

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Cariprazin (Reagila)

Recordati Pharma GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 13.04.2018

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel.....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen.....	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	17
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	20
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	27

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-8: Ergebnisse für Cariprazin im Vergleich zu Risperidon für Schizophrenie-Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe	12
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-10 Endpunkte mit Zusatznutzen von Cariprazin gegenüber Risperidon	16
Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	20
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)	20
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	21
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22

Abbildungsverzeichnis

Seite

No table of figures entries found.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AIMS	Abnormal Involuntary Movement Score
ANCOVA	ANalysis of COVariance (Kovarianzanalyse)
AP	Antipsychotikum, Antipsychotika
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BARS	Barnes Akathisia Rating Scale
CDSS	Calgary Depression Scale for Schizophrenia
CGI-I	Clinical Global Impression of Improvement
CGI-S	Clinical Global Impression of Severity
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4
D ₂ -Rezeptor	Dopamin-Rezeptor, Subtyp 2
D ₃ -Rezeptor	Dopamin-Rezeptor, Subtyp 3
EPS	Extrapyramidal-motorische Störungen
FNS	Factorscore for Negative Symptoms (Faktorscore für Negativsymptome)
FPS	Factorscore for Positive Symptoms (Faktorscore für Positivsymptome)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
KI	Konfidenzintervall
MWD	Mittelwertdifferenz
OR	Odds ratio
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale
PSP	Personal and Social Performance Scale
PT	Preferred Term
QT-Intervall	Zeit vom Beginn der Q-Zacke bis zum Ende der T-Welle im EKG, Maß für die intraventrikuläre Erregungsdauer
RCT	Randomized controlled trial (Randomisierte kontrollierte Studie)
SAS	Simpson-Angus Scale

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
SMQ	Standardised MedDRA Queries (Standardisierte MedDRA-Abfragen)
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Recordati Pharma GmbH
Anschrift:	Eberhard-Finckh-Straße 55 89075 Ulm

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Dr. Freddy Santermans
Position:	Geschäftsführer
Adresse:	Eberhard-Finckh-Straße 55 89075 Ulm
Telefon:	0731-7074 100
Fax:	0731-7047 44 101
E-Mail:	Santermans.f@recordati.de

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Gedeon Richter Plc.
Anschrift:	Gyömrői út 19-21 1103 Budapest Hungary

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Cariprazin
Handelsname:	Reagila 1,5 mg/3 mg/4,5 mg/6 mg Hartkapseln
ATC-Code:	N05AX15

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Cariprazin gehört zu den Antipsychotika (AP) der zweiten Generation, welche auf Neurotransmitterrezeptoren im zentralen Nervensystem wirken. Störungen der dopaminvermittelten Signalübertragung im Gehirn gelten als Auslöser der Schizophreniesymptomatik. Die Bindung von AP an Dopamin- und Serotonin-Rezeptoren bewirkt eine Renormalisierung der gestörten Signalübertragung und somit eine Verringerung der Symptomatik, während ihre Bindung an histaminerge, adrenerge sowie cholinerge Rezeptoren das individuelle Nebenwirkungsprofil der einzelnen Substanzen beeinflusst.

Cariprazin besitzt ein günstiges Rezeptorbindungsprofil zur Verbesserung der Positivsymptomatik (als Partialagonist an Dopamin-D₂- und -D₃-Rezeptoren), der Negativsymptomatik und kognitiver Dysfunktionen (als Partialagonist an Dopamin-D₃-Rezeptoren). Seine geringe Affinität zu histaminergen, adrenergen sowie cholinergen Rezeptoren deutet zudem auf ein günstiges Nebenwirkungsprofil in Bezug auf Gewichtszunahme, Sedierung und anticholinerge Nebenwirkungen hin. Cariprazin zeichnet sich gegenüber anderen AP durch seine etwa 10-mal höhere Affinität zum Dopamin-D₃-Rezeptor als zum D₂-Rezeptor aus. Ergebnisse präklinischer Studien weisen darauf hin, dass diese Eigenschaft insbesondere zu einer Verbesserung der Negativsymptomatik und kognitiver Dysfunktionen beitragen kann. Klinisch relevant ist dies insbesondere für Patienten mit persistierender Negativsymptomatik, die mit den bisher verfügbaren AP nur unzureichend behandelt werden können.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Reagila wird zur Behandlung von Schizophrenie bei erwachsenen Patienten angewendet.	13.07.2017	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	-

