zehn Jahren die erste Neuzulassung gewesen. Aus Sicht von Erkrankten und Ärzteschaft besteht grundsätzlich noch der Bedarf nach weiteren Medikamenten. Inwiefern die Anreize günstig sind oder wie sie sich entwickeln werden, ob da neue Arzneimittel nachkommen, wird vielleicht noch zu beurteilen sein. Wir danken Ihnen auf jeden Fall für Ihre Zeit und hoffen auf einen ruhigen Ausklang des Nachmittags. – Herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, wobei der ruhige Ausklang des Nachmittags nicht im Mittelpunkt unserer Arbeit stehen sollte, sondern eine faire Bewertung der neuen Wirkstoffe unter Berücksichtigung dessen, was hier vorgetragen worden ist, auch dessen, was die Fachgesellschaft vorgetragen hat. Dabei ist mir aufgefallen, dass die Fachgesellschaft sich überwiegend mit möglichen versorgungsrelevanten Gesichtspunkten beschäftigt hat, aber weniger mit Aussagen zum Zusatznutzen dieses Wirkstoffs, außer im Nebenwirkungsprofil. Ich bedanke mich, dass Sie da waren. Wir werden das jetzt auszuwerten haben und auf dieser Basis auch eine Entscheidung zu treffen haben. Danke schön. Ich sage, bis zum nächsten Mal, wann immer das sein wird. Sie sind ja nicht so häufig Gast bei uns.

Schluss der Anhörung 15.05 Uhr

2. –Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2013-B-007 Lurasidon

Stand: 18.03.2013

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Lurasidon

[Behandlung von Schizophrenie]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Phenothiazine: Fluphenazin, Perphenazin, Perazin Butyrophenone: Haloperidol, Bromperidol, Benperidol, Indol Derivate: Sertindol, Ziprasidon Thioxanthen Derivate: Flupentixol, Zuclopentixol Diphenylbutylpiperidin Derivate: Fluspirilen, Pimozid Diazepine, Oxazepine, Thiazepine, Oxepine: Clozapin, Olanzapin, Quetiapin Benzamide: Sulpirid, Amisulprid Andere Antipsychotika: Risperidon, Aripiprazol, Paliperidon
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	nicht angezeigt
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.	Es liegen keine Beschlüsse vor
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>
• [...] vorzugsweise eine Therapie, [...] die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat.	nicht angezeigt

