

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Cariprazin

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 21. August 2018
von 11.34 Uhr bis 13.08 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldeter Teilnehmer für die **Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP)**:

Herr Prof. Dr. Dr. Thome

Angemeldete Teilnehmer für die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)**:

Herr Prof. Dr. Groß

Frau Dr. Pitzer

Angemeldete Teilnehmer für den **Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (B.A.H.)**:

Herr Dr. Hankowitz

Herr Poß

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

Herr Prof. Dr. Gründer

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Lilly Deutschland GmbH**:

Frau Dr. Dannenberg

Frau Dr. Fickler

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH**:

Frau Dr. Solleder

Frau Tübben

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Otsuka Pharma GmbH**:

Frau Guhl

Herr Schillings

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Recordati Pharma GmbH**:

Frau Dr. Barabassy

Frau Dr. Daglinger

Frau Hahn

Frau Witt

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

Herr Dr. Rasch

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 11.34 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA! Entschuldigen Sie die Verspätung; wir hatten noch länger über diverse Verfahrensfragen zu beraten. Wir befinden uns im Verfahren der frühen Nutzenbewertung von Cariprazin, einem Wirkstoff zur Behandlung der Schizophrenie bei Erwachsenen. Basis des heutigen mündlichen Stellungnametermins ist zum einen das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zum anderen die Dossierbewertung des IQWiG vom 12. Juli 2018, die Ihnen hinlänglich bekannt ist.

Zu dieser Dossierbewertung hatten Stellung genommen zum einen der pharmazeutische Unternehmer, Recordati Pharma GmbH; die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft; die Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde; die Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie, die AGNP; Lilly Deutschland GmbH; MSD Sharp & Dohme GmbH; Otsuka Pharma GmbH; der Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller und der Verband forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss für das Protokoll die Anwesenheit feststellen. Für den pharmazeutischen Unternehmer sind anwesend Frau Dr. Barabassy, Frau Dr. Daglinger, Frau Hahn und Frau Witt, für die AGNP Herr Professor Dr. Dr. Thome, für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Herr Professor Dr. Groß und Frau Privatdozentin Dr. Pitzer, für die Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde Herr Professor Dr. Gründer, für den Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller Herr Dr. Hankowitz und Herr Poß, für den Verband forschender Arzneimittelhersteller Herr Dr. Rasch und Herr Dr. Werner, für Lilly Deutschland Frau Dr. Dannenberg und Frau Dr. Fickler, für Sharp Frau Dr. Solleder und Frau Tübben, für Otsuka Pharma Frau Guhl und Herr Schillings. Ist noch jemand unter Ihnen, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ein geschäftsleitender Hinweis: Wir führen Wortprotokoll. Deshalb nennen Sie bitte Ihren Namen sowie Ihr entsendendes Unternehmen oder Institut, und benutzen Sie das Mikrofon, wenn Sie das Wort ergreifen.

Zunächst geben wir dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, aus seiner Sicht die wichtigsten Punkte aus der Dossierbewertung anzusprechen.

Ich hätte zwei Fragen, die im Verlauf der nächsten guten Stunde erörtert werden sollten. Das eine ist die Frage, ob die Möglichkeit der Dosisanpassung, wie sie in der Studie 188-005 bestand, das Vorgehen in der klinischen Praxis ausreichend abbildet.

Die zweite Frage betrifft die Endpunkte. Welche Verbesserung des PANSS-Scores ist klinisch relevant? Im Studienprotokoll waren a priori 20 Prozent definiert, die EMA verlangt 30 Prozent. Gibt es Relevanzschwellen für die Subskalen, hier insbesondere die Negativskala? Dann wäre interessant, ob der CGI als Fremdbewertungsinstrument im vorliegenden Anwendungsgebiet ein patientenrelevanter Endpunkt sein kann oder nicht.

Das sind zwei, drei Memopositionen, über die wir auf alle Fälle sprechen müssen. Wer möchte beginnen? – Frau Dr. Daglinger, bitte schön.

Frau Dr. Daglinger (Recordati): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Mein Name ist Dr. Birgit Daglinger. Ich bin die Geschäftsführerin von Recordati Pharma. Ich möchte Ihnen unser heutiges Team kurz vorstellen:

Frau Claudia Hahn ist für den medizinischen Bereich zuständig und hat maßgeblich an der Erstellung des Nutzendossiers mitgearbeitet.

Frau Annika Witt ist Biostatistikerin der Firma AMS, die uns insbesondere bei der Erstellung der zusätzlichen Analysen unterstützt hat.

Frau Dr. Agota Barabassy ist Fachärztin für Psychiatrie. Sie hat mehrere Jahre an der Charité sowohl im stationären wie auch im ambulanten Bereich in der Psychiatrie gearbeitet. Frau Dr. Barabassy ist dann zur Gedeon Richter nach Ungarn gewechselt und hat am Studienprogramm für Cariprazin in Europa mitgearbeitet. Heute spricht sie für Recordati Pharma.

Recordati hat mit Gedeon Richter eine langfristige strategische Allianz zur Vermarktung von Cariprazin in allen westeuropäischen Ländern und auch in einigen afrikanischen Ländern geschlossen. In den USA ist Cariprazin bereits seit März 2016 im Handel.

Ich freue mich, dass Sie uns die Gelegenheit geben, kurz zu begründen, warum Cariprazin aus unserer Sicht den neuen Therapiestandard zur Behandlung von schizophrenen Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik darstellt.

Insgesamt zeigen die Wirksamkeitsdaten, dass Cariprazin ein breites Spektrum von Schizophreniesymptomen in allen Stadien der Krankheit verbessert. Insbesondere bietet Cariprazin einen beträchtlichen Zusatznutzen: seine Wirkung auf die Negativsymptome und das Funktionsniveau der Patienten. Eine solche Wirkung konnte bisher für kein anderes Antipsychotikum nachgewiesen werden. Jetzt liegt erstmalig ein direkter Vergleich für diese Symptome mit positivem Ergebnis für Cariprazin vor. Da die Negativsymptomatik bei Schizophrenie medizinisch bislang nicht abgedeckt ist, besteht diesbezüglich eine therapeutische Lücke, und der Stellenwert von Cariprazin bei diesen Patienten ist beträchtlich. Da Negativsymptome und schlechte Lebensqualität bei Schizophreniepatienten miteinander in Verbindung gebracht werden, bedeutet die Behandlung dieser Symptome, dass Cariprazin einen großen positiven Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten hat, die unter dieser stark beeinträchtigenden lebenslangen Erkrankung leiden.

Mit dieser einmaligen Studienlage stellt Cariprazin einen entscheidenden Fortschritt in der Behandlung von Schizophreniepatienten mit überwiegender Negativsymptomatik dar. Denn mit Cariprazin gibt es erstmals überhaupt eine in einer Vergleichsstudie dokumentierte Therapieoption. Daher sehen wir Cariprazin für die Versorgung der Patienten in Deutschland als unverzichtbar an. Ihr Einverständnis vorausgesetzt, Herr Professor Hecken, übergebe ich jetzt für den medizinischen Teil an meine Kollegin und Expertin Frau Hahn.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, gerne. – Bitte schön, Frau Hahn.

Frau Hahn (Recordati): Ich betreue das Präparat Reagila in Deutschland von der medizinischen Seite. Ich möchte Ihnen kurz erklären, warum das Präparat für viele Patienten eine entscheidende Wende sein kann.

Schizophrenie ist eine schwere psychiatrische Erkrankung. Sie ist hochkomplex und immer noch nicht im Detail geklärt. Sie ist heterogen in Bezug auf den Verlauf und auf die Symptome. Aber vor allen Dingen ist Schizophrenie eines: tragisch. Denn sie greift in das Denken, in das Empfinden, in das Fühlen der Patienten ein, also in das, was die Persönlichkeit ausmacht.

Damit ist Schizophrenie viel mehr als nur Wahn und Halluzinationen. Das sind Kernsymptome der Schizophrenie. Sie gehören zu den sogenannten Positivsymptomen, positiv, weil sie einen Überschuss, eine Verzerrung zum Normalzustand darstellen. Positivsymptome treten verstärkt in der

Akutphase auf und sind mit den gängigen Antipsychotika mehr oder weniger gut zu therapieren. Sie sind heute nicht mehr das Problem bei der Therapie der Schizophrenie.

Es gibt aber noch andere Kernsymptome der Schizophrenie, die Negativsymptome. Negativsymptome sind eine Verarmung des Normalzustandes, ein Mangel, zum Beispiel in Bezug auf Emotionen – die Patienten wirken abgestumpft –, in Bezug auf Sprache – mit den Patienten ist keine echte Kommunikation mehr möglich –, in Bezug auf Interessen – sie ziehen sich zurück, sie vereinsamen.

Wichtig ist die Unterscheidung zwischen primärer und sekundärer Negativsymptomatik.

Die sekundäre Negativsymptomatik ist zum Beispiel von den Positivsymptomen oder von Depressionen abhängig und verbessert sich bei entsprechender Therapie. Auch diese stellt nicht das Problem dar. Das Problem in der Therapie der Schizophrenie ist vielmehr die primäre Negativsymptomatik. Die primäre Negativsymptomatik ist ein eigenständiges Kernsymptom der Schizophrenie. Sie gilt bislang als kaum therapierbar, und sie nimmt im Verlauf der Schizophrenie oft noch zu. Wenn das Ausmaß der Negativsymptomatik die Positivsymptome wie Wahn oder Halluzinationen übertreffen, sprechen wir von überwiegender Negativsymptomatik. Diese Patienten leiden unter prädominanter Negativsymptomatik. Diese Patienten leiden unter erheblichen Einbußen in ihrer Alltagsbewältigung, das heißt in ihrer Selbstständigkeit, in Bezug auf ihre Beziehungen, in Bezug auf den Beruf.

Jetzt ist die Frage: Kann man Negativsymptomatik, kann man Schizophrenie, kann man diese Alltagsbewältigung messen, kann man sie greifbar machen? Nicht mit Biomarkern, auch nicht mit bildgebenden Verfahren. Das sind wichtige Instrumente, um zum Beispiel die Wirkweise von Antipsychotika darzustellen; das ist richtig. Aber um einen Patienten einzuordnen, um den Schweregrad zu diagnostizieren, um einen Therapieerfolg zu messen, bleibt dem Arzt tatsächlich nur die klinische Beurteilung. Aber dafür gibt es Skalen, valide Skalen, inzwischen etablierte Skalen. Zur Messbarkeit der Schizophrenie hat sich der PANSS durchgesetzt: *Positive and Negative Symptom Scale*. Er wird sehr gern genommen, unter anderem auch, weil mit einer Unterskala die Negativsymptomatik quantifizierbar gemacht werden kann.