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung von Schizophrenie bei erwachsenen Patienten	Amisulprid oder Aripiprazol ¹ oder Olanzapin ¹ oder Paliperidon ¹ oder Quetiapin oder Risperidon ¹ oder Ziprasidon. ¹ Für die Erhaltungstherapie stehen neben der oralen Formulierung Depotpräparate zur Verfügung.
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Cariprazin ist zugelassen zur Behandlung von Schizophrenie bei erwachsenen Patienten. Der G-BA bestimmte für dieses Anwendungsgebiet im Rahmen des Beratungsgesprächs mit der Recordati Pharma GmbH am 14.12.2017 (Vorgangsnummer 2017-B-237) die in Tabelle 1-7 aufgeführten Vergleichstherapien.

Recordati folgt der durch den G-BA festgelegten zVT.

Die „Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V“ bestimmt, dass, falls mehrere Alternativen für die Vergleichstherapie gleichermaßen zweckmäßig sind, der Zusatznutzen gegenüber jeder dieser Therapien nachgewiesen werden kann.

Es liegen randomisierte kontrollierte Studien (randomized controlled trials, RCT) mit Cariprazin im direkten Vergleich zu Risperidon und Aripiprazol vor, die Schizophrenie-Patienten in der Akuttherapie (zwei Studien, Vergleich mit Risperidon bzw. Aripiprazol) oder in der Langzeittherapie/ Rückfallprophylaxe (eine Studie, Vergleich mit Risperidon) einschließen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Ableitung eines Zusatznutzens erfolgt anhand der Langzeittherapie-Studie in einer speziellen Patientenpopulation mit überwiegender Negativsymptomatik gegenüber der zVT Risperidon. Die beiden Akuttherapie-Studien mit den zVT Risperidon und Aripiprazol werden im Dossier nur ergänzend dargestellt, da sie aufgrund fehlender Übertragbarkeit ihrer Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext nicht in die Bewertung des Zusatznutzens einbezogen werden können.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Tabelle 1-8 stellt die zusatznutzenrelevanten Ergebnisse für Cariprazin auf Basis der RCT RGH-188-005 dar.

Tabelle 1-8: Ergebnisse für Cariprazin im Vergleich zu Risperidon für Schizophrenie-Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik in der Langzeitbehandlung/Rückfallprophylaxe

Endpunkt	Vergleich Cariprazin mit Risperidon Effektschätzer OR ¹ oder MWD ² [95%-KI ³], p-Wert Effektmodifikationen	Unterschied zwischen Behandlungsgruppen
Mortalität		
UE ⁴ : Tode	OR: 0,33 [0,01; 8,19], p=0,5001	± ⁵
Morbidität		
PANSS ⁶ -FNS ⁷ : Abnahme ≥20% gegenüber Baseline	OR: 2,08 [1,30; 3,31], p=0,0022	↑ ⁸
PANSS-FNS: Abnahme ≥30% gegenüber Baseline	OR: 1,97 [1,25; 3,09], p=0,0033	↑
CGI-I ⁹ : Sehr stark verbessert - stark verbessert	OR: 2,33 [1,46; 3,71], p=0,0004	↑