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname (z.B.)	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Lurasidon ATC	Behandlung der Schizophrenie
Fluphenazin N05AB02 Dapotum®	Als Langzeittherapie zur Symptomsuppression bei chronisch schizophrenen Psychosen und Rezidivprophylaxe bei phasisch schizophrenen Psychosen
Perphenazin N05AB03 Decentan®	Akute psychotische Syndrome mit Wahn, Halluzinationen, Denk- und Ichstörungen
Perazin N05AB10 Taxilan®	- Akute psychotische Syndrome mit Wahn, Halluzinationen, Denkstörungen, Ich-Störungen; – Katatone Syndrome; – Chronisch verlaufende endogene und exogene Psychosen (zur Symptomsuppression und Rezidivprophylaxe der Schizophrenie);
Haloperidol N05AD01 Haldol®	Akute und chronische schizophrene Symptome
Bromperidol N05AD06 Impromen®	Akute, subakute und chronische Schizophrenien bei Erwachsenen ab 18 Jahre.
Benperidol N05AD07 Glianimon®	– Akute psychotische Syndrome mit Wahn, Halluzinationen, Denk-Störungen und Ich-Störungen; katatone Syndrome; delirante und andere exogen-psychotische Syndrome – chronisch verlaufende endogene und exogene Psychosen (zur Symptomsuppression)
Sertindol ¹ N05AE03 Serdolect®	Zur Behandlung der Schizophrenie. Aufgrund kardiovaskulärer Sicherheitsbedenken sollte Sertindol nur bei Patienten angewendet werden, die zumindest ein anderes Antipsychotikum nicht vertragen haben.
Ziprasidon ¹ N05AE04 Zeldox®	Ziprasidon wird angewendet zur Behandlung der Schizophrenie bei Erwachsenen.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname (z.B.)	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Lurasidon ATC	Behandlung der Schizophrenie
Flupentixol N05AF01 Fluanxol®	Akut- und Langzeitbehandlung schizophrener Psychosen.
Zuclopentixol N05AF05 Cityl-Z®	Akute und chronische Schizophrenie, Manie, psychomotorische Erregungszustände und aggressive Verhaltensweisen bei Demenz; psychomotorische Erregungszustände bei geistiger Behinderung.
Fluspirilen N05AG01 Imap®	Akut produktive und chronisch schizophrene Psychosen (Langzeittherapie und Rezidivprophylaxe).
Pimozid N05AG02 Orap®	Erhaltungstherapie bei chronischen Psychosen des schizophrenen Formenkreises.
Clozapin ¹ N05AH02 Leponex®	Leponex ist zur Behandlung therapieresistenter Schizophrenie und schizophrener Patienten angezeigt, die mit schweren, nicht zu behandelnden neurologischen unerwünschten Reaktionen auf andere Neuroleptika einschließlich eines atypischen Neuroleptikums reagieren. Therapieresistenz ist definiert als Ausbleiben befriedigender klinischer Besserung trotz Verwendung angemessener Dosen von mindestens zwei verschiedenen Neuroleptika einschließlich eines atypischen Neuroleptikums, die für eine angemessene Dauer verabreicht wurden. Leponex ist auch bei Psychosen im Verlauf eines Morbus Parkinson nach Versagen der Standardtherapie angezeigt
Olanzapin ¹ N05AH03 Zyprexa®	Olanzapin ist für die Behandlung der Schizophrenie angezeigt. Bei Patienten, die initial auf die Behandlung angesprochen haben, ist Olanzapin bei fortgesetzter Behandlung zur Aufrechterhaltung der klinischen Besserung wirksam.
Quetiapin ¹ N05AH04 Seroquel®	Behandlung der Schizophrenie.
Amisulprid ¹ N05AL05 Solian®	Solian ist angezeigt für die Behandlung von akuten und chronischen schizophrenen Störungen: – produktive Zustände mit Wahnvorstellungen, Halluzinationen, Denkstörungen, Feindseligkeit, Misstrauen, – primär negative Zustände (Defektsyndrom) mit Affektverflachung, emotionalem und sozialem Rückzug.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname (z.B.)	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Lurasidon ATC	Behandlung der Schizophrenie
Sulpirid ¹ N05AL01 Dogmatil®	Akute und chronische Schizophrenien im Erwachsenen- und Kindesalter,
Risperidon ¹ N05AX08 Risperdal®	RISPERDAL ist indiziert zur Behandlung der Schizophrenie.
Aripiprazol ¹ N05AX12 Abilify®	ABILIFY ist für die Behandlung der Schizophrenie bei Erwachsenen und bei Jugendlichen ab 15 Jahre angezeigt.
Paliperidon ¹ N05AX13 Invega®	INVEGA ist indiziert zur Behandlung der Schizophrenie.

¹.sog Atypisches Neuroleptikum bzw. SGA

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2013-B-007 (Lurasidon)

Auftrag von: Abt. Arzneimittel

bearbeitet von: Fachberatung Medizin

Datum: 18.03.2013

Synoptische Evidenzübersicht zur Ermittlung der zwVT:

Inhalt

Indikation für die Recherche:	7
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:	7
Systematische Recherche:	7
Literatur:	18
Anhang.....	19

Indikation für die Recherche:

Schizophrenie

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

Antipsychotika

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach Evidenz-basierten systematischen Leitlinien und HTA-Berichten sowie nach systematischen Reviews zur Indikation „**Schizophrenie**“ durchgeführt. Leitlinien, HTA oder systematische Reviews wurden eingeschlossen, sofern sie Angaben zur Wirksamkeit oder zu Nebenwirkungen von Antipsychotika bei erwachsenen Patienten enthielten (verglichen mit Placebo oder anderen Antipsychotika). Ausgeschlossen wurden Reviews, die Wirksamkeit oder Nebenwirkungen nur eines Antipsychotikums untersuchten.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 6 Jahre (2007 bis 2012) eingeschränkt und die Recherche am **23.11.2012** abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken: The Cochrane Library (einschl. NHS-CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), AWMF, GIN, NGC, TRIP, sowie auf den Internetseiten von G-BA, HSC-NIHR, IQWiG, und NICE. Es wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab **514** Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Davon wurden **14** Quellen eingeschlossen und in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen.