Selbst die Schwere der Alltagsbewältigung, die Funktionalität im Alltag, kann mit Hilfe von Skalen – es stehen verschiedene zur Verfügung – gemessen werden, unter anderem mit der PSP, der *Personal and Social Performance*. Das ist eine Skala, die die persönliche und soziale Funktionalität quantifizierbar macht.

Diese Skalen werden auch in klinischen Studien verwendet. Wichtig ist hierbei, dass das Studiendesign genau definiert ist, damit eine valide Aussage durch diese Skalen auf Therapierbarkeit möglich ist. Die EMA hat Leitlinien zur Durchführung von Studien im Bereich der Schizophrenie erstellt, auch zur Durchführung im Bereich der Negativsymptomatik. Was ist das Entscheidende an diesen Leitlinien? Das Entscheidende gerade bei der Negativsymptomatik ist, dass sichergestellt werden muss, dass die Wirkung eines Therapeutikums auf die wirkliche Negativsymptomatik, auf die primäre Negativsymptomatik, wirkt. Das heißt, man hat Ein- und Ausschlusskriterien definiert, um dies zu gewährleisten. Patienten mit einem hohen Anteil an Depressionen oder Positivsymptomatik wurden ausgeschlossen; das hätte das Ergebnis verfälscht. Es wurden auch nur Patienten zugelassen, die unter der überwiegenden Negativsymptomatik leiden, also Patienten mit prädominanter Negativsymptomatik.

Wenn man sich die Studien anschaut, die bislang insbesondere im Bereich der prädominanten Negativsymptomatik gelaufen sind, dann stellt man fest, dass eine Metaanalyse von der deutschen Arbeitsgruppe Leucht und Krause, im Jahr 2018 publiziert, gezeigt hat, dass kein Antipsychotikum eine statistische Überlegenheit mit klinischer Relevanz gegenüber einem anderem Antipsychotikum zeigen

konnte, bis auf Cariprazin. Das heißt, es gab keine spezielle Therapie für Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik, wohl aber einen sehr hohen therapeutischen Bedarf. Erst mit Cariprazin stehen jetzt valide Daten zur Verfügung, die für einen Durchbruch bei der Therapie von Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik sprechen.

Cariprazin hat in einer Studie im direkten Vergleich gegenüber Risperidon eine signifikante Überlegenheit und klinische Relevanz in Bezug auf die Negativsymptomatik gezeigt, gemessen an der Unterskala dieses PANSS, und auch – das ist eventuell noch wichtiger – in der Bewältigung des Alltags. Bewältigung des Alltags heißt, die Patienten werden aktiver, werden selbstständiger, werden motivierter.

Es gibt jetzt erstmals eine spezielle Therapie für Patienten mit Negativsymptomatik. Warum ist das so entscheidend? Es ist entscheidend, weil Schizophrenie, insbesondere die Negativsymptomatik, bislang nicht heilbar ist. In der Regel belastet die Negativsymptomatik die Patienten ein Leben lang. Deshalb ist jede Verbesserung entscheidend und nötig. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für diese Darstellung. – Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich habe eine Frage zur Möglichkeit der Dosisanpassung oder zur Umsetzung der Dosisanpassung in der Studie 188-005 vor allen Dingen an die Kliniker. Die Leitlinien und die Fachinformationen lassen sich so zusammenfassen, dass man patientenindividuell die niedrigste Dosis einstellen sollte. Das entnehme ich den Unterlagen. Das bedeutet für mich zwei Dinge. Erstens müsste oder sollte jeder Patient auf die Dosis eingestellt werden, die für ihn die richtige ist, weil die Patienten unterschiedlich ansprechen. Zweitens ist im Verlauf der Behandlung eine Dosisanpassung möglich. Wenn man sich die Studie anschaut, stellt man fest, diese beiden Aspekte sind eingeschränkt erfüllt. In beiden Studien ist eine Zieldosis festgelegt worden, was auch sachgerecht ist; irgendwie muss man es ja machen. Das sind die 4,0 mg bei Risperidon und die 4,5 mg bei Cariprazin. Das sollte eine Zeitlang so festgehalten werden. Die Studienärzte waren angehalten, die Zieldosis beizubehalten. Eine Dosisanpassung war im Studienverlauf zweimal möglich, einmal nach oben, eine Erhöhung der Dosierung, und einmal nach unten, eine Verringerung der Dosierung, mit der Maßgabe, möglichst wieder zur Zieldosierung zurückzukommen. Meine Frage wäre jetzt, inwiefern das den klinischen Alltag widerspiegelt, inwiefern Patienten nach diesen Kriterien tatsächlich behandelt werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das geht, glaube ich, als erstes an die Praktiker. Das habe ich eingangs auch so formuliert. Die AkdÄ hat dazu Stellung genommen, genauso die DGPPN. Beginnen wir mit der AkdÄ. Bitte schön, Herr Professor Groß.

Herr Prof. Dr. Groß (AkdÄ): Diese Studie ist eine sehr komplexe Studie, doppelt verblindet, an sehr vielen Zentren. Es ist praktisch nicht durchführbar, dass jederzeit jede Dosis adaptiert werden kann. Die Möglichkeiten, die hier gegeben sind, nach einer Titrationsphase einmal höher zu dosieren und einmal niedriger zu dosieren, sind unserer Meinung nach angemessen. Es kommt hinzu, dass beim Cariprazin eine sehr lange Halbwertszeit vorhanden ist, in der Größenordnung von vier bis unter Umständen noch mehr Wochen. Das heißt, eine kurzfristige Dosisanpassung für Cariprazin wäre nicht sinnvoll. Bei Risperidon ist anzumerken, dass eine höhere Dosis als 6,0 mg, die noch möglich war, ebenfalls nicht indiziert ist. Denn dann könnten sekundäre Negativsymptome auftreten. Wir glauben also, dass die Studie eine sinnvolle Dosisanpassung beinhaltet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Gründer, bitte.

Herr Prof. Dr. Gründer (DGPPN): Die DGPPN ist auch der Auffassung, dass in der Studie adäquate Dosierungen in beiden Armen gewählt worden sind. Risperidon wurde in Deutschland 1994 zugelassen. Damals war die höchste zugelassene Dosis 16 mg. Solche Dosierungen sind heute völlig obsolet. Heute weiß man: Die Höchstdosis sollte in der Regel 6,0 mg nicht überschreiten. Das ist auch die Höchstdosis in der jetzt angesprochenen Studie gewesen. Die niedrigste Dosis, die in der Studie möglich war, waren 3,0 mg. Klinisch geht man im Einzelfall noch herunter. Man gibt schon einmal 2,0 mg. Aber das ist wirklich das untere Ende. Für Risperidon kann man sagen: Allenfalls ist der mögliche Dosierungsbereich nach unten etwas eingeschränkt worden. Für das Cariprazin war in der Studie eine Höchstdosis von 6,0 mg möglich, die Untergrenze waren 3,0 mg in der RGH-188-005. Klinisch ist auch eine Startdosis von 1,5 mg möglich. Aber die eigentlich wirksamen Dosen, die in der Klinik nach amerikanischen Erfahrungen, die etwas länger als die deutschen sind, üblich sind, sind 3,0 bis 6,0 mg. Von daher muss man sagen: Die Dosierungen, die in der Studie RGH-188-005 gegeben worden sind, spiegeln sehr weitgehend das wider, was in der Klinik üblich und anzustreben ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Thome, vielleicht noch ergänzend

Herr Prof. Dr. Dr. Thome (AGNP): Weitestgehend kann ich mich den anschließen. Ich denke, in den Studien wurde die klinische Realität so weit wie möglich abgebildet, ohne die Wissenschaftlichkeit zu kompromittieren. In der Klinik wird vieles versucht. Es werden, wie Herr Gründer sagte, auch einmal sehr geringe Dosen, die offiziell gar nicht empfohlen werden, versucht, in bestimmten Konstellationen, bei sehr alten Patienten, bei kachektischen Patienten, jüngeren Patienten, Patienten mit sehr vielen anderen Medikamenten, die zusätzlich gegeben werden, also Polypharmazie. Aber das lässt sich in wissenschaftlichen Studien nicht vollumfänglich abbilden. Ihre Frage war, glaube ich: Bildet die Studie die klinische Praxis ab? Die Antwort wäre leider ein Jein. Ich würde sagen, sie bildet die klinische Praxis so gut ab, wie das in wissenschaftlichen Studien möglich ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Herr Thome, dazu habe ich eine Nachfrage. Es gibt tatsächlich andere Beispiele. Nehmen wir die Studie zu Lurasidon, die wir vor vier Jahren in der Bewertung hatten. Da war das tatsächlich möglich. Da waren nach der anfänglichen Titrationsphase wöchentliche Dosisänderungen möglich. Von daher glaube ich, dass das Argument, das sei in einer klinischen Studie nicht möglich, nicht trägt. Wenn Sie Jein sagen, das bildet es nicht so richtig ab: Möglich wäre es schon. Oder nicht?

Herr Prof. Dr. Dr. Thome (AGNP): Danke für die Nachfrage. Ich kann das korrigieren. Ich bin missverstanden worden. Die klinische Praxis wurde abgebildet, aber nicht in allen Details, die man in der klinischen Praxis findet. In der klinischen Praxis findet man Dinge, die rational nicht nachvollziehbar sind. Ich kann ein Beispiel bringen. Mirtazapin ist ein Antidepressivum. Ich kenne einen Kollegen, den ich ansonsten sehr schätze, der das in homöopathischen Dosen verschreibt und fest daran glaubt, dass seine Patienten damit besser schlafen. Die Krankenschwestern haben Probleme, die Tablette zu 16-teln oder zu 32-steln. Das lässt sich in einer wissenschaftlichen Studie nicht machen, das findet man aber in der Praxis.

Noch einmal: Die Antwort ist, es wurde in der Studie angepasst, aber nicht so extrem, wie man es in der Praxis findet. Und das ist etwas Gutes.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend, Herr Groß.

Herr Prof. Dr. Groß (AkdÄ): Ich möchte darauf hinweisen, dass eine Dosisanpassung in dieser Frequenz bei Cariprazin sicher nicht angebracht ist. Die Halbwertszeit des aktiven Metaboliten – der macht die Hauptwirkung aus – beträgt vier Wochen. Also erst nach vier oder noch mehr Wochen ist ein Gleichgewicht erreicht. Eine dauernde Dosisanpassung wäre hier also nicht sinnvoll.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend, Frau Hahn.