¹ OR: Odds ratio

² MWD: Mittelwertdifferenz

³ KI: Konfidenzintervall

⁴ UE: Unerwünschtes Ereignis

⁵ ±: Keine signifikanten Unterschiede

⁶ PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale

⁷ FNS: Faktorscore für Negativsymptome

⁸ ↑: Signifikante Vorteile für Cariprazin

⁹ CGI-I: Clinical Global Impression of Improvement

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Vergleich Cariprazin mit Risperidon Effektschätzer OR ¹ oder MWD ² [95%-KI ³], p-Wert Effektmodifikationen	Unterschied zwischen Behandlungsgruppen
CGI-S ¹⁰ : Verbesserung ≥ 1 gegenüber Baseline	OR: 1,64 [1,03; 2,60], p=0,0356 Effektmodifikation durch Krankheitsschwere, p=0,005 \leq medianer PANSS-FNS zu Baseline OR: 0,89 [0,48; 1,66], p=0,7100 $>$ medianer PANSS-FNS zu Baseline OR: 3,59 [1,73; 7,44], p=0,0006	↑ ± ↑
Rückfall	OR: 1,06 [0,57; 1,99], p=0,8490	±
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
PSP ¹¹ -Gesamtscore: Abnahme $\geq 10\%$ gegenüber Baseline	OR: 0,27 [0,12; 0,60], p=0,0013	↑
Unerwünschte Ereignisse		
SUE ¹²	OR: 1,15 [0,41; 3,22], p=0,7931	±
UE vom Grad ≥ 3	OR: 0,62 [0,24; 1,64], p=0,3401	±
Therapieabbrüche aufgrund von UE	OR: 0,84 [0,46; 1,51], p=0,5494	±
Häufige UE (bei $\geq 3\%$ der Patienten in mindestens einem Arm anhand PT ¹³ und/oder SOC ¹⁴) und häufige SUE (bei $\geq 1\%$ der Patienten in mindestens einem Arm anhand PT und/oder SOC)	Keine signifikanten Unterschiede	±
Klasseneffekte	Keine signifikanten Unterschiede	±
CDSS ¹⁵ : Veränderung ab Baseline (ANCOVA ¹⁶)	MWD: -0,13 [-0,45; 0,19], p=0,410	±
EPS ¹⁷ -assoziierte UE	OR: 1,16 [0,68; 1,98], p=0,5852	±
BARS ¹⁸ : Unter Behandlung auftretende Akathisie	OR: 1,42 [0,76; 2,64], p=0,2737	±
SAS ¹⁹ : Unter Behandlung auftretender Parkinsonismus	OR: 0,72 [0,35; 1,47], p=0,3680	±

¹⁰ CGI-S: Clinical Global Impression of Severity¹¹ PSP: Personal and Social Performance Scale¹² SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis¹³ PT: Preferred Term¹⁴ SOC: Systemorganklasse¹⁵ CDSS: Calgary Depression Scale for Schizophrenia¹⁶ ANCOVA: ANalysis of COVariance¹⁷ EPS: Extrapyramidal-motorische Störungen¹⁸ BARS: Barnes Akathisia Rating Scale¹⁹ SAS: Simpson-Angus Scale

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Vergleich Cariprazin mit Risperidon Effektschätzer OR ¹ oder MWD ² [95%-KI ³], p-Wert Effektmodifikationen	Unterschied zwischen Behandlungsgruppen
AIMS ²⁰ -Gesamtscore: Veränderung ab Baseline (ANCOVA)	MWD: -0,01 [-0,10; 0,07], p=0,7805	±
Suizidgedanken (C-SSRS ²¹)	OR: 1,51 [0,25; 9,10], p=0,6551	±
Suizidales Verhalten (C-SSRS)	Keine Ereignisse	±
UE aus der SMQ ²² Suizid / Selbstverletzendes Verhalten	OR: 0,33 [0,01; 8,19], p=0,5001	±

Die Verbesserung der Negativsymptomatik (gemessen anhand PANSS-FNS) war im Cariprazin-Arm unter Verwendung der Responseschwellen von $\geq 20\%$ und $\geq 30\%$ jeweils signifikant größer als im Risperidon-Arm. Auch hinsichtlich der Responderanalysen zum CGI-I und CGI-S bestanden statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Cariprazin. In der Responderanalyse zum PSP besteht ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Cariprazin. Für die Verträglichkeitsendpunkte zeigten sich dagegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Damit ergeben sich für Cariprazin patientenrelevante und klinisch bedeutsame Vorteile in der Behandlung schizophrener Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik in Bezug auf die Wirksamkeit und insbesondere auch auf die Verbesserung der Lebensqualität.

²⁰ AIMS: Abnormal Involuntary Movement Scale

²¹ C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale

²² SMQ: Standardisierte MedDRA-Abfragen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung von Schizophrenie bei erwachsenen Patienten	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Die Ergebnisse der Zusatznutzenbewertung basieren auf einem direkten Vergleich (Evidenzstufe 1b) mit hoher Ergebnissicherheit (niedriges Verzerrungspotential der Studie RGH-188-005, hohe methodische Qualität).

