

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

**Dossier zur Nutzenbewertung  
gemäß § 35a SGB V**

*Cariprazin (Reagila)*

Recordati Pharma GmbH

**Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 13.04.2018

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>5</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	12
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	12
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	12
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	13
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	13

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Erwünschte und unerwünschte Effekte der Bindung von AP an Neurotransmitterrezeptoren [4, 6-9].....	7
Tabelle 2-4: Bindung von Cariprazin an Neurotransmitterrezeptoren [11, 12] .....	9
Tabelle 2-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht [11].....	12
Tabelle 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	12

**Abbildungsverzeichnis**

**Seite**

Abbildung 2-1: Bindung von Cariprazin an Neurotransmitterrezeptoren (verändert nach [10]). ..... 8

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
5-HT	5-Hydroxytryptamin
5-HT <sub>1A</sub> -Rezeptor	5-Hydroxytryptamin-Rezeptor, Subtyp 1A
$\alpha$ 1-Adrenorezeptor	Adrenorezeptor, Subtyp 1
AP	Antipsychotikum/ Antipsychotika
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
D <sub>2</sub> -Rezeptor	Dopamin-Rezeptor, Subtyp 2
D <sub>3</sub> -Rezeptor	Dopamin-Rezeptor, Subtyp 3
EPS	Extrapyramidal-motorische Störungen
EU	Europäische Union
FGA	First Generation Antipsychotic (Antipsychotikum der ersten Generation)
H <sub>1</sub> -Rezeptor	Histamin-Rezeptor, Subtyp 1
K <sub>i</sub>	Inhibitionskonstante, Maß für die Affinität eines Inhibitors zu einem Rezeptor
M <sub>1</sub>	cholinergischer Muskarin-Rezeptor, Subtyp 1
nM	Nanomolar
PZN	Pharmazentralnummer
SGA	Second Generation Antipsychotic (Antipsychotikum der zweiten Generation)

## 2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

### 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

#### 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

*Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.*

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.*

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
14016453	EU/1/17/1209/037	1,5 mg	21 Hartkapseln
14016476	EU/1/17/1209/005	1,5 mg	49 Hartkapseln
14016482	EU/1/17/1209/010	1,5 mg	98 Hartkapseln
14016513	EU/1/17/1209/038	3 mg	21 Hartkapseln
14016536	EU/1/17/1209/015	3 mg	49 Hartkapseln
14016542	EU/1/17/1209/020	3 mg	98 Hartkapseln
14016571	EU/1/17/1209/039	4,5 mg	21 Hartkapseln
14016588	EU/1/17/1209/023	4,5 mg	49 Hartkapseln
14016594	EU/1/17/1209/028	4,5 mg	98 Hartkapseln
14016625	EU/1/17/1209/040	6 mg	21 Hartkapseln
14016631	EU/1/17/1209/031	6 mg	49 Hartkapseln
14016648	EU/1/17/1209/036	6 mg	98 Hartkapseln

### 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

*Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Cariprazin (ATC-Code: N05AX15) gehört zu den Antipsychotika der zweiten Generation (Second Generation Antipsychotics, SGAs), welche in Abgrenzung zu den „klassischen“ Antipsychotika der ersten Generation (First Generation Antipsychotics, FGAs) auch als „atypische“ Antipsychotika (AP) bezeichnet werden [1]. Allen AP zur Behandlung der Schizophrenie gemeinsam ist ihre Wirkung auf Neurotransmitterrezeptoren (insbesondere Dopamin-Rezeptoren) im zentralen Nervensystem [2].

Obwohl die Ätiologie der Schizophrenie multifaktoriell und noch nicht vollständig aufgeklärt ist, gilt gemäß der sogenannten „Dopaminhypothese“ eine Störung der dopaminvermittelten Signalübertragung im Gehirn als Auslöser der Schizophreniesymptomatik [2]. Die vielfältigen Symptome werden entweder der Positivsymptomatik (z.B. Wahn, Halluzinationen), der Negativsymptomatik (z.B. Affektverflachung, Antriebsminderung, sozialer Rückzug) oder den kognitiven Dysfunktionen zugeordnet [3]. Während erhöhte Dopaminspiegel (Hyperdopaminergien) und somit eine Überaktivität von dopaminergen Rezeptoren in einer bestimmten Gehirnregion, dem Striatum, mit Positivsymptomen assoziiert sind, korrelieren verringerte Dopaminspiegel (Hypodopaminergien) in der Region des präfrontalen Cortex mit Negativsymptomen und kognitiver Dysfunktion [2].

