

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

Vom 4. Oktober 2018

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Cariprazin (Reagila®) gemäß Fachinformation	3
2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	4
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	9
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	9
2.4 Therapiekosten	9
3. Bürokratiekosten	13
4. Verfahrensablauf	13

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 folgenden 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 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Cariprazin ist der 15. April 2018. 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 13. April 2018 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 16. Juli 2018 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 Cariprazin 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 sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung) 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 Cariprazin 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

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Cariprazin (Reagila®) gemäß Fachinformation

Reagila wird zur Behandlung von Schizophrenie bei erwachsenen Patienten angewendet.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung der Schizophrenie bei erwachsenen Patienten ist die Behandlung mit einem der folgenden Wirkstoffe:

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

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 sind Fluphenazin, Perphenazin, Perazin, Thioridazin, Haloperidol, Bromperidol, Benperidol, Sertindol, Flupentixol, Zuclopenthixol, Fluspirilen, Pimozid und Sulpirid (klassische Neuroleptika), sowie Ziprasidon, Lurasidon, Clozapin, Olanzapin, Quetiapin, Amisulprid, Risperidon, Aripiprazol und Paliperidon (atypische Neuroleptika) zugelassen. Weitere Wirkstoffe sind zur

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Behandlung von Begleitsymptomen wie Unruhe- und Erregungszustände im Rahmen psychotischer Störungen, jedoch nicht zur Therapie der Grunderkrankung zugelassen.

- zu 2. Schizophrenie ist nach § 26 Abs.2 Psychotherapie-Leitlinie eine Indikation für Psychotherapie. Die Psychotherapie kann neben oder nach einer somatisch ärztlichen Behandlung angewandt werden, wenn psychische Faktoren einen wesentlichen pathogenetischen Anteil an der Erkrankung haben und sich ein Ansatz für die Anwendung bietet.

Für die Behandlung der Schizophrenie sind gemäß Heilmittel-Richtlinie sind ergotherapeutische Maßnahmen (psychisch-funktionelle Behandlung und Hirnleistungstraining/neuropsychologisch orientierte Behandlung) und gemäß Soziotherapie-Richtlinie Soziotherapie erbringbar.

- zu 3. Im Anwendungsgebiet Schizophrenie liegt ein Beschluss zur Nutzenbewertung von neuen Arzneimitteln nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Lurasidon vom 16.04.2015 vor. Im Ergebnis wird im Beschluss weder für die Akuttherapie noch für die Rückfallprophylaxe bei Patienten mit Schizophrenie ein Zusatznutzen festgestellt.

- 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 der unerwünschten Arzneimittel-Wirkungen, insbesondere extrapyramidalmotorische Störungen (EPS).

Lurasidon befindet sich derzeit nicht in Vertrieb und kann daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt werden.

Clozapin ist nur für die therapieresistente Schizophrenie bzw. bei Psychosen im Verlauf eines Morbus Parkinson zugelassen und kommt daher als zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht in Frage.

Begleitende ergo-, psycho- und/oder soziotherapeutische Maßnahmen sollten entsprechend der jeweiligen Richtlinien angeboten werden, sofern indiziert; im Rahmen einer Studie in beiden Behandlungsarmen.

Die Möglichkeit für Dosisoptimierungen entsprechend den Vorgaben der jeweiligen Fachinformation sollte gegeben sein; im Rahmen einer Studie in beiden Behandlungsarmen.

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Cariprazin wie folgt bewertet:

Bei der Schizophrenie sind die Therapiesituationen von Patienten mit akuter Symptomatik (etwa bei Exazerbationen mit akut psychotischer Symptomatik) und von Patienten mit stabiler Erkrankung unterschiedlich. In der Akutbehandlung stehen die Beseitigung oder Verminderung vor allem akuter Krankheitssymptome im Vordergrund, während in der Langzeitbehandlung die Rückfallprophylaxe von besonderer Bedeutung ist. Daher werden in der Nutzenbewertung die zwei Fragestellungen der Akutbehandlung und der Langzeitbehandlung/Rezidivprophylaxe getrennt dargestellt. Der Zusatznutzen ist für die betroffenen Patientengruppen separat zu betrachten.