Leitlinien

Hasan et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. World J Biol Psychiatry 2012	– Recherche bis: März 2012 – Erste Episode: Therapie mit Antipsychotika (Evidenz A, Empfehlung 1/2)¹ Erste Generation (FGA): Haloperidol. Zweite Generation (SGA): Risperidon, Olanzapin, Quetiapin (Evidenz A, Empfehlung 1) Hinweise auf weniger neurologische Nebenwirkungen und Behandlungsabbrüche mit SGA (Evidenz C, Empfehlung 4) Niedrigere Dosierung als bei Patienten mit chronischer Erkrankung (Evidenz A, Empfehlung 1) – Akute Episode bei bestehender Erkrankung: Therapie mit Antipsychotika (Evidenz A, Empfehlung 1) Auswahl nach Absprache mit Patienten basierend auf früheren Erfahrungen, Nebenwirkungen. Hinweise auf weniger neurologische Nebenwirkungen mit einigen SGA (Evidenz C, Empfehlung 4). Niedrigste wirksame Dosierung (Evidenz C, Empfehlung 4) – Langzeitbehandlung (Vermeidung von Rückfällen): [noch nicht publiziert] – Behandlung von Negativsymptomen: FGA sind effektiv zur Therapie von sekundären Negativsymptomen (Evidenz A, Empfehlung 1), aber es gibt keine klare Evidenz zur Therapie von primären Negativsymptomen (Evidenz F). SGA sind FGA nicht generell überlegen bzgl. der Therapie von sekundären Negativsymptomen, aber SGA sind überlegen bzgl. der Therapie von primären Negativsymptomen (Evidenz B, Empfehlung 3). Die SGA Amisulprid und Olanzapin haben gute Evidenz (Evidenz A, Empfehlung 1) und die SGA Quetiapin und Ziprasidon einige Evidenz (Evidenz B, Empfehlung 3) zur Therapie von Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik. – Behandlung von Non-Response² Clozapin ist erste Wahl bei Non-Response (Evidenz B, Empfehlung 3). Bei Unverträglichkeit anderes SGA, vorzugsweise Olanzapin, oder Risperidon (Evidenz B, Empfehlung 3) Kombination von Antipsychotika kann in Einzelfällen hilfreich sein (Evidenz C3, Empfehlung 4) Wenig Evidenz für den zusätzlichen Einsatz von Antidepressiva, ausgenommen etwas bessere Evidenz für
--	--

¹ Erläuterung Evidenzgrade und Empfehlungsstärken diese Leitlinie: siehe Seite 13

² "Treatment-resistant schizophrenia can be defined as a situation in which a significant improvement of psychopathology and/or other target symptoms has not been demonstrated despite treatment with two different antipsychotics from at least two different chemical classes (at least one should be an atypical antipsychotic) at the recommended antipsychotic dosages for a treatment period of at least 2–8 weeks per drug (Kane et al. 1988b; Lehman et al. 2004; Mcllwain et al. 2011; NICE 2010)." In assessing treatment-resistant schizophrenia or partial response to medication, multidimensional evaluation should consider persistent positive or negative symptoms, cognitive dysfunction with severe impairment, bizarre behaviour, recurrent affective symptoms, deficits in vocational and social functioning and a poor quality of life. (S. 320)