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Die aktivierende (agonistische) oder hemmende (antagonistische) Wirkung von AP auf Neurotransmitterrezeptoren bewirkt eine Renormalisierung der gestörten Signalübertragung und somit eine Verbesserung der jeweils assoziierten Symptomatik.

Neben den Dopamin-Rezeptoren spielen dabei vorrangig Serotonin-Rezeptoren eine Rolle, da diese an der Regulation der Dopaminfreisetzung beteiligt sind. Zusätzlich kann die Affinität zu histaminergen, adrenergen sowie cholinergen Rezeptoren das Nebenwirkungsprofil eines AP beeinflussen [4].

Die Bindung eines AP an einen bestimmten Neurotransmitterrezeptor kann neben dem erwünschten Effekt, wie einer Verbesserung der psychotischen Symptomatik, gleichzeitig auch unerwünschte Nebenwirkungen hervorrufen. Ein Beispiel hierfür ist die Blockade des Dopamin-D<sub>2</sub>-Rezeptors, die zur Reduktion von Positivsymptomen führt, dabei aber das Risiko für das Auftreten von extrapyramidal-motorischen Störungen (EPS) erhöht [4, 5]. Tabelle 2-3 stellt dar, welche erwünschten und unerwünschten Effekte nach aktuellem Kenntnisstand mit der Bindung an die einzelnen Neurotransmitterrezeptoren assoziiert sind.

Tabelle 2-3: Erwünschte und unerwünschte Effekte der Bindung von AP an Neurotransmitterrezeptoren [4, 6-9]

<b>Rezeptor</b>	<b>erwünschte Effekte</b>	<b>unerwünschte Effekte</b>
Dopamin-D <sub>2</sub> -Rezeptor	Verbesserung der Positivsymptomatik	EPS Erhöhung der Prolaktinwerte
Dopamin-D <sub>3</sub> -Rezeptor	Verbesserung der Positivsymptomatik Verbesserung der Negativsymptomatik Verbesserung der Kognition	Hormonelle Störungen Gewichtszunahme Sexuelle Funktionsstörungen
Serotonin-5-HT <sub>1A</sub> -Rezeptor	Anxiolytische Wirkung	
Serotonin-5-HT <sub>2A</sub> -Rezeptor	Verringerung von EPS	
Serotonin-5-HT <sub>2C</sub> -Rezeptor	Antidepressive Wirkung	Gewichtszunahme Erhöhtes kardiometabolisches Risiko
Serotonin-5-HT <sub>7</sub> -Rezeptor	Verbesserung der Kognition Antidepressive Wirkung	
Histamin-H <sub>1</sub> -Rezeptor	Sedierung	Gewichtszunahme Sedierung Erhöhtes kardiometabolisches Risiko
α <sub>1</sub> -Adrenorezeptor	Sedierung	Sedierung Hypotonie
cholinergischer Muskarinrezeptor (M <sub>1</sub> )		Anticholinerge Nebenwirkungen, z.B. Obstipation, trockener Mund, verschwommenes Sehen Sedierung

5-HT: 5-Hydroxytryptamin; EPS: Extrapyramidal-motorische Störungen

Das spezifische Wirkprofil von Cariprazin basiert auf seinen im Folgenden beschriebenen Bindungseigenschaften an die in Abbildung 2-1 dargestellten Neurotransmitterrezeptoren.