Frau Hahn (Recordati): Ein wichtiger Aspekt, den wir berücksichtigen müssen, ist, dass es sich hier um chronische stabile Patienten handeln musste, bei denen in der alltäglichen Versorgung eine Flexibilität nicht täglich gegeben ist. Die Patienten mussten stabil sein. Das wurde auf mehreren Ebenen gewährleistet. Die Patienten mussten dem Untersucher persönlich bekannt sein. Es sollte vor der Randomisierung keine Notwendigkeit gewesen sein, die Dosis in irgendeiner Form zu erhöhen oder zu erniedrigen. Von dieser Seite her handelt es sich um chronische, stabile Patienten. In diesem Rahmen ist die Flexibilität sicherlich angemessen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich habe genau dazu eine Nachfrage. Die sind alle auf ein neues Medikament umgestellt worden. Sie kamen vorher von einer anderen stabilen Dosierung und sind jetzt auf ein neues Medikament umgestellt worden. Ist es dann nicht trotzdem ratsam, in einer solchen Situation möglichst flexibel reagieren zu können, auch wenn es eigentlich stabile Patienten sind?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Hahn.

Frau Hahn (Recordati): Das ist richtig. Aber als Einschlusskriterium, wenn die Patienten von einem anderen Antipsychotikum kamen – es kamen natürlich sehr viele –, war: Eine Äquivalenzdosis zum Risperidon 6,0 mg durfte nicht überschritten sein. Das heißt, im Vorfeld hat schon eine gewisse Selektion der Patienten stattgefunden. Somit ist davon auszugehen, dass nicht ein höherer Dosisbereich flexibel eingestellt werden musste. Das war gewährleistet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Es kann ja sein, dass man tatsächlich Patienten nimmt, die bei Risperidon schon bei einem gewissen Dosisbereich sind. Aber kann man absehen, wie Patienten auf ein komplett neues Medikament reagieren werden, dass man sagt: Die sind zwar stabil, und die sind in einem gewissen Dosisbereich von einem anderen Medikament? Aber man stellt auf etwas völlig Neues, Unbekanntes um. Kann man dann sagen: Es wird so sein, dass sie mit 4,5 mg ausreichend therapiert sind?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Barabassy.

Frau Dr. Barabassy (Recordati): Wir glauben schon, dass man das so sagen kann; denn die Umstellung erfolgte sehr langsam, sehr behutsam. Nachdem die Zieldosis erreicht worden ist, gab es ganz wenig Bewegung nach oben oder unten. Es waren nur ganz wenige Patienten, die 6,0 mg gebraucht haben, die überhaupt diese höhere Dosierung gebraucht haben, und auch ganz wenige Patienten, die überhaupt die Möglichkeit der Herunterdosierung auf 3,0 mg ausgenutzt haben. Somit kann man sagen, dass die Zieldosis 4,0 mg und 4,5 mg gut gewählt war und den Alltag realistisch dargestellt hat. Auch muss man sagen, dass in dem SPC von Risperidon, also in den Gebrauchseleitlinien, steht, dass 4,0 mg bis 6,0 mg die meisten Patienten abdeckt. Das ist also die Dosis, die auch im

Alltag für die Behandlung von Patienten mit Risperidon benutzt wird. Somit kann man davon ausgehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Noch einmal Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich will eine kleine Einschränkung dazu geben. Trotzdem waren im Studienprotokoll die Studienärzte angehalten, die Dosis möglichst beizubehalten. Man kann aus der Anzahl, wie viele Patienten tatsächlich angepasst worden sind, nicht eins zu eins schließen, wie viele es wären, wenn es frei gewesen wäre. Das kann man in anderen Studien auch so sehen. Das wollte ich als Einschränkung dazu noch sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Wenzel-Seifert.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich wollte zu den Umstellungsintervallen nachfragen, wie lange da sinnvoll ist. Wenn die Halbwertszeit vier Wochen beträgt, ist dann nicht ein längeres Intervall als vier Wochen notwendig, um die Wirkung beurteilen zu können? Müsste man da nicht länger abwarten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Groß.

Herr Prof. Dr. Groß (AkdÄ): Ja, das ist so. Die Studie dauerte ein halbes Jahr. Man kann ganz klar sehen, dass innerhalb der ersten sechs Wochen sich an den Negativsymptomen gegenüber Risperidon nichts verändert. Das stimmt mit der pharmakokinetischen Eigenschaft überein. Erst dann hat Cariprazin einen größeren Einfluss auf die Negativsymptomatik. Auch nach einem halben Jahr ist möglicherweise noch nicht die Maximalwirkung erreicht; man braucht sich nur die Kurven in der Originalpublikation anzusehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller.

Frau Dr. Chr. Müller: Ich wollte zu einem anderen Punkt kommen, nämlich zur Studie A002-A7, die in Asien, maßgeblich in Japan, durchgeführt wurde. Da hat die AkdÄ – ich sage das, weil die Stellungnahmen nicht allen vorliegen – darauf hingewiesen, dass man gerade wegen der hohen Anteile an Therapieabbrüchern die Studie anschauen und heranziehen sollte, sie zumindest berücksichtigen sollte. Das IQWiG hat hauptsächlich aus diesem Grunde die Studie nicht berücksichtigt. Meine Frage richtet sich an Professor Thome, der aus pharmakologischer Sicht etwas dazu sagen kann. Ist irgend etwas bekannt, dass japanische oder asiatische Patienten grundsätzlich Atypika oder speziell Cariprazin anders verstoffwechseln? Denn das Auffällige ist, dass sich bei den Therapieabbrüchen extreme Unterschiede zeigen. Unter Cariprazin liegen sie deutlich höher – es wurde allerdings nicht gerechnet – als unter Risperidon. Die Unterschiede könnten mit Nebenwirkungen zusammenhängen?

Die andere Frage richtet sich an die Kliniker, an die AkdÄ oder Sie, Professor Gründer. Ist bekannt, ob es bei der Schizophrenie Unterschiede in der Krankheitsausprägung gibt? Bei der Prävalenz ist die Schizophrenie weltweit etwas stabiler als zum Beispiel eine Depression, die viel größeren Unterschieden unterliegt. Man könnte sich vorstellen, dass es bei der Ausprägung und auch bei der Relevanz der Negativsymptomatik kulturelle Unterschiede gibt. Man könnte sich vorstellen, dass in Japan eine positive Symptomatik aus dem Rahmen fällt, vielleicht negativer eingeschätzt wird als in anderen Ländern, oder andersherum, dass eine Negativsymptomatik nicht so gravierend auffällt, wie sie es vielleicht hier tun würde. Kennen Sie da irgendwelche Unterschiede sowohl pharmakologisch als auch kulturell?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Fangen wir mit der Pharmakologie an, Herr Thome, das ist deutlich einfacher als die Kultur in Japan und die Bewertung der entsprechenden Symptome.

Herr Prof. Dr. Dr. Thome (AGNP): Aber Herr Kollege Gründer bekommt immer die schöneren Fragen. – Ich will ganz kurz auf beides eingehen, weil beides miteinander zu tun hat. Pi mal Daumen kann man, wie Sie richtig sagen, davon ausgehen, dass die Schizophrenie weltweit unabhängig von der Kultur einigermaßen gleichverteilt ist und gleich häufig auftritt, was darauf hinweist, dass es sich um eine stark biologisch determinierte Erkrankung des Gehirns handelt. Die Art und Weise, wie die Patienten ihren Wahn ausgestalten, wie sie ihre Halluzinationen wahrnehmen, wie sie darauf reagieren, das mag kulturell ausgeprägt sein. Ich nenne jetzt einen Klassiker, bitte missverstehen Sie das nicht. Ob ich mich wie Napoleon fühle oder wie ein Samurai, mag tatsächlich davon abhängen, ob ich in Frankreich oder in Japan großgeworden bin. Aber die Tatsache, dass es sich um einen Wahn handelt, ist in beiden Fällen gleich.

Zur biologischen Frage. Es ist natürlich bekannt, dass es zwischen verschiedenen Ethnien Unterschiede im Stoffwechsel gibt. Das bekannteste ist die Alkoholdehydrogenase, die bei Asiaten schwächer ausgeprägt sein kann als bei Leuten aus anderen ethnischen Gruppen. Deswegen ist nicht auszuschließen, dass Stoffwechselreaktionen auf Psychopharmaka in den einzelnen Ländern unterschiedlich sind. Ich muss gestehen, mir ist spezifisch eine andere Reaktion von Japanern zu Cariprazin als bei Europäern nicht bekannt. Es ist aber nicht auszuschließen, dass das eine Rolle spielt.

Herr Gründer kann sicherlich zu beidem etwas sagen, zum Kulturellen und zum Biologischen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, zum Samurai und zum Napoleon.

Herr Prof. Dr. Gründer (DGPPN): Zur Pharmakokinetik. Cariprazin wird über CYP2D6 und CYP3A4 verstoffwechselt, Risperidon über CYP2D6. Die werden also ähnlich verstoffwechselt. Es gibt natürlich gravierende Unterschiede im Metabolismus zwischen Japanern und Kaukasiern. Aber die dürften hier nicht zum Tragen kommen, weil beide Substanzen in dieser Population vergleichbar verstoffwechselt werden müssten. Von daher erklärt das nicht die unterschiedlichen Abbruchraten. Darüber kann man, glaube ich, auch nur spekulieren. Wir wissen nicht, warum es zu diesen unterschiedlichen Abbruchraten gekommen ist. Die Pharmakokinetik spielt meines Erachtens dabei wahrscheinlich keine Rolle. Es ist nicht rational zu begründen.

Was die Kultur angeht, ist mir nicht bekannt, dass es hinsichtlich der Psychopathologie gravierende Unterschiede zwischen Kaukasiern oder anderen Kulturen und Ostasiaten gibt. – Ich weiß nicht, ob Sie dazu noch etwas ergänzen können, Herr Groß.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Groß.

Herr Prof. Dr. Groß (AkdÄ): Dazu kann ich nichts ergänzen. Es wäre aber interessant, zu wissen, wozu diese Studie durchgeführt worden ist. Es ist eine offene Studie, von einem japanischen Konkurrenten durchgeführt. Vielleicht kann Recordati dazu etwas sagen. Ich vermute fast, dass es ein Lizenzangebot war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte antworten? – Frau Barabassy.

Frau Dr. Barabassy (Recordati): Letztendlich ist es so, dass Gedeon Richter einen Partner in Asien hat. Das ist Mitsubishi. Die hatten diese Studien durchgeführt. Das ist also keine Konkurrenzpharmafirma, sondern jemand, der das lizenziert. Allerdings wurden die Studien völlig unabhängig von Rich-

ter und dem US-Partner Allergan durchgeführt. Zum anderen hilft es vielleicht, zu erwähnen, dass in Japan vor einiger Zeit eine Umstellung des Wortes Schizophrenie stattgefunden hat. Der Begriff wurde geändert. Der Begriff, der vorher für Schizophrenie existiert hat, wurde sehr negativ empfunden. Die Ärzte haben eine solche Diagnose, obwohl dasselbe Diagnosesystem gilt wie in Europa, sehr ungern gestellt. Der Begriff musste umgeändert werden, weil das kulturell belastend war. Das kann man so im Internet nachlesen. Deswegen glauben wir schon, dass, obwohl dieselben diagnostischen Kriterien in Japan zur Verfügung stehen, kulturelle Punkte eventuell eine Rolle gespielt haben. Wir wissen es aber nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Dazu, Frau Bickel? – Bitte.