	Mirtazapin (Evidenz B bis F)
Ministry of Health Malaysia. Management of schizophrenia in adults. Stand: 2009. http://www.moh.gov.my/v/mhe , Zugriff am 20.11.2012	– Recherche bis: [keine genauen Angaben, jüngste Studie aus Januar 2009] – Akute Episode [keine Unterteilung nach Erst- oder Folgeepisoden]: Therapie mit Antipsychotika. Auswahl nach Absprache mit Patienten basierend auf relativer Wirksamkeit und Nebenwirkungen (Empfehlung A) [Keine Angaben zur Dosierung] – Langzeitbehandlung (Vermeidung von Rückfällen) Dauertherapie mit Antipsychotika (Empfehlung A) [Keine Angaben zur Dosierung] – Behandlung von Negativsymptomen: Die SGA Olanzapin, Quetiapin, und Risperidon sind FGA überlegen bei der Behandlung persistierender Negativsymptome (Empfehlung B). – Behandlung von Non-Response Clozapin für Patienten, die auf zwei verschiedene Antipsychotika (davon mindestens 1 SGA) nicht angesprochen haben (Empfehlung A) Behandlung sollte Monotherapie sein, außer in Übergangsphase von einem Antipsychotika zu einem anderen (Empfehlung C) Kombination von Clozapin mit anderem Antipsychotikum kann geprüft werden (Empfehlung A) Kombination von Antipsychotika und Antidepressiva kann bei persistierender Negativsymptomatik erfolgen (Empfehlung A). Empfehlungsgrade: A: Mindestens eine Metaanalyse, ein systematischer Review oder RCT oder methodisch vergleichbare und direkt auf die Population anwendbare Evidenz. B: Evidenz aus guten klinischen Studien, direkt anwendbar auf die Zielpopulation, und mit überwiegender Konsistenz der Ergebnisse; oder aus Metaanalysen, systematischen Reviews oder RCTs abgeleitete Evidenz.
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Schizophrenia: Core interventions in the treatment and management of schizophrenia in adults in primary and secondary care. London: NICE, 2009	– Recherche bis: Juli 2008 – Erste Episode: Therapie mit Antipsychotika. Auswahl nach Absprache mit Patienten basierend auf möglichen Nebenwirkungen Keine Hinweise auf klinisch relevante Unterschiede zwischen verschiedenen Antipsychotika (9 Studien, N=1801). – Akute Episode bei bestehender Erkrankung: Therapie mit Antipsychotika. Auswahl nach Absprache mit Patienten basierend auf möglichen Nebenwirkungen und früheren Erfahrungen. Wenig Hinweise auf klinisch relevante Unterschiede zwischen verschiedenen Antipsychotika (72 Studien,

	N=16556). – Langzeitbehandlung (Vermeidung von Rückfällen): Therapie mit Antipsychotika. Auswahl nach Absprache mit Patienten basierend auf möglichen Nebenwirkungen und ggfs. früheren Erfahrungen. Keine ausreichende Evidenz zugunsten bestimmter Antipsychotika, obwohl einige SGA einen leichten („modest“) Vorteil im Vergleich zu Haloperidol haben (17 Studien, N=3535). – Behandlung von Negativsymptomen: Keine Evidenz für signifikante Unterschiede zwischen verschiedenen Antipsychotika (10 Studien, N=1200). – Behandlung von Non-Response Clozapin für Patienten, die auf zwei verschiedene Antipsychotika (davon mindestens 1 SGA) nicht angesprochen haben Bei Non-Response auf Clozapin, Kombination von Clozapin mit anderem Antipsychotikum
Buchanan et al. The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. Schizophr Bull 2010	– Recherche bis: März 2008 – Erste Episode: Therapie mit Antipsychotika (außer Clozapin und Olanzapin). Keine Hinweise auf unterschiedliche kurzfristige Wirksamkeit von Antipsychotika der 1. Generation (FGA) versus Antipsychotika der 2. Generation (SGA). Schwache Hinweise auf größere langfristige Wirksamkeit von SGA versus FGA. Keine Hinweise auf unterschiedliche Wirksamkeit verschiedener SGA. Niedrigste wirksame Dosierung – Akute Episode bei bestehender Erkrankung: Therapie mit Antipsychotika (außer Clozapin) Auswahl nach Absprache mit Patienten basierend auf früheren Erfahrungen (Wirkungen, Nebenwirkungen, Adhärenz), Gesundheitszustand, langfristiger Planung. Keine ausreichenden empirischen Belege für größeren Nutzen der SGA versus FGA Niedrigste wirksame Dosierung – Langzeitbehandlung (Vermeidung von Rückfällen): Dauertherapie mit Antipsychotika. Unzureichende Daten für eine Empfehlung von SGA versus FGA. Niedrigste wirksame Dosierung – Behandlung von Negativsymptomen: Unzureichende Evidenz zur Empfehlung einer Pharmakotherapie zur Behandlung von Negativsymptomen.