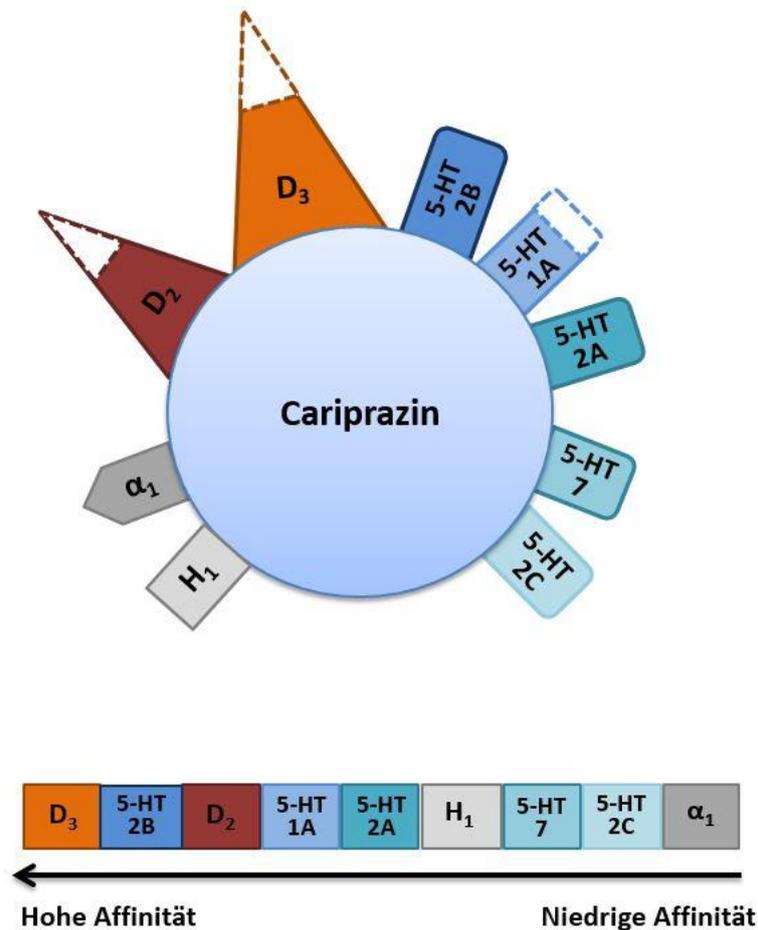


Abbildung 2-1: Bindung von Cariprazin an Neurotransmitterrezeptoren (verändert nach [10]). Antagonistische Bindungsstellen sind in der schematischen Darstellung farblich komplett ausgefüllt, die partialagonistischen Bindungsstellen sind weiß und mit gestrichelter Umrandung gekennzeichnet. Die Größe der jeweiligen Darstellung eines Rezeptors korreliert mit der Affinität von Cariprazin zu diesem Rezeptor.

Cariprazin zeichnet sich durch eine partialagonistische Wirkung auf die Dopamin-D<sub>2</sub>- und D<sub>3</sub>-Rezeptoren aus, wobei es mit etwa 10-mal höherer Affinität an den Dopamin-D<sub>3</sub>-Rezeptor ( $K_i$  0,085–0,3 nM) als an den Dopamin-D<sub>2</sub>-Rezeptor ( $K_i$  0,49–0,71 nM) bindet. Auch am Serotonin-5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor bindet Cariprazin als Partialagonist mit einer relativ hohen Affinität ( $K_i$  1,4–2,6 nM). Auf die Serotonin-5-HT<sub>2A</sub>- und 5-HT<sub>2B</sub>-Rezeptoren dagegen übt Cariprazin eine antagonistische Wirkung aus. Es bindet dabei stark an den Serotonin-5-HT<sub>2B</sub>-Rezeptor ( $K_i$  0,58–1,1 nM) und - im Gegensatz zu anderen AP - mit eher moderater Affinität an den Serotonin-5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptor ( $K_i$  18,8 nM).

Darüber hinaus bindet Cariprazin als Antagonist an den Histamin-H<sub>1</sub>-Rezeptor ( $K_i$  23,3 nM).

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Zu den Serotonin-Rezeptoren 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>6</sub> und 5-HT<sub>7</sub> sowie zu  $\alpha_1$ -Adrenorezeptoren und dem cholinergen Muskarinrezeptor besitzt Cariprazin nur eine geringe bis keine Affinität [11, 12]. Die Bindungseigenschaften von Cariprazin an den verschiedenen Neurotransmitterrezeptoren sind in Tabelle 2-4 zusammengefasst.