Die Gesamtschau der Daten zeigt, dass Cariprazin für Schizophrenie-Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik den hohen therapeutischen Bedarf an einer neuen, wirksamen und verträglichen Behandlung deckt. Die Ergebnisse der Studie RGH-188-005 zeigen mehrere Wirksamkeitsvorteile der Cariprazin-Behandlung sowie eine Verbesserung der Lebensqualität im Vergleich zur Behandlung mit Risperidon (Tabelle 1-10).

Anhand der Morbiditäts-Endpunkte PANSS und CGI lässt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen ableiten. Dies entspricht einer Abschwächung schwerwiegender (bzw. schwerer) Symptome der Schizophrenie und resultiert in einer gegenüber der zVT bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Insbesondere ist hervorzuheben, dass es sich bei dem Effekt von Cariprazin auf die Negativsymptomatik (anhand des PANSS-FNS) um einen direkten Effekt handelt, der nicht durch eine Verbesserung der Positivsymptomatik (anhand des PANSS-FPS), von Depressionen (anhand des CDSS) oder von EPS verursacht wird. Eine pseudospezifische Wirkung auf die Negativsymptomatik wird damit ausgeschlossen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Diesen Wirksamkeitsvorteilen stehen keinerlei Nachteile bezüglich der Verträglichkeit entgegen. Im Gegenteil, die Wirksamkeitsvorteile von Cariprazin werden durch den statistisch signifikanten und patientenrelevanten Vorteil hinsichtlich der Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des PSP unterstützt. Im PSP-Fragebogen werden die sozialen und beruflichen Aktivitäten, die sozialen Beziehungen, das Ausmaß der Selbstständigkeit im Alltagsleben sowie das Ausmaß von aggressivem und gestörtem Verhalten untersucht. Der statistisch signifikante Unterschied zugunsten von Cariprazin in der Responderanalyse zum PSP belegt, dass sich die Wirksamkeitsvorteile auch in einer verbesserten Lebensqualität der Patienten unter Cariprazin-Behandlung widerspiegeln.

Tabelle 1-10 Endpunkte mit Zusatznutzen von Cariprazin gegenüber Risperidon

Endpunkt	Population	Ausmaß des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit
Morbidität	Schizophrenie-Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe	beträchtlich, Hinweis
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Schizophrenie-Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe	beträchtlich, Hinweis

In der Gesamtschau kann somit für die betrachtete Fragestellung der Langzeittherapie/ Rückfallprophylaxe von Schizophrenie-Patienten aufgrund der hohen Ergebnissicherheit ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Cariprazin gegenüber der zVT Risperidon abgeleitet werden.

Da in die Studie RGH-188-005 ausschließlich Schizophrenie-Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik eingeschlossen wurden, lässt sich der beträchtliche Zusatznutzen nur auf diese Patientengruppe (Schizophrenie-Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe) beziehen. Es ist hier hervorzuheben, dass es sich bei der Studie RGH-188-005 um die bisher erste Vergleichsstudie zweier AP der zweiten Generation im Indikationsgebiet Schizophrenie handelt, die anhand einer großen Patientengruppe einen statistisch signifikanten Vorteil für Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik gezeigt hat.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Cariprazin (Reagila) ist gemäß Fachinformation zugelassen für die Behandlung von Schizophrenie bei erwachsenen Patienten.

Die Zielpopulation umfasst Patienten in der Akutphase (Schwerpunkt auf der Therapie von Positivsymptomen) sowie in der Langzeitbehandlung zur Rückfallprophylaxe und Behandlung von Residualsymptomen (Schwerpunkt auf der Therapie von Negativsymptomen).

Eine akute psychotische Episode, meist nach einer mehrjährigen Prodromalphase mit unspezifischen Symptomen, markiert den klinischen Ausbruch einer Schizophrenie. Diese Phase ist vorwiegend gekennzeichnet durch Positivsymptome (im Vergleich zur ungestörten Funktion eine „übersteigerte“ Funktion) wie Halluzinationen und Wahnvorstellungen.