Frau Bickel: Das erklärt für mich aber nicht, warum es unterschiedliche Raten bei den Abbrüchen gibt. Schizophrenie – oder wie man das in Japan dann bezeichnet – haben sie alle. Warum gibt es dann so große Unterschiede?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): AkdÄ, Frau Pitzer.

Frau Dr. Pitzer (AkdÄ): Wir haben darauf hingewiesen, dass wir die Abbruchraten schon ernst nehmen, aber man kann diese Studie letztlich nicht so richtig gut beurteilen und mit der anderen Studie vergleichen, da die Einschlusskriterien andere waren. Zum Beispiel waren akute Exazerbationen, also eine Akutsymptomatik, im Vorfeld nicht ausgeschlossen wie bei der Vergleichsstudie zu Risperidon. Das Alter der Patienten war höher. Im Dossier war auch angegeben, dass stratifiziert wurde „über 65“, „unter 65“. Leider sind diese Daten nicht weiter angegeben worden. Es waren noch andere Dosierungen von Cariprazin wählbar. Es ist eine höhere Abbruchrate als unter Risperidon, wobei auch die Abbruchrate unter Risperidon vergleichsweise hoch ist. Von daher kann man diese Studie unseres Erachtens nicht heranziehen, um zu sagen: Damit ist ein Zusatzschaden oder ein höherer Schaden belegt. Vielmehr bleiben sehr viele Fragezeichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Niemann.

Herr Dr. Niemann: Ich habe eine Frage zu der längeren Halbwertszeit des aktiven Metaboliten. Die Studie hatte eine Nachbeobachtungszeit von zwei Wochen. Vor dem Hintergrund der langen Halbwertszeit des aktiven Metaboliten: Wie beurteilen die klinischen Experten die Nachbeobachtungszeit von zwei Wochen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte antworten? – Herr Groß, Sie haben sich als erster bewegt.

Herr Prof. Dr. Groß (AkdÄ): Das eine ist die Halbwertszeit, das andere ist das Gleichgewicht, das erreicht wird. Das dauert natürlich länger.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Herr Niemann.

Herr Dr. Niemann: Meinen Sie beim Gleichgewicht die eine Woche, die angegeben ist? Können Sie trotzdem eine Aussage zur Nachbeobachtungszeit von zwei Wochen treffen?

Herr Prof. Dr. Groß (AkdÄ): Ich verstehe die Frage mit der Nachbeobachtungszeit von zwei Wochen nicht genau.

Herr Dr. Niemann: Mir geht es darum, ob möglicherweise noch Nebenwirkungen aufgetreten sind, die man nicht beobachtet hat, weil man nur zwei Wochen lang nachbeobachtet hat.

Herr Prof. Dr. Groß (AkdÄ): Das kann ich nicht vollständig ausschließen. Aber es ist relativ unwahrscheinlich, weil man es mit sinkenden Spiegeln zu tun hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Gründer.

Herr Prof. Dr. Gründer (DGPPN): Ich würde auch sagen, was man vorher in sechs Monaten nicht gesehen hat, wird dann, wenn man absetzt, relativ unwahrscheinlicher. Natürlich sind zwei Wochen Nachbeobachtungszeit prinzipiell zu kurz. Man muss davon ausgehen, dass man zwei Wochen nach Absetzen die Substanz noch im Körper hat. Man rechnet mit fünf Halbwertszeiten, bis die Substanz ausgeschieden ist. Das ist erheblich länger. Statistisch nimmt das Risiko für UAWs nach dem Absetzen natürlich ab.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): War es das? – Okay. – Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich möchte noch eine Klarstellung zu dem geben, was Frau Müller zu der japanischen Studie gesagt hat. Die haben wir natürlich eingeschlossen, die ist tatsächlich mit im Studienpool. Wir halten nur die Ergebnisse für nicht interpretierbar. Wir haben uns die Abbruchraten intensiv angeschaut. Es ist kein Muster zu erkennen, auch wenn man Nebenwirkungen als Faktor nehmen würde. In dem Arm mit 3,0 mg Cariprazin brechen deutlich mehr Patienten ab als in dem Arm mit 6,0 mg Cariprazin. Es sind 70 Prozent bei den 3,0 mg und knapp über 50 Prozent bei den 6,0 mg. Allerdings muss man sagen, dass sich die Dosen – das war ein Beispiel dafür, dass man die Dosis im Studienverlauf sehr frei anpassen konnte – zwischen den beiden Cariprazin-Armen mit der Zeit angeglichen haben.

Ich möchte gern auf einen anderen Punkt kommen, nämlich zu den nachgereichten Analysen zu den Responsekriterien für den PANSS-FNS. Da habe ich eine Frage an den Hersteller. Sie haben einerseits die Arbeit von Leucht zitiert, andererseits hatten Sie Eigenanalysen gemacht und haben eine Abbildung und eine Tabelle geliefert. Die Informationen dazu sind aus unserer Sicht völlig unzureichend, weil Sie nicht beschreiben, was Sie gemacht haben. Die Methodik ist nicht beschrieben. Im Endeffekt ist in der Tabelle nur ein Ausschnitt der Daten gezeigt. Man muss dazusagen: Diese Daten sind keine beobachteten Daten. Wenn man sich die Methodik genauer anschaut, stellt man fest, es ist ein Gegenüberstellen von Daten, es sind keine tatsächlichen Patientendaten. Auch haben Sie die Limitation der Methode gar nicht diskutiert. Die Methode, die bei Leucht angewendet wurde, hat eine Voraussetzung. Sie arbeitet mit Perzentilen. Eine Voraussetzung ist, dass sehr viele Patienten eingehen, damit es robust ist. Die Analyse von Leucht hat über 4.000 Patienten. Hier sind es gerade einmal 400, wobei auch das unklar ist, weil unklar ist, wie mit fehlenden Werten in Ihrer Auswertung umgegangen worden ist. Die andere Voraussetzung dieser Methode ist eine extrem hohe Korrelation zwischen den beiden Maßen. Ursprünglich ist das angewendet worden, um zwei verschiedene Prüfungen, eine Prüfung und eine Nachprüfung, miteinander zu vergleichen, bei denen man davon ausgehen muss, sie sind hochkorreliert, weil ähnliche Fragen zugrunde liegen. Hier haben wir einerseits ein globales Maß, CGI, und auf der anderen Seite den PANSS. Da ist es erst einmal unklar. In der Arbeit von Leucht wurde eine Korrelation von 0,5 bis 0,7 gefunden. Es wird als Limitation der Arbeit angesehen. Dazu findet sich überhaupt nichts. Die Frage, die ich hätte, wäre, warum Sie nicht ein übliches ankerbesetztes Verfahren angewendet haben, wenn Sie schon die Daten aus der Studie nutzen wollen, das heißt, für Patienten, die sich minimal verbessert haben, zu schauen: Wie ist die mittlere Änderung im PANSS? Auch dazu finden sich keine Informationen. Meine Frage abschließend wäre, ob

Sie erläutern können, inwiefern diese Methode in dieser Situation anwendbar ist und inwiefern sich daraus ein Responsekriterium ableiten lässt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Bitte schön, Frau Barabassy.

Frau Dr. Barabassy (Recordati): Es ist so, dass wir zu Anfang, als die Studie geplant war, vor einer sehr schwierigen Situation standen. Man musste einen Cut-off nehmen, was als Responder gelten kann. Es gab Literaturhinweise, die darauf hingedeutet haben, dass das bei chronischen Patienten oder bei Patienten mit Negativsymptomen bei 20 Prozent liegt. Eine felsenfeste Guideline gab es damals nicht.

Wir haben die 20 Prozent erreicht. Die EMA hat nachgefragt: Wie sieht es mit 30 Prozent aus? Denn die sind für die Positivsymptomatik gegeben. Das hätte denen mehr Sicherheit gegeben. Wir haben mit 30 Prozent gezeigt, dass es in der Cariprazingruppe besser ist.

Natürlich kam auch von Ihrer Seite die Nachfrage: Ist weder das eine noch das andere gültig, sind nicht 10 Prozent oder 40 Prozent oder wie auch immer besser? Es ist schwer, darauf zu antworten. Aber man hat sich überlegt: Wie könnte man das eventuell anhand einer Methodik, die das in Zahlen ausdrückt, zeigen? Da ist es so, dass die Arbeiten von Leucht mit den äquiperzentierten Rechnungen eventuell – wir glauben daran – zurate gezogen werden kann. Es ist zwar nur ein Auszug, was gezeigt worden ist, die Rechnung haben wir aber für jeden Anker, also für jedes CGI und jeden PANSS gemacht. Der Auszug, der in der Tabelle und im Graphen dargestellt worden ist, soll zeigen, dass sowohl 20 als auch 30 Prozent, je nachdem, ob man konservativer oder etwas liberaler herangehen möchte, durchaus zu verwerthen sind. Aber grundsätzlich ist die Frage schwer zu beantworten, weil es keine felsenfesten Vorgaben dafür gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Dass das schwer zu beantworten ist, glaube ich Ihnen. Dann frage ich mich wiederum, warum Sie nicht möglichst viele Informationen liefern, um das nachvollziehbar zu machen. Es ist einfach eine Abbildung und eine Tabelle dabei, die man überhaupt nicht lesen kann, weil man nicht weiß, was da tatsächlich eingeht. Was bedeutet „Bsl-7“? Das ist völlig unklar, es ist nirgendwo beschrieben. Warum zeigen Sie nicht wenigstens die kompletten Daten, um ein Gefühl dafür zu bekommen, zum Beispiel deskriptive Statistiken? Wie verhalten sich die Patienten? Wenn man sich die Methode genauer ansieht, erkennt man: Das, was in der Tabelle enthalten ist, sind keine Patientendaten. Es sind Daten, die aus der Gegenüberstellung der Perzentile herausgekommen sind.

Für uns ist nach wie vor nicht nachvollziehbar, was Sie genau gemacht haben und wie Sie zu dem Ergebnis gekommen sind, ob die 16 bis 39 Prozent, die das Ergebnis dieser Analyse sind, tatsächlich tragfähig sind, ob das robust ist. Man weiß bei dieser Methode auch gar nicht, was passiert, wenn ich 20 Patienten mehr habe. Dann kann sich das maßgeblich ändern, weil es auf Perzentilen beruht und nicht auf einer Verteilungsannahme wie zum Beispiel bei parametrischen Verfahren. Da sind unsere Unsicherheiten. Auf dieser Basis ist es einfach nicht zu beurteilen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das war eine Anmerkung. – Bitte schön, Frau Grell.