Es folgt eine Betrachtung der jeweiligen Nachweise in den einzelnen Patientengruppen.

a) Erwachsene Patienten mit Schizophrenie (Akutbehandlung)

Für erwachsene Patienten, für die eine akute Behandlung der Schizophrenie notwendig ist, ist kein Zusatznutzen belegt.

Für die Fragestellung der Akutbehandlung der Schizophrenie wurden die Studien RGH-MD-04 und RGH-MD-16 identifiziert. Es handelt sich um randomisierte, multizentrische doppelblinde Studien zum Vergleich von Cariprazin mit Aripiprazol bzw. Risperidon. Das in diesen Studien vorgenommene starre Dosierungsregime ohne Möglichkeit einer patientenindividuellen Anpassung entspricht nicht den Anforderungen einer Akutbehandlung. Da nicht auszuschließen ist, dass sich ein hoher Anteil von Patienten in den Studien findet, bei denen die Arzneimittel entweder über- oder unterdosiert sind, sind die Studien insgesamt für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet. Für Patienten mit akuten Symptomen der Schizophrenie liegen daher keine relevanten Daten vor; der Zusatznutzen ist für diese Patienten nicht belegt.

b1) Erwachsene Patienten mit Schizophrenie mit überwiegender Negativsymptomatik in Langzeitbehandlung

Für erwachsene Patienten in Langzeitbehandlung mit überwiegender Negativsymptomatik besteht ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.

Begründung:

Bei der Studie RGH-188-005 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, an 74 Zentren (in Bulgarien, Frankreich, Kroatien, Polen, Rumänien, Russland, Serbien, Spanien, Tschechien, Ukraine und Ungarn) durchgeführte Zulassungsstudie zum Vergleich von Cariprazin (N=230) mit Risperidon (N=231). Es wurden vorbehandelte erwachsene Patienten (Alter: 18 – 65 Jahre) mit Schizophrenie (Diagnosestellung nach DSM-IV-TR \geq 2 Jahre vor Studienbeginn) in stabilem Zustand eingeschlossen, bei denen keine akute Verschlechterung in den 6 Monaten vor dem Screening aufgetreten ist. Die Studienteilnehmer litten im Durchschnitt seit 12 bis 13 Jahren an einer Schizophrenie und mussten eine vorwiegende Negativsymptomatik für mindestens 6 Monate vor Studienbeginn zeigen. Die Negativsymptomatik wurde anhand der Krankengeschichte, durch die Beurteilung des Prüfarztes sowie anhand von PANSS-(Positive and Negative Syndrome Scale)-Kriterien (\geq 24 Punkte im Faktorscore für die Negativsymptomatik und \geq 4 Punkte bei mindestens zwei der Negativsymptome Affektverflachung, Antriebslosigkeit und sprachliche Verarmung) festgestellt. Die Behandlung erfolgte über 26 Wochen, wobei die vorherige Therapie innerhalb der ersten vier Wochen ausgeschlichen wurde. Die Studiendauer von 26 Wochen wird für die vorliegende Fragestellung als ausreichend erachtet. Die Zieldosis betrug 4,5 mg/Tag Cariprazin bzw. 4 mg/Tag Risperidon. Dazu erfolgte eine Auftitrierung über 4 Wochen; anschließend war eine einmalige Dosisanpassung auf 3 oder 6 mg (beide Wirkstoffe) möglich, welche bei 19,1% der Patienten im Cariprazin-Arm und 22,2% der Patienten im Risperidon-Arm vorgenommen wurde (zugelassener Dosisbereich: Cariprazin 1,5 bis 6 mg/Tag; Risperidon 2 bis 10 mg/Tag²). Laut Studienprotokoll sollte möglichst nicht von der Zieldosis abgewichen und nach einer erfolgten Anpassung möglichst zur Zieldosis zurückgekehrt werden.