Nach der ersten Episode erreichen langfristig nur etwa 30% der Patienten eine vollständige Remission. Häufiger (40%) ist ein episodischer Verlauf der Erkrankung mit auch zwischen den Episoden fortbestehender Restsymptomatik. Dabei handelt es sich vorrangig um Negativsymptome mit Funktionsminderung bis zu Funktionsverlust, Affektverflachung, Antriebslosigkeit und sozialem Rückzug, die neben abgeschwächten Positivsymptomen und kognitiven Symptomen auftreten. Bei 10% bis ca. 30% der Patienten verstärkt sich diese Restsymptomatik zusätzlich nach jeder folgenden Episode. Negativsymptome sind während des ganzen Krankheitsverlaufs präsent und daher ein wichtiger Bestandteil der schizophrenen Symptomatik.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Bei Schizophrenie handelt es sich um eine heterogene Gruppe von Erkrankungen. Auswahl, Dosierung oder Wechsel eines AP erfolgen nach individueller Symptomatik, Therapieansprechen und Nebenwirkungsprofil, wobei in der Praxis aufgrund der hohen Variabilität nach dem Prinzip Versuch und Irrtum vorgegangen wird.

Durch das patientenindividuelle Ansprechen ist ein großes Spektrum unterschiedlicher AP notwendig

Zwischen 20-30% der Patienten sprechen auf eine AP-Therapie nicht an, bei den übrigen Patienten wird ein teilweises Ansprechen von variablem Ausmaß beobachtet.

Negativsymptome und kognitive Defizite sind bisher unzureichend behandelbar

Die aktuell verfügbaren medikamentösen Therapien adressieren überwiegend die Positivsymptomatik sowie die Rückfallprophylaxe in der Langzeitbehandlung. Auf Negativsymptome weisen AP der zweiten Generation zwar einen geringen direkten Effekt auf, jedoch können weder die Negativsymptomatik noch kognitive Defizite bisher ausreichend behandelt werden.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Cariprazin

Cariprazin bindet als einziges AP hochselektiv mit ~10-mal höherer Affinität an den Dopamin-D₃- als an den Dopamin-D₂-Rezeptor und hat damit eine höhere Affinität als Dopamin selbst zu diesem Rezeptor.

Aufgrund seines neuartigen Bindungsprofils ist Cariprazin das erste AP, das nicht nur die Positivsymptomatik, sondern insbesondere auch die Negativsymptomatik verbessert. Patienten mit unzureichendem Ansprechen oder schlechter Verträglichkeit ihrer AP-Behandlung bietet die Behandlung mit Cariprazin eine neue Therapieoption.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-11 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung von Schizophrenie bei erwachsenen Patienten	260.890
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-12 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung von Schizophrenie bei erwachsenen Patienten	Schizophrenie-Patienten mit vorwiegender Negativsymptomatik in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe	beträchtlich	37.404 – 78.267
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Behandlung von Schizophrenie bei erwachsenen Patienten	2.391,58-4.357,03 Euro	623.939.306,20-1.136.705.556,70 Euro
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.			

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
623.939.306,20-1.136.705.556,70 Euro

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapie kosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung von Schizophrenie bei erwachsenen Patienten	Schizophrenie-Patienten mit vorwiegender Negativsymptomatik in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe	2.391,58-4.357,03 Euro	Kleinste Dosis: 89.454.658,32-187.181.791,86 Euro Größte Dosis: 162.970.350,12-341.011.667,01 Euro
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Geben Sie in Tabelle 1-16 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-15.

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kleinste Dosis: 89.454.658,32-187.181.791,86 Euro
Größte Dosis: 162.970.350,12-341.011.667,01 Euro

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-17 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung	Kurzbezeichnung				
A	Behandlung von Schizophrenie bei erwachsenen Patienten	Aripiprazol	Gesamte Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit Schizophrenie	1.205,06 Euro (963,60-1.374,56 Euro)	314.388.103,40 Euro (251.393.604,00-358.608.958,40 Euro)
			Schizophrenie-Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe	1.205,06 Euro (963,60-1.374,56 Euro)	45.074.064,24-94.316.431,02 Euro Kleinste Dosis: 36.042.494,40-75.418.081,20 Euro Größte Dosis: 51.414.042,24-107.582.687,52 Euro
		Aripiprazol Depot	Gesamte Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit Schizophrenie	6.321,13 Euro	1.649.119.605,70 Euro
			Schizophrenie-Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe	6.321,13 Euro	236.435.546,52-494.735.881,71 Euro
		Amisulprid	Gesamte Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit Schizophrenie	100,89-936,74 Euro	26.321.192,10-244.386.098,60 Euro

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung	Kurzbezeichnung				
		Amisulprid	Schizophrenie-Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe	100,89-468,37 Euro	Kleinste Dosis: 3.773.689,56-7.896.357,63 Euro Größte Dosis 17.518.911,48-36.657.914,79 Euro
		Olanzapin	Gesamte Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit Schizophrenie	515,54 Euro (219,05-688,96 Euro)	134.499.230,60 Euro (57.147.954,50-179.742.774,40 Euro)
			Schizophrenie-Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe	515,54 Euro (219,05-688,96 Euro)	19.283.258,16-40.349.769,18 Euro Kleinste Dosis: 8.193.346,20-17.144.386,35 Euro Größte Dosis: 25.769.859,84-53.922.832,32 Euro
		Olanzapin Depot	Gesamte Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit Schizophrenie	5487,82-10975,64 Euro	1.431.717.359,80-2.863.434.719,60 Euro
			Schizophrenie-Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe	5487,82-10975,64 Euro	205.266.419,28-859.030.415,88 Euro
		Quetiapin	Gesamte Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit Schizophrenie	606,81 Euro (298,83-991,52 Euro)	158.310.660,90 Euro (77.961.758,70-258.677.652,80 Euro)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung	Kurzbezeichnung				
		Quetiapin	Schizophrenie-Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe	606,81 Euro (298,83-991,52 Euro)	22.697.121,24-47.493.198,27 Euro Kleinste Dosis: 11.177.437,32-23.388.527,61 Euro Größte Dosis: 37.086.814,08-77.603.295,84 Euro
		Quetiapin Retardtabletten	Gesamte Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit Schizophrenie	688,72 Euro (435,12-870,23 Euro)	179.680.160,80 Euro (113.518.456,80-227.034.304,70 Euro)
			Schizophrenie-Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe	688,72 Euro (435,12-870,23 Euro)	25.760.882,88-53.904.048,24 Euro Kleinste Dosis: 16.275.228,48-34.055.537,04 Euro Größte Dosis: 32.550.082,92-68.110.291,41 Euro
		Paliperidon	Gesamte Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit Schizophrenie	153,82-412,19 Euro	40.130.099,80-107.536.249,10 Euro
			Schizophrenie-Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe	153,82-412,19 Euro	Kleinste Dosis: 5.753.483,28-12.039.029,94 Euro Größte Dosis: 15.417.554,76-32.260.874,73 Euro
		Paliperidon Depot	Gesamte Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit Schizophrenie	6.031,56 Euro (2.113,93-11.873,15 Euro)	1.573.573.688,40 Euro (551.503.197,70-3.097.586.103,50 Euro)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung	Kurzbezeichnung				
		Paliperidon Depot	Schizophrenie-Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe	6.031,56 Euro (2.113,93-11.873,15 Euro)	225.604.470,24-472.072.106,52 Euro Kleinste Dosis: 79.069.437,72-165.450.959,31 Euro Größte Dosis: 444.103.302,60-929.275.831,05 Euro
		Paliperidon 3-Monats-Depot	Gesamte Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit Schizophrenie	5.493,95 Euro (3.718,25-10.720,70 Euro)	1.433.316.615,50 Euro (970.054.242,50-2.796.923.423,00 Euro)
			Schizophrenie-Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe	5.493,95 Euro (3.718,25-10.720,70 Euro)	205.495.705,80-429.994.984,65 Euro Kleinste Dosis: 139.077.423,00-291.016.272,75 Euro Größte Dosis: 400.997.062,80-839.077.026,90 Euro
		Risperidon	Gesamte Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit Schizophrenie	164,98 Euro (110,60-165,89 Euro)	43.041.632,20 Euro (28.854.434,00-43.279.042,10 Euro)
				211,04 Euro (125,63-219,37 Euro)	55.058.225,60 Euro (32.775.610,70-57.231.439,30 Euro)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung	Kurzbezeichnung				
		Risperidon	Schizophrenie-Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe	164,98 Euro (110,60-165,89 Euro)	6.170.911,92-12.912.489,66 Euro Kleinste Dosis: 4.136.882,40-8.656.330,20 Euro Größte Dosis: 6.170.911,92-12.912.489,66 Euro
		Risperidon Depot	Gesamte Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit Schizophrenie	28.112,87 Euro (20.181,21-39.355,72 Euro)	7.334.366.654,30 Euro (5.265.075.876,90-10.267.513.790,80 Euro)
			Schizophrenie-Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe	28.112,87 Euro (20.181,21-39.355,72 Euro)	1.051.533.789,48-2.200.309.996,29 Euro Kleinste Dosis: 754.857.978,84-1.579.522.763,07 Euro Größte Dosis: 1.472.061.350,88-3.080.254.137,24 Euro
		Ziprasidon	Gesamte Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit Schizophrenie	1248,08-1648,49 Euro	325.611.591,20-430.074.556,10 Euro
			Schizophrenie-Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe	1248,08-1648,49 Euro	Kleinste Dosis: 46.683.184,32-97.683.477,36 Euro Größte Dosis: 61.660.119,96-129.022.366,83 Euro