Tabelle 2-4: Bindung von Cariprazin an Neurotransmitterrezeptoren [11, 12]

Rezeptoren	Affinität K <sub>i</sub> [nM]	Wirkung
Dopamin-D <sub>2</sub> -Rezeptor	0,49-0,71	Partialagonist (geringe Dopaminspiegel) Antagonist (hohe Dopaminspiegel)
Dopamin-D <sub>3</sub> -Rezeptor	0,085-0,3	Partialagonist (geringe Dopaminspiegel) Antagonist (hohe Dopaminspiegel)
Serotonin-5-HT <sub>1A</sub> -Rezeptor	1,4-2,6	Partialagonist
Serotonin-5-HT <sub>2A</sub> -Rezeptor	18,8	Antagonist
Serotonin-5-HT <sub>2B</sub> -Rezeptor	0,58-1,1	Antagonist
Serotonin-5-HT <sub>2C</sub> -Rezeptor	134	Antagonist
Serotonin-5-HT <sub>6</sub> -Rezeptor	Keine Bindung	Keine
Serotonin-5-HT <sub>7</sub> -Rezeptor	111*	Antagonist
Histamin-H <sub>1</sub> -Rezeptor	23,3	Antagonist
$\alpha_1$ -Adrenorezeptor	155	Antagonist
cholinergischer Muskarinrezeptor (M <sub>1</sub> )	Keine Bindung	Keine

5-HT: 5-Hydroxytryptamin; K<sub>i</sub>: Inhibitionskonstante; nM: Nanomolar  
\*Angabe als pKi 6,95, was einer Ki von 111 nM entspricht

Insgesamt besitzt Cariprazin ein günstiges Rezeptorbindungsprofil zur Verbesserung der Positivsymptomatik (als Partialagonist mit hoher Affinität zu Dopamin-D<sub>2</sub>- und D<sub>3</sub>-Rezeptoren), der Negativsymptomatik und kognitiver Dysfunktionen (als Partialagonist mit hoher Affinität zu Dopamin-D<sub>3</sub>-Rezeptoren). Da die Affinität des Cariprazins zum Dopamin-D<sub>3</sub>-Rezeptor selbst die des Dopamins übersteigt, ist Cariprazin das einzige AP, das eine Netto-Blockade des Dopamin-D<sub>3</sub>-Rezeptors selbst bei Anwesenheit von Dopamin bewirken kann. Eine geringe Affinität zum Histamin-H<sub>1</sub>-Rezeptor,  $\alpha_1$ -Adrenorezeptor und dem cholinergen Muskarinrezeptor (M<sub>1</sub>) deuten zudem auf ein günstiges Nebenwirkungsprofil in Bezug auf Gewichtszunahme, Sedierung und anticholinerge Nebenwirkungen hin.

*In vitro* Experimente zeigten, dass die beiden aktiven Hauptmetaboliten des Cariprazins, Desmethylcariprazin und Didesmethylcariprazin, ein ähnliches Rezeptorbindungsprofil wie Cariprazin selbst besitzen und somit ähnliche funktionelle Effekte ausüben können [11].

*Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Zur Behandlung der Schizophrenie ist in Deutschland eine Vielzahl von AP der ersten (FGAs) und der zweiten (SGAs) Generation zugelassen. Alle diese Wirkstoffe, insbesondere die SGAs, besitzen ein unterschiedliches Rezeptorbindungsprofil und unterscheiden sich voneinander somit bezüglich ihrer Wirksamkeit und ihrer Nebenwirkungen [13]. Das Ansprechen auf ein bestimmtes AP ist patientenindividuell und in der Regel nicht vorhersagbar, weshalb im Rahmen einer individualisierten Therapie oft verschiedene Wirkstoffe nacheinander ausprobiert werden müssen [14].

#### ***Antipsychotika der ersten Generation (FGAs)***

Die Wirkung der FGAs beruht auf einer nicht-selektiven Blockade von Dopamin-D<sub>2</sub>-Rezeptoren in verschiedenen Gehirnregionen, wodurch eine Verbesserung der Positivsymptomatik erreicht wird. Ihr Einfluss auf die Negativsymptomatik sowie auf kognitive Dysfunktionen ist dagegen gering [5]. Zudem treten während der Behandlung mit FGAs häufig extrapyramidal-motorische Störungen (EPS) auf, welche sich z. B. durch unwillkürliche Bewegungen, Gang- oder Haltungsstörungen manifestieren können [1, 15].