Die Möglichkeiten zur Dosisanpassung waren somit zwar eingeschränkt, aber die Vorgaben der Studie stellen eine ausreichende Annäherung an das Vorgehen in der klinischen Praxis dar. Der Anteil an Patienten mit Dosisanpassung war gering und betrifft beide Studienarme in etwa gleichem Ausmaß.

Ein Angebot von begleitenden Therapiemaßnahmen war nach Studienprotokoll zwar nicht ausgeschlossen, wurde jedoch auch nicht dokumentiert. Es bleibt unsicher, inwieweit die

² Dosen über 10 mg täglich haben sich gegenüber niedrigeren Dosen in ihrer Wirksamkeit nicht überlegen gezeigt, können aber eine erhöhte Inzidenz an extrapyramidalen Symptomen verursachen (Fachinformation Risperidon).

begleitenden Maßnahmen in den Regionen, in denen die Studie größtenteils durchgeführt wurde, dem Versorgungskontext in Deutschland entsprechen.

Da die Einschlusskriterien der Studie RGH-188-005 ausschließlich Patienten in Langzeitbehandlung mit überwiegender Negativsymptomatik umfassen, können aus dieser Studie Aussagen zum Zusatznutzen nur für diese Patientengruppe abgeleitet werden.

Mortalität

Bis zum Ende der Behandlungsphase wurden im Cariprazin-Arm keine Todesfälle verzeichnet, im Risperidon-Arm ist ein Todesfall (0,4%) aufgetreten. Es ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied; ein Zusatznutzen ist auf Basis der Mortalität nicht ableitbar.

Morbidität

Schizophreniesymptomatik

Die Schizophreniesymptomatik wurde in der Studie anhand des PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale)-Fragebogens erhoben. Die Skala umfasst insgesamt 30 Items, davon 7 zur Positiv-, 7 zur Negativsymptomatik und 16 zur allgemeinen Psychopathologie. Jedes Item kann Werte von 1 bis 7 annehmen, wobei größere Werte eine stärkere Symptomatik bedeuten. Zusätzlich zum Gesamtscore können die Scores der Negativ- und der Positivskala sowie der allgemeinen Psychopathologieskala separat ausgewertet werden. Darüber hinaus lassen sich Faktorscores für die Positiv- und für die Negativsymptomatik bilden, die jeweils Items der entsprechenden Subskala und bestimmte allgemeine Items umfassen.

Für den PANSS-Faktorscore für die Negativsymptomatik (PANSS-FNS) legt der pU Responderanalysen mit einer Responseschwelle einer 20 %- bzw. 30 %-Reduktion im Vergleich zu Baseline vor. Zur Einschätzung der klinischen Relevanz des Effekts für den PANSS-FNS liegen jedoch keine validierten Responseschwellen vor. Der pU begründet die nicht präspezifizierte Responseschwelle einer 30 %-Reduktion mit dem Verweis auf die Empfehlungen in der EMA-Guideline zur Studienplanung bei Schizophrenie.³ Die Empfehlungen der EMA beziehen sich jedoch auf eine Abnahme des PANSS-Gesamtscores (Positiv- und Negativsymptomatik sowie allgemeinen Psychopathologieskala) in Kurzzeitstudien zur Akutbehandlung der Schizophrenie.³ In Langzeitstudien wie der hier vorliegenden Studie sollen nach der EMA-Guideline Verbesserungen in der Negativsymptomatik anhand validierter Skalen wie der PANSS-Subskala für Negativsymptome als Veränderung zwischen Baseline und Studienende gezeigt werden. Weiterhin sollen Responderaten vorgegeben und funktionale Verbesserungen beschrieben werden, um eine wissenschaftliche Validierung zu ermöglichen. Angaben zur Übertragbarkeit der Responsekriterien auf den PANSS-FNS werden derzeit kontrovers diskutiert. Auch die EMA kommt bei der Beurteilung der hier vorgelegten Daten im EPAR zu dem Ergebnis, dass nicht abschließend nachgewiesen wurde, dass die in dieser Studie beobachtete statistisch signifikante Verbesserung der Negativsymptomatik klinisch relevant ist.⁴