Frau Dr. Grell: Ich habe zwei Themenkomplexe. Das eine ist die Frage der Übertragbarkeit, das andere ist zum PSP-Score. Sie haben Ihre Studie in vielen Ländern durchgeführt, auch in vielen osteuropäischen Ländern. Sie hatten zu Recht dargestellt, dass Patienten mit Negativsymptomatik bisher schwer therapierbar waren. Es ist eine Domäne von sozialpsychiatrischen Angeboten gewesen.

Wenn ich lese, dass nach Kovac in Deutschland ungefähr die Hälfte für Krankenhäuser ausgegeben wird, in Polen und der Ukraine aber 90 Prozent, dann frage ich mich: Welches Angebot in dieser Hinsicht haben diese Patienten gehabt? Das heißt, gibt es von Ihnen Zahlen, wie weit solche nichtmedikamentösen Therapien in Deutschland und im Ausland in Ihrer Studie diesen Patienten angeboten wurden?

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

Frau Hahn (Recordati): Es ist richtig, die Begleittherapien sind ein wichtiger Pfeiler in der Therapie der Schizophrenie. Sie werden auch in den Leitlinien berücksichtigt. Sie fragen jetzt nach Zahlen: Liegen Zahlen vor? Dieser Thematik haben wir uns intensivst angenommen. Es gibt wenige verlässliche Daten, wie viele Kliniken, wie viele Ambulanzen tatsächlich Begleittherapien anbieten. Noch weniger Daten gibt es dazu, wie viele Patienten solche Angebote wahrnehmen. Es gibt wenige Daten, aber es gibt immerhin Daten, die belegen, dass tatsächlich nur im einstelligen Prozentbereich Patienten mit Schizophrenie Begleittherapien wie Ergotherapie annehmen. Aus diesem Grund wurde in der Studie keinerlei Vorgabe gemacht. Es wurde weder etwas vorgegeben noch etwas ausgeschlossen. In der Studie durften die Patienten nach ihren individuellen Bedürfnissen, so wie sie es benötigten, so wie es auch im Alltag stattfindet, Therapien wahrnehmen, sie mussten es aber nicht. Dafür ist der Prozentsatz, der diese Therapien im Alltag tatsächlich wahrnimmt, einfach zu gering.

Frau Dr. Grell: Sie sagen im Grunde genommen: In Deutschland sind Maßnahmen wie sozialpsychiatrische Pflege, wie Arbeitstherapie für diese Patienten gar nicht vorhanden. Habe ich das richtig verstanden?

Frau Hahn (Recordati): Sie sind vorhanden. Sie sollten garantiert auch aktiver, mehr angeboten werden. Nur: Nicht jede Klinik, nicht jede Ambulanz bietet so etwas an. Auch nutzen es nur sehr wenige Patienten de facto. Uns liegen Meinungsbilder, aber auch Zahlen aus einer Kammeruntersuchung vor, die tatsächlich davon sprechen, dass solche Angebote tatsächlich nur im einstelligen Prozentbereich angenommen werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend zur Beantwortung, Herr Hankowitz.

Herr Dr. Hankowitz (B.A.H.): Es gibt Daten von Professor Klingberg aus Tübingen: Das ist im einstelligen Bereich, zwischen 1 und 10 Prozent. Es gibt eine Studie, die wir im Dossier auch aufgeführt haben, von der AOK in Berlin, die bei 5 Prozent begleitende Maßnahmen im ambulanten Bereich war. Das zeigt, dass, obwohl es erstattet wird, diese Begleittherapien im ambulanten Bereich leider nicht eingesetzt werden. Da gibt es ein Implementierungsproblem. Da stimme ich Frau Grell zu. Solche Maßnahmen sind wichtig, sie sind auch in den Leitlinien festgelegt.

Frau Dr. Grell: Dann ist das in meiner Region extrem anders. Das kann ich gar nicht anders sagen. Es ist eine Domäne der Arbeitstherapie, eine Domäne der sozialpsychiatrischen Pflege bei diesen Patienten. – Aber gut.

Der zweite Punkt. Sie haben im PSP-Gesamtscore so etwas wie zum Beispiel Selbstpflege gemessen und haben da sehr kleine Unterschiede. Da stellt sich die Frage: Wie patientenrelevant ist eine Differenz von 0,2, wenn man das auf einer 6-Punkte-Skala absolut betrachtet? Warum haben Sie das nicht direkt gemessen? Wir sind auch der Gutachterdienst der Pflegeversicherung. Wir messen jeden Tag Pflege im Assessment bei Hunderten von Patienten. Also, wieso ist das indirekt gemessen worden, und wie verlässlich ist das eigentlich?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Wieder Frau Hahn.

Frau Hahn (Recordati): Sie sprechen das Thema an: Ist die geringe Differenz relevant für den Patienten? Habe ich Sie richtig verstanden?

Frau Dr. Grell: Für mich ist die erste Frage: Warum messen Sie es nicht direkt, sondern warum messen Sie es über einen PSP-Score? Denn es wäre sehr einfach gewesen, zum Beispiel die Selbstpflege direkt zu messen. Das bezieht sich gerade bei dieser Form der Schizophrenie auf die so wichtigen sozialen Aktivitäten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön.

Frau Dr. Barabassy (Recordati): Das würde ich gerne beantworten. Im Alltag ist es sicherlich eine Alternative, das direkt zu beurteilen, wahrscheinlich auch die bessere Alternative. Für eine klinische Studie, wo man primäre und sekundäre Outcome-Parameter messen und das präsentieren muss, muss man Skalen verwenden, die in verschiedenen Sprachen valide sind, die dasselbe messen, die immer wieder dieselben Fragen stellen, damit man das vereinheitlichen kann. Deswegen wurde die PSP gewählt, die eine valide Skala zur Messung dieser Alltagsfunktionen ist.

Frau Dr. Grell: Activity of daily living ist wirklich weltweit ein praktiziertes Assessment-Tool. Insofern kann ich das immer noch nicht nachvollziehen. Umgekehrt geht die Frage an die Kliniker: Erheben Sie im ganz normalen Alltag PSP-Scores, und ab welchem Schwellenwert ändern Sie die Therapie?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Gründer.

Herr Prof. Dr. Gründer (DGPPN): Im klinischen Alltag wird weder das eine noch das andere gemessen. PSP ist ein Forschungsinstrument. Activities of daily living kommen weder als Forschungsinstrument noch im klinischen Alltag vor. Insofern ist aus meiner Sicht die PSP eine akzeptierte Methode, um das abzubilden, zu erfassen, zu quantifizieren, was hier gemessen werden soll, also persönliche und soziale Aktivität.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzung, Herr Groß?

Herr Prof. Dr. Groß (AkdÄ): Ich würde dem zustimmen, dass PSP ein akzeptiertes Instrument ist. Es erweitert die Negativskala. Die Negativskala stimmt nicht 100-prozentig mit dem überein, was man heute unter Negativsymptomen versteht. Diese Skala erweitert das in den Funktionsbereich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Thome.

Herr Prof. Dr. Dr. Thome (AGNP): Ich vertrete nicht nur die AGNP, sondern ich bin auch der Direktor der psychiatrischen Universitätsklinik in Rostock. Leider benutzen wir nicht häufig genug objektivierende Skalen. In der klinischen Praxis ist es nach wie vor durchaus üblich, den klinischen Eindruck aus dem Gespräch zwischen Arzt und Patient zu verwerthen, ob es dem Patienten besser geht oder nicht. In der Universitätsklinik wäre es wünschenswert, dass wir routinemäßig sehr viel häufiger objektivierende Standards einsetzen, um auch retrospektive Evaluation zu ermöglichen. Aber selbst an vielen Universitätskliniken werden solche Skalen nicht in der Routine, sondern nur in Studien eingesetzt, leider. Die klinische Praxis hat PSP in der Regel nicht als Standard. Auch PANSS wird außerhalb von Studien nicht regelhaft erhoben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Grell.

Frau Dr. Grell: Dann habe ich ganz große Schwierigkeiten, Herr Thome. Wir haben diese Patienten über PANSS letztlich definiert. Wir haben Scores. Wenn ich eine 6-punktige Skala und einen Unterschied von 0,5 Punkten habe, ist das nichts, was im ersten Moment ganz toll erscheint. Wonach beurteilen Sie bei diesen Werten und Skalen: „Dieser Patient von mir ist erfolgreich damit behandelt worden“, und wonach nicht? Das muss objektiv und nachvollziehbar sein. Sonst bleibt das alles im Leeren hängen.

Herr Prof. Dr. Dr. Thome (AGNP): Deswegen benutzt man diese Skalen in Studien. In Studien benutzt man nicht das Bauchgefühl des Arztes. Aber in der klinischen Praxis stellt sich das auf den Kopf. Ich behandle meine Patienten nicht nach PANSS. Ich bin nicht zufrieden mit dem, wie mein Patient auf ein Medikament reagiert, wenn der PANSS sich verbessert. Ich bin dann zufrieden, wenn der Patient mir sagt: Ja, ich kann mehr tun. In der Beschäftigungstherapie, zuhause, im Umgang mit anderen geht es mir besser. Dann sage ich: Das Medikament hat gewirkt. Aber diese Soft Science kann man in Studien nicht anwenden. Sonst wird es unwissenschaftlich.

Nun komme ich auf etwas zurück, zu dem ich vorhin etwas hätte sagen sollen. Ich kenne die internationale Szene sehr gut, was an außerpharmakologischen Angeboten den jeweiligen Patienten zur Verfügung steht. Ich habe sieben Jahre in Großbritannien gearbeitet. Meine Frau kommt aus einem osteuropäischen Land. Ich kann sagen: In keinem anderen Land, zumindest in Europa – ich kenne auch Amerika aus zweijähriger Erfahrung –, wird so viel Nichtpharmakologisches angeboten, supportive Maßnahmen, wie in Deutschland. Wenn ich psychiatrischer Patient wäre, würde ich immer nach Deutschland gehen. Es wird viel angeboten. Dass es möglicherweise nicht immer angeboten wird, mag richtig sein. Aber das sind wichtige Angebote außerhalb der Pharmakologie, die den Patienten sehr gut tun, wenn sie es annehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Bartmann.

Herr Dr. Bartmann: Ich wollte zu dem gerade Gesagten zu den außermedikamentösen Angeboten nachfragen. Gibt es irgendwelche Anhaltspunkte, dass für Patienten mit Negativsymptomen die Prävalenz in den Regionen, in den Ländern unterschiedlich hoch ist? Hat dieses therapeutische Angebot einen Einfluss auf die Ausprägung des Zustandsbildes der Schizophrenie? Kann man da etwas sagen?

Meine zweite Frage bezieht sich auf die japanische Studie, die zur Sprache gekommen ist. Es ist wenig verständlich, warum in dieser Studie eine so hohe Rate an Studienabbrechern war, besonders in dem Cariprazin-Arm. Ich wollte daher beim Unternehmen nachfragen, wie die Zulassung von Cariprazin in Japan ist – ist es dort in dieser Indikation zugelassen? –, um das in Beziehung zu diesem Ergebnis zu setzen. Gibt es Erklärungen zum Unterschied zu der pivotalen Studie 005, wo keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Studienabbrüche, bezogen auf unerwünschte Ereignisse, festgestellt werden? Diese Fragen wollte ich an Sie richten. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das?