#### ***Antipsychotika der zweiten Generation (SGAs)***

Im Gegensatz zu den FGAs besitzen SGAs zusätzlich zu ihrer Bindung an Dopamin-D<sub>2</sub>-Rezeptoren ein individuell unterschiedliches Bindungsprofil für Rezeptoren weiterer Neurotransmitter. Die Wirksamkeit sowie das Nebenwirkungsprofil der einzelnen SGAs wird durch ihre Affinität zu Dopamin-Rezeptoren (D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>) und Serotonin-Rezeptoren (5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>6</sub>, 5-HT<sub>7</sub>) sowie ihre Bindung an adrenerge ( $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ), histaminerge (H<sub>1</sub>) und cholinerge (M<sub>1</sub>) Rezeptoren beeinflusst [4]. Generell treten bei der Behandlung mit SGAs im Vergleich zu FGAs weniger EPS auf [13, 16], allerdings können die verschiedenen SGAs in unterschiedlichem Ausmaß metabolische Nebenwirkungen (Gewichtszunahme, Störungen des Glucose- oder Lipidstoffwechsels) hervorrufen und so das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen erhöhen [4, 17]. Zudem bleibt die Annahme einer verbesserten Wirkung von SGAs auf Negativsymptome und kognitive Dysfunktionen umstritten [1, 13, 18, 19].

#### ***Aripiprazol (ATC-Code: N05AX12)***

Das Rezeptorbindungsprofil von Cariprazin ist im Vergleich mit anderen derzeit verfügbaren SGAs demjenigen des Aripiprazols am ähnlichsten. Beide Wirkstoffe sind Dopamin-D<sub>2</sub>-Rezeptor Partialagonisten, wobei Cariprazin eine stärkere antagonistische Aktivität auf den Dopamin-D<sub>2</sub>-Rezeptor ausübt als Aripiprazol, was u.a. für ein besseres Verträglichkeitsprofil von Cariprazin im Vergleich zu Aripiprazol spricht. [10, 20].

Eine weitere Gemeinsamkeit der Wirkstoffe ist auch ihre partialagonistische Bindung an den Dopamin-D<sub>3</sub>-Rezeptor, wobei Cariprazin eine 10-fach höhere Selektivität für den D<sub>3</sub>-Rezeptor gegenüber dem D<sub>2</sub>-Rezeptor besitzt und sich dadurch deutlich vom Rezeptorprofil des Aripiprazols differenziert [12]. Diese Eigenschaft wird mit positiven Effekten auf die Kognition und die Negativsymptomatik assoziiert [10, 21]. Auch in Bezug auf die Bindung an Serotonin-Rezeptoren besitzen Cariprazin und Aripiprazol ähnliche Eigenschaften. Beide binden mit sehr hoher (subnanomolarer) Affinität an den 5-HT<sub>2B</sub>-Rezeptor und mit hoher Affinität als Partialagonisten an den 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor. Unterschiede bestehen durch die vergleichsweise geringere Affinität von Cariprazin zu den Rezeptoren 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub> und 5-HT<sub>7</sub> [12]. Die klinischen Konsequenzen dieser Unterschiede sind derzeit noch unklar [10]. Durch seine geringere Affinität zum Histamin-H<sub>1</sub>-Rezeptor besitzt Cariprazin das Potential, weniger Nebenwirkungen wie Sedierung und Gewichtszunahme als Aripiprazol zu induzieren [12].