Die Mittelwertdifferenz (MD) der Veränderung von Studienbeginn bis Studienende der Negativskala sowie des Faktorscores für die Negativsymptomatik unterscheidet sich zwischen den Behandlungsgruppen statistisch signifikant, jeweils mit einem Vorteil (größere Verbesserung) von Cariprazin gegenüber Risperidon (MD Negativskala: -1,48 [-2,38; -0,57], p = 0,001; MD PANSS-FNS: -1,46 [-2,39; -0,53], p = 0,002).

Zur Beurteilung der klinischen Relevanz dieser Mittelwertdifferenzen wird aufgrund der genannten Unsicherheiten bei den Responsekriterien die Effektstärke mittels Hedges' g betrachtet. Für beide Skalen liegt das 95%-Konfidenzintervall nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2, sodass sich nicht ableiten lässt, dass der in den Mittelwertdifferenzen beobachtete Effekt klinisch relevant ist.

³ EMA/CHMP/40072/2010 Rev 1. Guideline on clinical investigation of medicinal products, including depot preparations in the treatment of schizophrenia, 2012.

⁴ EMA/CHMP/353055/2017. Assessment Report Reagila, 2017.

In den Mittelwertdifferenzen des Gesamtscores, der Positivskala, der allgemeinen Psychopathologieskala und des Faktorscores für die Positivsymptomatik zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Depressive Symptome

Depressive Symptome wurden anhand des Gesamtscores der Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS) erhoben. Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Psychosoziales Funktionsniveau

Das psychosoziale Funktionsniveau wurde in der Studie anhand der Personal and Social Performance Scale (PSP) erhoben. Der Gesamtscore reicht von 0 bis 100 Punkten; die Subskalen umfassen „sozial nützliche Aktivitäten, inkl. Arbeit und Studium“, „persönliche und soziale Beziehungen“, „Selbstpflege“ und „störendes und aggressives Verhalten“.

Im Gesamtscore (MD: 4,63 [2,71; 6,56], $p < 0,001$), sowie in den Subskalen „sozial nützliche Aktivitäten, inkl. Arbeit und Studium“ (MD: -0,35 [-0,5; -0,20], $p < 0,001$), „private und soziale Beziehungen“ (MD: -0,24 [-0,37; -0,10], $p < 0,001$) und „Selbstpflege“ (MD: -0,20 [-0,34; -0,06], $p = 0,004$) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Cariprazin. Das 95%-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) für den Gesamtscore liegt vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2. Insgesamt lässt sich für den Endpunkt psychosoziales Funktionsniveau ein klinisch relevanter Effekt ableiten.

Aus den statistisch signifikanten Ergebnissen unter Berücksichtigung des Ausmaßes des Effekts kann eine moderate, nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch Cariprazin abgeleitet werden.

Da das vom pharmazeutischen Unternehmer in einer post-hoc-Auswertung herangezogene Responsekriterium von 10% Verbesserung hinsichtlich seiner klinischen Relevanz unklar ist, wird es für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Clinical Global Impression

Der Gesamteindruck der Krankheitsschwere wurde in der Studie anhand der Clinical global Impression Skala (CGI-I/-S) bewertet.

Trotz der subjektiven Einschätzung durch den Prüfarzt ist das Instrument im vorliegenden Anwendungsgebiet im Beschluss dargestellt. Grundsätzlich ist zwar die Selbsteinschätzung der Patienten zu ihrem Krankheitszustand für die Nutzenbewertung zu bevorzugen, in der vorliegenden Bewertungssituation bei Patienten mit Schizophrenie kann sich die Erhebung der Selbsteinschätzung jedoch möglicherweise schwierig gestalten. Der Endpunkt kann daher unter Berücksichtigung der genannten Unsicherheiten ergänzend für diese Nutzenbewertung herangezogen werden.