Herr Prof. Dr. Dr. Thome (AGNP): Zumindest kurz zum ersten Teil. Die nichtpharmakologischen zusätzlichen therapeutischen Angebote sind in meinen Augen keine Alternativen zur Psychopharmakologie. Mir sind keine Studien bekannt, wo durch Soziotherapie oder Ergotherapie ein schizophrener Patient mit Negativsymptomatik geheilt worden wäre. Man darf beide Methoden aber nicht gegeneinander ausspielen. Es ist im Gegenteil so: Wenn es uns gelingt, psychopharmakologisch dem Patienten ein höheres psychosoziales Funktionsniveau zu verleihen, dann können die sehr gut und sehr

stark von diesen adjuvanten Angeboten profitieren. Die Ablehnerquote oder das Nichtannehmen dieser Angebote wäre wahrscheinlich weniger, wenn sie bessere pharmakologische Präparate hätten. Häufig können die Patienten nicht so weit wiederhergestellt werden, dass sie im üblichen Arbeitsalltag, im üblichen sozialen Kontext funktionieren. Aber sie könnten sehr gut funktionieren in diesen ergänzenden Angeboten. Sie würden besser werden, aber nicht sich selbst überlassen, wie ich das aus anderen Ländern kenne, sondern sie würden besser werden und würden durch diese ergänzenden Angebote abgefangen werden. Eines greift in meinen Augen in das andere.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – bitte schön.

Frau Dr. Barabassy (Recordati): Zum zweiten Teil der Frage mit der japanischen Studie und ob das Präparat in Japan schon zugelassen ist: Nein, in Japan ist es noch nicht zugelassen, aber nicht aufgrund dieser Studie, sondern weil das Programm noch nicht abgeschlossen ist. Es fehlen noch Studien für die Zulassung. Denn die japanische Behörde akzeptiert nur japanische Studien, und das Programm ist noch nicht beendet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): War das alles, Herr Bartmann?

(Herr Dr. Bartmann: Ja, das wollte ich wissen!)

Frau Hahn, sie wollten ergänzen?

Frau Hahn (Recordati): Vielleicht ergänzend noch zu den Abbruchraten bei den japanischen Studien. Ungefähr 50 Prozent der Abbruchraten waren erklärbar durch Nebenwirkungen. Die anderen 50 Prozent waren nicht erklärbar. Natürlich stellt sich die Frage: Was ist da vorgefallen? Gibt es irgendetwas? Es gibt keine Gründe für die anderen 50 Prozent, die irgendwo aufgeführt sind, die dokumentiert worden sind, bis auf eine Bemerkung. Man sollte sich überlegen, ob das nicht mit ein Grund sein könnte. Wir dürfen nicht vergessen, es war eine offene Studie. In einer offenen Studie gibt es einen gewissen Bias. Selbst in der Studie wurde erwähnt, dass das Risperidon in Japan ein sehr etabliertes Präparat ist. Es gilt als gut wirksam. In einer offenen Studie könnte das eventuell – das ist jedoch nur eine Vermutung von unserer Seite – dazu beigetragen haben, dass es so viele unerklärte Abbrüche gerade im Cariprazin-Arm gab.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller.

Frau Dr. Chr. Müller: Ich hätte eine Frage sowohl an die AkdÄ als auch an den Berufsverband, an Sie, Professor Gründer, oder an Sie, Professor Thome, zu zwei Punkten. Von Ihnen beiden wurde zum PANSS-Score darauf hingewiesen – das haben wir gerade kurz diskutiert –, dass Sie eine intra-individuelle Response, eine Verbesserung um 20 bis 30 Prozent, als patientenrelevant betrachten würden und es aufgrund dessen nicht für notwendig halten, die standardisierten Irrelevanzschwellen für die Mittelwertsdifferenzen heranzuziehen, die vom IQWiG herangezogen wurden und gerade nicht gerissen wurde. Wenn Sie das klinisch bitte noch einmal erläutern könnten, wie Ihr übliches Vorgehen sonst ist.

Dann zum PSP. Sie beide haben darauf hingewiesen, dass Sie dieser Einordnung als nicht schweres Symptom in diesem Kontext bei Schizophrenie mit einer Negativsymptomatik nicht folgen könnten. Wenn Sie dazu noch ein paar Worte sagen könnten, wie Sie aus klinischer Sicht in diesem Krankheitsbild dazu kommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Gründer, bitte.

Herr Prof. Dr. Gründer (DGPPN): 20 Prozent PANSS-Verbesserung, das klingt so abstrakt. Lassen Sie mich Zahlen nennen. Die PANSS-Skala hat 30 Items mit einer Punktzahl von 1 bis 7. Das heißt, der niedrigste Punktwert ist 30. Jeder von uns sollte 30 oder geringfügig darüber haben. Der Höchstscore ist 210. Den sieht man nie. Der übliche Patient in einer klinischen Studie zu Schizophrenie hat eine Punktzahl 80 bis 100. Das sind eher die akuten Fälle. Die Firmenvertreter werden die genauen Zahlen haben, wie der PANSS-Score bei Studieneintritt war. Ich spekuliere einmal: 80. 20 Prozent weniger sind 16 Punkte, dann sind Sie bei 64, der Minimalscore ist 30. Wenn Sie diese Zahlen betrachten, können Sie schon ermessen: Das ist etwas, was klinisch relevant ist. 20 Prozent PANSS-Verbesserung ist für mich als Kliniker definitiv relevant. Natürlich wünsche ich mir eine 50-prozentige PANSS-Verbesserung. Das gibt es auch als Outcome-Kriterium. Aber das sind die Akutstudien, die 6-Wochen-Studien, wo Sie die akute Wirksamkeit nachweisen, wo das Minimalkriterium vielleicht auch 30 Prozent sind. Aber 50 Prozent ist noch besser. 20 Prozent in einer solchen Studie, wenn es um eine Negativsymptomatik geht, wo wir nichts Alternatives haben, ist aus meiner Sicht definitiv klinisch relevant.

PSP. Wir reden seit Jahren gerade in der Psychiatrie über patientenrelevante Endpunkte. Gerade auch PANSS: Wir reden von Lebensqualität und sozialer Teilhabe. PSP ist zunehmend gerade in den letzten Jahren ein Maß, das international Relevanz erlangt hat, weil man feststellt: Es ist möglicherweise etwas, was für den Patienten relevanter ist, ob er mehr oder weniger Stimmen hört.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Groß, ergänzend.

Herr Prof. Dr. Groß (AkdÄ): Kurz ergänzend. Die Zuordnung zu nicht schwerwiegenden oder schweren Symptomen durch das IQWiG ist in diesem Zusammenhang nicht gerechtfertigt. Genau diese soziale Funktion ist wichtig, auch für die Prognose der Patienten über lange Zeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi, dazu.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich habe dazu eine direkte Nachfrage. Es geht nicht darum, zu sagen, der Endpunkt wäre nicht patientenrelevant, sondern es geht darum, zu sagen: Wie geht es den Patienten, die hier untersucht werden, dass es gerechtfertigt ist, von einem schweren/schwerwiegenden Symptom zu sprechen oder von nicht schwerwiegenden Symptomen? Erst einmal muss man das anhand der Symptomatik, die man untersucht, festmachen können.

Die Werte zu Studienbeginn in der Studie beim PSP-Gesamtscore waren 48 in beiden Gruppen. Kann man sagen, wie es einem Patienten mit einem Wert von 48 geht? Was bedeutet das für einen Patienten? Wie geht es ihm im Hinblick auf das, was man mit dem Endpunkt misst, nämlich die soziale Funktionsfähigkeit? Kann man das irgendwie einschätzen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Gründer.

Herr Prof. Dr. Gründer (DGPPN): Das ist jetzt eine sehr abstrakte Diskussion. Ich kann mich erinnern – hier ist eben von Lurasidon gesprochen worden –, da saß auf dem Stuhl des IQWiG Herr Kaiser. Herr Kaiser hat die Firma Takeda gefragt – ich erinnere mich genau –: Warum haben Sie keine Daten zur Lebensqualität? Jetzt sagen Sie, das ist abstrakt, PSP und Lebensqualität. – Es kommt mir so vor; vielleicht irre ich mich. Ich verstehe Sie jetzt so. Jetzt werden Daten diskutiert, die möglicherweise für den Patienten relevanter sind. Was 48 Punkte auf einer PSP-Skala für den einzelnen individuellen Patienten bedeuten, kann Ihnen hier niemand wirklich konkret sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Mir geht es überhaupt nicht darum, das hier so relativieren. Auch der Hersteller ist sich einig, dass es kein Instrument zur Messung der Lebensqualität ist, sondern des Sozialen. Mir geht es um die Einschätzung. Es ist nun einmal in der AM-NutzenV vorgesehen, dass man Endpunkte in schwer und schwerwiegend – was auch immer das bedeutet, das kann für verschiedene Patienten ganz unterschiedliche Dinge bedeuten – und in nicht schwerwiegende einteilt. Irgendwo muss es dazwischen eine Grenze geben. Diese Grenze muss man suchen. Am besten macht man das anhand der Daten, die einem zur Verfügung stehen. In der Studie haben wir leider nur die Daten zum PSP. Was das soziale Funktionsniveau der Patienten angeht, stehen keine Informationen zur Verfügung. Das heißt, man muss irgendwie versuchen, anhand der Daten, die vorliegen, eine Aussage zu treffen. Die Patienten verbessern sich, das heißt, sie sind vielleicht zu Beginn der Studie in einem schwerwiegenden Bereich und verbessern sich in einen nicht schwerwiegenden Bereich, ganz abstrakt. Ich weiß, das kann man ganz schlecht fassen. Aber das ist die Aufgabe, vor der wir stehen, wenn wir die Daten bewerten wollen. Vermeiden wir bei den Patienten ein schwerwiegendes Symptom? Das ist die Frage, die wir uns in der Bewertung stellen.

Wir müssen irgendwie versuchen, anhand der Daten, die wir haben – nichts anderes ist das hier, die 48 bei dem PSP –, einzuschätzen: Ist das schwerwiegend? Das heißt, sind die Patienten nicht mehr in der Lage, ihr Leben zu gestalten, überhaupt nicht mehr? Man muss dazusagen: Es gibt keine allgemeinen Regeln, was schwerwiegend und schwer bedeutet. Bei unerwünschten Ereignissen ist es eindeutig. Wir haben die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, das heißt, die Patienten sind stationär aufgenommen, oder es ist lebensbedrohlich. In einem Bereich wie hier mit den sozialen Funktionen ist das sehr schwer zu greifen. Hier sind wir auf Angaben des Herstellers angewiesen, dass er uns sagt: Man kann sehen, den Patienten geht es so schlecht, sie können ihr Leben nicht mehr gestalten. Wenn wir das wüssten, können wir sagen: Das kann man als schwer oder nicht schwer einschätzen. Diese Information haben wir aber nicht. Wir können nur anhand der Skala beurteilen. Deswegen haben wir es in der Bewertung auch so geschrieben: Auf Basis der Informationen, die wir haben, ist es nicht möglich. Dazu muss man sagen, dass das im Ergebnis wahrscheinlich keinen Einfluss gehabt hätte. Wenn es schwerwiegend gewesen wäre, wäre es trotzdem bei „nicht quantifizierbar“ gelandet. Trotzdem muss man sich dem stellen und sich den Impact überlegen. Das ist genau das, wovor wir stehen und worüber wir uns Gedanken machen müssen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Barabassy.

Frau Dr. Barabassy (Recordati): Ich weiß nicht, ob es genau dazu ist, aber vielleicht unterstützend oder helfend noch einmal. Wenn man diese Daten einzeln herausnimmt und einzeln betrachtet, ist das eine Sache. Aber man kann sehen, dass sich aufseiten der primären Outcome-Parameter, also bei den Symptomen, etwas tat, und zwar gleichbleibend – es hat eine Veränderung und Separation von Risperidon stattgefunden, und die ist gleich geblieben, die ist nicht fluktuiert, die ist gleich geblieben bis zum Ende der Studie –, man kann weiter sehen, dass bei den sekundären Outcome-Parametern dasselbe passiert – ab der 14. Woche eine Separation, und die Separation bleibt, Wir haben Analysen gemacht auf Fragen der EMA hin nach der klinischen Relevanz: Wie sieht es aus, wie viele Patienten verbessern sich wirklich um 10 Punkte, wie viele Patienten verbessern sich um eine ganze Kategorie im PSP? Bei all diesen Analysen ist Cariprazin besser als Risperidon. Jede Frage, jede statistische Analyse, die an uns herangetragen worden ist, zeigt in dieselbe Richtung. Ich finde, wenn man die Gesamtheit der Daten betrachtet, die in eine Richtung zeigen, kann man doch – unsere Firma sieht das so – die Aussage treffen, dass durchgehend ein Effekt zugunsten von Cariprazin zu sehen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Nochmals eine Nachfrage, Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Eine kurze Anmerkung dazu. Dass ein Effekt von Cariprazin im Vergleich zu Risperidon da ist, stellen wir nicht infrage. Das haben wir auch geschrieben. Sonst hätten wir keinen Zusatznutzen abgeleitet. Aber die Frage: „Ist es schwerwiegend oder nicht schwerwiegend?“, ist damit nicht beantwortet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist der Punkt, und das ist auch der Punkt, der den vermeintlichen Widerspruch zu Herrn Kaiser von damals aufklärt, der damals auf dem Stuhl des IQWiG saß. Es geht nicht um die Frage: Ist es ein Vorteil, oder ist es kein Vorteil? Was der Vertreter des IQWiG wissen will, ist: Wie kann man das in irgendeiner Form quantifizieren? Das ist etwas völlig anderes, als wenn Herr Kaiser damals sagte: Wir hätten gerne Daten zur personal and social performance, Lebensqualität. Wieso habt ihr die nicht? – Jetzt sagt Herr Vervölgyi: Ihr habt sie, aber was sind die 48 Punkte wert? Bin ich auf 48, weil ich langsam so geladen werde, und ist das schon Negativsymptomatik, muss man da jetzt einwerfen, auch angesichts der Halbwertszeit, die heute keine Linderung mehr bringt, oder ist das ein manifester Zustand? Deshalb brauchen wir uns hier nicht über die Frage zu unterhalten: Gibt es verschiedene Effekte, die alle irgendwo in die gleiche Richtung gehen? Das Ergebnis ist nicht quantifizierbarer Zusatznutzen, weil alles irgendwie in die gleiche Richtung geht, aber eine Quantifizierung nicht möglich ist. Oder kann man sagen: Ein Score 48 bedeutet mäßig bis mittelschwer betroffen, wenn er um 10 Punkte absinkt, ist das vielleicht ein relevanter Effekt. Das ist die Frage. Deshalb müssen wir nicht permanent über die gleichgerichteten Effekte diskutieren. Was wir versuchen herauszukitzeln, ist – Sie haben eben von beträchtlich und erheblich gesprochen –: Wo ist der Unterschied zwischen gering, erheblich, beträchtlich? Kann man das an irgendwelchen Skalen festmachen, oder kann man das nicht festmachen? Sonst könnten wir uns hier noch bis 17 Uhr unterhalten. Nur wird es dann irgendwann unerträglich. Darauf sollten wir uns kaprizieren. – Jetzt machen wir in der Wortmeldeliste weiter.

(Herr Prof. Dr. Groß (AkdÄ): Ich würde gerne direkt etwas dazu sagen!)

– Ja, bitte.

Herr Prof. Dr. Groß (AkdÄ): Zu PSP. Es gibt Interpretationen in der Literatur. Ein Score von 1 bis 50: “Reflect marked to very severe difficulties in two or more domains.”

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): 1 bis 50. Und die waren bei 48 beim Start. – Okay. Herr Thome.

Herr Prof. Dr. Dr. Thome (AGNP): Ich will auch schnell zum Schluss kommen. Ich möchte mich nicht an der Frage beteiligen: Wie ist das mit der Punktzahl? Dazu haben wir gerade etwas gehört. Die Frage ist: Ist dieses Outcome relevant, ist es wichtig? Ich will daran erinnern: Wenn wir von Patienten mit Negativsymptomatik reden, ist das äußerst relevant. Sie haben keine Schmerzen, sie hören keine Stimmen mehr, sie sind in der Regel nicht mehr paranoid. Worunter sie vor allem leiden, ist der Mangel an Antrieb, Mangel an psychosozialem Kontakt, Mangel an Hygiene. Der Zielpunkt per se ist äußerst relevant für die Negativsymptomatik.

Dann kommen wir auf die Frage: Was bedeutet ein Punkt weniger oder ein Punkt mehr? Jetzt komme ich doch auf das aggressive Verhalten zurück. Wenn das aggressive Verhalten das Hauptproblem des Patienten mit Negativsymptomatik ist und er Schwierigkeiten mit der Polizei hat und Hygiene – was ein anderer Unterpunkt ist – für ihn keine Rolle spielt, dann ist eine Verbesserung in diesem Bereich massiv wichtig für diesen Patienten. Ich habe andere Patienten, die sind überhaupt nicht aggressiv, die leiden aber darunter, dass sie die eigene Hygiene nicht mehr im Griff haben. Wenn bei

denen alles besser wird, nur die Hygiene nicht, dann nützt denen eine starke Verbesserung in diesem Unterscore nichts. Das erklärt vielleicht, warum wir solche Probleme haben, festzulegen: Ein Punkt mehr oder 20 Punkte mehr oder weniger sind klinisch relevant. Für uns ist es sehr relevant, wenn das persönliche und soziale Funktionsniveau verbessert wird. Das ist ja beschrieben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Daglinger.

Frau Dr. Daglinger (Recordati): Es ist eine frühe Nutzenbewertung, muss man fairerweise sagen. Wir haben nicht viel klinische Erfahrung gesammelt. Deswegen können wir uns nur auf Studien fokussieren. Wir sehen anhand der intensiven Diskussion, dass man mit Studien an Grenzen stößt. Die können nicht zu 100 Prozent den klinischen Versorgungsalltag abdecken. Ich kann Ihnen aber sagen, dass wir – die Fachgesellschaften können vielleicht etwas mehr dazu sagen – Rückmeldung zur Therapie mit Cariprazin bekommen. Die Patienten sind wieder in der Lage, den Alltag aufzunehmen. Sie sind wieder in der Lage, zu kommunizieren. Sie sind wieder in der Lage, Kontakt mit Familienmitgliedern aufzunehmen. Das kann man als beträchtlichen Fortschritt sehen. Ich habe am Freitag einen Anruf von einer Psychiaterin hier aus Berlin bekommen, die sagte: Ich habe eine Patientin mit überwiegend Negativsymptomatik gehabt. Ich habe alles versucht, jedes Medikament, und es war nichts möglich. Ich habe sie jetzt auf Cariprazin eingestellt, als es auf den Markt gekommen ist. Die Patientin ist jetzt wieder arbeitsfähig. – Das, finde ich, ist ein gutes Beispiel, dass man sehen kann: Es ist ein entsprechender Fortschritt und ein beträchtlicher Zusatznutzen. Ich glaube auch, wenn man im weiteren Verlauf in der Klinik Erfahrungen sammelt, dass sich mehr und mehr zeigen wird, dass wir diesen Nutzen haben. Vielleicht kann die Fachgesellschaft noch das eine oder andere an praktischer Erfahrung beisteuern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Praktische Erfahrung ist immer hilfreich, aber anekdotische Evidenz stößt sowohl in der Nutzenbewertung früh wie auch spät an ihre Grenzen. Vor diesem Hintergrund haben wir eine Reihe von Wirkstoffen, wo ganz geniale Dinge gezeigt oder aus anekdotischer Evidenz generiert wurden, die sich am Ende doch nicht bestätigt hatten. Ich glaube das, aber das führt sicherlich nicht zu einem wesentlich anderen Ergebnis. Wir müssen jetzt das Dossier und die dort zugrunde liegenden Daten bewerten. – Herr Hankowitz, Sie hatten noch eine Ergänzung.

(Herr Dr. Hankowitz (B.A.H.): Ich ziehe die Frage zurück, aus Zeitgründen!)

Okay. – Dann erhält Frau Bickel das Wort.

Frau Bickel: Ich habe eine Frage an die Kliniker. Das IQWiG differenziert zwischen Akutbehandlung und Langzeitbehandlung und hat da einen unterschiedlichen Zusatznutzen abgeleitet. Machen Sie es auch so in der Praxis, dass Sie differenzieren zwischen Akutbehandlung und Langzeitbehandlung bzw. Rezidivprophylaxe? Das Medikament ist nur zur Behandlung der Schizophrenie ohne Differenzierung zugelassen. Darüber hinaus kommt das IQWiG zu dem Zusatznutzen nur bei den Patienten mit überwiegend Negativsymptomatik. Ist das das Einsatzgebiet, wo Sie dieses Medikament bei den Patienten sehen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Gründer.

Herr Prof. Dr. Gründer (DGPPN): In der klinischen Praxis zieht man keine scharfe Linie zwischen Akutbehandlung und Langzeittherapie. Das kann man, glaube ich, auch nicht. Ein Medikament, das akut wirkt, führt man in der Regel langfristig fort. Es gibt schon Substanzen, die man in der Akutbehandlung präferiert, weil man sie für gut wirksam hält, die aber aufgrund ihres Nebenwirkungsprofils

langfristig nicht so gerne gegeben werden. Dann stellt man um. Es gibt schon eine gewisse Differenzierung, aber keine scharfe Trennung zwischen Akut- und Langzeittherapie.

Zum zweiten Teil der Frage. Die Tatsache, dass die im „Lancet“ publizierte Studie vorliegt, bedeutet in der klinischen Praxis schon, dass diese Substanz in Richtung prädominante Negativsymptomatik platziert wird und auch so wahrgenommen wird. Das wird in der Praxis aber nicht bedeuten, dass man sie nicht auch in der Akuttherapie einsetzen wird. Das wäre, glaube ich, praxisfremd. Letztendlich zeigt die klinische Praxis auch, dass man sich, wenn etwas gewirkt hat, schwertut mit der Umstellung. Wenn man jemanden akut auf eine Substanz einstellt, die wirkt, führt man sie in der Regel langfristig fort.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel? – Okay. Herr Niemann.

Herr Dr. Niemann: Zu der Aussage, dass das IQWiG nur den Zusatznutzen für Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik sieht: Inwieweit sind diese Patienten in der Klinik abgrenzbar?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Gründer wieder.

Herr Prof. Dr. Gründer (DGPPN): Im IQWiG-Gutachten und auch in der Stellungnahme von Recordati ist das auch ein Thema: Wie viele Patienten sind betroffen? Die 15 Prozent, die zum Teil genannt werden, sind aus meiner Sicht deutlich zu niedrig gewählt. Ich würde sogar sagen: Der überwiegende Teil der Patienten ist davon betroffen. In der Akutphase überwiegen natürlich die Positivsymptome, aber wenn die Positivsymptome abgeklungen sind, ist ein großer Teil – ich möchte das jetzt nicht quantifizieren, aber der größere Teil, mehr als 50 Prozent – von Negativsymptomen betroffen. Wenn das IQWiG von ganz harten messbaren Endpunkten spricht – hier ist auch Arbeitsfähigkeit angesprochen worden –: Immer noch sind weniger als 20 Prozent, vielleicht auch weniger als 10 Prozent der Patienten mit einer Schizophrenie nicht auf dem ersten Arbeitsmarkt tätig. Das ist ein Indiz dafür, dass diese Patienten sozial nicht funktionsfähig sind. Das heißt, wir sprechen von einem großen klinischen Problem, das die überwiegende Zahl der Patienten, die von einer Schizophrenie betroffen sind, angeht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Reicht das, Herr Niemann? – Nachfrage?

Herr Dr. Niemann: Ja, es reicht. Ich hätte noch eine weitere Frage an den pharmazeutischen Unternehmer.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte.

Herr Dr. Niemann: Das IQWiG hat kritisiert, dass für die Langzeitstudie 188-005 keine adäquate Auswertung für Akathisie vorliegt. In der schriftlichen Stellungnahme von Ihnen konnte ich dazu nichts finden. Können Sie die entsprechende Auswertung nachreichen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte sich dazu äußern? – Frau Daglinger.

Frau Dr. Daglinger (Recordati): Wir haben die Frage nicht ganz genau verstanden, was Ihnen an der Auswertung fehlt, was Sie genau haben möchten.

Herr Dr. Niemann: Das IQWiG hat in der Nutzenbewertung ausgeführt, dass die Auswertung der Akathisie über den Gesamtscore, über die Items 1 bis 4, nicht adäquat ist, sondern dass eine Aus-

wertung auf Basis der Einzelitems adäquat ist beziehungsweise eine Darstellung der Items des Gesamtscores, der Items 1 bis 3, und diese Daten liegen nicht vor.

Frau Dr. Daglinger (Recordati): Wir sind ein bisschen verblüfft. – Das merken Sie vielleicht –, weil wir der Meinung sind, wir haben alles eingereicht, was wir haben. Ich kann Ihnen nicht versprechen, ob wir es nachreichen können. Wir werden das natürlich sofort genau überprüfen. Wenn wir die Möglichkeit haben, werden wir es bis Freitag nachreichen. Aber wir können es Ihnen nicht versprechen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Müller, bitte.

(Frau Dr. Chr. Müller: Ich ziehe zurück!)

Frau Grell, bitte.

Frau Dr. Grell: Ich glaube, Professor Thome wollte noch etwas sagen, bevor ich frage.

Herr Prof. Dr. Dr. Thome (AGNP): Wenn die Zeit es erlaubt, ganz kurz noch. Ihre Hauptfrage zur Negativsymptomatik war: Wie gut können die Kliniker das abgrenzen, nicht nur, wie häufig das auftritt. Wenn auch vieles in der Psychiatrie wischiwaschi sein mag, Positiv- und Negativsymptomatik können wir im klinischen Alltag sehr gut abgrenzen. Die positivsymptomatischen Patienten sind die, die kratzen, beißen, spucken, von der Polizei gebracht werden, die akut psychiatrisch behandelt werden müssen, untergebracht werden müssen, vielleicht sogar – leider – fixiert werden müssen. Innerhalb relativ kurzer Zeit, innerhalb von wenigen Tagen, ist in der Regel eine solche Positivsymptomatik beherrschbar. Die Patienten, die uns Sorgen machen, sind die, die monate- und manchmal jahrelang hinterher ohne Halluzinationen, ohne irgendwelche Wahnvorstellungen vor sich hin vegetieren, keinen inneren Antrieb mehr haben, keinen Kontakt mit ihrer Umwelt mehr aufnehmen, auch keine großen Probleme für die umliegenden Leute machen, aber der Leidensdruck ist sehr hoch. Es ist wie eine gesprungene Feder. Es sind oft junge Studenten, die viel tun. Plötzlich ist da nichts mehr. Sie sind zu Hause, sitzen rum, gucken fernsehen, rauchen und haben doch einen sehr hohen Leidensdruck. Das sind die, die uns Sorgen machen. Das sind die negativsymptomatischen Patienten. Wenn Sie uns einen negativsymptomatischen schizophrenen Patienten und einen positivsymptomatischen schizophrenen Patienten vorstellen, können wir das jederzeit ganz klar und sehr gut voneinander abgrenzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Grell, bitte.

Frau Dr. Grell: Ich wollte auf Ihre Bemerkung von eben zum störenden und aggressiven Verhalten zurückkommen. Wie oft ist das bei der Minussymptomatik oder Negativsymptomatik? Gerade dieser Parameter – das hat mich irritiert – ist nicht signifikant, während die nachgeordneten sozialen Funktionen signifikant sind. Das möchte ich noch irgendwie verstehen.

Herr Prof. Dr. Dr. Thome (AGNP): Das ist ein englischer Ausdruck, Verhaltensauffälligkeiten einschließlich Aggressionen. Tatsächlich sind Verhaltensauffälligkeiten häufig bei negativsymptomatischen Patienten Aggressionen, wie wir es bei plussymptomatischen Patienten häufig sehen, nicht. Allerdings gibt es so etwas, was wir ruptusartige Exazerbationen nennen. Sie können aus dem Nichts heraus plötzlich zuschlagen oder aggressiv werden. Solche Zustände, Verhaltensauffälligkeiten, die auch ganz unerwartet und plötzlich und vielleicht auch nur ganz kurzfristig zum aggressiven Ausbruch führen können, das ist gemeint. Sie haben absolut recht: Ständige Aggressionen, ständiges Agitiert-Sein ist untypisch für die Negativsymptomatik.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Grell, eine weitere Frage, oder war es das? – Weitere Fragen? – Die sehe ich nicht. Dann würde ich dem pU die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die letzten fast eindreiviertel Stunden zusammenzufassen, wenn Sie es möchten. – Frau Daglinger, bitte.

Frau Dr. Daglinger (Recordati): Herr Vorsitzender, vielen Dank, dass Sie mir die Gelegenheit geben, das kurz zusammenzufassen. Ich denke, wir haben eine sehr interessante und intensive Diskussion geführt über die Therapie hier in Deutschland und die Situation der klinischen Versorgung für Schizophreniepatienten mit Negativsymptomatik. Ich glaube, wir haben auch gesehen: Wo sind die Limitierungen von Studien? Was ist auf dem Klinikalltag übertragbar? Wo müssen wir vielleicht schauen: Was geht, was geht nicht? Ich hoffe, wir konnten transparent darstellen, was Cariprazin leisten kann. Aus unserer Sicht ergibt sich, dass Cariprazin bei schizophrenen Patienten in der Akuttherapie und auch in der Langzeitbehandlung ohne Negativsymptomatik eine neue Therapieoption darstellt, die keinen Zusatznutzen rechtfertigt. Allerdings sehen wir bei Patienten in der Langzeitbehandlung mit Negativsymptomatik nur Vorteile von Cariprazin gegenüber der bisherigen Therapie und damit auch einen deutlichen therapeutischen Fortschritt für die Patienten. Die Therapie der Negativsymptomatik bei Schizophrenie ist medizinisch bislang nicht abgedeckt. Das hat, glaube ich, die Diskussion sehr gut gezeigt. Es besteht diesbezüglich eine therapeutische Lücke. Aus unserer Sicht ist der Stellenwert von Cariprazin für diese Patienten beträchtlich. Erstmals liegt ein direkter Vergleich in einer Studie vor, der die Überlegenheit von Cariprazin im Vergleich zur Standardtherapie zeigt. Damit schließen wir eine Therapielücke in der deutschen Versorgung. Da Negativsymptomatik und schlechte Lebensqualität bei den Schizophreniepatienten miteinander in Verbindung stehen, bedeutet die Behandlung dieser Symptome, dass Cariprazin einen positiven Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten hat, die unter dieser lebenslangen Erkrankung leiden. Die Patienten sind wieder in der Lage, am sozialen Leben teilzunehmen, wieder zu kommunizieren, wieder zu arbeiten, selbst wenn es der zweite Arbeitsmarkt ist. Sie treten wieder in Kontakt mit ihrer Umwelt, sie können wieder in die Gesellschaft integriert werden. Deswegen ist für uns ein beträchtlicher Zusatznutzen für Cariprazin gerechtfertigt. – Vielen Dank, Herr Professor Hecken, vielen Dank, meine Damen und Herren!

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank dafür, dass Sie uns so intensiv Rede und Antwort gestanden haben. Ich weise noch einmal darauf hin: Sie hatten zugesagt, bis Freitag, sofern machbar, bestimmte Daten vorzulegen. Dann können wir sie noch einbeziehen. Wenn sie später kämen, wäre für uns der Clock-stop gegeben. Dann würden wir es einfach nicht mehr zur Kenntnis nehmen. Danke, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben.

(Frau Daglinger (Recordati): Wohin müssen wir die Daten schicken?)

– Hierher, an die normale Geschäftsstelle für Arzneimittel, an die auch die Dossiers gehen. Das ist das übliche Procedere.

Damit ist die Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 13.08 Uhr