#### *Risperidon (ATC-Code: N05AX08)*

Risperidon ist ein selektiver monoaminerges Wirkstoff mit hoher Affinität für Serotonin-5-HT<sub>2</sub>- und Dopamin-D<sub>2</sub>-Rezeptoren, auf die er eine antagonistische Wirkung ausübt. Risperidon bindet ebenfalls an  $\alpha_1$ -Adrenorezeptoren und, mit geringerer Affinität, an Histamin-H<sub>1</sub>- und  $\alpha_2$ -Adrenorezeptoren. Risperidon hat keine Affinität zu cholinergen Muskarinrezeptoren [22]. Die wichtigsten Unterschiede zu Cariprazin sind zum einen die ausschließlich antagonistische Wirkung von Risperidon auf den Dopamin-D<sub>2</sub>- und D<sub>3</sub>-Rezeptor, während Cariprazin eine partialagonistische Wirkung auf diese Rezeptoren ausübt, und zum andern die wesentlich niedrigere Affinität des Risperidons zum Dopamin-D<sub>3</sub>- als zum Dopamin-D<sub>2</sub>-Rezeptor.

#### **Fazit:**

In Bezug auf die Verbesserung der Positivsymptomatik besitzt Cariprazin einen den anderen verfügbaren SGAs vergleichbaren Wirkmechanismus (Blockade von Dopamin-Rezeptoren).

Das einzigartige Rezeptorbindungsprofil von Cariprazin zeichnet sich jedoch gegenüber allen anderen verfügbaren SGAs durch seine etwa 10-mal höhere Affinität zum Dopamin-D<sub>3</sub>-Rezeptor als zum Dopamin-D<sub>2</sub>-Rezeptor aus [12]. Cariprazin ist daher das einzige AP, das den Dopamin-D<sub>3</sub>-Rezeptor gegenüber Dopamin selbst blockieren kann, was *in vivo* zu einer gleichmäßigen Besetzung beider Dopamin-Rezeptor-Subtypen führt. Aufgrund von Ergebnissen präklinischer Studien wird davon ausgegangen, dass die Blockierung von Dopamin-D<sub>3</sub>-Rezeptoren pro-kognitive, antidepressive Effekte hat und insbesondere eine Verbesserung der Negativsymptomatik bewirken kann [10, 21, 23]. Diese Eigenschaft ist besonders für diejenigen Patienten klinisch relevant, die mit den bisher verfügbaren AP zwar gut therapiert bei der Positivsymptomatik sind, deren Lebensqualität aber durch persistierende Negativsymptomatik stark eingeschränkt ist. Solche Langzeitpatienten mit Negativsymptomatik können bisher nur unzureichend behandelt werden, so dass die Entwicklung neuer Therapieoptionen dringend geboten ist [24].

## 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

### 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht [11]

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
Reagila wird zur Behandlung von Schizophrenie bei erwachsenen Patienten angewendet.	nein	13.07.2017	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 2-5 entstammen der Fachinformation von Reagila 1,5 mg/3 mg/4,5 mg/6 mg Hartkapseln mit dem Wirkstoff Cariprazin (Stand: Dezember 2017) [11].

### 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-6 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.

Tabelle 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

*Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-6 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.*

Nicht zutreffend.

### **2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2**

*Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Angaben zum Wirkmechanismus von Cariprazin sowie zu den verschiedenen Therapieoptionen entstammen der deutschen S3-Leitlinie [3] und den jeweiligen Fachinformationen [11, 22, 25]. Des Weiteren wurden medizinische Reviews und Übersichtsarbeiten aus Stichwortsuchen in medizinisch-wissenschaftlichen Datenbanken verwendet [4-6, 10].

Administrative Angaben sowie Angaben zum Zulassungsstatus von Cariprazin basieren auf den Daten der internen Datenbanken des pharmazeutischen Unternehmers.

### **2.4 Referenzliste für Modul 2**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Robert Koch Institut. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Heft 50 Schizophrenie. 2010. Verfügbar unter: [http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/Schizophrenie.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/Schizophrenie.pdf?__blob=publicationFile). [Zugriff am: 19.02.2018]
2. Howes OD, Kapur S. The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III--the final common pathway. Schizophr Bull. 2009;35(3):549-62. Epub 2009/03/28.
3. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN). S3-Behandlungsleitlinie Schizophrenie (Kurzversion). 2006. Verfügbar unter: [https://www.dgppn.de/Resources/Persistent/a6e04aa47e146de9e159fd2ca1e6987853a055d7/S3\\_Schizo\\_Kurzversion.pdf](https://www.dgppn.de/Resources/Persistent/a6e04aa47e146de9e159fd2ca1e6987853a055d7/S3_Schizo_Kurzversion.pdf). [Zugriff am: 19.02.2018]
4. Nasrallah HA. Atypical antipsychotic-induced metabolic side effects: insights from receptor-binding profiles. Mol Psychiatry. 2008;13(1):27-35. Epub 2007/09/13.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