Es zeigen sich in beiden Skalen CGI-I (Improvement) und CGI-S (Severity) statistisch signifikante Vorteile von Cariprazin. Auch wenn auf Grundlage dieses Endpunktes allein unter Berücksichtigung der genannten Unsicherheiten kein Zusatznutzen abgeleitet werden kann, bestätigt die Effektrichtung das positive Ergebnis des Endpunktes psychosoziales Funktionsniveau.

Erkrankungsrückfall

Der pharmazeutische Unternehmer operationalisiert den Rückfall als einen kombinierten Endpunkt, der sich aus verschiedenen Symptomausprägungen (anhand PANSS und CGI-S) sowie aus den Ereignissen der MedDRA-SMQs „Psychose und psychotische Erkrankungen“, „Suizid/Selbstverletzendes Verhalten“ und „Feindseligkeit/Aggression“ zusammensetzt. Da es sich um eine post-hoc vorgenommene Definition handelt und die Zusammenstellung nicht ausreichend begründet ist, kann der Endpunkt nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie nicht erhoben. Ein Zusatznutzen für diesen Endpunkt kann damit nicht abgeleitet werden. Der vom pharmazeutischen Unternehmer zunächst als Lebensqualitätsendpunkt verortete PSP-Score wird unter der Kategorie Morbidität betrachtet.

Nebenwirkungen

Zwischen den Behandlungsarmen der Studie RGH-188-005 ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Auswertung der schwerwiegenden UE und des Therapieabbruchs aufgrund von UE. Auch in den zusätzlich erhobenen Endpunkten der Suizidalität mittels Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS), der extrapyramidalmotorischen Störungen mittels Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS) zur Beurteilung der Dyskinesie und mittels Simpson-Angus Scale (SAS) zur Beurteilung von Parkinsonismus ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Gleiches gilt für die Auswertung des Gesamtscores (Items 1 – 3) sowie der Einzelitems objektive Unruhe (Item 1), Bewusstsein von Unruhe (Item 2) und Verzweiflung durch Unruhe (Item 3) des Barnes Akathisia Rating Scale (BARS). Auch in der globalen klinischen Bewertung der Akathisie (Item 4 des BARS) ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Insgesamt ist ein Zusatznutzen bzw. geringerer Nutzen von Cariprazin aufgrund von Nebenwirkungen nicht ableitbar.

Gesamtbewertung

Zur Bewertung des Zusatznutzens liegen die Ergebnisse der randomisierten, aktiv kontrollierten und doppelt verblindeten Studie RGH-188-005 zum Vergleich von Cariprazin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Risperidon vor. In diese Studie wurden ausschließlich Patienten in Langzeittherapie eingeschlossen, bei denen überwiegend Negativsymptomatik vorlag. Ein Zusatznutzen kann daher nur für diese Patientengruppe innerhalb der Zielpopulation abgeleitet werden. Es zeigten sich keine Unterschiede in der Mortalität und in den Nebenwirkungen, und es liegen keine Daten zur Lebensqualität vor.

Die statistisch signifikanten Effekte von Cariprazin im Endpunkt „Psychosoziales Funktionsniveau“ werden im Ausmaß als gering eingestuft. Die Ergebnisse des CGI werden unterstützend herangezogen. Bei der PANSS-Negativskala und dem PANSS-FNS zeigen sich Effekte, deren klinische Relevanz fraglich ist. In den weiteren Endpunkten zeigen sich weder Vor- noch Nachteile.

In der Gesamtbetrachtung werden die Effekte von Cariprazin als bisher gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 AMNutzenV bewertet und das Ausmaß des Zusatznutzens als gering eingestuft.