	– Behandlung von Non-Response Clozapin für Patienten mit Positivsymptomatik, die auf 2 andere Antipsychotika nicht angesprochen haben Unzureichende Daten für die Kombination von Antipsychotika, Unzureichende Daten für Benzodiazepine und Antidepressiva bei Depression
--	--

Systematische Reviews

Hartling et al. Antipsychotics in Adults With Schizophrenia: Comparative Effectiveness of First-Generation Versus Second-Generation Medications: A Systematic Review and Meta-analysis. Ann Intern Med 2012	- Fragestellung: Wirksamkeit von Antipsychotika der ersten (FGA) versus der zweiten Generation (SGA) bei Schizophrenie - Recherche bis: März 2012 - Einschluss von RCT für Wirksamkeit und Kohortenstudien mit ≥ 2 Jahren für Nebenwirkungen - Qualitätsbeurteilung/ Rating mit Cochrane Risk of Bias bzw. GRADE - 114 Studien eingeschlossen (110 RCT, 2 CT, 2 Kohorten) - Biasrisiko hoch bis unklar (keine Studie mit niedrigem Biasrisiko) - Deutliche Heterogenität bzgl. Medikation, Dosierung, Endpunkten, Endpunktmessung, Population - Vorliegende Ergebnisse erlauben keine eindeutigen Schlüsse bzgl. der relativen Wirksamkeit von FGA vs. SGA - Langfristige Daten zu Nebenwirkungen fehlen
Fusar-Poli et al. Efficacy and safety of second-generation long-acting injections in schizophrenia: a meta-analysis of randomized-controlled trials. Int Clin Psychopharmacol 2012	- Fragestellung: Wirksamkeit und Sicherheit von langwirksamen SGA Injektionen (SGALAI) bei Schizophrenie - Recherche bis: Oktober 2011 - Einschluss von RCT - Formale Qualitätsbewertung, Sensitivitätsanalysen nach Qualität - 13 Studien eingeschlossen - Schwacher bis moderater Effekt zugunsten SGALAI versus Placebo (Hedges $g = 0.336$, 95%CI: 0.246-0.426, $N=2627$). - Kein signifikanter Unterschied SGALAI versus orale SGA (Hedges $g = 0.072$, 95%CI: -0.072-0.217, $N=3686$) - Signifikant höheres Risiko für extrapyramidale Symptome bei SGALAI versus Placebo und SGA. - Signifikant höheres Risiko für Gewichtszunahme bei SGALAI versus Placebo. - Erhebliche Heterogenität der Primärstudien
Citrome L. A systematic review of meta-analyses of the efficacy of oral atypical antipsychotics for the treatment of adult patients with schizophrenia. Expert Opin Pharmacother 2012	- Fragestellung: Wirksamkeit von SGA bei Schizophrenie - Recherche bis Juni 2011 - Einschluss von Metaanalysen - Keine formale Qualitätsbeurteilung - 91 Metaanalysen zu 10 SGA eingeschlossen - Clozapin wirksamer als FGA, Hinweise auf bessere Wirksamkeit von Olanzapin und Risperidon versus FGA - Keine Hinweise auf Unterschiede zwischen anderen SGA

Kishimoto et al. Relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of second-generation antipsychotics versus first-generation antipsychotics. Mol Psychiatry 2011	- Fragestellung: Wirksamkeit von SGA versus FGA zur Rückfallprophylaxe bei Schizophrenie - Recherche bis: Januar 2011 - Einschluss von RCT mit ≥ 6 Monaten Laufzeit - Keine formale Qualitätsbewertung, aber verschiedene Sensitivitätsanalysen (u.a. nach Verblindung, Laufzeit) - 18 Studien eingeschlossen - Signifikant weniger Rückfälle bei SGA versus FGA (RR = 0.80, 95%CI: 0.70-0.91, N=4206), stabil für Sensitivitätsanalysen und verwandte sekundäre Endpunkte (Hospitalisierung, Therapieversagen) - Kein signifikanter Effekt zugunsten einzelner SGA versus FGA (bei Vorliegen von mindestens 3 Studien)
Darba et al. Efficacy of second-generation antipsychotics in the treatment of negative symptoms of schizophrenia: a meta-analysis of randomized clinical trials. Revista de Psiquiatria y Salud Mental 2011	- Fragestellung: Wirksamkeit von SGA zur Behandlung von Negativsymptomen bei Schizophrenie - Recherche bis: November 2006 - Einschluss von RCT zum Vergleich SGA versus Placebo und SGA versus Haloperidol - Keine formale Qualitätsbeurteilung - 18 Studien zu SGA versus Placebo und 10 Studien zu SGA versus Haloperidol eingeschlossen - Schwacher bis moderater Effekt zugunsten SGA versus Placebo (Cohens d = 0.40, 95%CI: 0.34-0.45, N=3957). - Schwacher Effekt zugunsten SGA versus Haloperidol (Cohens d = 0.15, 95%CI: 0.04-0.26, N=2085)
Leucht et al. A meta-analysis of head-to-head comparisons of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. Am J Psychiatry 2009	- Fragestellung: Wirksamkeit verschiedener SGA zur Behandlung von Schizophrenie - Recherche bis: September 2007 - Einschluss von RCT (einfach- oder doppelt-blind) zum direkten Vergleich von SGA - Formale Qualitätsbewertung und Sensitivitätsanalysen nach Qualität - 293 Publikationen zu 78 Studien eingeschlossen (N=13558) - Teilweise schwache bis moderate Effekte zugunsten einzelner SGA, insbesondere Olanzapin (besser als Aripiprazol, Quetiapin, Risperidon und Ziprasidon) - Keine signifikanten Unterschiede bzgl. der Negativsymptomatik

Leucht et al. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. Lancet 2009	- Fragestellung: Wirksamkeit von SGA versus FGA zur Behandlung von Schizophrenie - Recherche bis: Oktober 2006 - Einschluss von RCT (doppelt-blind) zum Vergleich von SGA versus FGA (Open-Label und Single-Blind Studien hatten signifikant positivere Effekte als doppelverblindete Studien) - Keine formale Qualitätsbeurteilung - 239 Publikationen zu 150 Studien eingeschlossen (N=21533) - Symptomatik (Allgemein, Positiv, Negativ): Schwache bis moderate Effekte zugunsten von Amisulprid, Clozapin, Olanzapin und Risperidon versus FGA. Kein signifikanter Unterschied zwischen Aripiprazol, Quetiapin, Sertindol, Ziprasidon und Zotepin versus FGA - Rückfall: Signifikante Effekte zugunsten von Olanzapin, Risperidon und Sertindole versus FGA. Keine signifikanten Effekte für Amisulprid, Aripiprazol und Clozapin versus FGA - Nebenwirkungen: Signifikant weniger EPS mit SGA versus Haloperidol. Bei Low-Potency FGA zeigt nur Clozapin eine signifikante Überlegenheit aus ≥ 2 Studien Signifikant mehr Gewichtszunahme mit SGA (außer Aripiprazol und Ziprasidon) versus Haloperidol. Kein signifikanter Unterschied zwischen SGA und Low-Potency FGA
Leucht et al. How effective are second-generation antipsychotic drugs? A meta-analysis of placebo-controlled trials. Mol Psychiatry 2009	- Fragestellung: Wirksamkeit von SGA bei Schizophrenie - Recherche bis: September 2006 - Einschluss von RCT zum Vergleich von SGA versus Placebo - Keine formale Qualitätsbeurteilung - 38 Studien eingeschlossen - Moderater Effekt zugunsten SGA versus Placebo (Hedges g = 0.51, 95%CI: 0.43-0.58, N=5568) - Schwacher bis moderater Effekt zugunsten SGA versus Placebo bzgl. negativer Symptomatik (Hedges g = 0.39, 95%CI: 0.33-0.45, N=5403) - Kein signifikanter Unterschied bzgl. extrapyramidalen Symptome zwischen SGA und Placebo
Rummel-Kluge et al. Second-generation antipsychotic drugs and extrapyramidal side effects: a systematic review and meta-analysis of head-to-head comparisons. Schizophr Bull 2012	- Fragestellung: Unterschiede bzgl. extrapyramidalen Nebenwirkungen von verschiedenen SGA - Recherche bis: Juli 2009 - Einschluss von RCT (verblindet) mit direktem Vergleich von SGA - Formale Qualitätsbeurteilung mit Cochrane Risk of Bias - Einschluss von 54 Studien - Signifikante Unterschiede zwischen SGA, insbesondere war Risperidon mit mehr extrapyramidalen Nebenwirkungen assoziiert

Rummel-Kluge et al. Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. Schizophr Res 2010	– Fragestellung: Unterschiede bzgl. metabolischer Nebenwirkungen von verschiedenen SGA – Recherche bis: Januar 2009 – Einschluss von RCT (verblindet) mit direktem Vergleich von SGA – Formale Qualitätsbeurteilung mit Cochrane Risk of Bias – Einschluss von 48 Studien – Signifikante Unterschiede zwischen SGA, insbesondere waren Clozapin und Olanzapin mit größerer Gewichtszunahme, Steigerung des Cholesterins und des Glukosespiegel assoziiert, Ziprasidon hatte die geringsten metabolischen Nebenwirkungen.
---	---

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library am 22.11.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	schizophreni*:ti or schizophreni*:ab (Word variations have been searched)	7555
#2	MeSH descriptor: [Schizophrenia] explode all trees and with qualifiers: [Drug therapy - DT]	3120
#3	#1 or #2: from 2007-2012	1734

Cochrane Reviews [206] | Other Reviews [78] | Clinical Trials [1361] | Methods Studies [26] | Technology Assessments [19] | Economic Evaluations [43] | Cochrane Groups [1]
 90 Cochrane Reviews, 21 Other Reviews, 17 Technology Assessments in Datenbank aufgenommen

MEDLINE (PubMed) am 23.11.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	Search "schizophrenia/drug therapy"[MeSH Major Topic]	13212
#2	Search (((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])	100688
#3	Search ((review*[Title/Abstract]) OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND based[Title/Abstract])	41237
#4	Search ((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract])	40063
#5	Search ((#2) OR #3) OR #4	136952
#6	Search (#1) AND #5	326
#7	Search "schizophrenia/drug therapy"[MeSH Major Topic] Filters: Meta-Analysis	205
#8	Search "schizophrenia/drug therapy"[MeSH Major Topic] Filters: Meta-Analysis; Technical Report	205
#9	Search (#6) OR #8	423
#11	Search schizophreni*[Title]	56981
#12	Search in process[sb]	358537
#13	Search publisher[sb]	419311
#14	Search (#12) OR #13	777848
#15	Search (#11) AND #14	1905
#16	Search (#15) AND #5	150
#18	Search (#6) OR #8 Filters: Publication date from	214

	2007/01/01 to 2013/12/31	
#19	Search (#15) AND #5 Filters: Publication date from 2007/01/01 to 2013/12/31	144
#20	Search (#18) OR #19 Filters: Publication date from 2007/01/01 to 2013/12/31	358
#21	Search "cochrane database syst rev"	8493
#22	Search (#20) NOT #21	316

#22 316 Treffer in Datenbank aufgenommen

MEDLINE (PubMed) nach Leitlinien am 20.11.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	Search "schizophrenia"[MeSH Terms]	79115
#2	Search schizophre* [Title/Abstract]	83576
#3	Search guideline*[Title]	43990
#4	Search (#1) OR #2	102954
#5	Search (#3) AND #4	178
#7	Search (#1) OR #2 Filters: Practice Guideline; Guideline	44
#8	Search (#5) OR #7	199
#9	Search (#5) OR #7 Filters: Publication date from 2007/01/01 to 2012/12/31	77

#9 20 Treffer in Datenbank aufgenommen

Darüber hinaus wurde in den HTA- und Leitliniendatenbanken AWMF, GIN, NGC und Trip sowie auf den Internetseiten von G-BA, HSC-NIHR, IQWiG, und NICE per Handsuche nach aktuellen Publikationen mit den Suchbegriffen „schizophrenia“ in verschiedenen Variationen gesucht. Nach Dublettenkontrolle ergab die Recherche insgesamt **514** Quellen.

Literatur:

Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL, Noel JM, Boggs DL, Fischer BA, Himelhoch S, Fang B, Peterson E, Aquino PR, Keller W. The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull* 2010; 36 (1): 71-93.

Citrome L. A systematic review of meta-analyses of the efficacy of oral atypical antipsychotics for the treatment of adult patients with schizophrenia. *Expert Opin Pharmacother* 2012; 13 (11): 1545-73.

Darba J, Minoves A, Rojo E, Jimenez F, Rejas J. Efficacy of second-generation-antipsychotics in the treatment of negative symptoms of schizophrenia: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Revista de Psiquiatria y Salud Mental* 2011; 4 (3): 126-43.

Fusar-Poli P, Kempton MJ, Rosenheck RA. Efficacy and safety of second-generation long-acting injections in schizophrenia: a meta-analysis of randomized-controlled trials. *Int Clin Psychopharmacol* 2012 Nov 16. [Epub ahead of print].

Hartling L, Abou-Setta AM, Dursun S, Mousavi SS, Pasichnyk D, Newton AS. Antipsychotics in Adults With Schizophrenia: Comparative Effectiveness of First-Generation Versus Second-Generation Medications: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012 Aug 14. [Epub ahead of print].

Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, Thibaut F, Møller HJ. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. *World J Biol Psychiatry* 2012; 13 (5): 318-78.

Kishimoto T, Agarwal V, Kishi T, Leucht S, Kane JM, Correll CU. Relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of second-generation antipsychotics versus first-generation antipsychotics. *Mol Psychiatry* 2011 Nov 29. [Epub ahead of print].

Leucht S, Arbter D, Engel RR, Kissling W, Davis JM. How effective are second-generation antipsychotic drugs? A meta-analysis of placebo-controlled trials. *Mol Psychiatry* 2009; 14 (4): 429-47.

Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 2009; 373 (9657): 31-41.

Leucht S, Komossa K, Rummel-Kluge C, Corves C, Hunger H, Schmid F, Asenjo LC, Schwarz S, Davis JM. A meta-analysis of head-to-head comparisons of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2009; 166 (2): 152-63.

Ministry of Health Malaysia. Management of schizophrenia in adults. Stand: 2009.
<http://www.moh.gov.my/v/mhe>, Zugriff am 20.11.2012.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Schizophrenia: Core interventions in the treatment and management of schizophrenia in adults in primary and secondary care. Updated Edition. London: NICE, 2010.

Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S, Hunger H, Schmid F, Lobos CA, Kissling W, Davis JM, Leucht S. Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* 2010; 123 (2-3): 225-33.

Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S, Hunger H, Schmid F, Kissling W, Davis JM, Leucht S. Second-generation antipsychotic drugs and extrapyramidal side effects: a systematic review and meta-analysis of head-to-head comparisons. *Schizophr Bull* 2012; 38 (1): 167-77.

Anhang

Category of Evidence	Description
A	Full Evidence From Controlled Studies is based on: 2 or more double-blind, parallel-group, randomized controlled studies (RCTs) showing superiority to placebo (or in the case of psychotherapy studies, superiority to a “psychological placebo” in a study with adequate blinding) and 1 or more positive RCT showing superiority to or equivalent efficacy compared with established comparator treatment in a three-arm study with placebo control or in a well-powered non-inferiority trial (only required if such a standard treatment exists) In the case of existing negative studies (studies showing non-superiority to placebo or inferiority to comparator treatment), these must be outweighed by at least 2 more positive studies or a meta-analysis of all available studies showing superiority to placebo and non-inferiority to an established comparator treatment. Studies must fulfil established methodological standards. The decision is based on the primary efficacy measure.
B	Limited Positive Evidence From Controlled Studies is based on: 1 or more RCTs showing superiority to placebo (or in the case of psychotherapy studies, superiority to a “psychological placebo”) or a randomized controlled comparison with a standard treatment without placebo control with a sample size sufficient for a non-inferiority trial and no negative studies exist
C	Evidence from Uncontrolled Studies or Case Reports/Expert Opinion C1 Uncontrolled Studies. Evidence is based on: 1 or more positive naturalistic open studies (with a minimum of 5 evaluable patients) or a comparison with a reference drug with a sample size insufficient for a non-inferiority trial and no negative controlled studies exist C2 Case Reports. Evidence is based on: 1 or more positive case reports and no negative controlled studies exist C3 Evidence is based on the opinion of experts in the field or clinical experience
D	Inconsistent Results
E	Negative Evidence The majority of RCTs studies or exploratory studies shows non-superiority to placebo (or in the case of psychotherapy studies, superiority to a “psychological placebo”) or inferiority to comparator treatment
F	Lack of Evidence
Recommendation	Adequate studies proving efficacy or non-efficacy are lacking.
Grade	Based on
1	Category A evidence and good risk-benefit ratio
2	Category A evidence and moderate risk-benefit ratio
3	Category B evidence
4	Category C evidence
5	Category D evidence

Aus: **Hasan et al.** World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. World J Biol Psychiatry 2012