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Entsprechend der aktuellen Fachinformation von Cariprazin ergeben sich die folgenden Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung:

Cariprazin wird einmal täglich zur selben Tageszeit mit oder ohne eine Mahlzeit eingenommen. Die niedrigste wirksame Dosis sollte nach klinischem Ermessen des behandelnden Arztes beibehalten werden.

Patienten sind nach dem Beginn der Behandlung sowie nach jeder Dosisänderung mehrere Wochen lang in Hinblick auf Nebenwirkungen und das Ansprechen auf die Behandlung zu überwachen.

Cariprazin sollte in Kombination mit anderen zentral wirkenden Arzneimitteln und Alkohol mit Vorsicht angewendet werden. Die gleichzeitige Gabe von starken oder moderaten CYP3A4-Inhibitoren oder –Induktoren ist kontraindiziert.

Vor und während der Behandlung sollten alle möglichen Risikofaktoren für venöse Thromboembolien identifiziert und Präventivmaßnahmen ergriffen werden. Bei Patienten mit Diabetes mellitus oder entsprechenden Risikofaktoren sollte der Serumglukosespiegel überwacht werden. Außerdem sollte bei allen Patienten regelmäßig das Gewicht überwacht werden.

Patienten mit hohem Suizidrisiko sollten engmaschig überwacht werden.

Cariprazin sollte bei folgenden Patientengruppen mit Vorsicht angewendet werden:

- Patienten mit Krampfanfällen oder anderen Umständen in der Anamnese, die möglicherweise die Anfallsschwelle herabsetzen
- Patienten mit Risikofaktoren für einen Schlaganfall
- Patienten mit einer Verlängerung des QT-Intervalls in der Familienanamnese oder Patienten, die mit Arzneimitteln behandelt werden, die eine Verlängerung des QT-Intervalls hervorrufen könnten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Patienten mit bekannten kardiovaskulären Erkrankungen, die für Veränderungen des Blutdrucks prädisponieren. Der Blutdruck sollte überwacht werden.
- Patienten, die anfällig für eine Akathisie sind oder bereits Symptome einer Akathisie zeigen. Eine engmaschige Überwachung während der ersten Behandlungsphase ist wichtig.
- Bei Patienten mit Parkinson-Krankheit sollten Ärzte die Risiken gegenüber dem Nutzen individuell abwägen.

Die Anwendung wird bei Patienten mit einer schweren Niereninsuffizienz oder einer schweren Leberinsuffizienz sowie bei älteren Patienten mit Demenz nicht empfohlen.

Falls Zeichen und Symptome einer tardiven Dyskinesie auftreten, sollte ein Absetzen in Erwägung gezogen werden. Falls unklares hohes Fieber oder Symptome eines malignen neuroleptischen Syndroms auftreten, muss Cariprazin sofort abgesetzt werden. Patienten, die Symptome entwickeln, die möglicherweise mit einem Katarakt in Zusammenhang stehen, sollte zu einer ophthalmologischen Untersuchung geraten werden.

Die Anwendung während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine wirksamen Kontrazeptiva anwenden, wird nicht empfohlen. Frauen im gebärfähigen Alter muss mitgeteilt werden, dass eine Schwangerschaft während der Behandlung mit Cariprazin vermieden werden muss. Das Stillen soll während der Behandlung unterbrochen werden.