Aussagesicherheit

Aufgrund des randomisierten und verblindeten Designs der Studie RGH-188-005 wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse trotz Unsicherheiten hinsichtlich der Möglichkeiten zur individuellen Dosisanpassung und der fehlenden Daten zu den Begleitmaßnahmen als gering eingestuft. Die Aussagesicherheit wird daher als Hinweis eingestuft.

b2) Erwachsene Patienten mit Schizophrenie ohne überwiegende Negativsymptomatik in Langzeitbehandlung

Da für Patienten in Langzeitbehandlung ohne überwiegende Negativsymptomatik keine relevanten Daten vorgelegt wurden, ist der Zusatznutzen für diese Patientengruppe nicht belegt.

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

Die Angaben zu den Patientenzahlen folgen der Berechnung des pharmazeutischen Unternehmers sowie der Einschätzung des IQWiG. Die Gesamtsumme von ca. 262 000 erwachsenen Patienten mit Schizophrenie ergibt sich aus der Anzahl erwachsener GKV-Mitglieder und aus Prävalenzberechnungen auf Grundlage der Daten des Risikostrukturausgleichs. Es entstehen Unsicherheiten aufgrund von Patienten, die nicht die Aufgreifkriterien der Morbiditätsgruppe HMG054 des RSA erfüllen, aber dennoch potenziell zur Zielpopulation gehören. Insgesamt liegen die berechnete Prävalenz (0,43%) und die Gesamtpatientenzahl in der gleichen Größenordnung wie die im Beschluss vom 16.04.2015 (Verfahren zum Wirkstoff Lurasidon) dargelegten.

Für die Berechnung der Patienten in Langzeitbehandlung wurde von der Gesamtsumme der Anteil der Patienten, die eine Akuttherapie erhalten, abgezogen. Die Berechnung erfolgte auf Basis der Angaben des Robert-Koch-Instituts zur Inzidenz und der Annahme, dass alle neuerkrankten Patienten zunächst eine Akuttherapie erhalten. Insbesondere, da solche Patienten nicht berücksichtigt wurden, die sich in einer erneuten Akuttherapie nach einer vorherigen psychotischen Episode befinden, kann die errechnete Zahl der Patienten in der Akuttherapie (ca. 12 000) unterschätzt sein.

Unter Annahme eines Anteils von 15 – 30 % ergeben sich 37.000 – 75.000 Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik in der Langzeitbehandlung. Der Anteil von 15 – 30 % ist mit Unsicherheiten behaftet aufgrund der heterogen definierten Studienpopulationen und der unterschiedlichen Definitionen und Messinstrumente der Negativsymptomatik in den Studien und kann unterschätzt sein, da die Definition der Patientenpopulation je nach verwendeten diagnostischen Kriterien auch weiter gefasst werden kann.

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 Reagila® (Wirkstoff: Cariprazin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 20. August 2018):

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. September 2018).

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, oder parenterale Anwendungen (Depot-Darreichungsformen) werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Die folgenden Berechnungen beziehen sich jeweils auf alle Patientengruppen.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Cariprazin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Amisulprid	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	365	1	365
Aripiprazol	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Olanzapin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Paliperidon	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Quetiapin	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Risperidon	kontinuierlich, 1-2 x täglich	365	1	365
Ziprasidon	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Einzelgabe (mg)	Dosis/ Patient/ Behandlungstag (mg)	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Cariprazin	1,5 -	1,5 -	1 x 1,5 mg -	365	365 HKP à 1,5 mg -