5. Miyamoto S, Duncan GE, Marx CE, Lieberman JA. Treatments for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs. *Mol Psychiatry*. 2005;10(1):79-104. Epub 2004/08/04.
6. Leung JY, Barr AM, Procyshyn RM, Honer WG, Pang CC. Cardiovascular side-effects of antipsychotic drugs: the role of the autonomic nervous system. *Pharmacol Ther*. 2012;135(2):113-22. Epub 2012/05/09.
7. Miller DD. Atypical antipsychotics: sleep, sedation, and efficacy. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2004;6(Suppl 2):3-7. Epub 2005/07/08.
8. Kapur S, Seeman P. Does fast dissociation from the dopamine d(2) receptor explain the action of atypical antipsychotics?: A new hypothesis. *Am J Psychiatry*. 2001;158(3):360-9. Epub 2001/03/07.
9. Moller HJ, Czobor P. Pharmacological treatment of negative symptoms in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2015;265(7):567-78. Epub 2015/04/22.
10. Stahl SM. Mechanism of action of cariprazine. *CNS Spectr*. 2016;21(2):123-7. Epub 2016/03/10.
11. Recordati Pharma GmbH. Fachinformation Reagila. Stand: Dezember 2017.
12. Kiss B, Horvath A, Nemethy Z, Schmidt E, Laszlovszky I, Bugovics G, et al. Cariprazine (RGH-188), a dopamine D(3) receptor-preferring, D(3)/D(2) dopamine receptor antagonist-partial agonist antipsychotic candidate: in vitro and neurochemical profile. *J Pharmacol Exp Ther*. 2010;333(1):328-40. Epub 2010/01/23.
13. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet*. 2009;373(9657):31-41. Epub 2008/12/09.
14. Cutler A, Ball S, Stahl SM. Dosing atypical antipsychotics. *CNS Spectr*. 2008;13(5 Suppl 9):1-16. Epub 2008/06/17.
15. Casey DE. Neuroleptic drug-induced extrapyramidal syndromes and tardive dyskinesia. *Schizophr Res*. 1991;4(2):109-20. Epub 1991/03/01.
16. Haro JM, Salvador-Carulla L. The SOHO (Schizophrenia Outpatient Health Outcome) study: implications for the treatment of schizophrenia. *CNS Drugs*. 2006;20(4):293-301. Epub 2006/04/08.
17. American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, and North American Association for the Study of Obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(2):596-601. Epub 2004/01/30.
18. Meltzer HY. Update on typical and atypical antipsychotic drugs. *Annu Rev Med*. 2013;64:393-406. Epub 2012/10/02.
19. Keefe RS, Bilder RM, Davis SM, Harvey PD, Palmer BW, Gold JM, et al. Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE Trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(6):633-47. Epub 2007/06/06.
20. Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications*, 4th Edition. 2013.
21. Citrome L. The ABC's of dopamine receptor partial agonists - aripiprazole, brexipiprazole and cariprazine: the 15-min challenge to sort these agents out. *Int J Clin Pract*. 2015;69(11):1211-20. Epub 2015/10/20.
22. Janssen-Cilag GmbH. Fachinformation RISPERDAL Filmtabletten. Stand: Mai 2015.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

23. Sokoloff P, Le Foll B. The dopamine D3 receptor, a quarter century later. *Eur J Neurosci.* 2017;45(1):2-19. Epub 2016/09/08.
24. Millan MJ, Fone K, Steckler T, Horan WP. Negative symptoms of schizophrenia: clinical characteristics, pathophysiological substrates, experimental models and prospects for improved treatment. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2014;24(5):645-92. Epub 2014/05/14.
25. Otsuka Pharma GmbH. Fachinformation ABILIFY® Tabletten. Stand: Oktober 2017.