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Einzelgabe (mg)	Dosis/ Patient/ Behandlungstag (mg)	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	6	6	1 x 6 mg	365	365 HKP à 6 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Amisulprid	50 -	50 -	1 x 50 mg -	365	365 TAB à 50 mg -
	400	800	2 x 400 mg	365	730 TAB à 400 mg
Aripiprazol	10 -	10 -	1 x 10 mg -	365	365 TAB à 10 mg -
	15	15	1 x 15 mg		365 TAB à 15 mg
Olanzapin	5 -	5 -	1 x 5 mg -	365	365 TAB à 5 mg -
	20	20	1 x 20 mg		365 TAB à 20 mg
Paliperidon	3 -	3 -	1 x 3 mg -	365	365 RET à 3 mg -
	12	12	1 x 9 mg +		365 RET à 9 mg +
			1 x 3 mg		365 RET à 3 mg
Quetiapin	75 -	150 -	2 x 50 mg +	365	730 FTA à 50 mg +
			2 x 25 mg -		730 FTA à 25 mg -
	375	750	2 x 300 mg +		730 FTA à 300 +
			2 x 50 mg		730 FTA à 50 mg +
			2 x 25 mg		730 FTA à 25 mg
Risperidon	2 -	2 -	1 x 2 mg -	365	365 FTA à 2 mg -
	10	10	1 x 6 mg +		365 FTA à 6 mg +
			1 x 4 mg		365 FTA à 4 mg
Ziprasidon	20 -	40 -	2 x 20 mg -	365	730 HKP à 20 mg -
	80	160	2 x 80 mg		730 HKP à 80 mg
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; HKP = Hartkapseln; RET = Retardtabletten; TAB = Tabletten					

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Cariprazin 1,5 mg	98 HKP	680,99 €	1,77 €	37,10 €	642,12 €
Cariprazin 6 mg	98 HKP	1.239,63 €	1,77 €	68,03 €	1.169,83 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Amisulprid 50 mg ⁵	100 TAB	39,63 €	1,77 €	2,27 €	35,59 €
Amisulprid 400 mg ⁴	100 TAB	130,09 €	1,77 €	9,42 €	118,90 €
Aripiprazol 10 mg ⁴	100 TAB	265,29 €	1,77 €	20,11 €	243,41 €
Aripiprazol 15 mg ⁴	100 TAB	302,07 €	1,77 €	23,02 €	277,28 €
Olanzapin 5 mg ⁴	70 TAB	43,78 €	1,77 €	2,59 €	39,42 €
Olanzapin 20 mg ⁴	70 TAB	133,90 €	1,77 €	9,72 €	122,41 €
Paliperidon 3 mg ⁴	28 RET	13,57 €	1,77 €	0,00 €	11,80 €
Paliperidon 9 mg ⁴	28 RET	17,58 €	1,77 €	0,00 €	15,81 €
Quetiapin 25 mg ⁴	100 FTA	20,28 €	1,77 €	0,74 €	17,77 €
Quetiapin 50 mg ⁴	100 FTA	27,74 €	1,77 €	1,33 €	24,64 €
Quetiapin 300 mg ⁴	100 FTA	87,92 €	1,77 €	6,09 €	80,06 €
Risperidon 2 mg ⁴	100 FTA	25,75 €	1,77 €	1,17 €	22,81 €
Risperidon 4 mg ⁴	100 FTA	36,19 €	1,77 €	1,99 €	32,43 €
Risperidon 6 mg ⁴	100 FTA	47,22 €	1,77 €	2,87 €	42,58 €
Ziprasidon 20 mg ⁴	100 HKP	172,74 €	1,77 €	12,79 €	158,18 €
Ziprasidon 80 mg ⁴	100 HKP	227,59 €	1,77 €	17,13 €	208,69 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; HKP = Hartkapseln; RET = Retardtabletten; TAB = Tabletten					

Stand Lauer-Steuer: 15. September 2018

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden

⁵ Festbetrag

Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

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 10. Oktober 2017, eingegangen am 10. Oktober 2017, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 12. Dezember 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 14. Dezember 2017 statt.

Am 13. April 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Cariprazin beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 13. April 2018 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 Cariprazin beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 12. Juli 2018 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 16. Juli 2018 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. August 2018.

Die mündliche Anhörung fand am 21. August 2018 statt.

Mit Schreiben vom 22. August 2018 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 12. September 2018 übermittelt.

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 25. September 2018 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 4. Oktober 2018 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12. Dezember 2017	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	14. August 2018	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	21. August 2018	Durchführung der mündlichen Anhörung Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	28. August 2018 4. September 2018 18. September 2018	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	25. September 2018	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	4. Oktober 2018	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 4. Oktober 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken