

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Cariprazin (Reagila)

Recordati Pharma GmbH

Modul 3 A

*Behandlung von Schizophrenie bei
erwachsenen Patienten*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 13.04.2018

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis.....	2
Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	5
Abkürzungsverzeichnis.....	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen.....	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	23
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	31
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	39
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	41
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	45
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	46
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	56
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	56
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	63
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	74
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	80
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	85
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	91
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	96
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	97
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	100
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	100
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	108
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	109
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	109
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	116
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	117
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	117

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Leitsymptome der Schizophrenie nach dem ICD-10 Klassifikationssystem [15]	16
Tabelle 3-2: Subtypen der Schizophrenie nach dem ICD-10 Klassifikationssystem [1]	17
Tabelle 3-3: Klassifikation der Verlaufsformen der Schizophrenie nach ICD-10 (Quelle: nach [15])	17
Tabelle 3-4: Charakteristika der wichtigsten Negativsymptome	19
Tabelle 3-5: Auflistung und Charakteristika häufig verwendeter Definitionen für Negativsymptome.....	20
Tabelle 3-6: Epidemiologische Studien mit Angaben zur Inzidenz der Schizophrenie in Deutschland	33
Tabelle 3-7: Epidemiologische Studien zur Prävalenz der Schizophrenie in Deutschland	35
Tabelle 3-8: Prävalenz der Schizophrenie unter GKV-Patienten für die Jahre 2016 und 2017	38
Tabelle 3-9: Erwartete Entwicklung der Anzahl von Schizophrenie-Patienten in Deutschland	39
Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	40
Tabelle 3-11: Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	41
Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	41
Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	57
Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	61
Tabelle 3-15: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	64
Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	74
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	80
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	84
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	85
Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	86
Tabelle 3-21: Verordnungen atypischer Neuroleptika im Jahr 2016	92

Tabelle 3-22: Zu erwartende Versorgungsanteile für Cariprazin innerhalb der GKV-Zielpopulation	95
Tabelle 3-23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel unter Berücksichtigung der zu erwartenden Versorgungsanteile (pro Patient und insgesamt).....	96
Tabelle 3-24: Übersichtstabelle der Sicherheitsbedenken	110
Tabelle 3-25: Tabelle der laufenden und geplanten Studien im Pharmakovigilanz-Entwicklungsplan nach der Zulassung	111
Tabelle 3-26: Übersichtstabelle über Maßnahmen zur Risikominimierung	113

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 3-1: Verteilung der Anzahl stationärer Erstaufnahmen schizophrener Erkrankter nach Alter und Geschlecht, Quelle: [2]..... 36

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-HT _{2A} -Rezeptor	5-Hydroxytryptamin-Rezeptor, Subtyp 2A
ABC	Age, Beginning, Course-Studie
AEP	Apothekeneinkaufspreis
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
AP	Antipsychotikum, Antipsychotika
APA	American Psychiatric Association (Amerikanische Psychiatrische Vereinigung)
AREDS	Age-Related Eye Disease Study
ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemisch
AVP	Apothekenverkaufspreis
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BVA	Bundesversicherungsamt
CATIE-Studie	Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness-Studie
CrCl	Creatinin Clearance, Kreatinin-Clearance
CYP	Cytochrom P450
d. h.	Das heißt
D ₂ -Rezeptor	Dopamin-Rezeptor, Subtyp 2
DCAR	Desmethylcariprazin
DDCAR	Didesmethylcariprazin
DDD	Defined Daily Dose
DESTATIS	Statistisches Bundesamt
DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde
DIMDI	Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Diagnostisch-statistisches Handbuch mentaler Störungen)
DSM-5	5. Edition des DSM
DSM-IV-TR	4. Edition des DSM, Text Revision
DxG	Diagnosegruppe
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EG	Europäische Gemeinschaft
EK	Ethikkommission

Abkürzung	Bedeutung
EKG	Elektrokardiogramm
EPAR	European Public Assessment Report
EPS	Extrapyramidal-motorische Störungen
EU	Europäische Union
EUFAST	European First Episode Schizophrenia Trial
EURD	EU reference days
EuroSC	European Schizophrenia Cohort
FB	Festbetrag
FGA	First Generation Antipsychotic (Antipsychotikum der ersten Generation)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HMG	Hierarchisierte Morbiditätsgruppen
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (Internationale Klassifikation der Krankheiten)
ICD-10-GM	10. Revision der ICD, German modification
IU	International Unit
k. A.	Keine Angabe
KOK	Kombinierte orale Kontrazeptiva
mg	Milligramm
MNS	Malignes neuroleptisches Syndrom
Morbi-RSA	Morbiditätsorientierter Risikostrukturausgleich
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale
PASS	Post-authorisation safety study
P-gp	P-Glykoprotein
PRAC	Pharmacovigilance risk assessment committee
Q	Quartal
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)
RMP	Risikomanagement Plan

Abkürzung	Bedeutung
SANS	Scale for the Assessment of Negative Symptoms
SGA	Second Generation Antipsychotic (Antipsychotikum der zweiten Generation)
SGB	Sozialgesetzbuch
u. a.	Unter anderem
UK	United Kingdom (Vereinigtes Königreich)
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA
VTE	Venöse Thromboembolie
WHO	World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation)
z. B.	Zum Beispiel
zbAM	Zu bewertendes Arzneimittel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Cariprazin ist zugelassen zur Behandlung von Schizophrenie bei erwachsenen Patienten [1]. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmte für dieses Anwendungsgebiet im Rahmen des Beratungsgesprächs mit der Recordati Pharma GmbH am 14.12.2017 folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT):

Amisulprid oder Aripiprazol¹ oder Olanzapin¹ oder Paliperidon¹ oder Quetiapin oder Risperidon¹ oder Ziprasidon.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Der Wirkstoff Cariprazin wurde von Gedeon Richter Plc. entwickelt. Im Rahmen der Vorbereitung auf die Markteinführung in Deutschland fand am 14.12.2012 ein Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2012-B-058) zwischen Gedeon Richter Plc. und dem G-BA statt. Im Zuge dessen bestimmte der G-BA „Olanzapin oder Risperidon“ als zVT im Anwendungsgebiet „Behandlung der schizophrenen Psychose insbesondere für Patienten mit vorherrschend negativer Symptomatik“ [2].

Die Recordati Pharma GmbH hat im August 2016 einen Lizenzvertrag mit Gedeon Richter Plc. für die Vermarktung von Cariprazin unter anderem in Westeuropa (einschließlich Deutschland) abgeschlossen. Daher wurde am 14.12.2017 ein zweites Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2017-B-237) für Cariprazin in Bezug auf die zVT in Anspruch genommen. In diesem Gespräch bestimmte der G-BA „Amisulprid oder Aripiprazol¹ oder Olanzapin¹ oder Paliperidon¹ oder Quetiapin oder Risperidon¹ oder Ziprasidon“ als zVT im Anwendungsgebiet „Behandlung der Schizophrenie bei erwachsenen Patienten“ [3].

Recordati folgt der durch den G-BA festgelegten zVT.

¹Für die Erhaltungstherapie stehen neben der oralen Formulierung Depotpräparate zur Verfügung

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 [4].

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. 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.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben in diesem Abschnitt basieren auf den Niederschriften der G-BA Beratungsgespräche. Die Recordati Pharma GmbH folgt dem G-BA bezüglich der Festlegung der zVT, daher wurden keine weiteren Recherchen zur Informationsbeschaffung durchgeführt.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 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. Recordati Pharma GmbH. Fachinformation Reagila. Stand: Dezember 2017.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2012-B-058. 2012.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2017-B-237. Cariprazin zur Behandlung der Schizophrenie. 2018.
4. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach §35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130 SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). 2010. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>. [Zugriff am: 19.02.2018]

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Bei der Schizophrenie handelt es sich um eine komplexe psychische Erkrankung, die durch Störungen des Denkens und der Wahrnehmung sowie durch Affektverflachung und kognitive Defizite gekennzeichnet ist [1]. Dabei wird zwischen Störungen der Funktionsbereiche inhaltliches und formales Denken, Ich-Funktion und Wahrnehmung (Positivsymptomatik) und Störungen der Funktionsbereiche Antrieb, Psychomotorik und Affektivität (Negativsymptomatik) unterschieden. Aufmerksamkeitsstörungen werden den so genannten kognitiven Störungen zugeordnet [2, 3].

Die einzelnen Symptome sind bei verschiedenen Patienten unterschiedlich stark ausgeprägt und können sich zusätzlich abhängig von der Krankheitsphase verändern, daher ist die klinische Präsentation der Erkrankung in hohem Maße variabel. Praktisch keine zwei Patienten zeigen dieselbe Konstellation von Symptomen [2, 4]. Infolgedessen sind auch der Krankheitsverlauf, die Prognose sowie das Ansprechen auf medikamentöse und nicht-medikamentöse Behandlungen hochgradig patientenabhängige Parameter [2]. Die Erkrankung geht mit einer starken, häufig lebenslangen Belastung des Patienten einher [5].

Ursachen der Erkrankung

Das Auftreten einer Schizophrenie lässt sich nicht auf eine einzelne Ursache zurückführen, sondern beruht nach heutigem Erkenntnisstand auf einem multifaktoriellen Prozess. Man geht davon aus, dass in der komplexen Ätiopathogenese sowohl genetische und neurobiologische als auch psychosoziale Faktoren eine Rolle spielen [2, 6, 7]. Auf dieser Annahme basiert auch das sogenannte „Vulnerabilitäts-Stress-Coping-Modell“, das vom dauerhaften Vorhandensein einer individuellen Disposition (Vulnerabilität) für psychische Störungen ausgeht. Beim zusätzlichen Auftreten von Stresssituationen, die von den betroffenen Personen nicht adäquat bewältigt werden können (mangelndes Coping), kommt es zur Erstmanifestation klinischer Symptome der Schizophrenie [2, 3, 8].

Nach aktuellem Kenntnisstand sind für die beschriebene Disposition in erheblichem Maße genetische Faktoren verantwortlich. Ihr Beitrag wird aufgrund von Ergebnissen aus Familien-,

Adoptions- und Zwillingsstudien auf etwa 80% geschätzt [2, 6, 9]. Darüber hinaus kann aus den Ergebnissen von Zwillingsstudien abgeleitet werden, dass die Negativsymptomatik vermutlich eine stärkere genetische Komponente hat als die Positivsymptomatik [7].

Die bisherigen Forschungsergebnisse weisen darauf hin, dass ein großes Spektrum an seltenen und häufigen genetischen Veränderungen mit unterschiedlich großen Effekten existiert, wobei jedes einzelne Allel nur wenig zur Varianz in der Gesamtpopulation beiträgt [10]. Daneben können vielfältige exogene Faktoren, wie z. B. Geburtskomplikationen oder Cannabismisbrauch, eine bestehende Disposition verstärken [2, 11]. Die Interaktion zwischen genetischen Veränderungen und Umwelteinflüssen und die resultierende Erhöhung des Risikos für eine Schizophrenie ist Gegenstand aktueller Forschung [11, 12].

Bei bestehender Disposition kann eine akute psychotische Episode durch Stressoren, wie z. B. dauerhafte Überforderung, emotionale Belastungen oder traumatische Erlebnisse, ausgelöst werden [2, 13]. Retrospektive Analysen haben gezeigt, dass einer solchen Episode in nahezu allen Fällen eine sogenannte Prodromalphase vorangeht, in der bereits unspezifische Symptome auftreten, die allerdings für die Diagnose einer Schizophrenie nicht ausreichend sind [12].

Diagnose und Klassifikationskriterien

Unter den vielfältigen Symptomen der Schizophrenie ist keines für sich allein genommen hinreichend für eine sichere Diagnosestellung. Auch valide biologische diagnostische Marker stehen für schizophrene Erkrankungen bisher nicht zur Verfügung. Zur Diagnose und Klassifikation der Schizophrenie werden daher mehr oder weniger charakteristische Symptome und Symptomkomplexe zusammengefasst [14].

Die derzeit gebräuchlichsten Klassifikationssysteme sind die „Internationale Klassifikation der Krankheiten“ (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, ICD) der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organisation, WHO) und das „Diagnostisch-statistische Handbuch mentaler Störungen“ (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM) der Amerikanischen Psychiatrischen Vereinigung (American Psychiatric Association, APA).

ICD

Entsprechend der Behandlungsleitlinie Schizophrenie der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN) erfolgt die Diagnose einer Schizophrenie anhand der aktuellen deutschen Version des ICD Klassifizierungssystems, der ICD-10-GM (10. Revision der ICD, German modification) [3]. Schizophrenie wird nach ICD-10-GM in Kapitel V „Psychische und Verhaltensstörungen“ unter dem Code F20 „Schizophrenie“ erfasst [1]. Das Klassifizierungssystem unterscheidet zwischen neun verschiedenen Gruppen von Leitsymptomen (Tabelle 3-1) [15]. Entscheidend für die Diagnostik sind die unterschiedliche Art, Ausprägung und Zeitdauer der Symptome bzw. Symptomkomplexe. Die Diagnose einer Schizophrenie erfordert das über einen Monat

oder länger andauernde Vorhandensein von mindestens einem eindeutigen Symptom oder von zwei weniger eindeutigen Symptomen der Gruppen 1-4 oder alternativ von mindestens zwei Symptomen der Gruppen 5-8. Das Kriterium 9 dagegen muss mindestens über einen Zeitraum von einem Jahr erfüllt sein um eine Diagnose zu begründen. Außerdem sollten andere Ursachen für psychotische Symptome, wie z. B. das Vorliegen einer Gehirnerkrankung, einer Intoxikation oder eines Entzugs, ausgeschlossen werden [1, 3, 15].

Tabelle 3-1: Leitsymptome der Schizophrenie nach dem ICD-10 Klassifikationssystem [15]

1.	Gedankenlautwerden, Gedankeneingebung oder Gedankenentzug, Gedankenausbreitung
2.	Kontrollwahn, Beeinflussungswahn, Gefühl des Gemachten, deutlich bezogen auf Körper- oder Gliederbewegungen oder bestimmte Gedanken, Tätigkeiten oder Empfindungen; Wahnwahrnehmungen
3.	Kommentierende oder dialogische Stimmen, die über den Patienten und sein Verhalten sprechen, oder andere Stimmen, die aus einem Teil des Körpers kommen
4.	Anhaltender, kulturell unangemessener oder völlig unrealistischer (bizarrer) Wahn wie der, eine religiöse oder politische Persönlichkeit zu sein, übermenschliche Kräfte und Fähigkeiten zu besitzen (z. B. das Wetter kontrollieren zu können oder im Kontakt mit Außerirdischen zu sein)
5.	Anhaltende Halluzinationen jeder Sinnesmodalität, begleitet entweder von flüchtigen oder undeutlich ausgebildeten Wahngedanken ohne deutliche affektive Beteiligung oder begleitet von anhaltenden überwertigen Ideen, täglich über Wochen oder Monate auftretend
6.	Gedankenabreißen oder Einschreibungen in den Gedankenfluss, was zu Zerfahrenheit, Danebenreden oder Neologismen führt
7.	Katatone Symptome wie Erregung, Haltungsstereotypien oder wächserne Biegsamkeit (Flexibilitas cerea), Negativismus, Mutismus und Stupor
8.	Negativsymptome wie auffällige Apathie, Sprachverarmung, verflachte oder inadäquate Affekte, zumeist mit sozialem Rückzug und verminderter sozialer Leistungsfähigkeit. Die Symptome dürfen nicht durch eine Depression oder neuroleptische Medikation verursacht sein
9.	Eine eindeutige und durchgängige Veränderung bestimmter umfassender Aspekte des Verhaltens der betreffenden Personen, die sich in Ziellosigkeit, Trägheit, einer in sich selbst verlorenen Haltung und sozialem Rückzug manifestiert

Gemäß ICD-10 Klassifikation werden je nach Vorhandensein und Ausprägung verschiedener Symptomkomplexe neun Subtypen der Schizophrenie unterschieden (Tabelle 3-2).

Tabelle 3-2: Subtypen der Schizophrenie nach dem ICD-10 Klassifikationssystem [1]

F20.0	Paranoide Schizophrenie
F20.1	Hebephrene Schizophrenie
F20.2	Katatone Schizophrenie
F20.3	Undifferenzierte Schizophrenie
F20.4	Post-schizophrene Depression
F20.5	Schizophrenes Residuum
F20.6	Schizophrenia simplex
F20.8	Sonstige Schizophrenie
F20.9	Schizophrenie, nicht näher bezeichnet

Beispielsweise wird die Diagnose einer „paranoiden Schizophrenie“ (F20.0) gestellt, wenn Wahnvorstellungen das vorherrschende Symptom darstellen, bei hauptsächlich psychomotorischen Störungen wird eine „katatone Schizophrenie“ (F20.2) diagnostiziert. Die Kategorie „schizophrenes Residuum“ (F20.5) wird für Patienten in einem chronischen Stadium verwendet, in dem eine eindeutige Verschlechterung von einem früheren zu einem späteren Stadium vorliegt und das durch langandauernde, jedoch nicht unbedingt irreversible Negativsymptome charakterisiert ist. Hierzu gehören psychomotorische Verlangsamung, verminderte Aktivität, Affektverflachung, Passivität und Initiativemangel, qualitative und quantitative Sprachverarmung, geringe nonverbale Kommunikation durch Gesichtsausdruck, Blickkontakt, Modulation der Stimme und Körperhaltung, Vernachlässigung der Körperpflege und nachlassende soziale Leistungsfähigkeit [1, 15].

Zudem können anhand der ICD-10 neun verschiedene Verlaufsformen der Schizophrenie klassifiziert werden, die von ‚kontinuierlich‘ bis ‚vollständige Remission‘ die patientenabhängig sehr diversen Verläufe abbilden (Tabelle 3-3) [15].

Tabelle 3-3: Klassifikation der Verlaufsformen der Schizophrenie nach ICD-10 (Quelle: nach [15])

Klassifikation	Verlaufsform
F20.x0	Kontinuierlich
F20.x1	Episodisch, mit zunehmendem Residuum
F20.x2	Episodisch, mit stabilem Residuum
F20.x3	Episodisch remittierend
F20.x4	Unvollständige Remission
F20.x5	Vollständige Remission
F20.x8	Sonstige
F20.x9	Beobachtungszeitraum weniger als ein Jahr

DSM

Während in Deutschland in der medizinischen Versorgung die ICD-Klassifikation verbindlich ist [3], wird im angloamerikanischen Raum das vergleichbare Klassifikationssystem DSM verwendet [16]. Unterschiede in der Klassifikation schizophrener Störungen nach ICD-10 und DSM basieren auf der unterschiedlichen Einteilung der jeweiligen Symptomatik und deren Dauer. Die Kriterien nach DSM für die Diagnose einer Schizophrenie sind restriktiver: Während das Zeitkriterium für die Klassifikation einer Schizophrenie nach ICD-10 mindestens einen Monat beträgt, erfordern die diagnostischen Kriterien im DSM ein Vorliegen schizophrener Symptome über sechs Monate [16]. Die Diagnose Schizophrenie entsprechend ICD-10 umfasst daher auch Patienten, die nach DSM an einer schizophreniformen Störung leiden, und die Kriterien für eine Schizophrenie (noch) nicht erfüllen. Diese Diagnose hat im ICD-10 keine direkte Entsprechung, sondern kann hier Patienten mit einer Schizophrenie-Diagnose oder der Diagnose einer akuten psychotischen Störung entsprechen [17]. Bis 2013 war die Version DSM-IV-TR (4. Edition des DSM, Text Revision) maßgeblich für die Diagnose einer Schizophrenie, auch im Hinblick auf die Einschlusskriterien für Teilnehmer klinischer Studien, danach wurde sie durch die Version DSM-5 abgelöst. Die beiden Versionen unterscheiden sich im Wesentlichen dadurch, dass in der DSM-IV zwischen 5 Subtypen der Schizophrenie unterschieden wird, die in der DSM-5 keine Erwähnung mehr finden. Zusätzlich sind nach DSM-5 zwei statt einem spezifischen Symptom für eine Diagnose notwendig [18].

Natürlicher Verlauf der Erkrankung

Die Erstmanifestation einer Schizophrenie im Sinne einer akuten psychotischen Episode tritt gewöhnlich in der Jugend oder dem frühen Erwachsenenalter auf [7]. Der Erstmanifestation geht in den meisten Fällen eine mehrjährige Prodromalphase voraus, in der erste unspezifische Symptome, z. B. Negativsymptome im Sinne von Kommunikations- und Motivationsstörungen, emotionalen Veränderungen, sowie kognitive Wahrnehmungsstörungen und Schlafstörungen, auftreten. In dieser Phase sind auch vorübergehende Episoden schwach ausgeprägter psychotischer Symptome möglich [19]. Da eine Diagnose gewöhnlich erst beim Auftreten einer voll ausgeprägten akuten psychotischen Episode gestellt wird, bleiben Patienten lange Zeit unbehandelt, obwohl auch in der Prodromalphase schon starke kognitive und soziale Beeinträchtigungen vorhanden sein können [2, 12].

Eine akute psychotische Episode markiert den klinischen Ausbruch einer Schizophrenie. Diese ist vorwiegend gekennzeichnet durch Positivsymptome (im Vergleich zur ungestörten Funktion eine „übersteigerte“ Funktion), wie Halluzinationen und Wahnvorstellungen [2]. Die Behandlung mit Antipsychotika (AP) führt in den meisten Fällen innerhalb einiger Wochen zu einem Abklingen dieser Symptome [2, 3]. Im Anschluss wird die Medikation im Rahmen eines Gesamtbehandlungskonzepts unter Einbeziehung psychotherapeutischer Maßnahmen beibehalten um Rückfällen vorzubeugen. Langfristig erreichen nur etwa 30% der Patienten nach der ersten Episode eine vollständige Remission, häufiger (40%) ist ein

episodischer Verlauf 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 einigen Patienten (10% bis ca. 30%) verstärkt sich diese Restsymptomatik zusätzlich nach jeder folgenden Episode [2]. Entsprechend beinhaltet die ICD-10 zusätzlich eine Klassifikation verschiedener Verlaufsformen, die in Tabelle 3-3 dargestellt sind [15]. Häufig ist der Verlauf einer schizophrenen Erkrankung für die Patienten gekennzeichnet durch wiederholte Krankenhausaufhalte sowie die langfristige Einnahme von AP. Eine vollständige Heilung ist nur in seltenen Fällen möglich [19].

Das bedeutet, dass Negativsymptome in der prodromalen Phase, zwischen den psychotischen Episoden und im Residuum das klinische Bild prägen. Somit sind sie während des ganzen Krankheitsverlaufs präsent und daher ein wichtiger Bestandteil der schizophrenen Symptomatik.

Kürzlich wurde ein Konsens bezüglich der Beschreibung von Negativsymptomen erreicht [20]. Demnach wurden 5 Konstrukte (die 5 „A“) als Negativsymptome definiert: Affektverflachung (abgestumpfter oder flacher Affekt), Alogie, Anhedonie, Antriebslosigkeit (im Englischen: Avolition), Asozialität. Diese Konstrukte wurden anschließend zwei Clustern zugeordnet, wobei ein Cluster Affektverflachung und Alogie umfasst, der andere Cluster Anhedonie, Antriebslosigkeit und Asozialität (Tabelle 3-4). Bei jedem Konstrukt sollte unterschieden werden zwischen Symptomen, die durch identifizierbare Faktoren (z. B. Medikationseffekte, psychotische Symptome oder Depressionen) hervorgerufen werden, und solchen, die als Kernsymptome der Erkrankung betrachtet werden [20].

Tabelle 3-4: Charakteristika der wichtigsten Negativsymptome

Cluster Affektverflachung und Alogie	
Affektverflachung	Der Ausdruck „abgestumpfter Affekt“ bezeichnet eine Verringerung von Emotionen und Ausdrucksformen. Patienten können bewegungslos oder unlebendig erscheinen und einen hölzernen Ausdruck haben, sie halten wenig bis keinen Augenkontakt und sprechen mit dumpfer, monotoner Stimme [5, 21]. Die Abwesenheit von Emotionen wird als „flacher Affekt“ bezeichnet [14].
Alogie	Schizophrenie-Patienten haben häufig verminderte Sprachfähigkeiten, was sich z. B. darin äußern kann, dass sie auf Fragen nur sehr kurze Antworten geben. Es können daher viele Fragen notwendig sein um ausreichend detaillierte Informationen von einem Patienten zu erhalten [14]
Cluster Anhedonie, Antriebslosigkeit und Asozialität	
Anhedonie	Anhedonie bezieht sich auf einen Mangel an Freude. Schizophrenie-Patienten interessieren sich möglicherweise nicht mehr für Aktivitäten, die sie früher genossen haben [5].
Antriebslosigkeit	Antriebslosigkeit bezeichnet einen Mangel an Motivation, Zielstrebigkeit oder der Fähigkeit Pläne bis zum Ende auszuführen [14, 16].

Asozialität/ sozialer Rückzug	Schizophrenie-Patienten können ein Verhalten sozialen Rückzugs an den Tag legen oder verringertes Interesse und Vergnügen an sozialen Interaktionen zeigen. Häufig vernachlässigen sie Aktivitäten des täglichen Lebens, wie die Körperpflege [14]. Asozialität sollte nicht nur anhand des Verhaltens definiert werden (ob die Person sozial interagiert und enge Beziehungen hat), sondern hauptsächlich als eine Verringerung der Motivation für soziale Kontakte (ob die Person soziale Interaktionen und enge soziale Bindungen wünscht und wertschätzt) [22-25].
-------------------------------	--

Neben dieser neuen Adaption können Negativsymptome auch als primär, sekundär, prominent, prädominant, persistierend oder als Defizit-Syndrom charakterisiert werden. Tabelle 3-5 gibt einen Überblick über häufig verwendete Definitionen für Negativsymptome.

Tabelle 3-5: Auflistung und Charakteristika häufig verwendeter Definitionen für Negativsymptome

Primär	Kernsymptom der Schizophrenie, welches auch während klinischer Stabilität anhält [26, 27]
Sekundär	Symptom, das durch Positivsymptome, neurologische Nebenwirkungen, depressive Symptome oder Umweltfaktoren hervorgerufen wird [28]
Prominent	Prominente Negativsymptome können definiert werden als: (1) Baseline score ≥ 4 bei mindestens drei, oder ≥ 5 bei mindestens zwei Items der PANSS negative subscale; oder (2) PANSS negative score > 3 bei Item 1 und Item 6 und mindestens ein drittes Item mit einem Wert > 3 und maximal zwei Items der PANSS positive subscale mit einem Wert > 3 [29].
Prädominant	Prädominante Negativsymptome können definiert werden als: (1) Baseline score ≥ 4 bei mindestens drei oder ≥ 5 bei mindestens zwei der sieben Items der PANSS negative subscale und ein PANSS positive score von < 19 ; (2) PANSS negative score ≥ 6 Punkte größer als PANSS positive score; (3) PANSS negative score von mindestens 21 und mindestens 1 Punkt größer als der PANSS positive score oder (4) eine Definition des gesunden Menschenverstands, Wert der PANSS negative subscale größer als derjenige der PANSS positive subscale [29].
Persistierend	Persistierende Negativsymptome können definiert werden als das Vorhandensein - zu Baseline und nach einem Behandlungsjahr - von mindestens einem Negativsymptom mit moderater oder starker Ausprägung welches nicht verwechselt werden darf mit Depressionen oder Parkinsonismus [30].
Defizit-Syndrom	Vorhandensein von mindestens zwei der folgenden sechs Negativsymptome bei Patienten, die die diagnostischen Kriterien für Schizophrenie erfüllen: 1. Eingeschränkter Affekt (bezüglich beobachtetem Verhalten), 2. Verringerte Bandbreite an Emotionen (d. h. reduzierte Breite der subjektiven emotionalen Erfahrungen des Patienten), 3. Spracharmut, 4. Gedämpftes Interesse, 5. Verminderte Zielstrebigkeit, 6. Verringerter sozialer Antrieb. Die Kriterien müssen über mindestens 12 Monate andauern, einschließlich Phasen klinischer Stabilität. Die beschriebenen Symptome müssen primär sein, d. h. nicht die Folge von Faktoren wie Angst, Medikationseffekten, psychotischen Symptomen, intellektueller Beeinträchtigung oder Depressionen [31-33].
PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale	

Stadien der Erkrankung

Innerhalb einzelner Krankheitsepisoden können eine Akutphase (Dauer: Wochen bis Monate), eine postakute Stabilisierungsphase (ca. drei bis sechs Monate) sowie eine (partielle) Remissionsphase (Monate bis Jahre) unterschieden werden. Die Therapie der Schizophrenie erfolgt phasenspezifisch. Therapieziele und die Planung der therapeutischen Maßnahmen unterscheiden sich ebenfalls je nach Phase [2, 3].

Die Behandlungsleitlinie Schizophrenie der DGPPN unterscheidet Behandlungsempfehlungen für die Akutphase einerseits und die Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe andererseits. In der Akutphase, sowohl bei Ersterkrankung als auch im Fall eines akuten Rückfalls, wird zur Symptomlinderung frühzeitig eine Medikation mit SGAs eingesetzt, die im Hinblick auf Wirksamkeit und Nebenwirkungen individuell an den Patienten angepasst werden sollte. Auch in der Langzeitbehandlung wird eine antipsychotische Pharmakotherapie empfohlen, wobei hier der Fokus auf einem Gesamtbehandlungskonzept zur effektiven Rückfallprophylaxe liegt und besonders die langfristigen Nebenwirkungen einiger AP berücksichtigt werden müssen. Zusätzliche Therapieziele sind hier die Förderung der Behandlungs-Compliance sowie die Reduktion der individuell vorhandenen Restsymptomatik [3].

In beiden Phasen kommen also antipsychotische Medikamente zum Einsatz: Während aber die akuten Symptome sehr gut auf AP reagieren und innerhalb von Wochen abklingen, so können Restsymptome in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe bisher nur unzureichend behandelt werden. Dies liegt unter anderem daran, dass es bislang keine effektiven Behandlungsoptionen zur Linderung von Negativsymptomen und kognitiven Symptomen gibt (ausführlich dargestellt in Abschnitt 3.2.2).

Komorbidität und Mortalitätsrate

Unter Schizophrenie-Patienten sind sowohl psychische als auch physische Komorbiditäten weitverbreitet, was in Kombination mit weiteren Faktoren zu einer erhöhten Mortalitätsrate gegenüber der Gesamtbevölkerung führt. Die erhöhte Mortalitätsrate von Schizophrenie-Patienten wird im Wesentlichen auf die folgenden vier Faktoren zurückgeführt: ungesunder Lebensstil mit übermäßigem Alkohol- und Zigarettenkonsum, zum Teil daraus resultierende Komorbiditäten, Nebenwirkungen von Medikamenten sowie eine erhöhte Suizid- und Unfallrate [34].

Psychiatrische Komorbiditäten wie Angststörungen (darunter Panikstörungen, posttraumatische Belastungsstörungen, Zwangsstörungen) oder Depressionen treten bei Schizophrenie-Patienten häufig auf und können die Symptome der Erkrankung weiter verschlimmern. Zudem ist Substanzmissbrauch (von Alkohol oder illegalen Drogen) ein weitverbreitetes Phänomen bei Schizophrenie-Patienten, welches ebenfalls einen negativen Einfluss auf den Verlauf der Erkrankung hat [4].

In einer schwedischen Kohortenstudie starben Schizophrenie-Patienten durchschnittlich 15 Jahre (Männer) bzw. 12 Jahre (Frauen) früher als die Allgemeinbevölkerung. Als häufigste Todesursachen wurden in dieser Studie Herzerkrankungen und Krebs identifiziert [35]. In Übereinstimmung mit diesem Ergebnis leidet laut einer Meta-Analyse aus dem Jahr 2013 einer von drei Schizophrenie-Patienten am metabolischen Syndrom, einem Krankheitskonzept, welches prädiktive Faktoren für kardiometabolische Erkrankungen umfasst. Besonders bei Patienten mit einer langen Erkrankungsdauer ist das Risiko für kardiometabolische Erkrankungen deutlich erhöht, was auf langfristige Auswirkungen des für Schizophrenie typischen Lebensstils (ungesunde Ernährung, Rauchen, mangelnde Bewegung) sowie der metabolischen Nebenwirkungen von AP zurückgeführt wird [36].

Ein weiterer Faktor, der die Mortalitätsrate beeinflusst, ist die erhöhte Suizidrate unter Schizophrenie-Patienten. Basierend auf Daten einer dänischen Kohorte berichten Nordentoft *et al.* ein absolutes Suizidrisiko bei Schizophrenie-Patienten von 6,55% (Männer) bzw. 4,91% (Frauen), welches gegenüber demjenigen der Probanden ohne psychiatrische Erkrankung deutlich erhöht ist (0,72% bei Männern bzw. 0,26% bei Frauen) [37].

Für das Jahr 2015 wurden in Deutschland insgesamt 235 Todesfälle mit Angabe der Todesursache nach ICD-10 unter „Schizophrenie, schizotype und wahnhaftige Störungen (F20-29)“ erfasst, davon 109 Männer und 126 Frauen [38].

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede

Eine schizophrene Erkrankung kann sich grundsätzlich in jedem Lebensalter manifestieren [2]. Die Unterschiede auf symptomatischer Ebene zwischen Früh- und Spätschizophrenie werden als gering eingeschätzt, die meisten Positiv- und Negativsymptome sind einigermäßen gleichmäßig über die Altersgruppen verteilt [39].

Für das Risiko an Schizophrenie zu erkranken gibt es nur geringe geschlechtsspezifische Unterschiede. Betrachtet man das Erkrankungsrisiko über den gesamten Altersbereich, ist das Verhältnis von männlichen und weiblichen Schizophrenie-Erkrankten ausgeglichen. Bei Ersterkrankungsalter und Verlaufsformen zeigen sich dagegen deutlichere Unterschiede zwischen den Geschlechtern [2, 14]. Früheste Anzeichen, erste Symptome und der Beginn einer schizophrenen Episode zeigen sich bei Frauen ca. 3-4 Jahre später als bei Männern. Dies wird ausgeglichen durch einen zweiten Erkrankungsgipfel bei Frauen im Alter von 45-50 Jahren [14] (siehe auch Abschnitt 3.2.3).

Bei Männern treten Negativsymptome häufiger auf als bei Frauen und sie bleiben in vielen Fällen als Restsymptomatik auch noch über akute Krankheitsphasen hinaus bestehen [2]. Insgesamt weisen Frauen einen günstigeren Verlauf der Erkrankung auf; Frauen werden weniger bzw. kürzer hospitalisiert und ihre soziale Anpassung und Lebenssituation ist insgesamt besser als die von Männern mit Schizophrenie-Erkrankung [40].

Zielpopulation

Cariprazin (Reagila) ist gemäß Fachinformation zugelassen für die Behandlung von Schizophrenie bei erwachsenen Patienten [41]. Dies schließt sowohl die Behandlung von Patienten in der Akutphase (Schwerpunkt auf der Therapie von Positivsymptomen) als auch die Langzeitbehandlung zur Rückfallprophylaxe und Behandlung von Residualsymptomen (Schwerpunkt auf der Therapie von Negativsymptomen) ein.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Die Therapie der Schizophrenie erfolgt generell im Rahmen eines patientenindividuellen interdisziplinären Gesamtbehandlungsplans unter Einbeziehung von Pharmakotherapie sowie von psychotherapeutischen, soziotherapeutischen und ergotherapeutischen Interventionen. Eine medikamentöse Behandlung ist dabei die Voraussetzung für die Effizienz einer unterstützenden psychosozialen Therapie. In den verschiedenen Phasen und je nach Schwere einer schizophrenen Erkrankung werden unterschiedliche Teilziele verfolgt und somit auch unterschiedliche Behandlungsschwerpunkte gesetzt. Langfristige Therapieziele der Schizophrenie-Behandlung sind, über die Symptomfreiheit hinaus, die Wiedererlangung der Selbstbestimmung, die soziale sowie berufliche Reintegration sowie die Erhaltung oder Wiedererlangung einer bestmöglichen Lebensqualität [2, 3, 42].

Psycho-, sozio- und ergotherapeutische Interventionen

Im Rahmen eines Gesamtbehandlungskonzeptes sollten Patienten der Diagnosegruppe "Schizophrenie, schizotype und wahnhaftige Störungen" (F20-F29 des ICD-10) neben der medikamentösen Therapie auch eine Psychotherapie nach § 26 (2) Satz 4 der Psychotherapie-Richtlinie des G-BA in Anspruch nehmen können. Anerkannte Psychotherapieverfahren im Sinne dieser Richtlinie sind psychoanalytisch begründete Verfahren oder Verhaltenstherapie [43]. Ziele solcher Therapien sind die Verminderung der individuellen Vulnerabilität, die Verringerung von ungünstigen Einflüssen äußerer Stressoren, die Verbesserung der Lebensqualität, die Verringerung von Krankheitssymptomen und die Förderung und Verbesserung von Fähigkeiten zur Kommunikation und Krankheitsbewältigung [3].

Gemäß Soziotherapie-Richtlinie stellen Erkrankungen des schizophrenen Formenkreises, darunter die ICD-10 Diagnosen F20.0-F20.6 (Schizophrenie), eine Indikation für die Verordnung von Soziotherapie dar. Die Patienten sollen durch soziotherapeutische Leistungen befähigt werden, ärztliche oder psychotherapeutische sowie ärztlich oder psychotherapeutisch verordnete Leistungen selbstständig in Anspruch nehmen zu können. Dies umfasst beispielsweise die Erstellung eines soziotherapeutischen Betreuungsplans und die Koordination von Behandlungsmaßnahmen [44].

Darüber hinaus können schizophrene Patienten entsprechend Heilmittel-Katalog ergotherapeutische Maßnahmen (Psychisch-funktionelle Behandlung und Hirnleistungstraining/neuropsychologisch orientierte Behandlung) in Anspruch nehmen [45]. Die Maßnahmen der Ergotherapie sollen die krankheitsbedingt gestörten motorischen, sensorischen, psychischen und kognitiven Funktionen und Fähigkeiten verbessern.

Eine psychisch-funktionelle Behandlung umfasst nach § 39 der Heilmittel-Richtlinie insbesondere Maßnahmen zur Verbesserung und Stabilisierung der psychischen Grundleistungsfunktionen (Antrieb, Motivation, Belastbarkeit, Ausdauer, Flexibilität, Selbständigkeit in der Tagesstrukturierung), Maßnahmen zur Verbesserung eingeschränkter körperlicher Funktionen, der Körperwahrnehmung und Wahrnehmungsverarbeitung, der Realitätsbezogenheit, der Selbst- und Fremdwahrnehmung, des situationsgerechten Verhaltens, der sozioemotionalen Kompetenz und Interaktionsfähigkeit, der kognitiven Funktionen, der psychischen Stabilisierung und des Selbstvertrauens sowie der eigenständigen Lebensführung und der Grundarbeitsfähigkeiten [46].

Ein Hirnleistungstraining/eine neuropsychologisch orientierte Behandlung umfasst nach § 38 der Heilmittel-Richtlinie insbesondere Maßnahmen zur Verbesserung und zum Erhalt kognitiver Funktionen wie Konzentration, Merkfähigkeit, Aufmerksamkeit, Orientierung, Gedächtnis- sowie Handlungsplanung und Problemlösung, Erlangen der Grundarbeitsfähigkeiten sowie der Verbesserung der eigenständigen Lebensführung [46].

Psycho-, sozio- und ergotherapeutische Interventionen nach den individuellen Bedürfnissen des Patienten werden sowohl in der deutschen S3-Leitlinie, als auch in weiteren nationalen Leitlinien begleitend zur medikamentösen Therapie empfohlen [3, 47-49].

Medikamentöse Behandlung

Akuttherapie

Die Akuttherapie der Schizophrenie umfasst akute psychotische Episoden sowohl bei Ersterkrankungen als auch im Rahmen eines Rückfalls. In beiden Fällen besteht das primäre Therapieziel in der Beseitigung bzw. Reduktion von psychotischen Symptomen durch die Behandlung mit antipsychotischen Medikamenten. Dadurch können Selbst- und Fremdgefährdungen verhindert und soziale Folgen weitestgehend vermieden werden. Das

Abklingen der Symptomatik ist zudem eine wichtige Voraussetzung für den Erfolg anschließender Behandlungsmaßnahmen, wie z. B. einer Psychotherapie [2].

Eine Monotherapie mit einem AP ist das Mittel der Wahl zur Behandlung einer akuten schizophrenen Episode, wobei AP der zweiten Generation (Second Generation Antipsychotics, SGAs) aufgrund der geringeren Rate an extrapyramidal-motorischen Störungen (EPS) bei gleicher Wirksamkeit wie AP der ersten Generation (First Generation Antipsychotics, FGAs) bevorzugt einzusetzen sind [3]. Auf eine Akuttherapie mit FGAs sprechen etwa 30-60% der Patienten nicht oder nicht ausreichend an [42]. Soll eine Behandlung mit FGAs in der Akuttherapie erfolgen, sollten in erster Linie Haloperidol, Flupentixol, Fluphenazin oder Perazin verwendet werden [3].

Bei überwiegender Negativsymptomatik oder zur Behandlung kognitiver Beeinträchtigungen empfiehlt die DGPPN SGAs einzusetzen, da anhand mindestens einer Studie eine bessere Wirksamkeit einiger SGAs gegenüber FGAs gezeigt werden konnte [3, 50]. Allerdings ist hier anzumerken, dass in Fachkreisen kein Zweifel daran besteht, dass Negativsymptome und kognitive Symptome mit den derzeit verfügbaren Therapien nicht ausreichend behandelt werden können und somit ein großer ungedeckter Bedarf an effektiven Therapien zur Behandlung von Negativsymptomen und kognitiven Beeinträchtigungen existiert.

Neben dem jeweils individuellen klinischen Zielsyndrom sollten bei Festlegung der Pharmakotherapie unter anderem auch das frühere Ansprechen auf eine medikamentöse Therapie, Nebenwirkungserfahrungen, Patientenpräferenzen und das individuelle Risikoprofil berücksichtigt werden [3].

Durch das patientenindividuelle Ansprechen ist ein großes Spektrum unterschiedlicher AP notwendig

Zwischen 20 und 30% der Patienten sprechen auf eine Therapie mit einem AP oder mehreren AP nicht an, während bei den übrigen Patienten ein Ansprechen von variablem Ausmaß beobachtet werden kann [3, 51]. Es existieren keine prognostischen Prädiktoren, die eine Abschätzung des Ansprechens auf die pharmakologische Therapie ermöglichen. Biomarker, die ein Therapieansprechen vorhersagen, stehen für psychische Erkrankungen wie die Schizophrenie bis heute nicht zur Verfügung. Man geht inzwischen davon aus, dass bei psychischen Erkrankungen nicht eine spezifische Störung auf einen gestörten biologischen Prozess zurückzuführen ist, sondern dass verschiedene Prozesse in komplexer Weise miteinander interagieren. Bei Schizophrenie handelt es sich um eine heterogene Gruppe von Erkrankungen mit einer wahrscheinlich sehr großen genetischen und neurobiologischen Vielfalt [3, 51, 52].

Insgesamt richten sich die Auswahl, die Dosierung oder der Wechsel des AP, das für die individuelle Therapie eines Schizophrenie-Patienten geeignet ist, nach der aktuellen Symptomatik und dem Therapieansprechen des Patienten sowie dem jeweiligen Nebenwirkungsprofil. In der Praxis wird dabei aufgrund der hohen Variabilität des individuellen Ansprechens nach dem Prinzip Versuch und Irrtum vorgegangen [53].

Um das Spektrum der momentan zur Verfügung stehenden Therapieoptionen zu erweitern und eine bessere Anpassung an die individuellen Bedürfnisse und Präferenzen verschiedener Patientenpopulationen zu ermöglichen, besteht ein hoher therapeutischer Bedarf an AP mit neuartigem Rezeptorbindungsprofil.

Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe

Die Schizophrenie ist eine häufig chronifizierende und in vielen Fällen rezidivierende Erkrankung. Ein wesentliches Ziel der antipsychotischen Langzeittherapie ist neben der Symptomsuppression die Verhinderung von Rückfällen [3]. Dem Patienten soll ermöglicht werden, ein weitgehend normales Leben führen zu können, wozu die selbstständige Gestaltung des Alltags sowie ein intaktes Sozialleben und Berufstätigkeit gehören. Jeder Rückfall ist mit erheblichen Belastungen für den Betroffenen und seiner Umwelt verbunden und beinhaltet die Risiken einer nicht vollständigen Remission, eines ungünstigeren Verlaufs der Erkrankung sowie einer Abnahme des Ansprechens auf eine Therapie [17, 54, 55].

Während früher hauptsächlich die Reduktion der Positivsymptomatik im Vordergrund stand, steht seit den 1990er Jahren auch die effizientere Behandlung der Negativsymptomatik im Fokus [56]. In diesem Zusammenhang muss zwischen primären und sekundären Negativsymptomen differenziert werden. Während sekundäre Negativsymptome auf krankheits- und behandlungsbedingte Faktoren, wie z. B. die Positivsymptomatik oder Nebenwirkungen von Medikamenten (EPS), zurückgeführt werden können, gelten primäre Negativsymptome als intrinsischer Teil der Erkrankung und können damit dauerhaft während und zwischen akuten psychotischen Episoden auftreten. Sekundäre Negativsymptome dagegen treten in zeitlichem Zusammenhang mit ihren jeweiligen Ursachen auf und verschwinden daher häufig bei erfolgreicher Behandlung z. B. der Positivsymptomatik (Pseudospezifität), was aber nicht mit einem direkten Ansprechen der Negativsymptome auf die jeweilige Therapie gleichgesetzt werden kann [27, 31, 57]. Ein wichtiger Grund für das Interesse an Negativsymptomen ist neben der Entwicklung neuer Therapiemöglichkeiten der konsistent belegte Zusammenhang mit fast allen patientenrelevanten Outcome-Parametern [20, 58]. Die Negativsymptomatik stellt einen der bedeutendsten Prädiktoren für Einschränkungen im Funktionsniveau (Arbeit, soziale Interaktion) und in der langfristigen Lebensqualität von Schizophrenie-Patienten dar [17, 59]. Ein geringes Funktionsniveau korreliert zudem mit erhöhten Behandlungskosten. Es wurde gezeigt, dass Patienten mit Negativsymptomatik mehr Ressourcen verbrauchen (einschließlich primärer Versorgung, Notfallversorgung, und Besuche zur spezialisierten Versorgung, Laboruntersuchungen, radiologische Untersuchungen und Arzneimittelverschreibungen), insbesondere in Bezug auf Besuche zur Primärversorgung [60]. Die größten direkten Kosten werden durch stationäre Aufenthalte verursacht, welche vor allem bei Patienten mit Negativsymptomatik häufig sind [61]. Zusätzlich zu diesen direkten Kosten stellen Negativsymptome eine hohe Belastung sowohl für Patienten als auch für Betreuungspersonen und die Gesellschaft dar und verursachen somit eine relevante wirtschaftliche Belastung [60].

Anhaltende Störungen kognitiver Funktionen und die Beeinträchtigung sozialer Fähigkeiten aufgrund der Negativsymptomatik führen zudem zu starken Einschränkungen der beruflichen und sozialen Leistungsfähigkeit und in der Folge zu einer verminderten Lebensqualität der Betroffenen. Diese sind häufig nicht in der Lage alleine zu leben, Aktivitäten des täglichen Lebens auszuführen, sozial aktiv zu sein, eine stabile Partnerschaft aufzubauen bzw. aufrechtzuerhalten, eine Berufsausbildung abzuschließen oder sich auf dem Arbeitsmarkt zu (re-)integrieren [2, 62-68]. Der Erhalt einer Arbeitsstelle stellt für Schizophrenie-Patienten eine sehr große Herausforderung dar. Entsprechend europäischer Studien können nur etwa 10-20% der Erkrankten ein Beschäftigungsverhältnis längerfristig nach Ersterkrankung weiterführen [58, 69]. Sowohl Apathie als auch verminderte Expression im Rahmen der Negativsymptomatik scheinen dafür wichtige Faktoren zu sein [70]. Während Positivsymptome für die Arbeitsleistung weniger bedeutsam sind, besteht zwischen dem Ausprägungsgrad an Negativsymptomen und der Arbeitsleistung eine klare Assoziation [58, 71]. Verschiedene Studien stützen zudem die Annahme, dass kognitive Defizite die Arbeitsleistung sowie den Erfolg von Arbeitsrehabilitationsmaßnahmen erheblich beeinträchtigen [68]. Auch bezüglich der Lebensqualität und Funktionsfähigkeit von Schizophrenie-Patienten wird angenommen, dass Negativsymptome einen stärkeren Einfluss haben als Positivsymptome und dass eine stärkere Ausprägung der Negativsymptome mit einer geringeren Lebensqualität assoziiert ist [65, 72-74]. Beziehungen zu Familie und Freunden leiden z. B. aufgrund von Teilnahmslosigkeit, Affektverflachung und Nichtbeachtung von Signalen im sozialen Umgang. Auch persönliche Interessen werden von Anhedonie, Apathie und Unaufmerksamkeit negativ beeinflusst [75].

In einer longitudinalen Studie mit sieben Jahren Follow-up war die Schwere der Negativsymptomatik und kognitiver Defizite bei Einschluss in die Studie die entscheidende Komponente für die dauerhafte Einschränkung von Arbeitsleistung und Freizeitaktivitäten [76]. Dieses Ergebnis zur schlechten Prognose von Patienten mit Negativsymptomatik entspricht den Ergebnissen einer 12-monatigen Studie von Mohr *et al* [77]. In dem dabei vorgeschlagenen System zur Definition von Krankheitsstadien der Schizophrenie entsprechen Symptomprofile mit überwiegender Negativsymptomatik den Krankheitsstadien vier und sechs. In der Studie von Mohr *et al.* hatten Patienten, die zu Beginn der Studie diesen beiden Krankheitsstadien zugeordnet wurden, die geringste Wahrscheinlichkeit, nach 12-monatiger Behandlung ein Stadium mit weniger starker Symptomausprägung zu erreichen [77].

Bei der Auswahl eines AP zur Langzeittherapie der Schizophrenie sollte das unterschiedliche Nebenwirkungsrisiko im Hinblick auf z. B. EPS, Sedierung und kardiale, metabolische und endokrine Effekte beachtet werden. Auch Depot-AP sollten in der Langzeittherapie grundsätzlich in Erwägung gezogen werden [3].

Negativsymptome und kognitive Defizite sind bisher unzureichend behandelbar

Mit Einführung der SGAs wurde ein Durchbruch in der Behandlung der Negativsymptomatik erwartet. Allerdings zeigen die aktuell verfügbaren medikamentösen Therapien in dieser Hinsicht bisher nur einen moderaten Einfluss; sie adressieren überwiegend die

Positivsymptomatik sowie die zugehörige Stimmungssymptomatik und die Rückfallprophylaxe in der Langzeitbehandlung [58, 64, 78, 79]. Die Negativsymptomatik ebenso wie kognitive Defizite werden nicht ausreichend durch die zur Verfügung stehenden AP behandelt [80, 81].

In einer Meta-Analyse von Leucht *et al.* wurde der Effekt von FGAs und SGAs auf Basis von 150 RCTs miteinander verglichen [50]. Dabei zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für SGAs sowohl bei Behandlung der Positiv- und Negativsymptomatik als auch in Bezug auf EPS. Die betrachteten Studien waren allerdings meist nur Kurzzeitstudien, in denen Patienten mit Schizophrenie oder zugehörigen Störungen eingeschlossen waren. Die leichte Verbesserung der Negativsymptomatik unter SGA-Behandlung war dabei wahrscheinlich auf einen pseudo-spezifischen Effekt zurückzuführen (z. B. eine Verbesserung in sekundären Negativsymptomen aufgrund einer Verbesserung der Positivsymptomatik und weniger EPS und/oder Depression). Die Evidenz für eine Verbesserung der Negativsymptomatik durch SGAs kam überwiegend aus nicht-doppelblinden Studien, des Weiteren waren nur wenige Studien an Patienten mit primärer Negativsymptomatik verfügbar [50, 82]. Aktuellere Publikationen haben gezeigt, dass bezüglich der Wirkung auf Negativsymptome kein SGA einen Vorteil gegenüber einem anderen SGA aufweist [78, 81, 83]. In der einzigen Meta-Analyse, in der die Wirksamkeit verfügbarer Behandlungen für Negativsymptome im Vergleich mit Placebo untersucht wurde, fanden sich statistisch signifikante Unterschiede für verschiedene Behandlungen (z. B. SGAs, Antidepressiva, glutamaterge Wirkstoffe, psychologische Maßnahmen). Allerdings erreichte keiner dieser Effekte die Schwelle einer klinisch relevanten Verbesserung [83].

Amisulprid ist das am meisten untersuchte AP in der Population der Schizophrenie-Patienten mit Negativsymptomen und ist in Deutschland sowie mehreren weiteren europäischen Ländern speziell für die Behandlung von Negativsymptomen indiziert [84, 85]. Allerdings stammt der Großteil der Evidenz für die Wirksamkeit von Amisulprid gegen Negativsymptome aus Placebo-Studien, die in den 1990er Jahren, und somit vor der Einführung der aktuellen Empfehlungen der EMA, durchgeführt wurden [86-89]. Auch Ergebnisse aus aktuellen Studien mit Amisulprid, die speziell an Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik durchgeführt wurden, zeigten keine Überlegenheit von Amisulprid gegenüber anderen SGAs (Olanzapin, Ziprasidon) [90-92].

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass SGAs insgesamt einen in etwa vergleichbaren, geringen direkten Effekt auf Negativsymptome aufweisen [58]. Die bisher zur Verfügung stehenden SGAs zeichnen sich gegenüber den FGAs in ihren Rezeptorbindungsprofilen durch einen stärkeren Antagonismus am Serotonin-5-HT_{2A}-Rezeptor (5-Hydroxytryptamin-Rezeptor, Subtyp 2A) als am Dopamin-D₂-Rezeptor (Dopamin-Rezeptor, Subtyp 2) aus. Dies kann das Risiko von EPS reduzieren oder Halluzinationen mildern. Eine verstärkte Kontrolle der Negativsymptomatik durch SGAs ist aufgrund dieses Rezeptorbindungsprofils aber nicht zu erwarten [81]. Die derzeit verfügbaren Therapien reichen demnach nicht aus, um Negativsymptome und kognitive Defizite effektiv zu behandeln, weshalb ein großer ungedeckter Bedarf an neuen, effektiven Therapiealternativen existiert.

Rolle von Nebenwirkungen

Die Wirkung der einzelnen FGAs und SGAs ist in Abhängigkeit von ihrem jeweils individuellen Rezeptorbindungsprofil mit einem unterschiedlichen Nebenwirkungsprofil verknüpft. Zu den mit AP assoziierten Nebenwirkungen zählen EPS (Akathisie, Dyskinesie, Dystonie), Sedierung, metabolische Effekte (Gewichtszunahme, Diabetes), kardiovaskuläre Effekte (Verlängerung des QT-Intervalls), endokrine Störungen (Hyperprolaktinämie), sexuelle Funktionsstörungen sowie weitere anticholinerge, antiadrenerge und antihistaminerge Effekte [28, 47].

Nebenwirkungen sind einer der ausschlaggebenden Gründe für die mangelhafte Therapie-Adhärenz vieler Schizophrenie-Patienten. Als besonders belastend werden EPS, Gewichtszunahme und sexuelle Funktionsstörungen empfunden [2, 93, 94]. Es wird angenommen, dass bis zu 50% der Schizophrenie-Patienten ihre antipsychotische Medikation nicht wie verschrieben einnehmen [2, 94, 95]. Das Ausmaß reicht dabei von Dosisreduktion oder dem Auslassen einzelner Dosen bis hin zum vollständigen eigenmächtigen Absetzen der Medikamente. Auch in klinischen Studien mit antipsychotischen Medikamenten, sowohl FGAs als auch SGAs, wurde eine schlechte Langzeit-Adhärenz beobachtet [93]. In der 18-monatigen CATIE-Studie (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness-Studie) beispielsweise beendeten 74% der Patienten die Medikamenteneinnahme (FGA: Perphenazin; SGAs: Olanzapin, Quetiapin, Risperidon oder Ziprasidon) vorzeitig [96], in der EUFEST-Studie (European First Episode Schizophrenia Trial-Studie) waren es je nach AP (FGA: Haloperidol; SGAs: Amisulprid, Olanzapin, Quetiapin oder Ziprasidon) 33% bis 72%, wobei wiederum das Auftreten von Nebenwirkungen als einer der Hauptgründe für das Absetzen der Medikamente angegeben wurde [97].

Mangelnde Therapie-Adhärenz hat für Schizophrenie-Patienten weitreichende klinische Konsequenzen, da sie das Risiko für akute psychotische Rückfälle und Re-Hospitalisierungen deutlich erhöht [98-100]. Nach einem Rückfall treten die Symptome schnell wieder mit einem ähnlichen Schweregrad wie in vorhergehenden akuten psychotischen Episoden auf, und das Erreichen einer erneuten Remission gestaltet sich mit zunehmender Rückfallanzahl schwieriger und langwieriger [54, 101]. Die Verhinderung von Rückfällen stellt daher ein wichtiges Therapieziel mit hoher Priorität dar. Die kontinuierliche Einnahme der antipsychotischen Medikation wird dabei als einer der entscheidenden Faktoren zur Rückfallprophylaxe in der Langzeitbehandlung angesehen [55].

Zusammenfassend besteht in der Indikation Schizophrenie trotz der Vielzahl der bisher zur Verfügung stehenden Substanzen ein hoher therapeutischer Bedarf an neuen medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten, die

- eine effiziente (Langzeit-)Behandlung sowohl der Positivsymptome als auch der bisher unzureichend therapierbaren Negativsymptome und kognitiven Defizite ermöglichen,

- durch ein neuartiges Rezeptorbindungsprofil das Spektrum der individuellen Therapieoptionen vergrößern und damit die Therapiemöglichkeiten für Patienten erweitern, die nicht (mehr) auf die aktuell verfügbaren Medikamente ansprechen,
- ein gutes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil bieten und dadurch zu einer Erhöhung der Therapie-Adhärenz beitragen.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Cariprazin

Aufgrund seines neuartigen Rezeptorbindungsprofils ist Cariprazin das erste AP, das als Monotherapie nicht nur effektiv gegen Positivsymptome wirkt, sondern insbesondere auch Negativsymptome, die bislang nicht gut behandelt werden konnten, verbessert.

Cariprazin bindet als einziger Wirkstoff zur Behandlung der Schizophrenie hochselektiv mit etwa 10-mal höherer Affinität an den Dopamin-D₃-Rezeptor als an den Dopamin-D₂-Rezeptor und hat dadurch eine höhere Affinität zum Dopamin-D₃-Rezeptor als Dopamin selbst (siehe auch Modul 2) [102, 103]. Auf Basis präklinischer Studien wird davon ausgegangen, dass die Blockierung von Dopamin-D₃-Rezeptoren eine Verbesserung der Negativsymptomatik bewirkt und pro-kognitive, antidepressive Effekte hat [103-105].

Vor allem diejenigen Patienten, die mit den bisher verfügbaren AP zwar in Bezug auf die Positivsymptomatik gut therapiert sind, die aber durch anhaltende Negativsymptome noch immer erhebliche Beeinträchtigungen ihrer Lebensqualität erfahren, könnten daher von einer Behandlung mit Cariprazin besonders profitieren. Solche Patienten mit persistierender Negativsymptomatik können bisher nur unzureichend behandelt werden [81].

Auch Patienten mit bisher unzureichendem Ansprechen auf eine AP-Behandlung oder schlechter Verträglichkeit ihrer Therapie bietet die Behandlung mit Cariprazin aufgrund des neuartigen Rezeptorbindungsprofils eine vielversprechende neue Therapieoption.

Aufgrund seines günstigen Nebenwirkungsprofils hinsichtlich metabolischer Effekte (Gewichtszunahme), kardiovaskulärer Effekte (Verlängerung des QT-Intervalls) und endokriner Störungen (Hyperprolaktinämie) besitzt Cariprazin das Potential, die Therapie-Adhärenz von Schizophrenie-Patienten und somit den Langzeiterfolg der Behandlung zu verbessern [106].

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Die Inzidenz der Schizophrenie scheint bei Erwachsenen mit 1-2 je 10.000 Einwohner pro Jahr in den letzten 50 Jahren über verschiedene Länder und Kulturen stabil geblieben zu sein [14, 107]. Diese weltweit ähnliche Inzidenzrate gilt zumindest, wenn Schizophrenie eng definiert wird. Eine enge Definition der Schizophrenie beinhaltet vor allem die sogenannten Symptome ersten Ranges wie Gedankeneingebung, Gedankenentzug oder kommentierende/dialogisierende Stimmen. Je weiter das Krankheitskonzept gefasst wird, umso mehr variieren die Raten [40].

Insgesamt ist die Erfassung der Häufigkeit von Schizophrenie durch den oft unklaren Krankheitsbeginn, die Schwierigkeiten bei der sicheren Diagnosestellung und die große Spannbreite an klinischen Symptomen problematisch. Je seltener die Beobachtung eines Störungsbildes, desto ungenauer ist die Einschätzung der Häufigkeit [14]. Die Literatur zur Epidemiologie der Schizophrenie ist sehr heterogen, die Inzidenz- und Prävalenzzahlen können sich zwischen einzelnen Untersuchungsgebieten oft stark unterscheiden: Die Operationalisierung der Falldefinition variiert zwischen den verwendeten Klassifikationssystemen (ICD-9, ICD-10, DSM-IV) und die Populationen in epidemiologischen Studien beinhalten häufig Patienten, die neben den Diagnosekriterien für Schizophrenie auch die Kriterien für eine oder mehrere andere psychische Erkrankungen erfüllen. Zudem werden die Zahlen davon beeinflusst, dass nur wenige epidemiologische Studien zur (sehr) früh eintretenden Schizophrenie existieren und dass sich die Therapiemethoden über die Zeit verändern (sinkende Zahlen stationärer Aufnahmen bei steigenden Zahlen ambulanter Behandlungen) [7, 14, 107, 108].

Zur Abschätzung der Inzidenz und Prävalenz wurde eine Handsuche nach systematischen Reviews und Übersichtsarbeiten durchgeführt, die Angaben oder Referenzen zur Epidemiologie der Schizophrenie in Deutschland beinhalten.

Inzidenz der Schizophrenie

Entsprechend der Gesundheitsberichterstattung des Bundes werden in Deutschland pro Jahr etwa 19 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner diagnostiziert [2].

In ihrer narrativen Übersichtsarbeit zur Charakterisierung der Epidemiologie der Schizophrenie zitieren Häfner und an der Heiden [107] die Studie von Häfner *et al.* [109], in

welcher die administrative Inzidenz (Rate an psychiatrischen Erstaufnahmen in Krankenhäuser und andere Einrichtungen) seelischer Erkrankungen in verschiedenen Bezirken Mannheims für das Jahr 1965 untersucht wurde. Die durchschnittliche Inzidenzrate für Schizophrenien wird hier mit 0,54/1.000 angegeben [109].

Diese Daten wurden 10-15 Jahre später erneut untersucht und mit Daten der Jahre 1974-1980 aus dem kumulativen psychiatrischen Fallregister der Stadt Mannheim verglichen [110]. Die Inzidenz der Schizophrenie wird dabei nicht getrennt von anderen psychischen Erkrankungen berichtet, aber die Studienergebnisse des Untersuchungszeitraumes 1974-1980 korrelieren mit den Ergebnissen für das Jahr 1965 und zeigen eine stabile Verteilung der behandelten psychischen Erkrankungen in den Bezirken sowohl über den gesamten Untersuchungszeitraum, als auch über die einzelnen Jahre.

Des Weiteren wird von Häfner und an der Heiden die in Oberbayern im Jahr 1971 durchgeführte Studie von Dilling *et al.* [111] aufgeführt und eine Inzidenz von 0,48/1.000 pro Jahr angegeben, was einer Extrapolation der Angaben aus der Publikation (0,24/1000 in sechs Monaten) auf einen 1-Jahres-Zeitraum entspricht.

Als „unveröffentlichte Beobachtung“ mit Datum 1996 wird außerdem eine Inzidenz von 0,16/1.000 angegeben [107].

McGrath *et al.* [112] untersuchten in ihrem systematischen Review den Einfluss von Geschlecht, Urbanität, Migrantenstatus und Methodik auf die Angaben zur Inzidenz der Schizophrenie. Unter den eingeschlossenen Studien (Publikationsdatum 1965-2001) wurden drei Studien aus Deutschland referenziert:

Die Publikation von Häfner und an der Heiden [113] zitiert Inzidenzraten von im Mittel 0,59/1000 (Gesamtpopulation) bzw. 0,71/1.000 (Personen >15 Jahre) aus einem Mannheimer Fallregister für die Jahre 1974-1980.

In der Studie von Weyerer *et al.* [114] wurde die Inzidenz behandelter psychiatrischer Erkrankungen in verschiedenen Bezirken Mannheims unter dem Aspekt eines möglichen Einflusses von Immigration untersucht. Die Erkrankungsraten in den drei betrachteten Stadtbezirken werden dabei allerdings nicht als Inzidenz, sondern als Konzentrationsindex angegeben (% erkrankte Personen / % der betrachteten Population im jeweiligen Stadtbezirk) und liegen insgesamt zwischen 0,78 und 1,68. Bei Betrachtung von ausschließlich deutschen Residenten liegen die spezifischen Erkrankungsraten in den einzelnen Bezirken zwischen 0,95 und 1,08.

Löffler und Häfner beschreiben in ihrer Publikation [115] Inzidenzraten von 22,7/100.000 und 27,5/100.000 für eine Teilpopulation der ABC (Age, Beginning, Course)-Studie zur Schizophrenie (Erstaufnahmen im Zeitraum 1987-1989 in Mannheim und Heidelberg).

Insgesamt variieren die Angaben zur Inzidenz der Schizophrenie in Deutschland im Bereich von 0,16/1.000 [107] bis 0,71/1.000 [113].

Tabelle 3-6: Epidemiologische Studien mit Angaben zur Inzidenz der Schizophrenie in Deutschland

Populationsbezug	Studie	Erhebungszeitraum	Inzidenz	Referenz
Mannheim: Stadtgebiet	Erhebung der Erstaufnahme einer im Erhebungsgebiet wohnenden Person mit psychischen Störungen in einer der untersuchten ärztlichen und sozialen Einrichtungen im Zensusjahr	1965	0,54/1.000 (administrative Inzidenz)	[109]
Mannheim	Psychiatrisches Fallregister	1974-80	1974: 0,48 ^a bzw. 0,58 ^b /1.000 1975: 0,56 ^a bzw. 0,67 ^b /1.000 1976: 0,67 ^a bzw. 0,81 ^b /1.000 1977: 0,63 ^a bzw. 0,75 ^b /1.000 1978: 0,63 ^a bzw. 0,75 ^b /1.000 1979: 0,57 ^a bzw. 0,67 ^b /1.000 1980: 0,62 ^a bzw. 0,72 ^b /1.000 Mittel: 0,59 ^a bzw. 0,71 ^b /1.000	[113]
Berchtesgaden, Rosenheim und Traunstein: 5.072 Patienten in psychiatrischen Einrichtungen	Erhebung Patienten in psychiatrischer Behandlung im Studienzeitraum in den 3 Landkreisen	Erstes Halbjahr 1971	0,24/1.000 (Inzidenz unter psychiatrisch behandelten Personen)	[111]
Deutschland	Diagnose mittels ICD, keine Alterskorrektur	k. A.	0,16/1.000	[107]
Mannheim und Heidelberg: Stichprobe von 276 Patienten (Teil der ABC Schizophrenie-Studie)	Schizophrenie-Erstdiagnosen (ICD-9 295, 297, 298.3, 289.4) in einer von 10 psychiatrischen Einrichtungen oder Krankenhäusern im Erhebungszeitraum	1987-1989	Mannheim: 22,7/100.000 Heidelberg: 27,5/100.000 (alterskorrigiert)	[115]
a: Gesamtpopulation b: Population >15 Jahre ABC: Age, Beginning, Course; ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems; k. A.: Keine Angabe				

Prävalenz der Schizophrenie

Die Angaben zur Lebenszeitprävalenz der Schizophrenie variieren in der Altersgruppe der 15-60-Jährigen weltweit je nach Weite der Diagnosekriterien zwischen 0,7% und 1,4%. Im Durchschnitt wird die Lebenszeitprävalenz mit 1% angegeben [2].

Zur Bestimmung der 12-Monats-Prävalenz psychischer Erkrankungen in der Europäischen Union (EU) führten Wittchen *et al.* eine systematische Literaturrecherche durch, deren Ergebnisse um Re-Analysen von Originaldaten aus den Ländern sowie Expertenbefragungen ergänzt wurden [116]. Die Studien enthielten Daten aus allen EU-Mitgliedsstaaten sowie aus der Schweiz, Norwegen und Island (Erhebungszeitraum: 1980er Jahre bis 2010). Für psychotische Erkrankungen wurde eine 12-Monats-Prävalenz von 1,2% bestimmt. Für die Diagnose „psychotische Störungen“ (DSM-IV) wurden acht Studien eingeschlossen, vier Studien davon beinhalteten eine enge Definition von Schizophrenie, vier eine breite Definition psychotischer Störungen. Die Prävalenz bei Patienten über 18 Jahren wurde in diesen Studien mit 0,2-2,6% angegeben [116].

Häfner und an der Heiden [107] geben in ihrem narrativem Literaturreview eine Studie mit Prävalenzangaben für Deutschland an [117] und zitieren eine Punktprävalenz von 3,9/1.000 (in der Originalpublikation: 0,4%).

Im systematischen Literatur-Review von Goldner *et al.* [118] (Studien mit Publikationsdatum 1980-2000) wurden 18 Prävalenz- und acht Inzidenzstudien zur Schizophrenie eingeschlossen. Angaben zur Prävalenz der Schizophrenie in Deutschland enthält dabei die Publikation von Wittchen *et al.* [119], die eine Lebenszeitprävalenz von 0,6/100 angibt.

In einer systematischen Übersichtsarbeit von Saha *et al.* [120] wurden insgesamt 1721 Schätzwerte zur Prävalenz der Schizophrenie identifiziert. Diese Angaben stammen aus insgesamt 188 Studien (Publikationsdatum zwischen 1965 und 2002) aus 46 Ländern. Die Lebenszeitprävalenz, basierend auf 154.140 vermutlich teilweise überlappenden Fällen, wurde mit 4,0 (1,6-12,1)/1.000 Personen bestimmt. Insgesamt werden neun Studien mit Bezug auf Deutschland referenziert, darunter drei Studien, die sich auf spezielle Gruppen beziehen: Die beiden Studien von Cooper beziehen sich auf Personen >65 Jahre und berichten eine Prävalenz von 0,0/1.000 [121] bzw. von 1,2/1.000 Personen [122]. In der Studie von Reker *et al.* (Wohnsitzlose zwischen 21 und 83 Jahren) wird eine Prävalenz von 9,6/1.000 Personen bestimmt [123].

In der Studie von Haasen *et al.* [124] wurden die Diagnosen von stationär aufgenommenen Patienten mit Migrationshintergrund in der psychiatrischen Klinik der Hamburger Universitätsklinik anhand der Aufnahmeunterlagen untersucht. Von insgesamt 408 Patienten mit Migrationshintergrund (Untersuchungszeitraum: 1993-1995) wurde bei 158 Patienten (38,7%) die Erstdiagnose einer schizophrenen Erkrankung gestellt.

Die von Saha *et al.* referenzierte Publikation von Pfeiffer [125] ist zwar eine deutschsprachige Publikation, die Untersuchung bezieht sich allerdings nicht auf Deutschland, sondern ausschließlich auf eine Region Indonesiens. In der Publikation von Hinterhuber und

Liensberger [108] werden keine zusätzlichen Angaben zur Prävalenz der Schizophrenie in Deutschland berichtet. Bei den weiteren drei von Saha *et al.* [120] zitierten Studien handelt es sich um die beiden schon beschriebenen Publikationen von Dilling und Weyerer [111, 117] sowie um die Studie von Wittchen *et al.* [119].

Tabelle 3-7: Epidemiologische Studien zur Prävalenz der Schizophrenie in Deutschland

Populationsbezug	Studie	Erhebungszeitraum	Prävalenz	Referenz
Mannheim: 519 Personen >65 Jahre aus 7 Bezirken, jeweils 5% der Einwohner aus jedem Bezirk zufällig ausgewählt (343), ergänzt durch Stichprobe älter Menschen in Heimen bzw. psychiatrischen Einrichtungen (176)	Feldstudie, Interview	1978-1980 (Gemeindestichprobe) 1981 (institutionelle Stichprobe)	0/1.000 (Gemeindestichprobe) 1,2/1.000 (institutionelle Stichprobe)	[121]
Mannheim: Personen >65 Jahre aus 7 Bezirken, jeweils 5% der Einwohner aus jedem Bezirk zufällig ausgewählt, ergänzt durch Stichprobe älter Menschen in psychiatrischen Einrichtungen	Feldstudie, Interview	1978-1980	1,2/1.000 (Punktprävalenz, institutionelle Stichprobe)	[122]
Oberbayern (Region Traunstein): 1.536 Personen, Stichprobe über Einwohnermeldeamt (3 Gemeinden)	Interview	1975-1979	0,4% (Punktprävalenz)	[111, 117]
Berchtesgaden, Rosenheim und Traunstein: 5.072 Patienten in psychiatrischen Einrichtungen	Erhebung Patienten in psychiatrischer Behandlung im Studienzeitraum in den 3 Landkreisen	Erstes Halbjahr 1971	0,74/1.000 (Prävalenz unter psychiatrisch behandelten Personen)	[111]
Westdeutschland: Allgemeinbevölkerung	Interview, Follow-up einer Zufallsstichprobe	1981	0,6/100 (Lebenszeitprävalenz)	[119]
Münster: 52 regelmäßige Nutzer einer Obdachloseneinrichtung	Interview	1990-1994	9,6%	[123]

Populationsbezug	Studie	Erhebungszeitraum	Prävalenz	Referenz
Hamburg Uniklinik: 408 Patienten mit Migrationshintergrund ^a der psychiatrischen Klinik	Auswertung der Aufnahmunter- lagen (u. a. Diagnose nach ICD-10, Symptomatik, Krankheits- verlauf)	1993-1995	38,7%	[124]
a: Alle Patienten, die nicht in Deutschland geboren wurden, aber inzwischen in Deutschland leben ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems; u. a.: Unter anderem				

Alter und Geschlecht

Obwohl die Lebenszeitprävalenz von Frauen und Männern gleich groß ist, bestehen deutliche Unterschiede in der Altersverteilung bezüglich des Krankheitsausbruchs [14]. Frauen erkranken im Durchschnitt 3-4 Jahre später als Männer, wobei der erste Erkrankungsgipfel bei Frauen in der Altersgruppe von 25-30 Jahren flacher ist und durch einen zweiten Erkrankungsgipfel in der Altersgruppe von 45-50 Jahren ausgeglichen wird. Männer sind entsprechend bei Erstaufnahme drei bis vier Jahre jünger als Frauen [2] (Abbildung 3-1). Diese geschlechtsspezifischen Unterschiede werden auf eine Schutzwirkung von Östrogenen, die in der Menopause abklingt, zurückgeführt [40].

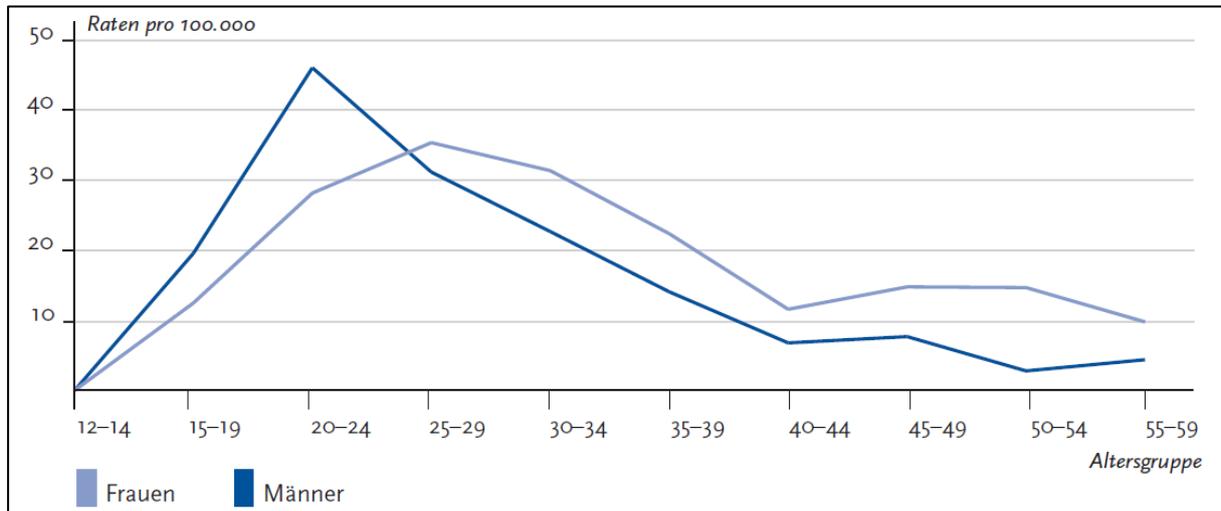


Abbildung 3-1: Verteilung der Anzahl stationärer Erstaufnahmen schizophrener Erkrankter nach Alter und Geschlecht, Quelle: [2]

Da in den epidemiologischen Studien mit Angaben zur Prävalenz der Schizophrenie in Deutschland häufig spezifische Gruppen (nur ältere oder nur behandelte Personen, Wohnsitzlose) betrachtet werden, sind die einzelnen Angaben zur Prävalenz nicht direkt miteinander vergleichbar.

Außerdem ist in bestimmten Bevölkerungsgruppen (Obdachlose, Heimbewohner) der Anteil psychisch Kranker besonders hoch. Daher sind die Angaben zur Prävalenz aus diesen Studien nicht repräsentativ für den gesamten deutschen Versorgungskontext. Darüber hinaus fehlen aktuelle Studien zur Prävalenz der Schizophrenie in Deutschland. Viele der älteren Studien basieren auf der Gesamtzahl der behandelten Patienten einer bestimmten Stichprobe während eines definierten Zeitraumes (Inanspruchnahmepopulation). Durch unterschiedlichen Zugang von schizophren Erkrankten zu psychiatrischen Betreuungsinstitutionen sowie unterschiedliche Effizienz und Akzeptanz der Dienste variieren die administrativen Prävalenzzahlen in verschiedenen epidemiologischen Untersuchungen [108]. Insgesamt werden die Angaben zur Prävalenz als unsicher angesehen. Im Folgenden wird daher die Prävalenz der Schizophrenie in Deutschland mit Daten aus dem morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleich (Morbi-RSA) ermittelt, die eine valide Schätzung der tatsächlich behandelten Patienten mit Schizophrenie erlauben.

Daten aus dem Morbi-RSA

Der Morbi-RSA wurde 2009 als Maßnahme des Finanzausgleichs zwischen den gesetzlichen Krankenkassen (GKV) eingeführt. Die Höhe von Zuweisungen aus dem Gesundheitsfonds, die eine GKV erhält, wird seitdem abhängig von der Morbidität ihrer Mitglieder berechnet. Dazu erfasst das Bundesversicherungsamt (BVA) die Anzahl an Mitgliedern einer GKV, die an bestimmten kostenintensiven chronischen Krankheiten und Krankheiten mit schwerwiegendem Verlauf leiden. Insgesamt werden 80 Krankheiten, zum Teil mit zusätzlicher Unterscheidung nach ihrem Schweregrad, in 106 sogenannte hierarchisierte Morbiditätsgruppen (HMG) eingeordnet [126]. Schizophrenie wird mittels der ICD-10 Codes F20, F2 und F25 in der Diagnosegruppe (DxG) 262 „Schizophrenie, schizotype und wahnhaftige Störungen“ erfasst, welche der HMG054 zugeordnet wird [127]. Die Diagnose kann entweder stationär in einem Krankenhaus gestellt werden oder auch durch einen niedergelassenen Arzt, sofern in einem anderen Abrechnungsquartal eine Bestätigung durch eine Zweitdiagnose erfolgt [126]. Eine zusätzliche Bedingung für die Erfassung von Schizophrenie-Patienten ist eine medikamentöse Behandlung über mindestens 183 Tage mit in der DxG262 definierten berücksichtigungsfähigen Medikamenten [128]. Die Anzahl von GKV-Mitgliedern, die der HMG054 zugeordnet wurden, ist den vierteljährlich veröffentlichten Grundlagenbescheiden des BVA zu entnehmen [129]. Daraus lassen sich Prävalenzraten für die Schizophrenie berechnen, indem pro Jahr die mittlere Anzahl der GKV-Mitglieder in der HMG054 auf die Gesamtzahl der GKV-Mitglieder [130, 131] bezogen wird. Aus den Grundlagenbescheiden der Jahre 2016 und 2017 ergibt sich jeweils eine Prävalenz von 0,43% für an Schizophrenie erkrankte GKV-Mitglieder (Tabelle 3-8). Diese Herleitung entspricht dem von IQWiG und G-BA akzeptierten Vorgehen im Nutzenbewertungsverfahren für den Wirkstoff Lurasidon im Anwendungsgebiet „Behandlung der Schizophrenie“, in dem ebenfalls Daten des Morbi-RSA (Grundlagenbescheide der Jahre 2011-2013) herangezogen wurden, wodurch sich eine Prävalenz von 0,42% ergab [132, 133].

Tabelle 3-8: Prävalenz der Schizophrenie unter GKV-Patienten für die Jahre 2016 und 2017

Jahr	Quartal	Anzahl Schizophrenie-Patienten in der GKV	Mittelwert der Anzahl Schizophrenie-Patienten in der GKV	GKV-Mitglieder	Prävalenz
2016	Q1	308.466	308.321	71.404.631	0,43%
	Q2	304.426			
	Q3	312.245			
	Q4	308.148			
2017	Q1	312.245	311.830	72.228.741	0,43%
	Q2	308.148			
	Q3	315.574			
	Q4	311.353			

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Bei der Schizophrenie handelt es sich um eine multifaktoriell bedingte Erkrankung, deren Entstehung auf eine komplexe Interaktion von Umwelt-, neurobiologischen und genetischen Faktoren zurückgeführt wird (siehe Abschnitt 3.2.1). Eine Ausbreitung über infektiöse Kontakte wird ausgeschlossen, so dass nicht mit einer sprunghaften Veränderung der Inzidenz zu rechnen ist. Auch ließ sich in internationalen Studien historisch (Gesamtuntersuchungszeitraum etwa zwischen 1840 und 1980) keine Abnahme oder Zunahme der Schizophrenie-Inzidenz feststellen [108]. Daher wird für die Berechnung der Anzahl von Schizophrenie-Patienten in Deutschland in den nächsten fünf Jahren eine stabile Prävalenz von 0,43% angenommen (Tabelle 3-9).

Tabelle 3-9: Erwartete Entwicklung der Anzahl von Schizophrenie-Patienten in Deutschland

	2018	2019	2020	2021	2022
Gesamtbevölkerung in Deutschland	81.600.000	81.600.000	81.500.000	81.400.000	81.200.000
Prävalenz der Schizophrenie	0,43%	0,43%	0,43%	0,43%	0,43%
Anzahl Schizophrenie-Patienten in Deutschland	350.880	350.880	350.450	350.020	349.160

Die Angaben zur erwarteten Bevölkerungsentwicklung in Deutschland basieren auf Daten der „13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung“ des statistischen Bundesamtes, wobei die Variante „Relatively old population“ (Annahmen: Geburtenrate von 1,4 Kindern pro Frau (G1), Lebenserwartung Jungen 86,7 Jahre/ Mädchen 90,4 Jahre (L2), Wanderungssaldo von +100.000 (W1)) ausgewählt wurde [134].

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Cariprazin	295.410	260.890

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Cariprazin ist zugelassen zur Behandlung von Schizophrenie bei erwachsenen Patienten. Dies schließt sowohl die Behandlung von Patienten in der Akutphase (Schwerpunkt auf der Therapie von Positivsymptomen) als auch die Langzeitbehandlung zur Rückfallprophylaxe und Behandlung von Residualsymptomen (Schwerpunkt auf der Therapie von Negativsymptomen) ein. Zur Bestimmung der Anzahl von Patienten in der Zielpopulation wurde zunächst der Anteil Erwachsener in der deutschen Bevölkerung berechnet. Basis hierfür sind die „Zahlen zur Bevölkerung in Deutschland nach Gebiet und Altersgruppen“ aus der Veröffentlichung des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) „Daten des Gesundheitswesens 2016“ [135]. Die dort für das Jahr 2014 angegebenen Anteile der Altersgruppen 18-21, 21-45, 45-65 Jahre und älter als 65 Jahre ergeben zusammen einen Anteil von Erwachsenen in der deutschen Bevölkerung von 83,9%. Bestätigt wird diese Angabe durch die Daten der „13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung“ des statistischen Bundesamtes [134]. Bei Auswahl der Variante „Relatively old population“ (Annahmen: Geburtenrate von 1,4 Kindern pro Frau (G1), Lebenserwartung Jungen 86,7 Jahre/ Mädchen 90,4 Jahre (L2), Wanderungssaldo von +100.000 (W1)) ergibt sich für das Jahr 2017 ein Anteil Erwachsener (18-99-jähriger) von 84%, was bei einer Gesamtbevölkerung von 81,6 Millionen Personen einer Anzahl von 68,7 Millionen Erwachsenen entspricht.

Im nächsten Schritt wurde der Anteil an Schizophrenie-Patienten in der erwachsenen Bevölkerung mithilfe der in Abschnitt 3.2.3 aus den Daten des Morbi-RSA berechneten Prävalenz der Schizophrenie von 0,43% bestimmt. Es ergibt sich eine Anzahl erwachsener Schizophrenie-Patienten von 295.410.

Die Anzahl der GKV-Mitglieder in der Zielpopulation wurde berechnet, indem erst der Anteil der Erwachsenen (84%) und dann der Anteil der Schizophrenie-Patienten (0,43%) auf die Anzahl der GKV-Mitglieder bezogen wurden. Angaben zur Anzahl der GKV-Mitglieder können jeweils dem aktuellsten Bericht „Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand“ des BMG entnommen werden. Für 2017 wird im Jahresdurchschnitt eine Anzahl von 72.228.741 GKV-Mitgliedern angegeben [131]. Die

Anzahl der erwachsenen GKV-Mitglieder beträgt somit 60.672.142 und die Anzahl der erwachsenen Schizophrenie-Patienten in der GKV beträgt 260.890 (rechnerisch 260.890,21).

Die beschriebenen Rechenschritte und Ergebnisse sind in Tabelle 3-11 zusammengefasst.

Tabelle 3-11: Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Teilpopulation	Anteil	Anzahl Personen in der Gesamtbevölkerung	Anzahl GKV-Mitglieder
	100%	81.600.000	72.228.741
Erwachsene (≥18 Jahre)	84%	68.700.000	60.672.142
Patienten mit Schizophrenie	0,43%	295.410	260.890

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Cariprazin	Schizophrenie-Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe	Beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber Risperidon	37.404-78.267

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Erwachsene Patienten mit Schizophrenie, die eine Akuttherapie oder eine Therapie zur Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe erhalten

Leitlinien zur Behandlung der Schizophrenie unterscheiden bezüglich ihrer Therapieempfehlungen zwischen verschiedenen Phasen der Erkrankung: der Therapie in einer Akutphase sowie der Langzeitbehandlung zur Rückfallprophylaxe in der Remissionsphase [3, 28, 49]. Diese Einteilung hat sich zwar als nützlich für die Definition von Therapiezielen und –ansätzen erwiesen, die konkrete Zuordnung von Patienten zu diesen Phasen ist allerdings nicht immer eindeutig möglich, da die Übergänge fließend sind [77].

Die American Psychiatric Association definiert die Dauer einer Akutphase als die Zeit vom ersten Auftreten oder einer akuten Verschlimmerung von Symptomen bis zur Reduktion dieser Symptome auf ein Maß, das als „Baseline“ des Patienten angesehen wird. Zusammen mit einer Übergangsphase, in der die Stabilisierung des Patienten erfolgt, umfasst eine Akutphase normalerweise ungefähr 6 Monate, worauf eine Remissionsphase unbestimmter Dauer folgt, in der die Symptome weitgehend unter Kontrolle sind [49]. Laut den Leitlinien der World Federation of Societies of Biological Psychiatry kann die Dauer einer Akutphase Wochen bis Monate betragen [28]. In Übereinstimmung mit diesen Angaben schätzt auch das Robert Koch Institut die Dauer der Akutphase auf Wochen bis Monate, die der Stabilisierungsphase auf 3 bis 6 Monate und die der stabilen Remissionsphase auf Monate bis Jahre [2].

Aufgrund des hochgradig patientenindividuellen Verlaufs der Erkrankung ist es jedoch nahezu unmöglich abzuschätzen, wie oft und wie lange sich ein Patient durchschnittlich in der Akutphase oder der Remissionsphase befindet.

Als Näherung für die Anzahl der Schizophrenie-Patienten, die eine Akuttherapie erhalten, wird hier die Inzidenz herangezogen, da eine Erstdiagnose normalerweise zu dem Zeitpunkt gestellt wird, an dem akute psychotische Symptome auftreten. Diese Annahme lässt diejenigen Patienten außer Acht, die sich in einer zweiten, dritten oder folgenden psychotischen Episode befinden und stellt daher eine Unterschätzung dar. Für die Berechnung wird die Angabe zur Inzidenz aus der Gesundheitsberichterstattung des Bundes herangezogen, wonach in Deutschland pro Jahr etwa 19 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner diagnostiziert werden [2]. Bezieht man diese Neuerkrankungsrate auf die in Abschnitt 3.2.4 hergeleitete Anzahl der erwachsenen GKV-Mitglieder von 60.672.142, ergibt sich für die Schizophrenie-Patienten, die eine Akuttherapie erhalten, eine Patientenzahl von 11.528.

Zur Abschätzung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation, die sich innerhalb eines Jahres in einer Langzeittherapie/Rückfallprophylaxe befinden, wird eine Spanne angegeben. Das Minimum der Spanne entspricht der Annahme, dass alle innerhalb eines Jahres aufgetretenen neuen Schizophrenie-Fälle eine Akuttherapie enthalten und sich noch nicht in einer Langzeitbehandlung befinden. Die Anzahl der Patienten in Langzeittherapie/Rückfallprophylaxe ergibt sich demnach aus der Anzahl erwachsener Schizophrenie-Patienten in der GKV (260.890, siehe Abschnitt 3.2.4) abzüglich der Patienten unter Akuttherapie (11.528) und beträgt 249.362. Das Maximum der Spanne entspricht der Annahme, dass alle

erwachsenen Schizophrenie-Patienten in der GKV (260.890) innerhalb eines Jahres als Patienten in der Langzeittherapie/Rückfallprophylaxe behandelt werden. Die Anzahl der Patienten, die sich innerhalb eines Jahres in einer Langzeittherapie/ Rückfallprophylaxe befinden, beträgt somit 249.362-260.890.

Erwachsene Patienten mit Schizophrenie mit überwiegender Negativsymptomatik

Die Abschätzung des Anteils von Schizophrenie-Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik gestaltet sich schwierig. Hauptsächlich ist dies darauf zurückzuführen, dass bezüglich der Negativsymptomatik verschiedene Definitionen und Modelle zur Abgrenzung von Unterformen der Schizophrenie existieren. Dies umfasst die Einteilung in primäre oder sekundäre Negativsymptome, die Unterscheidung von persistierenden, prominenten oder prädominanten Symptomen sowie die Definition des Defizit-Syndroms. Auch wenn in verschiedenen Studien aufgrund der Terminologie scheinbar dieselbe Patientenpopulation untersucht wurde, unterscheiden sich die Kriterien zur Charakterisierung dieser Population häufig bezüglich der verwendeten Bewertungsskalen und der betrachteten klinischen Symptome [57, 136].

Der Anteil von Patienten mit Negativsymptomatik im Allgemeinen ohne weitere Spezifizierung betrug in zwei retrospektiven Studien von Sicras-Mainar *et al.* und Bobes *et al.* 52,5% [60] bzw. 57,6% [137]. Die Anwesenheit oder Abwesenheit von Negativsymptomen bei einem Patienten wurde bei Sicras-Mainar *et al.* anhand der 7 Items der „Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Marder Negative Symptoms Factor-Skala“ bewertet, allerdings wurde die Bewertung ausschließlich anhand von Beschreibungen in Krankenakten vorgenommen [60]. In der Studie von Bobes *et al.* dagegen führten erfahrene Psychiater strukturierte Interviews mit den Probanden durch und verwendeten für die Erfassung von Negativsymptomen 5 Items der PANSS Subskala für Negativsymptome [137].

Bei Angaben zu Patienten mit Negativsymptomatik wird in einigen Studien zusätzlich zwischen primären und sekundären Negativsymptomen unterschieden. Während primäre Negativsymptome als intrinsischer Teil der Erkrankung gelten, können sekundäre Negativsymptome auf krankheits- und behandlungsbedingte Faktoren, wie z. B. die Positivsymptomatik oder Nebenwirkungen von Medikamenten (EPS), zurückgeführt werden. Das Auftreten sekundärer Negativsymptome ist daher zeitlich mit ihren jeweiligen Auslösern verbunden, im Gegensatz zu den dauerhaft während und zwischen akuten psychotischen Episoden vorhandenen primären Negativsymptomen [27, 31, 57]. In der Studie von Bobes *et al.* wurde der Anteil von Schizophrenie-Patienten mit primärer Negativsymptomatik bestimmt, indem das Ausmaß der Positivsymptomatik, das Auftreten von EPS, Depressionen und Angststörungen sowie die Medikation in die Bewertung miteinbezogen wurden. Die Persistenz der Symptome war dabei allerdings kein Kriterium. Der Anteil von Patienten mit primärer Negativsymptomatik lag in dieser Studie bei 12,9% [137]. Kirkpatrick *et al.* geben in ihrem Consensus Statement an, dass der Anteil von Patienten mit primärer Negativsymptomatik etwa 20-25% (klinische Stichproben) bzw. 15-20% (Bevölkerungsstichproben) beträgt [73].

Die primären, dauerhaft vorhandenen Negativsymptome werden in der englischsprachigen Literatur auch als „deficit symptoms“, das Krankheitsbild als „deficit form of schizophrenia“ oder „deficit syndrome“ (Defizit-Syndrom) bezeichnet [27, 57, 138]. Carpenter *et al.* entwickelten Kriterien zur Definition dieser Unterform der Schizophrenie, die allerdings auf detaillierten Informationen über den Verlauf der Erkrankung in den letzten 12 Monaten beruhen, die in der klinischen Praxis nicht immer verfügbar sind [31, 57]. Die Anwendung dieser Kriterien auf 103 ambulant behandelten Schizophrenie-Patienten ergab einen Anteil von 14,6% (15/103) Patienten mit Defizit-Syndrom, wobei allerdings 23,3% (24/103) der Patienten nicht eindeutig der „deficit“ oder „nondeficit“ Gruppe zugeordnet werden konnten, so dass hier eine Unterschätzung wahrscheinlich ist [31]. Buchanan *et al.* geben als Zusammenfassung verschiedener Studienergebnisse eine Prävalenz des Defizit-Syndroms von etwa 15-20% an [57]. Kirkpatrick *et al.* nennen für das Defizit-Syndrom Schätzwerte von 15% bei Patienten mit schizophrener Ersterkrankung und 25-30% bei Patienten mit chronischer Schizophrenie [32].

Abweichend vom Defizit-Syndrom umfasst die Bezeichnung „persistent negative symptoms“ neben primären Negativsymptomen auch solche sekundären Negativsymptome, die nicht direkt mit einer akuten psychotischen Episode im Zusammenhang stehen, sondern darüber hinaus andauern, unzureichend therapierbar sind und für den Patienten eine Funktionseinschränkung bedeuten. Aufgrund der breiteren Definition wird für diese Patientengruppe eine größere Prävalenz angenommen, als für Patienten mit Defizit-Syndrom [57].

Blanchard *et al.* untersuchten Daten aus einer Studie, in der die Negativsymptomatik von Schizophrenie-Patienten mithilfe einer modifizierten Version der SANS-Skala (Scale for the Assessment of Negative Symptoms) bewertet wurde. Durch zwei unterschiedliche statistische Methoden wurde die Untergruppe „taxon associated with negative symptoms“ identifiziert, die 28% bzw. 36% der Probanden umfasste, wobei keine Einschränkungen auf primäre oder persistierende Negativsymptomatik erfolgten. Weitere Auswertungen zeigten allerdings keine Unterschiede zwischen „taxon“ und „nontaxon“ Patienten bezüglich Positivsymptomatik, Depressionen und Angststörungen, die Auslöser sekundärer Negativsymptomatik sein können, so dass davon ausgegangen wird, dass „taxon“ Patienten hauptsächlich durch eine stärkere primäre Negativsymptomatik charakterisiert werden [139].

Eine weitere Klassifizierung der Negativsymptomatik unterscheidet Patientengruppen mit prominenten Positiv- oder Negativsymptomen. Rabinowitz *et al.* ordneten Schizophrenie-Patienten einer Studie retrospektiv anhand ihrer PANSS-Skala Bewertung in vier Gruppen ein: Patienten mit (1) prominenter Negativsymptomatik, (2) prominenter Positivsymptomatik, (3) prominenter Symptomatik in beiden Bereichen oder (4) in keinem Bereich. Nach dieser Zuordnung zeigten 19% der Probanden prominente Negativsymptome und weitere 21% gleichzeitig prominente Positiv- und Negativsymptome [64].

Der Anteil von Patienten mit Negativsymptomatik an der Gesamtpopulation der Schizophrenie-Patienten wird in den beschriebenen Studien in Abhängigkeit von den untersuchten Kohorten mit 12,9% [137] bis 36% [139] angegeben. In Anbetracht der

heterogenen Ergebnisse zu unterschiedlich definierten Populationen von Schizophrenie-Patienten mit Negativsymptomatik kann zusammenfassend nur eine Schätzung der Prävalenz erfolgen. Basierend auf den dargestellten Angaben erscheint die Annahme gerechtfertigt, dass unter überwiegenden Negativsymptomen etwa 15-30% der Schizophrenie-Patienten leiden.

Bezogen auf die gesamte Zielpopulation von 260.890 Patienten ergibt sich damit eine Anzahl von 39.134 bis 78.267 Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik. Für die Patienten in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe (249.362-260.890) ergibt sich eine Anzahl von 37.404 bis 78.267 Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Für Angaben zum Krankheitsbild der Schizophrenie und zum therapeutischen Bedarf wurde die S3-Therapieleitlinie für Schizophrenie (derzeit in Überarbeitung, geplante Fertigstellung: 01.06.2018) [3], das Themenheft der Gesundheitsberichterstattung des Bundes [2] sowie jeweils darin angeführte Referenzen herangezogen. Des Weiteren wurden zur Beschreibung der Erkrankung sowie des therapeutischen Bedarfs Übersichts- und Originalartikel mittels orientierender Recherchen identifiziert.

Zur Abschätzung der Inzidenz und Prävalenz der Schizophrenie in Deutschland wurde eine Handsuche im Internetauftritt des Robert Koch-Instituts (<http://www.rki.de>) sowie in der internetbasierten Literaturdatenbank PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) nach

systematischen Reviews und Übersichtsarbeiten durchgeführt, die entweder Angaben oder weitere Referenzen zur Epidemiologie der Schizophrenie in Deutschland enthielten.

Die Daten des Morbi-RSA zur Berechnung der Prävalenz stammen aus den vierteljährlich veröffentlichten Grundlagenbescheiden des BVA (<http://www.bundesversicherungsamt.de/risikostrukturausgleich/datenzusammenstellungen-und-auswertungen/risikogruppenanteile.html>).

Die Datengrundlage für die Mitgliederzahlen der GKV-Versicherten in den Jahren 2016 und 2017 sind die jeweiligen Berichte „Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand“ des BMG [130, 131].

Für die Abschätzung des Anteils der Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik wurde eine Handsuche in der internetbasierten Literaturdatenbank PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) nach Publikationen durchgeführt, die Angaben zur Prävalenz von Negativsymptomen bei Schizophrenie-Patienten enthalten.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 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. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). ICD-10-GM Version 2018. 2018. Verfügbar unter: <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassungen/htmlgm2018/block-f20-f29.htm>. [Zugriff am: 19.02.2018]
2. 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>. [Zugriff am: 19.02.2018]
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. [Zugriff am: 19.02.2018]
4. Buckley PF, Miller BJ, Lehrer DS, Castle DJ. Psychiatric comorbidities and schizophrenia. Schizophr Bull. 2009;35(2):383-402. Epub 2008/11/18.
5. Schulz SC. Schizophrenia - Merck Manual Consumer Version. Verfügbar unter: <http://www.merckmanuals.com/en-ca/home/mental-health-disorders/schizophrenia-and-delusional-disorder/schizophrenia>. [Zugriff am: 19.02.2018]

6. Sullivan PF, Kendler KS, Neale MC. Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(12):1187-92. Epub 2003/12/10.
7. Lieb R. Klinische Psychologie I - Klassifikation, Epidemiologie und Prävention psychischer Störungen. *Handbuch Psychologie*. Heidelberg: Springer; 2006. S. 613-38.
8. Yank GR, Bentley KJ, Hargrove DS. The vulnerability-stress model of schizophrenia: advances in psychosocial treatment. *Am J Orthopsychiatry*. 1993;63(1):55-69. Epub 1993/01/01.
9. Cardno AG, Gottesman, II. Twin studies of schizophrenia: from bow-and-arrow concordances to star wars Mx and functional genomics. *Am J Med Genet*. 2000;97(1):12-7. Epub 2000/05/17.
10. Doherty JL, O'Donovan MC, Owen MJ. Recent genomic advances in schizophrenia. *Clin Genet*. 2012;81(2):103-9. Epub 2011/09/08.
11. McGuffin P. Nature and nurture interplay: schizophrenia. *Psychiatr Prax*. 2004;31 Suppl 2:S189-93. Epub 2004/12/09.
12. Klosterkotter J, Schultze-Lutter F, Bechdorf A, Ruhrmann S. Prediction and prevention of schizophrenia: what has been achieved and where to go next? *World Psychiatry*. 2011;10(3):165-74. Epub 2011/10/13.
13. Reininghaus U, Kempton MJ, Valmaggia L, Craig TK, Garety P, Onyejiaka A, et al. Stress Sensitivity, Aberrant Salience, and Threat Anticipation in Early Psychosis: An Experience Sampling Study. *Schizophr Bull*. 2016;42(3):712-22. Epub 2016/02/03.
14. Hales RE, Yudofsky SC, Gabbard GO. *The American Psychiatric Publishing Textbook of Psychiatry, 5th Edition*. Washington DC: American Psychiatric Publishing, Inc.; 2008.
15. Remschmidt H, Theisen FM. Worum es geht: Definition, Klassifikation und Epidemiologie. *Schizophrenie*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2011. S. 13-31.
16. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*. 2013.
17. Leopold K, Zarafonitis-Müller S, Burkhard E, Laier S, Kallenbach M, Bechdorf A. Frühdiagnostik und -behandlung der Schizophrenie. *Psychopharmakotherapie*. 2016;23:41-9.
18. American Psychiatric Association. DSM-5 Fact Sheet-Updated Disorders: Schizophrenia. Verfügbar unter: https://www.psychiatry.org/File%20Library/Psychiatrists/Practice/DSM/APA_DSM-5-Schizophrenia.pdf. [Zugriff am: 19.02.2018]
19. Larson MK, Walker EF, Compton MT. Early signs, diagnosis and therapeutics of the prodromal phase of schizophrenia and related psychotic disorders. *Expert Rev Neurother*. 2010;10(8):1347-59. Epub 2010/07/29.
20. Marder SR, Galderisi S. The current conceptualization of negative symptoms in schizophrenia. *World Psychiatry*. 2017;16(1):14-24.
21. National Institute of Mental Health (NIH). Schizophrenia. Verfügbar unter: <https://www.nimh.nih.gov/health/publications/schizophrenia-basics/index.shtml>. [Zugriff am: 19.02.2018]
22. Kirkpatrick B, Strauss GP, Nguyen L, Fischer BA, Daniel DG, Cienfuegos A, et al. The brief negative symptom scale: psychometric properties. *Schizophr Bull*. 2011;37(2):300-5. Epub 2010/06/19.

23. Kring AM, Gur RE, Blanchard JJ, Horan WP, Reise SP. The Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms (CAINS): final development and validation. *Am J Psychiatry*. 2013;170(2):165-72. Epub 2013/02/05.
24. Kirkpatrick B, Strauss GP, Nguyen L, Fischer BA, Daniel DG, Cienfuegos A, et al. The brief negative symptom scale: psychometric properties - Supplementary material. *Schizophr Bull*. 2011;37(2):300-5. Epub 2010/06/19.
25. Kring AM, Gur RE, Blanchard JJ, Horan WP, Reise SP. The Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms (CAINS): final development and validation - Supplementary material. *Am J Psychiatry*. 2013;170(2):165-72. Epub 2013/02/05.
26. Mucci A, Merlotti E, Uçok A, Aleman A, Galderisi S. Primary and persistent negative symptoms: Concepts, assessments and neurobiological bases. *Schizophr Res*. 2017;186:19-28. Epub 2016/06/01.
27. Carpenter WT, Jr., Heinrichs DW, Alphas LD. Treatment of negative symptoms. *Schizophr Bull*. 1985;11(3):440-52. Epub 1985/01/01.
28. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. *World J Biol Psychiatry*. 2012;13(5):318-78. Epub 2012/07/28.
29. Rabinowitz J, Werbeloff N, Caers I, Mandel FS, Stauffer V, Menard F, et al. Negative symptoms in schizophrenia--the remarkable impact of inclusion definitions in clinical trials and their consequences. *Schizophr Res*. 2013;150(2-3):334-8. Epub 2013/07/03.
30. Galderisi S, Mucci A, Bitter I, Libiger J, Bucci P, Fleischhacker WW, et al. Persistent negative symptoms in first episode patients with schizophrenia: results from the European First Episode Schizophrenia Trial. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2013;23(3):196-204. Epub 2012/06/01.
31. Carpenter WT, Jr., Heinrichs DW, Wagman AM. Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: the concept. *Am J Psychiatry*. 1988;145(5):578-83. Epub 1988/05/01.
32. Kirkpatrick B, Buchanan RW, Ross DE, Carpenter WT, Jr. A separate disease within the syndrome of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58(2):165-71. Epub 2001/02/15.
33. Kirkpatrick B, Buchanan RW, McKenney PD, Alphas LD, Carpenter WT, Jr. The Schedule for the Deficit syndrome: an instrument for research in schizophrenia. *Psychiatry Res*. 1989;30(2):119-23. Epub 1989/11/01.
34. Laursen TM, Munk-Olsen T, Vestergaard M. Life expectancy and cardiovascular mortality in persons with schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry*. 2012;25(2):83-8. Epub 2012/01/18.
35. Crump C, Winkleby MA, Sundquist K, Sundquist J. Comorbidities and mortality in persons with schizophrenia: a Swedish national cohort study. *Am J Psychiatry*. 2013;170(3):324-33. Epub 2013/01/16.
36. Mitchell AJ, Vancampfort D, Sweers K, van Winkel R, Yu W, De Hert M. Prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia and related disorders--a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull*. 2013;39(2):306-18. Epub 2011/12/31.
37. Nordentoft M, Mortensen PB, Pedersen CB. Absolute risk of suicide after first hospital contact in mental disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68(10):1058-64. Epub 2011/10/05.

38. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Fachserie 12 Reihe 4: Gesundheit. Todesursachen in Deutschland. 2017. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen2120400157004.pdf?__blob=publicationFile. [Zugriff am: 19.02.2018]
39. Häfner H, Löffler W, Riecher-Rössler A, Häfner-Ranabauer W. Schizophrenie und Wahn im höheren und hohen Lebensalter. Epidemiologie und ätiologische Hypothesen. Nervenarzt. 2001;72:347–57.
40. Rössler W. Epidemiologie der Schizophrenie. Schweiz Med Forum. 2011;11(48):885–8.
41. Recordati Pharma GmbH. Fachinformation Reagila. Stand: Dezember 2017.
42. 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.
43. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Durchführung der Psychotherapie (Psychotherapie-Richtlinie). Stand: 16. Februar 2017. 2009. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1266/PT-RL_2016-11-24_iK-2017-02-16.pdf. [Zugriff am: 19.02.2018]
44. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Durchführung von Soziotherapie in der vertragsärztlichen Versorgung (Soziotherapie-Richtlinie). Stand: 8. Juni 2017. 2015. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-5/RL_Soziotherapie_2001-08-23.pdf. [Zugriff am: 19.02.2018]
45. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zweiter Teil. Zuordnung der Heilmittel zu Indikationen (Heilmittelkatalog). Zuordnung der Heilmittel zu Indikationen nach § 92 Absatz 6 Satz 1 Nummer 2 SGB V. 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4452/Heilm-RL_2017-09-21_iK-2018-01-01_Heilmittelkatalog.pdf. [Zugriff am: 19.02.2018]
46. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses. Richtlinie über die Verordnung von Heilmitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Heilmittel-Richtlinie/Heilm-RL). Stand: 21. September 2017. 2011. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1484/Heilm-RL_2017-09-21_iK-2018-01-01.pdf. [Zugriff am: 19.02.2018]
47. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management. 2014. Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg178/resources/psychosis-and-schizophrenia-in-adults-prevention-and-management-pdf-35109758952133>. [Zugriff am: 19.02.2018]
48. Haute Autorité de santé (HAS). Guide - Affection de longue durée - Schizophrénies. 2007. Verfügbar unter: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/guide_ald23_schizophr_juin_07.pdf. [Zugriff am: 19.02.2018]
49. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, et al. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. Am J Psychiatry. 2004;161(2 Suppl):1-56. Epub 2004/03/06.
50. 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.

51. Ackenheil M, Weber K. Differing response to antipsychotic therapy in schizophrenia: pharmacogenomic aspects. *Dialogues Clin Neurosci.* 2004;6(1):71-7.
52. Gründer G. Bedeutung des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes für die Psychopharmakotherapie. *Der Nervenarzt.* 2016;87(4).
53. Cutler A, Ball S, Stahl SM. Dosing atypical antipsychotics. *CNS Spectr.* 2008;13(5 Suppl 9):1-16. Epub 2008/06/17.
54. Emsley R, Chiliza B, Asmal L, Harvey BH. The nature of relapse in schizophrenia. *BMC Psychiatry.* 2013;13:50. Epub 2013/02/12.
55. Olivares JM, Sermon J, Hemels M, Schreiner A. Definitions and drivers of relapse in patients with schizophrenia: a systematic literature review. *Ann Gen Psychiatry.* 2013;12(1):32. Epub 2013/10/24.
56. Schaub D, Juckel G. PSP-Skala – Deutsche Version der Personal and Social Performance Scale. *Der Nervenarzt.* 2011;82(9):1178-84.
57. Buchanan RW. Persistent negative symptoms in schizophrenia: an overview. *Schizophr Bull.* 2007;33(4):1013-22. Epub 2006/11/14.
58. Conradi JE, Jäger M, Kaiser S. Update: Negativsymptome. *Psychopathologie, Epidemiologie, Pathophysiologie und Behandlungsoptionen.* *Schweiz Arch Neurol Psychiatr.* 2013;164(03):77-84.
59. Riehle M, Pillny M, Lincoln TM. Ist Negativsymptomatik bei Schizophrenie überhaupt behandelbar? Ein systematisches Literaturreview zur Wirksamkeit psychotherapeutischer Interventionen für Negativsymptomatik. *Verhaltenstherapie.* 2017;27(3):199-208.
60. Sicras-Mainar A, Maurino J, Ruiz-Beato E, Navarro-Artieda R. Impact of negative symptoms on healthcare resource utilization and associated costs in adult outpatients with schizophrenia: a population-based study. *BMC Psychiatry.* 2014;14:225. Epub 2014/08/07.
61. Millier A, Horváth M, Ma F, Kóczyán K, Götze A, Toumi M. Healthcare resource use in schizophrenia, EuroSC findings. *Journal of Market Access & Health Policy.* 2017;5(1):1372027.
62. Alonso J, Croudace T, Brown J, Gasquet I, Knapp MR, Suarez D, et al. Health-related quality of life (HRQL) and continuous antipsychotic treatment: 3-year results from the Schizophrenia Health Outcomes (SOHO) study. *Value Health.* 2009;12(4):536-43. Epub 2009/11/11.
63. Harvey PD, Heaton RK, Carpenter WT, Jr., Green MF, Gold JM, Schoenbaum M. Functional impairment in people with schizophrenia: focus on employability and eligibility for disability compensation. *Schizophr Res.* 2012;140(1-3):1-8. Epub 2012/04/17.
64. Rabinowitz J, Berardo CG, Bugarski-Kirola D, Marder S. Association of prominent positive and prominent negative symptoms and functional health, well-being, healthcare-related quality of life and family burden: a CATIE analysis. *Schizophr Res.* 2013;150(2-3):339-42. Epub 2013/08/01.
65. Rabinowitz J, Levine SZ, Garibaldi G, Bugarski-Kirola D, Berardo CG, Kapur S. Negative symptoms have greater impact on functioning than positive symptoms in schizophrenia: analysis of CATIE data. *Schizophr Res.* 2012;137(1-3):147-50. Epub 2012/02/10.
66. Kirkpatrick B, Buchanan RW. Anhedonia and the deficit syndrome of schizophrenia. *Psychiatry Res.* 1990;31(1):25-30. Epub 1990/01/01.

67. Fenton WS, McGlashan TH. Natural history of schizophrenia subtypes. II. Positive and negative symptoms and long-term course. *Arch Gen Psychiatry*. 1991;48(11):978-86. Epub 1991/11/01.
68. Christensen TO. The influence of neurocognitive dysfunctions on work capacity in schizophrenia patients: a systematic review of the literature. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2007;11(2):89-101. Epub 2007/01/01.
69. Marwaha S, Johnson S. Schizophrenia and employment - a review. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2004;39(5):337-49. Epub 2004/05/11.
70. Leifker FR, Bowie CR, Harvey PD. Determinants of everyday outcomes in schizophrenia: the influences of cognitive impairment, functional capacity, and symptoms. *Schizophr Res*. 2009;115(1):82-7. Epub 2009/09/25.
71. Erickson M, Jaafari N, Lysaker P. Insight and negative symptoms as predictors of functioning in a work setting in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2011;189(2):161-5. Epub 2011/08/05.
72. Kurtz MM, Moberg PJ, Ragland JD, Gur RC, Gur RE. Symptoms versus neurocognitive test performance as predictors of psychosocial status in schizophrenia: a 1- and 4-year prospective study. *Schizophr Bull*. 2005;31(1):167-74. Epub 2005/05/13.
73. Kirkpatrick B, Fenton WS, Carpenter WT, Jr., Marder SR. The NIMH-MATRICES consensus statement on negative symptoms. *Schizophr Bull*. 2006;32(2):214-9. Epub 2006/02/17.
74. Rudnick A, Kravetz S. The relation of social support-seeking to quality of life in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis*. 2001;189(4):258-62. Epub 2001/05/08.
75. Tandon R, Jibson M. Negative symptoms of schizophrenia: how to treat them most effectively. *Current Psychiatry Online*. 2002;1(9).
76. Milev P, Ho BC, Arndt S, Andreasen NC. Predictive values of neurocognition and negative symptoms on functional outcome in schizophrenia: a longitudinal first-episode study with 7-year follow-up. *Am J Psychiatry*. 2005;162(3):495-506. Epub 2005/03/03.
77. Mohr PE, Cheng CM, Claxton K, Conley RR, Feldman JJ, Hargreaves WA, et al. The heterogeneity of schizophrenia in disease states. *Schizophr Res*. 2004;71(1):83-95. Epub 2004/09/18.
78. Arango C, Garibaldi G, Marder SR. Pharmacological approaches to treating negative symptoms: a review of clinical trials. *Schizophr Res*. 2013;150(2-3):346-52. Epub 2013/08/14.
79. van Os J, Kapur S. Schizophrenia. *The Lancet*. 2009;374(9690):635-45.
80. Keshavan MS, Lawler AN, Nasrallah HA, Tandon R. New drug developments in psychosis: Challenges, opportunities and strategies. *Prog Neurobiol*. 2017;152:3-20. Epub 2016/08/16.
81. 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.
82. Leucht S, Davis JM. Schizophrenia, primary negative symptoms, and soft outcomes in psychiatry. *Lancet*. 2017;389(10074):1077-8. Epub 2017/02/12.
83. Fusar-Poli P, Rocchetti M, Sardella A, Avila A, Brandizzi M, Caverzasi E, et al. Disorder, not just state of risk: meta-analysis of functioning and quality of life in

- people at high risk of psychosis. *Br J Psychiatry*. 2015;207(3):198-206. Epub 2015/09/04.
84. Hormosan Pharma GmbH. Fachinformation. Amisulprid-Hormosan 100/200/400 mg. Stand: Juni 2016.
85. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Solian®. Stand: September. 2017.
86. Danion JM, Rein W, Fleurot O. Improvement of schizophrenic patients with primary negative symptoms treated with amisulpride. Amisulpride Study Group. *Am J Psychiatry*. 1999;156(4):610-6. Epub 1999/04/14.
87. Loo H, Poirier-Littre MF, Theron M, Rein W, Fleurot O. Amisulpride versus placebo in the medium-term treatment of the negative symptoms of schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 1997;170:18-22. Epub 1997/01/01.
88. Boyer P, Lecrubier Y, Puech AJ, Dewailly J, Aubin F. Treatment of negative symptoms in schizophrenia with amisulpride. *Br J Psychiatry*. 1995;166(1):68-72. Epub 1995/01/01.
89. Paillere-Martinot ML, Lecrubier Y, Martinot JL, Aubin F. Improvement of some schizophrenic deficit symptoms with low doses of amisulpride. *Am J Psychiatry*. 1995;152(1):130-4. Epub 1995/01/01.
90. Nemeth G, Laszlovszky I, Czobor P, Szalai E, Szatmari B, Harsanyi J, et al. Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2017;389(10074):1103-13. Epub 2017/02/12.
91. Lecrubier Y, Quintin P, Bouhassira M, Perrin E, Lancrenon S. The treatment of negative symptoms and deficit states of chronic schizophrenia: olanzapine compared to amisulpride and placebo in a 6-month double-blind controlled clinical trial. *Acta Psychiatr Scand*. 2006;114(5):319-27. Epub 2006/10/07.
92. Olie JP, Spina E, Murray S, Yang R. Ziprasidone and amisulpride effectively treat negative symptoms of schizophrenia: results of a 12-week, double-blind study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2006;21(3):143-51. Epub 2006/03/11.
93. Mitchell AJ, Selmes T. Why don't patients take their medicine? Reasons and solutions in psychiatry. *Advances in Psychiatric Treatment*. 2007;13(5):336-46.
94. Gaebel W. Towards the improvement of compliance: the significance of psycho-education and new antipsychotic drugs. *Int Clin Psychopharmacol*. 1997;12 Suppl 1:S37-42. Epub 1997/02/01.
95. Bebbington PE. The content and context of compliance. *Int Clin Psychopharmacol*. 1995;9 Suppl 5:41-50. Epub 1995/01/01.
96. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*. 2005;353(12):1209-23. Epub 2005/09/21.
97. Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, Davidson M, Vergouwe Y, Keet IP, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet*. 2008;371(9618):1085-97. Epub 2008/04/01.
98. Novick D, Haro JM, Suarez D, Perez V, Dittmann RW, Haddad PM. Predictors and clinical consequences of non-adherence with antipsychotic medication in the outpatient treatment of schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2010;176(2-3):109-13. Epub 2010/02/27.

99. Robinson D, Woerner MG, Alvir JM, Bilder R, Goldman R, Geisler S, et al. Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56(3):241-7. Epub 1999/03/17.
100. Weiden PJ. Understanding and addressing adherence issues in schizophrenia: from theory to practice. *J Clin Psychiatry*. 2007;68 Suppl 14:14-9. Epub 2008/02/26.
101. Byerly MJ, Nakonezny PA, Lescouflair E. Antipsychotic medication adherence in schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am*. 2007;30(3):437-52. Epub 2007/08/28.
102. 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.
103. Stahl SM. Mechanism of action of cariprazine. *CNS Spectr*. 2016;21(2):123-7. Epub 2016/03/10.
104. Citrome L. The ABC's of dopamine receptor partial agonists - aripiprazole, brexpiprazole and cariprazine: the 15-min challenge to sort these agents out. *Int J Clin Pract*. 2015;69(11):1211-20. Epub 2015/10/20.
105. 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.
106. Leucht S, Leucht C, Huhn M, Chaimani A, Mavridis D, Helfer B, et al. Sixty Years of Placebo-Controlled Antipsychotic Drug Trials in Acute Schizophrenia: Systematic Review, Bayesian Meta-Analysis, and Meta-Regression of Efficacy Predictors. *Am J Psychiatry*. 2017;174(10):927-42. Epub 2017/05/26.
107. Häfner H, an der Heiden W. Epidemiology of schizophrenia. *Can J Psychiatry*. 1997;42(2):139-51. Epub 1997/03/01.
108. Hinterhuber H, Liensberger D. Epidemiology of schizophrenic disorders. *Wien Med Wochenschr*. 1998;148(11-12):253-8. Epub 1998/09/25. Epidemiologie schizophrener Störungen.
109. Häfner H, Reimann H, Immich H, Martini H. Inzidenz seelischer Erkrankungen in Mannheim 1965. *Soc Psychiatry*. 1969;4(3):126-35.
110. Weyerer S, Häfner H. The stability of the ecological distribution of the incidence of treated mental disorders in the city of Mannheim. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 1989;24(2):57-62.
111. Dilling H, Weyerer S, Fichter M. The upper Bavarian studies. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1989;348:113-39; discussion 67-78. Epub 1989/01/01.
112. McGrath J, Saha S, Welham J, El Saadi O, MacCauley C, Chant D. A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. *BMC Med*. 2004;2:13-.
113. Häfner H, an der Heiden W. The contribution of European case registers to research on schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1986;12(1):26-51. Epub 1986/01/01.
114. Weyerer S, Hafner H. The high incidence of psychiatrically treated disorders in the inner city of Mannheim. Susceptibility of German and foreign residents. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 1992;27(3):142-6. Epub 1992/05/01.
115. Löffler W, Hafner H. Ecological pattern of first admitted schizophrenics in two German cities over 25 years. *Soc Sci Med*. 1999;49(1):93-108. Epub 1999/07/22.
116. Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J, Gustavsson A, Svensson M, Jonsson B, et al. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2011;21(9):655-79. Epub 2011/09/08.

117. Dilling H, Weyerer S. Prevalence of mental disorders in the small-town--rural region of Traunstein (Upper Bavaria). *Acta Psychiatr Scand.* 1984;69(1):60-79. Epub 1984/01/01.
118. Goldner EM, Hsu L, Waraich P, Somers JM. Prevalence and incidence studies of schizophrenic disorders: a systematic review of the literature. *Can J Psychiatry.* 2002;47(9):833-43. Epub 2002/12/26.
119. Wittchen HU, Essau CA, von Zerssen D, Krieg JC, Zaudig M. Lifetime and six-month prevalence of mental disorders in the Munich Follow-Up Study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 1992;241(4):247-58. Epub 1992/01/01.
120. Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J. A Systematic Review of the Prevalence of Schizophrenia. *PLoS Med.* 2005;2(5):e141.
121. Cooper B, Sosna U. Psychiatric disease in an elderly population. An epidemiologic field study in Mannheim. *Nervenarzt.* 1983;54(5):239-49. Epub 1983/05/01. Psychische Erkrankung in der Altenbevölkerung. Eine epidemiologische Feldstudie in Mannheim.
122. Cooper B. Home and away: the disposition of mentally ill old people in an urban population. *Soc Psychiatry.* 1984;19(4):187-96. Epub 1984/01/01.
123. Reker T, Eikermann B, Folkerts H. Prevalence of psychiatric disorders and outcome of social integration of homeless men. *Gesundheitswesen.* 1997;59(2):79-82. Epub 1997/02/01. Prävalenz psychischer Störungen und Verlauf der sozialen Integration bei wohnungslosen Männern.
124. Haasen C, Lambert M, Mass R, Krausz M. Impact of ethnicity on the prevalence of psychiatric disorders among migrants in Germany. *Ethn Health.* 1998;3(3):159-65. Epub 1998/11/03.
125. Pfeiffer WM. Psychoses in a tradition determined culture (Nias-Indonesia). *Confin Psychiatr.* 1974;17(1):15-41. Epub 1974/01/01. Psychosen in einer traditionsbestimmten Kultur (Nias-Indonesien).
126. Bundesversicherungsamt. So funktioniert der neue Risikostrukturausgleich im Gesundheitsfonds. 2008. Verfügbar unter: http://www.bundesversicherungsamt.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Wie_funktioniert_Morbi_RSA.pdf. [Zugriff am: 19.02.2018]
127. Bundesversicherungsamt. Festlegungen nach § 31 Abs. 4 RSAV für das Ausgleichsjahr 2018-Anlage 1a - ICD-spezifische Gültigkeitskriterien zur Gruppierung von ICD-Kodes in Dx- (DXG) und (hierarchisierte) Morbiditätsgruppen ((H)MG) im Berichtsjahr 2017 für das Ausgleichsjahr 2018. 2017. Verfügbar unter: http://www.bundesversicherungsamt.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Festlegungen/AJ_2018/20170929Festlegung_Klassifikationsmodell_2018.zip. [Zugriff am: 19.02.2018]
128. Bundesversicherungsamt. Festlegungen nach § 31 Abs. 4 RSAV für das Ausgleichsjahr 2018-Anlage 2 - DxGruppen-spezifische Aufgreifkriterien nach Krankheit. 2017. Verfügbar unter: http://www.bundesversicherungsamt.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Festlegungen/AJ_2018/20170929Festlegung_Klassifikationsmodell_2018.zip. [Zugriff am: 19.02.2018]
129. Bundesversicherungsamt. Grundlagenbescheide zu Risikogruppenanteilen 2016 und 2017. 2016/2017. Verfügbar unter: <http://www.bundesversicherungsamt.de/risikostrukturausgleich/datenzusammenstellungen-und-auswertungen/risikogruppenanteile.html>. [Zugriff am: 19.02.2018]

130. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Jahresdurchschnitt 2016. Stand März. 2017. Verfügbar unter: http://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2016.pdf. [Zugriff am: 19.02.2018]
131. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Jahresdurchschnitt 2017. Stand März. 2018. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2017.pdf. [Zugriff am: 03.04.2018]
132. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Lurasidon - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 275. 2015. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-689/2015-01_28_Nutzenbewertung-IQWiG_Lurasidon.pdf. [Zugriff am: 19.02.2018]
133. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Lurasidon. 2015.
134. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung - animierte Alterspyramide. 2015. Verfügbar unter: <https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/>. [Zugriff am: 19.02.2018]
135. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Daten des Gesundheitswesens. 2016. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5_Publikationen/Gesundheit/Broschueren/161019_BMG_DdGW.pdf. [Zugriff am: 19.02.2018]
136. Fenton WS, McGlashan TH. Testing systems for assessment of negative symptoms in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry. 1992;49(3):179-84. Epub 1992/03/01.
137. Bobes J, Arango C, Garcia-Garcia M, Rejas J. Prevalence of negative symptoms in outpatients with schizophrenia spectrum disorders treated with antipsychotics in routine clinical practice: findings from the CLAMORS study. J Clin Psychiatry. 2010;71(3):280-6. Epub 2009/11/10.
138. Carpenter WT, Jr., Buchanan RW, Kirkpatrick B, Tamminga C, Wood F. Strong inference, theory testing, and the neuroanatomy of schizophrenia. Arch Gen Psychiatry. 1993;50(10):825-31. Epub 1993/10/01.
139. Blanchard JJ, Horan WP, Collins LM. Examining the latent structure of negative symptoms: is there a distinct subtype of negative symptom schizophrenia? Schizophr Res. 2005;77(2-3):151-65. Epub 2005/05/27.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-20 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in Tabelle 3-13 bis Tabelle 3-20 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
zbAM: Cariprazin				
Cariprazin	Gesamte Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit Schizophrenie	1 x täglich	kontinuierlich	365
	Schizophrenie-Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe	1 x täglich	kontinuierlich	365
zVT: Aripiprazol				
Aripiprazol	Gesamte Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit Schizophrenie	1 x täglich	kontinuierlich	365
	Schizophrenie-Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe	1 x täglich	kontinuierlich	365
zVT: Aripiprazol Depot-Injektionslösung				
Aripiprazol Depot	Gesamte Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit Schizophrenie	1 x alle vier Wochen	13 ^a	13
	Schizophrenie-Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe	1 x alle vier Wochen	13 ^a	13
zVT: Amisulprid				
Amisulprid	Gesamte Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit Schizophrenie	1-3 x täglich (dosisabhängig)	kontinuierlich	365
	Schizophrenie-Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe	1-3 x täglich (dosisabhängig)	kontinuierlich	365
zVT: Olanzapin				
Olanzapin	Gesamte Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit Schizophrenie	1 x täglich	kontinuierlich	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
	Schizophrenie-Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe	1 x täglich	kontinuierlich	365
zVT: Olanzapin Depot-Injektionslösung				
Olanzapin Depot	Gesamte Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit Schizophrenie	1 x alle zwei-vier Wochen	13-26 ^a	13-26
	Schizophrenie-Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe	1 x alle zwei-vier Wochen	13-26 ^a	13-26
zVT: Quetiapin				
Quetiapin	Gesamte Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit Schizophrenie	2 x täglich	kontinuierlich	365
	Schizophrenie-Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe	2 x täglich	kontinuierlich	365
zVT: Quetiapin Retardtabletten				
Quetiapin Retardtabletten	Gesamte Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit Schizophrenie	1 x täglich	kontinuierlich	365
	Schizophrenie-Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe	1 x täglich	kontinuierlich	365
zVT: Paliperidon				
Paliperidon	Gesamte Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit Schizophrenie	1 x täglich	kontinuierlich	365
	Schizophrenie-Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe	1 x täglich	kontinuierlich	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
zVT: Paliperidon Depot-Injektionslösung				
Paliperidon Depot	Gesamte Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit Schizophrenie	1 x alle vier Wochen	13 ^a	13
	Schizophrenie-Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe	1 x alle vier Wochen	13 ^a	13
zVT: Paliperidon 3-Monats-Depot-Injektionslösung				
Paliperidon 3-Monats-Depot	Gesamte Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit Schizophrenie	1 x alle 13 Wochen	4 ^a	4
	Schizophrenie-Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe	1 x alle 13 Wochen	4 ^a	4
zVT: Risperidon				
Risperidon	Gesamte Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit Schizophrenie	1-2 x täglich	kontinuierlich	365
	Schizophrenie-Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe	1-2 x täglich	kontinuierlich	365
zVT: Risperidon Depot-Injektionslösung				
Risperidon Depot	Gesamte Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit Schizophrenie	1 x alle zwei Wochen	26 ^a	26
	Schizophrenie-Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe	1 x alle zwei Wochen	26 ^a	26

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
zVT: Ziprasidon				
Ziprasidon	Gesamte Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit Schizophrenie	2 x täglich	kontinuierlich	365
	Schizophrenie-Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe	2 x täglich	kontinuierlich	365
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Für die Anzahl der Behandlungen pro Jahr wurde von 52 Wochen pro Jahr ausgegangen.</p> <p>zbAm: Zu bewertendes Arzneimittel; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich auf die Behandlung von erwachsenen Patienten mit Schizophrenie, die entweder eine Akuttherapie oder eine Langzeitbehandlung/Rückfallprophylaxe erhalten.

Die in Tabelle 3-13 dargestellten Behandlungsmodi werden auf Basis der Fachinformationen von Cariprazin und den einzelnen Vergleichstherapien abgeleitet. Weitere Populationen, die in den Fachinformationen zusätzlich bezeichnet werden, sind in den dargestellten Populationen bzw. deren Behandlungssituationen enthalten und wurden daher nicht separat aufgeführt [1-16]. Die Behandlungsdauer ist in keiner der Fachinformationen eingeschränkt. Daher werden die Angaben aus der S3-Leitlinie zur Behandlung von Schizophrenie herangezogen, in der eine Behandlungsdauer von 12 Monaten bei einer Ersterkrankung und von 2-5 Jahren zum Erhalt der Remission empfohlen wird [17]. Vergleichbare Behandlungsempfehlungen finden sich in weiteren europäischen Leitlinien [18-21].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-13). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
zbAM: Cariprazin			
Cariprazin	Gesamte Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit Schizophrenie	1 x täglich	365
	Schizophrenie-Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe	1 x täglich	365
zVT: Aripiprazol			
Aripiprazol	Gesamte Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit Schizophrenie	1 x täglich	365
	Schizophrenie-Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe	1 x täglich	365
zVT: Aripiprazol Depot-Injektionslösung			
Aripiprazol Depot	Gesamte Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit Schizophrenie	1 x alle vier Wochen	13 ^a
	Schizophrenie-Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe	1 x alle vier Wochen	13 ^a
zVT: Amisulprid			
Amisulprid	Gesamte Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit Schizophrenie	1-3 x täglich (dosisabhängig)	365
	Schizophrenie-Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe	1-3 x täglich (dosisabhängig)	365
zVT: Olanzapin			
Olanzapin	Gesamte Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit Schizophrenie	1 x täglich	365
	Schizophrenie-Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe	1 x täglich	365
zVT: Olanzapin Depot-Injektionslösung			
Olanzapin Depot	Gesamte Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit Schizophrenie	1 x alle zwei-vier Wochen	13-26 ^a

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
	Schizophrenie-Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe	1 x alle zwei-vier Wochen	13-26 ^a
zVT: Quetiapin			
Quetiapin	Gesamte Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit Schizophrenie	2 x täglich	365
	Schizophrenie-Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe	2 x täglich	365
zVT: Quetiapin Retardtabletten			
Quetiapin Retardtabletten	Gesamte Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit Schizophrenie	1 x täglich	365
	Schizophrenie-Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe	1 x täglich	365
zVT: Paliperidon			
Paliperidon	Gesamte Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit Schizophrenie	1 x täglich	365
	Schizophrenie-Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe	1 x täglich	365
zVT: Paliperidon Depot-Injektionslösung			
Paliperidon Depot	Gesamte Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit Schizophrenie	1 x alle vier Wochen	13 ^a
	Schizophrenie-Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe	1 x alle vier Wochen	13 ^a
zVT: Paliperidon 3-Monats-Depot-Injektionslösung			
Paliperidon 3 Monats Depot	Gesamte Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit Schizophrenie	1 x alle 13 Wochen ^a	4 ^a
	Schizophrenie-Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe	1 x alle 13 Wochen ^a	4 ^a

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
zVT: Risperidon			
Risperidon	Gesamte Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit Schizophrenie	1-2 x täglich	365
	Schizophrenie-Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe	1-2 x täglich	365
zVT: Risperidon Depot-Injektionslösung			
Risperidon Depot	Gesamte Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit Schizophrenie	1 x alle zwei Wochen	26 ^a
	Schizophrenie-Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe	1 x alle zwei Wochen	26 ^a
zVT: Ziprasidon			
Ziprasidon	Gesamte Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit Schizophrenie	2 x täglich	365
	Schizophrenie-Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe	2 x täglich	365
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>a: Für die Anzahl der Behandlungstage pro Jahr wurde von 52 Wochen pro Jahr ausgegangen.</p> <p>zbAm: Zu bewertendes Arzneimittel; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
zbAM: Cariprazin				
Cariprazin	Gesamte Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit Schizophrenie	365	3,75 mg ^a (1,5-6 mg) DDD=3 mg	1.369 mg (548-2.190 mg) 456 (183-730) DDD
	Schizophrenie-Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe	365	3,75 mg ^a (1,5-6 mg) DDD=3 mg	1.369 mg (548-2.190 mg) 456 (183-730) DDD
zVT: Aripiprazol				
Aripiprazol	Gesamte Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit Schizophrenie	365	20 mg ^a (10-30 mg) DDD=15 mg	7.300 mg (3.650-10.950 mg) 487 (243-730) DDD
	Schizophrenie-Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe	365	20 mg ^a (10-30 mg) DDD=15 mg	7.300 mg (3.650-10.950 mg) 487 (243-730) DDD
zVT: Aripiprazol Depot-Injektionslösung				
Aripiprazol Depot	Gesamte Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit Schizophrenie	13	400 mg ^{b,c} DDD=13,3 mg	5.2000 mg 391 DDD
	Schizophrenie-Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe	13	400 mg ^{b,c} DDD=13,3 mg	5.200 mg 391 DDD
zVT: Amisulprid				
Amisulprid	Gesamte Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit Schizophrenie	365	425 mg ^a (50-800 mg) ^d DDD=400 mg	155.125 mg (18.250-292.000 mg) 388 (46-730) DDD

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	Schizophrenie-Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe	365	175 mg ^a (50-400 mg) ^d DDD=400 mg	63.875 mg (18.250-146.000 mg) 160 (46-365)
zVT: Olanzapin				
Olanzapin	Gesamte Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit Schizophrenie	365	12,5 mg ^a (5-20 mg) DDD=10 mg	4.563 mg (1.825-7.300 mg) 456 (183-730) DDD
	Schizophrenie-Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe	365	12,5 mg ^a (5-20 mg) DDD=10 mg	4.563 mg (1.825-7.300 mg) 456 (183-730) DDD
zVT: Olanzapin Depot-Injektionslösung				
Olanzapin Depot	Gesamte Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit Schizophrenie	13-26	300 mg ^a (210-405 mg) DDD=10 mg	Verabreichung alle vier Wochen ^e : 3.900-5.265 mg 390-527 DDD Verabreichung alle zwei Wochen ^e : 5.460-7.800 mg 546-780 DDD
	Schizophrenie-Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe	13-26	300 mg ^a (210-405 mg) DDD=10 mg	Verabreichung alle vier Wochen ^e : 3.900-5.265 mg 390-527 DDD Verabreichung alle zwei Wochen ^e : 5.460-7.800 mg 546-780 DDD
zVT: Quetiapin				
Quetiapin	Gesamte Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit Schizophrenie	365	450 mg ^a (150-750 mg) ^{f,g} DDD=400 mg	164.250 mg (54.750-273.750 mg) 411 (137-684) DDD

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	Schizophrenie-Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe	365	450 mg ^a (150-750 mg) ^{f,g} DDD=400 mg	164.250 mg (54.750-273.750 mg) 411 (137-684) DDD
zVT: Quetiapin Retardtabletten				
Quetiapin Retardtabletten	Gesamte Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit Schizophrenie	365	600 mg ^a (400-800 mg) ^{h,i} DDD=400 mg	219.000 mg (146.000-292.000 mg) 548 (365-730) DDD
	Schizophrenie-Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe	365	600 mg ^a (400-800 mg) ^{h,i} DDD=400 mg	219.000 mg (146.000-292.000 mg) 548 (365-730) DDD
zVT: Paliperidon				
Paliperidon	Gesamte Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit Schizophrenie	365	7,5 mg ^a (3-12 mg) ^j DDD=6 mg	2.738 mg (1.095-4.380 mg) 456 (183-730 mg) DDD
	Schizophrenie-Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe	365	7,5 mg ^a (3-12 mg) ^j DDD=6 mg	2.738 mg (1.095-4.380 mg) 456 (183-730 mg) DDD
zVT: Paliperidon Depot-Injektionslösung				
Paliperidon Depot	Gesamte Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit Schizophrenie	13	75 mg ^a (25-150 mg) ^{k,l} DDD=2,5 mg	975 mg (325-1.950 mg) 390 (130-780 mg) DDD
	Schizophrenie-Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe	13	75 mg ^a (25-150 mg) ^{k,l} DDD=2,5 mg	975 mg (325-1.950 mg) 390 (130-780 mg) DDD

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
zVT: Paliperidon 3-Monats-Depot-Injektionslösung				
Paliperidon 3-Monats Depot	Gesamte Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit Schizophrenie	4	263 mg ^a (175-525 mg) ^m DDD=2,5 mg	1.052 mg (700-2.100 mg) 421 (280-840 mg) DDD
	Schizophrenie-Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe	4	263 mg ^a (175-525 mg) ^m DDD=2,5 mg	1.052 mg (700-2.100 mg) 421 (280-840 mg) DDD
zVT: Risperidon				
Risperidon	Gesamte Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit Schizophrenie	365	5 mg ^a (4-6 mg) ⁿ DDD=5 mg	1.825 mg (1.460-2.190 mg) 365 (292-438) DDD
	Schizophrenie-Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe	365	6 mg ^a (4-6 mg) ⁿ DDD=5 mg	1.825 mg (1.460-2.190 mg) 365 (292-438) DDD
zVT: Risperidon Depot-Injektionslösung				
Risperidon Depot	Gesamte Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit Schizophrenie	26	37,5 mg ^a (25-50 mg) ^{o,p} DDD=2,7 mg	975 mg (650-1.300 mg) 361 (241-481 mg) DDD
	Schizophrenie-Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe	26	37,5 mg ^a (25-50 mg) ^{o,p} DDD=2,7 mg	975 mg (650-1.300 mg) 361 (241-481 mg) DDD
zVT: Ziprasidon				
Ziprasidon	Gesamte Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit Schizophrenie	365	100 mg ^a (40-160 mg) ^q DDD=80 mg	36.500 mg (14.600-58.400 mg) 456 (183-730) DDD

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	Schizophrenie-Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe	365	100 mg ^a (40-160 mg) ^d DDD=80 mg	36.500 mg (14.600-58.400 mg) 456 (183-730) DDD

a: Durchschnitt der Spanne der Erhaltungsdosis der oralen Darreichungsformen (ohne Berücksichtigung einer etwaigen Initialdosis, Dosisempfehlungen in besonderen Patientengruppen bzw. Dosen die nur im Einzelfall empfohlen werden). Bei den Depotpräparaten werden keine durchschnittlichen Dosen dargestellt, sondern die Spanne aller Dosen so wie die Dosis in der Mitte der Spanne.

b: Wenn Nebenwirkungen bei einer Dosierung von 400 mg auftreten, sollte eine Dosisreduzierung auf 300 mg einmal monatlich in Betracht gezogen werden.

c: Besondere Patientengruppen: Die Sicherheit und Wirksamkeit von Aripiprazol Depot bei der Behandlung von Schizophrenie bei Patienten ab 65 Jahren ist nicht erwiesen. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberinsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz sollte die Dosierung vorsichtig erfolgen. Orale Darreichungsformen sollten bevorzugt werden. Bei Patienten, mit bekanntermaßen langsamer CYP2D6-Metabolisierung, sollte die Anfangs- und Erhaltungsdosis 300 mg betragen.

d: In Einzelfällen kann die Tagesdosis auf maximal 1.200 mg Amisulprid erhöht werden.

e: Olanzapin Depot kann in der Dosis 210 mg oder 300 mg alle zwei Wochen oder in 300 mg bzw. 405 mg alle vier Wochen verabreicht werden. Die Startdosis richtet sich nach der stabil eingestellten oralen Dosis. Besondere Patientengruppen: Olanzapin Depot wurde nicht systematisch bei älteren Patienten (> 65 Jahren) untersucht und wird für die Therapie nicht empfohlen, außer eine gut verträgliche und wirksame Dosierung mit oralem Olanzapin wurde erreicht. Bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion ist Olanzapin Depot nicht anzuwenden, es sei denn es besteht eine gut verträgliche und wirksame Dosierung mit oralem Olanzapin. Eine niedrigere Anfangsdosis (150 mg alle vier Wochen) sollte für diese Patienten in Betracht gezogen werden.

f: Die Tagesgesamtosis für die ersten vier Behandlungstage ist 50 mg (1. Tag), 100 mg (2. Tag), 200 mg (3. Tag) und 300 mg (4. Tag). Nach dem 4. Tag sollte die Dosis bis zur üblichen wirksamen Dosis angepasst werden.

g: Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollte die Anfangsdosis 25 mg Quetiapin pro Tag betragen.

h: Zu Behandlungsbeginn beträgt die Tagesdosis am 1. Behandlungstag 300 mg.

i: Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollte die Anfangsdosis 50 mg pro Tag betragen.

j: Bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Einschränkung der Nierenfunktion beträgt die empfohlene Initialdosis 1,5 mg täglich. Nach einer klinischen Neubeurteilung kann diese auf einmal täglich 3 mg erhöht werden.

k: Die Behandlung wird mit zwei Initialdosen von 150 mg an Tag 1 und 100 mg an Tag 8 begonnen.

l: Besondere Patientengruppen: Die Wirksamkeit und Sicherheit bei älteren Patienten > 65 Jahre ist nicht erwiesen. Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ≥ 50 bis < 80 ml/min) wird empfohlen, die Behandlung mit einer Dosis von 100 mg an Behandlungstag 1 und 75 mg eine Woche später zu beginnen. Die empfohlene monatliche Erhaltungsdosis beträgt 50 mg bzw. 25 bis 100 mg je nach individueller Verträglichkeit und/oder Wirksamkeit. Bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 50 ml/min) wird die Anwendung nicht empfohlen.

m: Besondere Patientengruppen: Die Sicherheit und Wirksamkeit bei älteren Patienten > 65 Jahren ist nicht erwiesen. Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ≥ 50 bis < 80 ml/min) sollte die Dosis angepasst und der Patient mit der 1-Monats-Injektion Paliperidonpalmitat stabilisiert und dann auf die 3-Monats-Injektion umgestellt werden. Bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin Clearance < 50 ml/min) wird die Anwendung nicht empfohlen. Basierend auf den Erfahrungswerten für orales Paliperidon ist bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion keine Anpassung der Dosis erforderlich.

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<p>Da Paliperidon bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion nicht untersucht wurde, ist bei diesen Patienten Vorsicht geboten.</p> <p>n: Die Initialdosis liegt bei 2 mg bzw. 0,5 mg bei älteren Patienten. Dosen über 10 mg Risperidon täglich haben sich gegenüber niedrigeren Dosen in ihrer Wirksamkeit nicht überlegen gezeigt, können aber eine erhöhte Inzidenz an EPS verursachen. Die Sicherheit von Dosen über 16 mg wurde nicht bewertet, und wird daher auch nicht empfohlen.</p> <p>o: Anfangsdosis: Für die meisten Patienten beträgt die empfohlene Dosis 25 mg alle zwei Wochen. Für Patienten mit einer feststehenden Dosis von oralem Risperidon über zwei Wochen oder mehr soll das Umstellungsschema der Fachinformation beachtet werden. Wenn Patienten derzeit kein orales Risperidon einnehmen, soll die Dosierung der oralen Vorbehandlung bei der Wahl der intramuskulären Anfangsdosis berücksichtigt werden. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 25 mg alle zwei Wochen. Erhaltungsdosis: Für die meisten Patienten beträgt die empfohlene Dosis 25 mg alle zwei Wochen. Einige Patienten können von höheren Dosen von 37,5 mg oder 50 mg profitieren.</p> <p>p: Besondere Patientengruppen: Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion, wird eine Anfangsdosis von zweimal täglich 0,5 mg oralem Risperidon während der ersten Woche empfohlen. In der zweiten Woche kann 1 mg zweimal täglich oder 2 mg einmal täglich gegeben werden. Wenn eine tägliche orale Gesamtdosis von mindestens 2 mg gut vertragen wird, kann eine Injektion von 25 mg alle zwei Wochen verabreicht werden.</p> <p>q: Eine niedrigere Initialdosis ist nicht generell angezeigt, muss bei über 65-Jährigen jedoch doch dann in Betracht gezogen werden, wenn klinische Faktoren dafür sprechen.</p> <p>CYP: Cytochrom P450; DDD: Defined Daily Dose; EPS: Extrapyramidal-motorische Störungen; zbAm: Zu bewertendes Arzneimittel; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen [1-16]. Die Dosierung und somit der Verbrauch von AP wird patientenindividuell gehandhabt. In den Fachinformationen werden Start- und Maximaldosen sowie die Dosierung bei Umstellung von oraler Behandlung auf Depotpräparate empfohlen, die nicht unter- bzw. überschritten werden sollten. In Abhängigkeit des Ansprechens des Patienten und des Auftretens von Nebenwirkungen entscheidet der behandelnde Arzt über Anpassungen der Dosis. Dadurch sind nicht nur interindividuelle, sondern auch intraindividuelle Schwankungen während einer Behandlung möglich.

Aus diesen Gründen werden in Tabelle 3-15 bei „Verbrauch pro Gabe“ eine Spanne (niedrigste kontinuierliche Erhaltungsdosis bis Maximaldosis), der Durchschnitt dieser Spanne sowie die in der amtlichen Fassung der anatomisch-therapeutisch-chemischen (ATC-)

Klassifikation ausgewiesenen täglichen mittleren Erhaltungsdosen (DDD) dargestellt. Ist der Durchschnitt der Spanne nicht sinnvoll, beispielsweise bei den Depotpräparaten wird eine mittlere verfügbare Wirkstärke herangezogen [1-16, 22, 23].

Für den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient werden die Spanne, deren Durchschnitt und die DDD pro Jahr dargestellt. Da der Verbrauch pro Gabe in einigen Fällen vom Durchschnitt der möglichen Spanne der Dosierungen abweicht, werden bei Berechnung der DDD sowohl der Durchschnittswert als auch die Gesamtspanne angegeben. Etwaige niedrigere Initialdosen oder höhere Dosen in besonderen Patientengruppen, beispielsweise bei eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion, bzw. Dosen, die nur im Einzelfall empfohlen werden, werden nicht berücksichtigt. Dies entspricht dem Vorgehen des G-BA zur Berechnung des Verbrauchs von Arzneimitteln in der Erhaltungsphase im Anwendungsgebiet (siehe Beschluss über die Nutzenbewertung von Lurasidon [24]).

Angaben zur Tagesdosis und zum Verbrauch von Cariprazin

Die empfohlene Anfangsdosis von Cariprazin beträgt 1,5 mg einmal täglich. Anschließend kann die Dosis, sofern erforderlich, langsam in 1,5-mg-Schritten bis zur Maximaldosis von 6 mg/Tag gesteigert werden. Die niedrigste wirksame Dosis sollte nach klinischem Ermessen des behandelnden Arztes beibehalten werden [1].

Angaben zur Dosierung und zum Verbrauch von Aripiprazol

Filmtablette

Die empfohlene Anfangsdosis für Aripiprazol beträgt 10 oder 15 mg/Tag bei einer Erhaltungsdosis von 15 mg/Tag einmal täglich unabhängig von den Mahlzeiten. Bei Patienten über 65 Jahren sollte eine niedrigere Initialdosis in Betracht gezogen werden, wenn klinische Faktoren dies rechtfertigen. Aripiprazol ist wirksam in einem Dosisbereich zwischen 10 und 30 mg/Tag. Eine gesteigerte Wirksamkeit bei Dosierungen über einer Tagesdosis von 15 mg wurde nicht nachgewiesen, obwohl einzelne Patienten von einer höheren Dosis profitieren können. Die maximale Tagesdosis sollte 30 mg nicht überschreiten [10, 15].

Depot-Injektionslösung

Die empfohlene Anfangs- und Erhaltungsdosis für Aripiprazol Depot-Injektionslösung beträgt 400 mg. Eine Titration der Dosis dieses Arzneimittels ist nicht erforderlich. Es sollte einmal monatlich als einmalige Injektion (nicht früher als 26 Tage nach der letzten Injektion) angewendet werden. Nach der ersten Injektion sollte die Behandlung mit 10-20 mg oral angewendetem Aripiprazol für 14 aufeinander folgende Tage fortgesetzt werden, um die therapeutischen Aripiprazol-Konzentration zu Beginn der Therapie aufrecht zu erhalten. Wenn Nebenwirkungen bei einer Dosierung von 400 mg auftreten, sollte eine Dosisreduzierung auf 300 mg einmal monatlich in Betracht gezogen werden [9].

Angaben zur Tagesdosis und zum Verbrauch von Amisulprid

Amisulprid ist angezeigt für die Behandlung von akuten und chronischen schizophrenen Störungen:

- Produktive Zustände mit Wahnvorstellungen, Halluzinationen, Denkstörungen, Feindseligkeit, Misstrauen;
- Primär negative Zustände (Defektsyndrom) mit Affektverflachung, emotionalem und sozialem Rückzug.

Die Dosis ist davon abhängig, ob vorwiegend produktive oder primär negative Zustände vorliegen. Bei produktiven Zuständen soll 400-800 mg Amisulprid täglich eingenommen werden. In Einzelfällen kann die Tagesdosis auf maximal 1200 mg Amisulprid erhöht werden. Bei Tagesdosen über 400 mg Amisulprid sollte die jeweilige Tagesdosis auf mehrere Einnahmen verteilt werden. In der Erhaltungstherapie sollte die jeweils geringste wirksame Dosis verordnet werden. Primär negative Zustände sollen täglich mit 50-300 mg Amisulprid behandelt werden. Die Dosierung sollte individuell angepasst werden [12].

Angaben zur Tagesdosis und zum Verbrauch von Olanzapin

Tablette

Die empfohlene Anfangsdosis für Olanzapin beträgt 10 mg/Tag. Eine niedrigere Anfangsdosis von 5 mg/Tag sollte bei über 65-jährigen Patienten oder Patienten mit einer Nieren- und/oder Leberinsuffizienz in Betracht gezogen werden. Während der Behandlung einer Schizophrenie kann die Dosis anschließend innerhalb eines Bereichs von 5–20 mg/Tag auf der Grundlage des individuellen klinischen Zustands angepasst werden. Eine Erhöhung der Dosis über die empfohlene Anfangsdosis hinaus sollte nur nach einer angemessenen erneuten klinischen Beurteilung und im Allgemeinen in Abständen von nicht weniger als 24 Stunden erfolgen [8].

Depot-Injektionslösung

Die Patienten müssen während der ersten ein bis zwei Behandlungsmonate sorgfältig auf Anzeichen eines Rückfalles überwacht werden. Während einer antipsychotischen Behandlung kann es einige Tage oder Wochen bis zur Verbesserung des klinischen Zustandes des Patienten dauern. Die Patienten sollten während dieser Phase genau überwacht werden. Während der Behandlung kann die Dosierung auf Grundlage des individuellen klinischen Zustandes angepasst werden. Nach klinischer Neubeurteilung kann die Dosis innerhalb des Bereiches 150-300 mg alle zwei Wochen oder 300 405 mg alle vier Wochen angepasst werden [13].

Angaben zur Tagesdosis und zum Verbrauch von Quetiapin

Filmtablette

Zur Behandlung der Schizophrenie sollte Quetiapin zweimal täglich eingenommen werden. Die Tagesgesamtdosis für die ersten vier Behandlungstage ist 50 mg (1. Tag), 100 mg (2. Tag), 200 mg (3. Tag) und 300 mg (4. Tag). Nach dem 4. Tag sollte die Dosis bis zur

üblichen wirksamen Dosis von 300-450 mg pro Tag angepasst werden. Je nach individuellem Ansprechen des Patienten und der Verträglichkeit sollte die Dosis täglich schrittweise um 25-50 mg Quetiapin pro Tag bis zum Erreichen der wirksamen Dosis gesteigert werden. Die Dosis kann je nach individuellem Ansprechen des Patienten und der Verträglichkeit zwischen 150 mg und 750 mg Quetiapin pro Tag liegen. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollte die Anfangsdosis 25 mg Quetiapin pro Tag betragen [2, 16].

Retardtablette

Zur Behandlung der Schizophrenie sollte Quetiapin einmal täglich eingenommen werden. Quetiapin sollte mindestens eine Stunde vor einer Mahlzeit eingenommen werden. Zu Behandlungsbeginn beträgt die Tagesdosis 300 mg am 1. Tag und 600 mg am 2. Tag. Die Dosis sollte innerhalb des effektiven Dosisbereiches von 400-800 mg pro Tag eingestellt werden, je nach Ansprechen des Patienten und der Verträglichkeit. Die empfohlene Tagesdosis beträgt 600 mg. In medizinisch begründeten Fällen kann die Dosis jedoch auf 800 mg täglich erhöht werden. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollte die Anfangsdosis 50 mg pro Tag betragen. Für die Erhaltungstherapie bei Schizophrenie ist keine Dosisanpassung erforderlich [14].

Angaben zur Dosierung und zum Verbrauch von Paliperidon

Filmtablette

Die empfohlene Dosis von Paliperidon zur Behandlung von Schizophrenie bei Erwachsenen beträgt einmal täglich 6 mg, jeweils morgens einzunehmen. Eine anfängliche Dosistitration ist im Allgemeinen nicht erforderlich. Manche Patienten können von niedrigeren oder höheren Dosierungen innerhalb des empfohlenen Bereichs von 3-12 mg einmal täglich profitieren. Eine Dosisanpassung sollte, wenn indiziert, nur nach einer klinischen Neubeurteilung erfolgen. Wenn eine Dosiserhöhung angezeigt ist, werden Steigerungen von 3 mg/Tag empfohlen, die im Allgemeinen in Intervallen von mehr als fünf Tagen erfolgen sollten. Die empfohlene Initialdosis für Patienten mit leichter Einschränkung der Nierenfunktion beträgt 3 mg einmal täglich. Die Dosis kann in Abhängigkeit von klinischem Ansprechen und Verträglichkeit auf 6 mg einmal täglich erhöht werden. Bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Einschränkung der Nierenfunktion, beträgt die empfohlene Initialdosis 1,5 mg täglich. Nach einer klinischen Neubeurteilung kann diese auf einmal täglich 3 mg erhöht werden [5].

1-Monats-Depot-Injektionslösung

Es wird empfohlen, die Behandlung mit Paliperidon mit einer Dosis von 150 mg an Behandlungstag 1 und 100 mg eine Woche später (Tag 8) zu beginnen. Die dritte Dosis soll einen Monat nach der zweiten Initialdosis verabreicht werden. Die empfohlene monatliche Erhaltungsdosis beträgt 75 mg. Einige Patienten können je nach individueller Verträglichkeit und/oder Wirksamkeit auch von niedrigeren oder höheren Dosen innerhalb des empfohlenen Bereichs von 25-150 mg profitieren [6].

3-Monats-Depot-Injektionslösung

Mit TREVICTA® soll anstelle der nächsten vorgesehenen Dosis der 1-Monats-Injektion Paliperidonpalmitat (± 7 Tage) begonnen werden. Die Dosis soll auf der vorherigen Dosis der 1-Monats-Injektion Paliperidonpalmitat basieren, wobei die 3,5-fach höhere Dosis angewendet werden soll, wie der Tabelle in der Fachinformation zu entnehmen ist. Nach der ersten Dosis soll Paliperidonpalmitat einmal alle drei Monate als intramuskuläre Injektion angewendet werden. Falls erforderlich, kann innerhalb des Bereichs von 175-52 mg alle drei Monate eine schrittweise Dosisanpassung vorgenommen werden, basierend auf der individuellen Verträglichkeit und/oder Wirksamkeit beim Patienten. Aufgrund der langen Wirkdauer von Paliperidonpalmitat kann das Ansprechen auf eine geänderte Dosis erst nach einigen Monaten klinisch erkennbar sein [7].

Angaben zur Dosierung und zum Verbrauch von Risperidon

Filmtablette

Die Patienten sollten mit 2 mg Risperidon täglich beginnen. Am zweiten Tag kann die Dosis auf 4 mg erhöht werden. Anschließend kann die Dosis unverändert beibehalten oder bei Bedarf weiter individuell angepasst werden. Die meisten Patienten werden von täglichen Dosen zwischen 4 mg und 6 mg profitieren. Bei einigen Patienten kann eine langsamere Titration sowie eine niedrigere Anfangs- und Erhaltungsdosis sinnvoll sein. So wird für ältere Patienten eine Angangsdosis von 0,5 mg zweimal täglich empfohlen. Diese Dosis kann individuell in Schritten von je 0,5 mg zweimal täglich auf 1-2 mg zweimal täglich angepasst werden. Dosen über 10 mg Risperidon täglich haben sich gegenüber niedrigeren Dosen in ihrer Wirksamkeit nicht überlegen gezeigt, können aber eine erhöhte Inzidenz an EPS verursachen. Die Sicherheit von Dosen über 16 mg wurde nicht bewertet, und wird daher auch nicht empfohlen [4].

Depot-Injektionslösung

Für die meisten Patienten beträgt die empfohlene Anfangsdosis 25 mg intramuskulär alle zwei Wochen. Für Patienten mit einer feststehenden Dosis von oralem Risperidon über zwei Wochen oder mehr, soll das Umstellungsschema laut Fachinformation beachtet werden. Wenn Patienten derzeit kein orales Risperidon einnehmen, soll die Dosierung der oralen Vorbehandlung bei der Wahl der intramuskulären Anfangsdosis berücksichtigt werden.

Für die meisten Patienten beträgt die empfohlene Erhaltungsdosis 25 mg intramuskulär alle zwei Wochen. Einige Patienten können von höheren Dosen von 37,5 mg oder 50 mg profitieren. Eine Dosiserhöhung soll nicht öfter als alle vier Wochen vorgenommen werden. Die Auswirkung dieser Dosisanpassung ist nicht eher als drei Wochen nach der ersten Injektion mit der höheren Dosis zu erwarten. In klinischen Studien mit 75 mg wurde kein zusätzlicher Nutzen beobachtet. Dosierungen über 50 mg alle zwei Wochen werden nicht empfohlen [3].

Angaben zur Tagesdosis und zum Verbrauch von Ziprasidon

Ziprasidon wird angewendet zur Behandlung der Schizophrenie bei Erwachsenen. Die empfohlene Dosierung in der Akutbehandlung der Schizophrenie beträgt zweimal täglich 40 mg, zusammen mit Nahrung eingenommen. Die Dosierung kann – abhängig vom klinischen Ansprechen des Patienten – auf bis zu maximal zweimal täglich 80 mg erhöht werden. Wenn erforderlich kann die höchste empfohlene Dosis bereits am dritten Behandlungstag erreicht werden. Die Höchstdosis darf auf keinen Fall überschritten werden, da die Verträglichkeit von Dosen über 160 mg/Tag nicht nachgewiesen wurde und Ziprasidon mit einer dosisabhängigen Verlängerung des QT-Intervalls in Verbindung gebracht wird. Die Ziprasidon-Erhaltungsdosis zur Behandlung von schizophrenen Patienten soll so niedrig wie möglich gehalten werden; in vielen Fällen kann bereits eine Dosierung von zweimal täglich 20 mg ausreichend sein. Eine niedrigere Initialdosis ist nicht generell angezeigt, muss bei über 65-Jährigen jedoch dann in Betracht gezogen werden, wenn klinische Faktoren dafür sprechen [11].

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
zbAM: Cariprazin		
Cariprazin	680,99 Euro (1,5 mg Tabletten, 98 Stück, N3)	642,12 Euro (abzüglich vorgeschriebener Rabatte)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
	838,94 Euro (3 mg Tabletten, 98 Stück, N3)	791,33 Euro (abzüglich vorgeschriebener Rabatte)
	952,64 Euro (4,5 mg Tabletten, 98 Stück, N3)	898,73 Euro (abzüglich vorgeschriebener Rabatte)
	1239,63 Euro (6 mg Tabletten, Stück, N)	1169,83 Euro (abzüglich vorgeschriebener Rabatte)
zVT: Aripiprazol		
Aripiprazol	FB: 260,49 Euro (10 mg Tabletten, 98 Stück, N3)	258,72 Euro (1,77 Euro Pflichtrabatt der Apotheken)
	FB: 325,32 Euro (20 mg Tabletten, 98 Stück, N3)	323,55 Euro (1,77 Euro Pflichtrabatt der Apotheken)
	FB: 370,83 Euro (30 mg Tabletten, 98 Stück, N3)	369,06 Euro (1,77 Euro Pflichtrabatt der Apotheken)
zVT: Aripiprazol Depot-Injektionslösung		
Aripiprazol Depot	515,97 Euro (400 mg, Pulver und Lösungsmittel für eine Injektion, N1)	486,24 Euro (abzüglich vorgeschriebener Rabatte)
zVT: Amisulprid		
Amisulprid	FB: 57,05 Euro (100 mg Tabletten, 100 Stück, N3)	55,28 Euro (1,77 Euro Pflichtrabatt der Apotheken)
	FB: 130,09 Euro 400 mg Tabletten, 100 Stück, N3)	128,32 Euro (1,77 Euro Pflichtrabatt der Apotheken)
zVT: Olanzapin		
Olanzapin	FB: 27,93 Euro (2,5 mg Tabletten, 70 Stück, N3)	26,16 Euro (1,77 Euro Pflichtrabatt der Apotheken)
	FB: 74,48 Euro (10 mg Tabletten, 70 Stück, N3)	72,71 Euro (1,77 Euro Pflichtrabatt der Apotheken)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
	FB: 133,90 Euro (20 mg Tabletten, 70 Stück, N3)	132,13 Euro (1,77 Euro Pflichtrabatt der Apotheken)
zVT: Olanzapin Depot-Injektionslösung		
Olanzapin Depot	305,85 Euro (210 mg, Pulver und Lösungsmittel für eine Injektion, N1)	287,75 Euro (abzüglich vorgeschriebener Rabatte)
	448,11 Euro (300 mg, Pulver und Lösungsmittel für eine Injektion, N1)	422,14 Euro (abzüglich vorgeschriebener Rabatte)
	590,34 Euro (405 mg, Pulver und Lösungsmittel für eine Injektion, N1)	556,50 Euro (abzüglich vorgeschriebener Rabatte)
zVT: Quetiapin		
Quetiapin	FB: 29,06 Euro (50 mg Tabletten, 100 Stück, N3)	27,29 Euro (1,77 Euro Pflichtrabatt der Apotheken)
	FB: 71,25 Euro (200 mg Tabletten, 100 Stück, N3)	69,48 Euro (1,77 Euro Pflichtrabatt der Apotheken)
	FB: 96,66 Euro (300 mg Tabletten, 100 Stück, N3)	94,89 Euro (1,77 Euro Pflichtrabatt der Apotheken)
zVT: Quetiapin Retardtabletten		
Quetiapin Retard	FB: 71,25 Euro (200 mg Tabletten, 100 Stück, N3)	69,48 Euro (1,77 Euro Pflichtrabatt der Apotheken)
	FB: 120,98 Euro (400 mg Tabletten, 100 Stück, N3)	119,21 Euro (1,77 Euro Pflichtrabatt der Apotheken)
zVT: Paliperidon		
Paliperidon	FB: 13,57 Euro (3 mg Tabletten, 28 Stück, N1)	11,80 Euro (1,77 Euro Pflichtrabatt der Apotheken)
	FB: 15,67 Euro (6 mg Tabletten, 28 Stück, N1)	13,90 Euro (1,77 Euro Pflichtrabatt der Apotheken)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
	FB: 17,58 Euro (9 mg Tabletten, 28 Stück, N1)	15,81 Euro (1,77 Euro Pflichtrabatt der Apotheken)
zVT: Paliperidon Depot-Injektionslösung		
Paliperidon Depot	173,37 Euro (25 mg, eine Fertigspritze, N1)	162,61 Euro (abzüglich vorgeschriebener Rabatte)
	335,75 Euro (50 mg, eine Fertigspritze, N1)	316,00 Euro (abzüglich vorgeschriebener Rabatte)
	492,39 Euro (75 mg, eine Fertigspritze, N1)	463,97 Euro (abzüglich vorgeschriebener Rabatte)
	649,05 Euro (100 mg, eine Fertigspritze, N1)	611,95 Euro (abzüglich vorgeschriebener Rabatte)
	968,09 Euro (150 mg, eine Fertigspritze, N1)	913,32 Euro (abzüglich vorgeschriebener Rabatte)
zVT: Paliperidon 3-Monats-Depot-Injektionslösung		
Paliperidon 3-Monats Depot	985,27 Euro (175 mg, eine Fertigspritze, N1)	929,56 Euro (abzüglich vorgeschriebener Rabatte)
	1455,22 Euro (263 mg, eine Fertigspritze, N1)	1373,49 Euro (abzüglich vorgeschriebener Rabatte)
	1913,04 Euro (350 mg, eine Fertigspritze, N1)	1805,29 Euro (abzüglich vorgeschriebener Rabatte)
	2840,92 Euro (525 mg, eine Fertigspritze, N1)	2680,18 Euro (abzüglich vorgeschriebener Rabatte)
zVT: Risperidon		
Risperidon	FB: 15,53 Euro (0,5 mg Tabletten, 100 Stück, N3)	13,76 Euro (1,77 Euro Pflichtrabatt der Apotheken)
	FB: 31,82 Euro (3 mg Tabletten, 100 Stück, N3)	30,05 Euro (1,77 Euro Pflichtrabatt der Apotheken)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
	FB: 36,19 (4 mg Tabletten, 100 Stück, N3)	34,42 Euro (1,77 Euro Pflichtrabatt der Apotheken)
	FB: 47,22 (6 mg Tabletten, 100 Stück, N3)	45,45 Euro (1,77 Euro Pflichtrabatt der Apotheken)
zVT: Risperidon Depot-Injektionslösung		
Risperidon Depot	822,92 Euro (25 mg, Pulver und Lösungsmittel für 5 Injektionen, N3)	776,20 Euro (abzüglich vorgeschriebener Rabatte)
	1214,54 Euro (37,5 mg, Pulver und Lösungsmittel für 5 Injektionen, N3)	1081,26 Euro (abzüglich vorgeschriebener Rabatte)
	1603,77 Euro (50 mg, Pulver und Lösungsmittel für 5 Injektionen, N3)	1513,68 Euro (abzüglich vorgeschriebener Rabatte)
zVT: Ziprasidon		
Ziprasidon	FB: 172,74 Euro (20 mg Tabletten, 100 Stück, N3)	170,97 Euro (1,77 Euro Pflichtrabatt der Apotheken)
	FB: 227,59 Euro (80 mg Tabletten, 100 Stück, N3)	225,82 Euro (1,77 Euro Pflichtrabatt der Apotheken)
FB: Festbetrag; zbAm: Zu bewertendes Arzneimittel; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In der Tabelle 3-16 werden Wirkstärken dargestellt, die im Folgenden auch für die Kostenberechnung herangezogen werden. Das entspricht bei den oralen Verabreichungen die Spanne der minimalen und maximalen Tagesdosis sowie der durchschnittlichen Tagesdosis sofern sie in der entsprechenden Wirkstärke verfügbar ist. Zusätzlich wurde mit Hilfe der Filtereinstellung in der Lauer-Taxe „keine außer Vertrieb befindlichen Präparate“, „keine Importpräparate“ und „keine Klinikpackungen“ auf entsprechende Präparate verzichtet.

Für die Berechnung der GKV-Kosten wurden, sofern möglich, generell die aktuell gültigen Festbeträge der zVT herangezogen. Der Apothekenverkaufspreis dieser Präparate entspricht demnach den jeweiligen Festbeträgen und wurde der Lauer-Taxe (Stand: 01.03.2018) entnommen. Im Falle von Paliperidon stellt der Festbetrag jedoch nur einen geringen Teil des

Apothekenverkaufspreis dar; bei den 3 mg Retardtabletten sind es beispielsweise nur 8% [25]. Es wurde ein Apothekenabschlag gemäß § 130 SGB V in Höhe von 1,77 Euro abgezogen.

Bei nicht-festbetragsgebundenen Arzneimitteln wurden die wirtschaftlichsten Präparate in den erforderlichen Wirkstärken gewählt. Die dossierrelevanten Depotpräparate unterliegen in der Regel keiner Festbetragsgrenze, weshalb für die Berechnung dieser GKV-Kosten die in der Lauer Taxe ausgewiesenen Apothekenverkaufspreise und gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach §§ 130 und 130a SGB V zugrunde liegen. Es wurde der gesetzliche Herstellerabschlag nach § 130a Absatz 1 SGB V in Höhe von 7% auf den Herstellerabgabepreis berücksichtigt. Rabatte aufgrund des nach § 130a Absatz 3a SGB V definierten Preismoratoriums waren im Rahmen dieses Dossiers für kein Arzneimittel zu beachten. Nach § 130 SGB V wurde ein Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 Euro pro Packung für alle Arzneimittel abgezogen.

Zur Darstellung der durchschnittlichen sowie minimalen und maximalen Einzeldosen wurden verschiedenen Packungsgrößen zur Berechnung herangezogen. Da die medikamentöse Behandlung der Schizophrenie eine kontinuierliche Therapie ist, wurden in der Regel Großpackungen für eine wirtschaftliche Berechnung verwendet. Ferner wurden die Teilbarkeit von Tabletten sowie die Kombination verschiedener Wirkstärken berücksichtigt, um die wirtschaftlichste Tagesgesamtosis und Packungsgröße für die Berechnungen der Kosten pro Patient und pro Jahr für die weiteren Berechnungen zu erhalten.

Die Berechnung des Apothekenverkaufspreis (brutto) der Arzneimittel anhand der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte wird im Folgenden anhand eines Beispiels (6 mg Cariprazin, N3 Packung mit 98 Hartkapseln) kurz erläutert:

Apothekeneinkaufspreis (AEP)= Herstellerabgabepreis + Großhandelszuschlag 3,15% (oder 37,80 Euro) + 0,70 Euro Festzuschlag:

$$1003,11 \text{ Euro} = 971,80 \text{ Euro} + 30,61 \text{ Euro} + 0,70 \text{ Euro}$$

Apothekenverkaufspreis (AVP) netto= AEP + Apothekenzuschlag 3% + fixer Apothekenzuschlag 8,35 Euro + Notfallpauschale 0,16 Euro:

$$1041,72 \text{ Euro} = 1003,11 \text{ Euro} + 30,09 \text{ Euro} + 8,35 \text{ Euro} + 0,16 \text{ Euro}$$

AVP brutto= AVP netto + Mehrwertsteuer 19%:

$$1239,63 \text{ Euro} = 1041,72 \text{ Euro} + 197,93 \text{ Euro}$$

Für die GKV-Kosten werden ferner 7% vom Herstellerabgabepreis gemäß § 130a Absatz 1a SGB V und 1,77 Euro Pflichtrabatt für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß § 130 Absatz 1 SGB V abgezogen.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
zbAM: Cariprazin				
Cariprazin	Gesamte Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit Schizophrenie	Keine	0	0
	Schizophrenie-Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe	Keine	0	0

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
zVT: Aripiprazol				
Aripiprazol	Gesamte Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit Schizophrenie	Keine	0	0
	Schizophrenie-Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe	Keine	0	0
zVT: Aripiprazol Depot-Injektionslösung				
Aripiprazol Depot	Gesamte Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit Schizophrenie	Keine	0	0
	Schizophrenie-Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe	Keine	0	0
zVT: Amisulprid				
Amisulprid	Gesamte Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit Schizophrenie	Keine	0	0
	Schizophrenie-Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe	Keine	0	0
zVT: Olanzapin				
Olanzapin	Gesamte Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit Schizophrenie	Keine	0	0
	Schizophrenie-Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe	Keine	0	0
zVT: Olanzapin Depot-Injektionslösung				
Olanzapin Depot	Gesamte Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit Schizophrenie	Keine	0	0

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
	Schizophrenie-Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe	Keine	0	0
zVT: Quetiapin				
Quetiapin	Gesamte Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit Schizophrenie	Keine	0	0
	Schizophrenie-Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe	Keine	0	0
zVT: Quetiapin Retardtabletten				
Quetiapin Retardtabletten	Gesamte Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit Schizophrenie	Keine	0	0
	Schizophrenie-Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe	Keine	0	0
zVT: Paliperidon				
Paliperidon	Gesamte Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit Schizophrenie	Keine	0	0
	Schizophrenie-Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe	Keine	0	0
zVT: Paliperidon Depot-Injektionslösung				
Paliperidon Depot	Gesamte Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit Schizophrenie	Keine	0	0
	Schizophrenie-Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe	Keine	0	0

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
zVT: Paliperidon 3-Monats-Depot-Injektionslösung				
Paliperidon 3-Monats-Depot	Gesamte Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit Schizophrenie	Keine	0	0
	Schizophrenie-Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe	Keine	0	0
zVT: Risperidon				
Risperidon	Gesamte Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit Schizophrenie	Keine	0	0
	Schizophrenie-Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe	Keine	0	0
zVT: Risperidon Depot-Injektionslösung				
Risperidon Depot	Gesamte Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit Schizophrenie	Keine	0	0
	Schizophrenie-Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe	Keine	0	0
zVT: Ziprasidon				
Ziprasidon	Gesamte Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit Schizophrenie	Keine	0	0
	Schizophrenie-Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe	Keine	0	0
zbAm: Zu bewertendes Arzneimittel; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Um die zusätzlichen notwendigen GKV-Leistungen zu erfassen, wurden die S3-Behandlungsleitlinie für Schizophrenie sowie die Fachinformationen von Cariprazin und den zVT hinsichtlich Herstellerangaben herangezogen. Aus den Fachinformationen ergeben sich keine regelhaften Unterschiede zwischen Cariprazin und den zVTs [1-16].

In der S3-Behandlungsleitlinie wird eine Aufklärung der Patienten, insbesondere über das Risiko von Diabetes, Gewichtszunahme und Fettstoffwechselstörungen, empfohlen sowie die Erläuterung der entsprechenden klinischen Zeichen wie Müdigkeit, Durst und Polyurie. Lediglich Risikopatienten sollten vermehrt überwacht werden. Regelmäßige Kontrolluntersuchungen (Körpergewicht, Blutzucker, Blutfette) zu Beginn der Therapie, nach vier Wochen, dann alle drei Monate und ab dem zweiten Behandlungsjahr einmal jährlich werden empfohlen [17].

Da diese Empfehlungen für alle AP gelten, werden sie nicht als zusätzliche GKV-Leistungen angegeben.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-17 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Nicht zutreffend	0

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.

Geben Sie in Tabelle 3-19 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-17 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-18 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-10 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-12 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
zbAM: Cariprazin				
Cariprazin	Gesamte Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit Schizophrenie	Keine	0	0
	Schizophrenie-Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe	Keine	0	0

Da sich aus Tabelle 3-17 und Tabelle 3-18 weder für Cariprazin noch für eine der zVTs zusätzlichen Kosten für die GKV ergeben, wurde nach der beispielhaften Darstellung von Cariprazin auf den restlichen Teil der Tabelle verzichtet.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-20 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-10, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-12) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
zbAM: Cariprazin			
Cariprazin	Gesamte Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit Schizophrenie	2.391,58-4.357,03 Euro ^b	623.939.306,20-1.136.705.556,70 Euro
	Schizophrenie Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe	2.391,58-4.357,03 Euro ^b	Kleinste Dosis: 89.454.658,32-187.181.791,86 Euro Größte Dosis: 162.970.350,12-341.011.667,01 Euro
zVT: Aripiprazol			
Aripiprazol	Gesamte Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit Schizophrenie	1.205,06 Euro (963,60-1.374,56 Euro)	314.388.103,40 Euro ^c (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 ^c Kleinste Dosis: 36.042.494,40-75.418.081,20 Euro Größte Dosis: 51.414.042,24-107.582.687,52 Euro
zVT: Aripiprazol Depot-Injektionslösung			
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
zVT: Amisulprid			
Amisulprid	Gesamte Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit Schizophrenie	100,89-936,74 Euro ^{b,d}	26.321.192,10-244.386.098,60 Euro

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
	Schizophrenie Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe	100,89-468,37 Euro ^{b,d}	Kleinste Dosis: 3.773.689,56- 7.896.357,63 Euro Größte Dosis 17.518.911,48- 36.657.914,79 Euro
zVT: Olanzapin			
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
zVT: Olanzapin Depot-Injektionslösung			
Olanzapin Depot	Gesamte Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit Schizophrenie	5487,82-10.975,64 Euro ^e	1.431.717.359,80-2.863.434.719,60 Euro
	Schizophrenie Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe	5487,82-10.975,64 Euro ^e	205.266.419,28-859.030.415,88 Euro
zVT: Quetiapin			
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)
	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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
zVT: Quetiapin Retardtabletten			
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
zVT: Paliperidon			
Paliperidon	Gesamte Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit Schizophrenie	153,82-412,19 Euro ^b	40.130.099,80-107.536.249,10 Euro
	Schizophrenie Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe	153,82-412,19 Euro ^b	Kleinste Dosis: 5.753.483,28-12.039.029,94 Euro Größte Dosis: 15.417.554,76-32.260.874,73 Euro
zVT: Paliperidon Depot-Injektionslösung			
Paliperidon Depot	Gesamte Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit Schizophrenie	6.031,56 Euro ^f (2.113,93-11.873,15 Euro)	1.573.573.688,40 Euro (551.503.197,70-3.097.586.103,50 Euro)
	Schizophrenie Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe	6.031,56 Euro ^f (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
zVT: Paliperidon 3-Monats-Depot-Injektionslösung			
Paliperidon 3-Monats-Depot	Gesamte Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit Schizophrenie	5.493,95 Euro ^f (3.718,25-10.720,70)	1.433.316.615,50 Euro (970.054.242,50-2.796.923.423,00 Euro)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
	Schizophrenie Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe	5.493,95 Euro ^f (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
zVT: Risperidon			
Risperidon	Gesamte Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit Schizophrenie	164,98 Euro ^g (110,60-165,89 Euro)	43.041.632,20 Euro (28.854.434,00-43.279.042,10 Euro)
		211,04 Euro ^h (125,63-219,37 Euro)	55.058.225,60 Euro (32.775.610,70-57.231.439,30 Euro)
	Schizophrenie Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe	164,98 Euro ^g (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
		211,04 Euro ^h (125,63-219,37 Euro)	7.893.740,16-16.517.467,68 Euro Kleinste Dosis: 4.699.064,52-9.832.683,21 Euro Größte Dosis: 8.205.315,48-17.169.431,79 Euro
zVT: Risperidon Depot-Injektionslösung			
Risperidon Depot	Gesamte Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit Schizophrenie	28.112,87 Euro ^f (20.181,21-39.355,72 Euro)	7.334.366.654,30 Euro (5.265.075.876,90-10.267.513.790,80 Euro)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
	Schizophrenie Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe	28.112,87 Euro ^f (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
zVT: Ziprasidon			
Ziprasidon	Gesamte Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit Schizophrenie	1248,08-1648,49 Euro ^b	325.611.591,20-430.074.556,10 Euro
	Schizophrenie Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe	1248,08-1648,49 Euro ^b	Kleinste Dosis: 46.683.184,32-97.683.477,36 Euro Größte Dosis: 61.660.119,96-129.022.366,83 Euro
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-10 sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-12 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>b: Aufgrund der verfügbaren Wirkstärken wird auf die Berechnung der Kosten für die durchschnittliche Dosierung verzichtet (DDD ist in der Spanne enthalten, Tabletten sind nicht teilbar) und nur die kleinste und größte verabreichte Dosis als Spanne dargestellt.</p> <p>c: Darstellung der durchschnittlichen Tagesgesamtdosis sowie der kleinsten und größten benötigten Tagesgesamtdosis für die jeweilige Population oder Populationsspanne</p> <p>d: Ab einer Tagesdosis von 400 mg oder mehr sollte die Tagesdosis auf mehrere Gaben pro Tag verteilt werden, wofür unterschiedliche Wirkstärken benötigt werden</p> <p>e: Hier umfasst die Spanne alle möglichen Dosen mit den dazugehörigen Verabreichungsmodi (alle vier Wochen 300 oder 405 mg bzw. alle zwei Wochen 210 oder 300 mg).</p> <p>f: Hier werden alle drei Dosen dargestellt (mittlere, kleinste und größte Dosis)</p> <p>g: Berechnung für einmal tägliche Verabreichung (Risperidon kann lt. Fachinformation ein bis zwei Mal verabreicht werden).</p> <p>h: Berechnung für zweimal tägliche Verabreichung (Risperidon kann lt. Fachinformation ein bis zwei Mal verabreicht werden).</p> <p>DDD: Defined Daily Dose; zbAm: Zu bewertendes Arzneimittel; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>			

Die Berechnung der Kosten basiert jeweils auf der gemittelten Tagesdosis sowie der Spanne der kleinsten und größten Dosis. In einigen Fällen ist die gemittelte Tagesdosis nicht als Wirkstärke verfügbar, weshalb in diesen Fällen nur die Spanne zwischen der kleinsten und der größten Dosis verwendet wurde. Da die Fachinformationen der Depotpräparate nicht vorschlagen, die Dosen einzelner Injektionen zu teilen bzw. einen Teil zu verwerfen um eine patientenindividuelle Dosierung zu erhalten, wurden bei diesen Präparaten jeweils die in der

Fachinformation vorgeschlagenen Erhaltungsdosen und die Spanne aller Dosen für die weiteren Berechnungen verwendet.

Ferner wurden die Teilbarkeit von Tabletten und die Kombination verschiedener Wirkstärken berücksichtigt um die wirtschaftlichste Tagesgesamtosis und Packungsgröße für die Berechnungen der Kosten pro Patient und pro Jahr für die weiteren Berechnungen zu erhalten. Die so berechneten GKV-Kosten pro Patient pro Jahr wurden als letzter Schritt mit der in Tabelle 3-12 von der Gesamtpopulation abgeleiteten Teilpopulation bzw. deren Spanne multipliziert um die Jahrestherapiekosten der GKV für die Teilpopulation der Schizophrenie-Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik in der Langzeitbehandlung/Rückfallprophylaxe zu erhalten.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Aktuelle Versorgungslage

Die im Jahr 2016 verordneten DDD der Vergleichstherapien Amisulprid, Aripiprazol, Olanzapin, Paliperidon, Quetiapin, Risperidon oder Ziprasidon sind in Tabelle 3-21 dargestellt [26].

Diese Angaben entsprechen allerdings nicht exakt der Anzahl an DDD in der Indikation Schizophrenie, die Verordnungen können auch Patienten mit Demenz, Manie, Depression oder einer bipolaren Störung betreffen.

Tabelle 3-21: Verordnungen atypischer Neuroleptika im Jahr 2016

Wirkstoff	DDD [Mio.]
Amisulprid	11,1
Aripiprazol	19,1
Olanzapin	42,0
Clozapin	15,3
Quetiapin	57,7
Risperidon	36,3
Weitere atypische Neuroleptika	
Paliperidon, Ziprasidon	8,1

Prognose der Versorgungsanteile

Die Zielpopulation für Cariprazin umfasst sowohl Therapiewechler als auch neuerkrankte Schizophrenie-Patienten.

Da nicht alle Schizophrenie-Patienten mit einem SGA behandelt werden, wird im Folgenden zuerst die Anzahl der mit SGAs behandelten Patienten in der GKV abgeleitet, um davon ausgehend die Anzahl möglicher Therapiewechler zu bestimmen.

Behandlung mit SGAs

In einer Studie von Schmidt-Kraeplin *et al.* wurde die Häufigkeit des Einsatzes von AP bei Schizophrenie-Patienten mit hoher Versorgungsinanspruchnahme untersucht [27]. Anhand einer repräsentativen Stichprobe von zwei unabhängigen multizentrischen Studien wurde die Anzahl der verordneten AP von 638 Patienten erhoben. 55,2% der Patienten erhielten eine Monotherapie mit einem AP. Insgesamt 43,9% der Patienten erhielten eine Kombinationstherapie mit zwei oder mehreren AP. Keine Therapie mit AP erhielten 3,9% der Patienten [27]. Die Ergebnisse basieren auf den Daten aus 12 Pflichtversorgungskliniken und sind daher für die Gruppe an Patienten mit hoher Versorgungsinanspruchnahme repräsentativ, aber vermutlich nicht für die gesamte Zielpopulation in der GKV, die Patienten in der Akutphase und in der Langzeitbehandlung umfasst.

Auf Basis von Versichertendaten von vier Krankenkassen werteten Stargadt *et al.* die Anteile an FGAs und SGAs bei Verschreibungen für Schizophrenie-Patienten im Jahr 2003 aus [28]. 15,8% der Patienten der Studienkohorte (n=8610) wurden ausschließlich mit einem FGA behandelt, 35,3% mit einem SGA. 24,7% der Patienten erhielten eine Kombinationstherapie aus FGAs und SGAs, 15,6% erhielten SGAs mit adjuvanter Behandlung. 8,7% der Patienten wurde während der Studiendauer kein AP verschrieben. Damit erhielten insgesamt 75,5% der Patienten in der Studie eine Behandlung mit SGAs, entweder als Mono- oder als Kombinationstherapie.

Angewendet auf die Zielpopulation in der GKV ergeben sich 196.972 Patienten, die mit SGAs behandelt werden. 22.697 Patienten erhalten keine Therapie mit AP.

Therapiewechsler

Bei AP ist anzunehmen, dass neue Therapieoptionen die bisherigen Wirkstoffe nicht automatisch verdrängen, vielmehr ist bei jeder medikamentösen Einstellung eine individuelle therapeutische Entscheidung erforderlich. Da Schizophrenie eine kontinuierliche, häufig lebenslange medikamentöse Behandlung erfordert, sind die meisten Patienten zu einem Zeitpunkt auf ein Präparat eingestellt. Therapieabbrüche können aufgrund von Nebenwirkungen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Patienten erfolgen [29]. Diese Patienten wechseln auf ein anderes Medikament.

Therapieabbrüche im ambulanten Setting im Zusammenhang mit der jeweiligen AP-Therapie wurden in der Analyse von Haro *et al.* untersucht [29]. 79,5% der Patienten (n=7186), die zu Beginn der Studie Clozapin erhalten hatten, sowie 77,0% der Patienten, die Olanzapin erhalten hatten, erhielten nach 12 Monaten noch immer dasselbe AP. Die Kohorten mit der niedrigsten Rate an fortgeführter AP-Therapie waren die Patienten, die die Studie mit Quetiapin (51,4%) oder Amisulprid (58,2%) begonnen hatten.

In der Studie von Stargadt *et al.* wurden in der Gruppe der Patienten, die ausschließlich mit einem FGA behandelt wurden, 55,3% Therapiewechsler identifiziert, die innerhalb dieser Klasse wechselten. Bei den mit SGA behandelten Patienten wechselten 24,9% ihre Therapie innerhalb dieser Klasse. Mit dem Schweregrad der Erkrankung nahm die Wechselrate zu [28]. Angewendet auf die Zahl von 196.972 Patienten, die mit SGAs behandelt werden, ergeben sich 49.046 Therapiewechsler, für die eine Therapie mit Cariprazin eine Option sein könnte. Aufgrund der bisher unzureichenden Behandlung von Patienten mit Negativsymptomatik sowie aufgrund des günstigen Nebenwirkungsprofils von Cariprazin ist davon auszugehen, dass die Wechselrate zu einer Cariprazin-Therapie in diesem Bereich liegen wird.

Neuerkrankungen

Aufgrund der heterogenen Literatur zur Epidemiologie der Schizophrenie, der Betrachtung von zum Teil spezifischer Altersgruppen und der daraus folgenden großen Unterschieden der Inzidenzzahlen zwischen einzelnen Publikationen sowie der geringen Aktualität wird zur Berechnung der Neuerkrankungsrate die Angabe zur Inzidenz aus der Gesundheitsberichterstattung des Bundes herangezogen. Dementsprechend werden in Deutschland pro Jahr etwa 19 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner diagnostiziert [30]. Angewendet auf die in Abschnitt 3.2.4 hergeleiteten 60.672.142 Erwachsenen in der GKV ergeben sich 11.528 Neuerkrankungen im Jahr.

Behandlung mit SGAs bei Neuerkrankung

Es ist davon auszugehen, dass Schizophrenie-Patienten im deutschen Versorgungskontext bei Ersterkrankung überwiegend pharmakologisch behandelt werden. Die S3-Leitlinie empfiehlt, dass im Falle einer Ersterkrankung eine frühestmögliche antipsychotische Behandlung bei den ersten akuten Symptomen einer Schizophrenie erfolgen sollte, ein geringes Zuwarten bei notwendiger diagnostischer Klärung unter einer Bedarfsmedikation mit Benzodiazepinen jedoch gerechtfertigt ist [17]. Entsprechend einer Experten-Befragung im Rahmen der Erstellung des Berichts „Versorgung von volljährigen Patienten und Patientinnen mit

Schizophrenie, schizotypen und wahnhaften Störungen“ sollten nicht alle Menschen mit Schizophrenie grundsätzlich AP erhalten. Einige Experten vertreten die Meinung, dass eine gute Versorgungsqualität daran zu erkennen ist, dass versucht wird, so spät wie möglich eine AP-Therapie einzusetzen und dass zunächst auf andere Therapieformen wie Psychotherapie oder psychoedukative Maßnahmen zurückgegriffen werden sollten [31]. Wendet man die Annahme von insgesamt 75,5% der Patienten, die in der Studie von Stargadt *et al.* eine Behandlung mit SGAs, entweder als Mono- oder als Kombinationstherapie erhielten, auf die Anzahl der Ersterkrankten an, ergeben sich 8.704 neuerkrankte Patienten pro Jahr, die mit SGAs behandelt werden.

Die Addition der Anzahl der mit SGAs behandelten Neuerkrankten und der Therapiewechler ergibt eine potenzielle Zielgruppe von 57.750 Patienten für eine Cariprazin-Behandlung (Tabelle 3-22).

Kontraindikationen

Kontraindikationen, die gegen die Anwendung von Cariprazin sprechen, bestehen nicht, daher ergibt sich hier kein Einfluss auf die Angaben zu erwartenden Versorgungsanteilen.

Therapieabbrüche

In der Studie RGH-188-005 haben 23,0% der Patienten im Cariprazin-Arm die Studie vorzeitig abgebrochen. Unter Berücksichtigung der Annahme von 23,0% an Therapieabbrüchen ergibt sich eine Anzahl von 44.467 Patienten, die eine Behandlung mit Cariprazin erhalten (Tabelle 3-22).

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Patienten mit Schizophrenie werden sowohl ambulant als auch stationär behandelt. Für den Krankenhausreport der BARMER zur Analyse der stationären Versorgung in Deutschland wurden die Daten von über acht Millionen gesetzlich Versicherten für das Jahr 2016 ausgewertet. Die Diagnose Schizophrenie (F20) war dabei mit 401,9 Tagen/10.000 Versichertenjahre an vierter Stelle unter den Diagnosen mit den meisten Krankenhaustagen [32].

In einer Studie auf Basis von Versichertendaten (~6 Millionen Versicherte) der Jahre 2004-2006 wurden 1449 (14,6%) Schizophrenie-Patienten identifiziert, die im Jahr 2006 aufgrund der Diagnose F20 hospitalisiert wurden. 8497 (85,4%) Patienten mit Diagnose Schizophrenie wurden in den Jahren 2005 und 2006 nicht stationär behandelt [33]. Im Jahr 2016 wurden in Deutschland insgesamt 87.451 Patienten mit Hauptdiagnose Schizophrenie (F20) vollstationär behandelt. Nach Abzug der Patienten unter 20 Jahren ergibt sich eine Anzahl von 85.277 vollstationär behandelten Patienten in 2016 [34]. Bezogen auf die in Abschnitt 3.2.4 beschriebene Zielpopulation in der GKV (260.890 Personen) entspricht dies einem Anteil von ~33% (rechnerisch: 32,7 %).

Für die Analyse einer repräsentativen Stichprobe von 1.208 Schizophrenie-Patienten (EuroSC Kohorte [European Schizophrenia Cohort]: 288 Patienten aus Frankreich, 302 Patienten aus UK, 618 Patienten aus Deutschland, Alter 18-64 Jahre) wurden die Patienten in verschiedene

Gesundheitszustände von milder Symptomatik (HS1) bis extrem schwerer Symptomatik (HS8) eingeteilt. In Abhängigkeit von ihrem Gesundheitsstatus wurden zwischen 11% (HS1) und 35% (HS8) der Patienten in der betrachteten Zeitspanne von 6 Monaten stationär behandelt [35].

Im Rahmen des Berichtes „Versorgung von volljährigen Patienten und Patientinnen mit Schizophrenie, schizotypen und wahnhaften Störungen“ [31] wurde unter anderem die Eingrenzung der Patienten und Patientinnen aus der Diagnosegruppe F2 (alle Patienten mit ICD-10 Diagnose F20 bis F29) und die Möglichkeit einer näheren Falldefinition von schweren und schwersten Verläufen überprüft. Als Datengrundlage dienten anonymisierte Routinedaten einer Krankenkasse aus dem Jahr 2012, die alle volljährigen Versicherten beinhalteten, die im ambulanten Bereich mindestens eine gesicherte F2-Diagnose oder im stationären Bereich mindestens eine F2- Diagnose als Hauptdiagnose erhalten hatten. Nach Ausschluss von Personen mit Demenzerkrankung ergab sich ein Anteil an Patienten mit einem vollstationären Aufenthalt von 15,2 %.

Tabelle 3-22: Zu erwartende Versorgungsanteile für Cariprazin innerhalb der GKV-Zielpopulation

Versorgungsanteile	Patientenzahl
GKV-Zielpopulation	260.890
Keine Behandlung mit AP (8,7%) [28]	22.697
Behandlung mit FGAs (15,8%) [28]	41.221
Behandlung mit SGAs (75,5%) [28]	196.972
Therapiewechsler (24,9%) [28]	49.046
Neuerkrankungen (GKV) (Inzidenz: 19/100.000) [30]	11.528
Behandlung mit SGAs (75,5%) [28]	8.704
Summe Neuerkrankungen & Therapiewechsler	57.750
Kontraindikationen (0%)	-
Therapieabbrüche Cariprazin (23,0%)	13.283
Behandlung mit Cariprazin	44.467
davon stationär behandelt (15,2%) [31]	6.759
davon ambulant behandelt (84,8%)	37.708
AP: Antipsychotikum; FGA: First Generation Antipsychotic, Antipsychotikum der ersten Generation; GKV: Gesetzliche Krankenkasse; SGA: Second Generation Antipsychotic, Antipsychotikum der zweiten Generation	

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Entsprechend der in Tabelle 3-22 dargestellten zu erwartenden Versorgungsanteile für Cariprazin ergeben sich für die Zielpopulation und die einzelnen Populationen mit therapeutischem Zusatznutzen folgende Änderungen der Jahrestherapiekosten für die GKV (Tabelle 3-23):

Tabelle 3-23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel unter Berücksichtigung der zu erwartenden Versorgungsanteile (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Cariprazin	Gesamte Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit Schizophrenie	2.391,58-4.357,03 Euro	106.346.387,86- 193.744.053,01 Euro
	Schizophrenie Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe	2.391,58-4.357,03 Euro	15.251.105,66- 58.122.780,20 Euro

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Angaben zu Behandlungsdauern, Therapiemodalitäten und zusätzlich notwendigen Leistungen wurden anhand der S3-Leitlinie und den Fachinformationen identifiziert [1-17].

Die DDD-Definitionen sind der amtlichen Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2017 des GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WiDo) entnommen, mit Ausnahme der DDD für Cariprazin, die aus einem Schreiben der WHO an Gedeon Richter hervorgeht. [22, 23].

Die Kosten für die Arzneimittel auf Basis der Apothekenabgabepreise entstammen der LAUER-Steuer mit dem Informationsstand 01.03.2018 [25].

Die EBM-Ziffern, Titel und Kosten für die zusätzlich notwendigen Maßnahmen entstammen dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab der Kassenärztlichen Bundesvereinigung.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 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. Recordati Pharma GmbH. Fachinformation Reagila. Stand: Dezember 2017.
2. AstraZeneca GmbH. Fachinformation Seroquel® Filmtabletten. Stand: Januar 2018.
3. Janssen-Cilag GmbH. Fachinformation RISPERDAL® CONSTA®. Stand: November 2015.
4. Janssen-Cilag GmbH. Fachinformation RISPERDAL Filmtabletten. Stand: Mai 2015.
5. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation INVEGA® Retardtabletten. Stand: August 2017.
6. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Xeplion® 25 mg/50 mg/75 mg/100 mg/150 mg Depot-Injektionssuspension. Stand: November 2016.
7. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation TREVICTA® 175 mg/263 mg/350 mg/525 mg Depot-Injektionssuspension. Stand: Juni 2016.
8. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation ZYPREXA. Stand: Februar 2017.
9. Otsuka Pharma GmbH. Fachinformation Abilify Maintena®. Stand: Oktober 2017.
10. Otsuka Pharma GmbH. Fachinformation ABILIFY® Tabletten. Stand: Oktober 2017.
11. Pfizer Pharma PFE GmbH. Fachinformation ZELDOX® 20 mg/40 mg/60 mg/80 mg Hartkapseln. Stand: November 2016.

12. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Solian®. Stand: September. 2017.
13. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation ZYPADHERA 210 mg/ -300 mg/ -405 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionslösung. Stand: Februar 2017.
14. AstraZeneca GmbH. Fachinformation Seroquel Prolong® Retardtabletten. Stand: Januar 2018.
15. AbZ Pharma GmbH. Fachinformation Aripiprazol AbZ 5 mg/ 10 mg/ 15 mg/20 mg/30 mg Tabletten. Stand: Dezember 2016.
16. 1A Pharma GmbH. Fachinformation Quetiapin - 1A Pharma® Filmtabletten. Stand: Mai. 2016.
17. 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. [Zugriff am: 19.02.2018]
18. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management. 2014. Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg178/resources/psychosis-and-schizophrenia-in-adults-prevention-and-management-pdf-35109758952133>. [Zugriff am: 19.02.2018]
19. Haute Autorité de santé (HAS). Guide - Affection de longue durée - Schizophrénies. 2007. Verfügbar unter: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/guide_ald23_schizophr_juin_07.pdf. [Zugriff am: 19.02.2018]
20. Ministry of Health and Consumer Affairs. Clinical Practice Guideline for Schizophrenia and Incipient Psychotic Disorder. 2006. Verfügbar unter: www.guiasalud.es/GPC/GPC_495_Schizophrenia_compl_en.pdf. [Zugriff am: 12.02.2018]
21. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of schizophrenia. 2013. Verfügbar unter: <http://www.sign.ac.uk/assets/sign131.pdf>. [Zugriff am: 06.03.2018]
22. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO). Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt - ATC-Index mit DDD-Angaben. 2017. Verfügbar unter: http://www.wido.de/fileadmin/wido/downloads/zip-Arzneimittel/wido_arz_atc-methodik_0517.zip. [Zugriff am: 19.02.2018]
23. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. DDD for cariprazine (N05AX15). 2017.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Lurasidon. 2015. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2231/2015-04-16_AM-RL-XII_Lurasidon_2014-11-01-D-142_BAnz.pdf. [Zugriff am: 19.02.2018]
25. LAUER-FISCHER GmbH. Lauer-Taxe Arzneimitteldatenbank. 2018.
26. Lohse MJ, Müller-Oerlinghausen B. Psychopharmaka. In: Schwabe Ulrich, Paffrath Dieter, Ludwig Wolf-Dieter, Jürgen K (Hrsg.). Arzneiverordnungs-Report 2017: Springer; 2017.

27. Schmidt-Kraepelin C, Puschner B, Loos S, Janssen B. Antipsychotic polypharmacy in high-utilising patients with schizophrenia. *Psychiatr Prax.* 2013;40(7):380-4. Epub 2013/05/18. Antipsychotische Polypharmazie bei Patienten mit Schizophrenie und hoher Versorgungsanspruchnahme.
28. Stargardt T, Edel MA, Ebert A, Busse R, Juckel G, Gericke CA. Effectiveness and cost of atypical versus typical antipsychotic treatment in a nationwide cohort of patients with schizophrenia in Germany. *J Clin Psychopharmacol.* 2012;32(5):602-7. Epub 2012/08/29.
29. Haro JM, Novick D, Belger M, Jones PB. Antipsychotic type and correlates of antipsychotic treatment discontinuation in the outpatient treatment of schizophrenia. *Eur Psychiatry.* 2006;21(1):41-7. Epub 2006/01/18.
30. 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. [Zugriff am: 19.02.2018]
31. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Abnahme des Abschlussberichts der Institution nach § 137a SGB V (a.F.) zu Entwicklungen für ein sektorenübergreifendes Qualitätssicherungsverfahren zur Versorgung von volljährigen Patienten und Patientinnen mit Schizophrenie, schizotypen und wahnhaften Störungen. 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2471/2016-01-21_AQUA_Abnahme_Abschlussb_QS-Verf_Schizophr-Erkr.pdf. [Zugriff am: 19.02.2018]
32. Augurzky B, Hentschker C, Pilny A, Wübker A. BARMER Krankenhausreport 2017. Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse. 2017. Verfügbar unter: <https://www.barmer.de/blob/124290/fd51cb989f2db52180beea2846cc0076/data/dl-report.pdf>. [Zugriff am: 19.02.2017]
33. Zeidler J, Slawik L, Fleischmann J, Greiner W. The costs of schizophrenia and predictors of hospitalisation from the statutory health insurance perspective. *Health Economics Review.* 2012;2:9-.
34. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Fachserie 12 Reihe 6.2.1: Gesundheit. Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern (einschl. Sterbe- und Stundenfälle). 2016. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Krankenhaeuser/DiagnosedatenKrankenhaus.html>. [Zugriff am: 19.02.2018]
35. Millier A, Horváth M, Ma F, Kóczián K, Götze A, Toumi M. Healthcare resource use in schizophrenia, EuroSC findings. *Journal of Market Access & Health Policy.* 2017;5(1):1372027.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben wurden der Produktinformation (EPAR – Product Information) von Cariprazin entnommen [1].

Dosierung und Art der Anwendung (Abschnitt 4.2 der Produktinformation)

Dosierung

Die empfohlene Anfangsdosis von Cariprazin beträgt 1,5 mg einmal täglich. Anschließend kann die Dosis, sofern angebracht, langsam in 1,5-mg-Schritten bis zur Maximaldosis von 6 mg/Tag gesteigert werden. Die niedrigste wirksame Dosis sollte nach klinischem Ermessen des behandelnden Arztes beibehalten werden. Aufgrund der langen Halbwertszeit von Cariprazin und seinen aktiven Metaboliten werden Änderungen der Dosis über mehrere Wochen hinweg nicht vollständig im Plasma widerspiegelt. Die Patienten sind nach dem Beginn der Behandlung mit Cariprazin sowie nach jeder Änderung der Dosis mehrere Wochen lang in Hinblick auf Nebenwirkungen und das Ansprechen auf die Behandlung zu überwachen (siehe Abschnitt 5.2 der Produktinformation).

Umstellung von anderen Antipsychotika auf Cariprazin

Bei der Umstellung von einem anderen Antipsychotikum auf Cariprazin ist eine sukzessive Kreuztitration in Betracht zu ziehen, wobei die vorherige Behandlung sukzessive abgesetzt und gleichzeitig die Behandlung mit Cariprazin eingeleitet wird.

Umstellung von Cariprazin auf ein anderes Antipsychotikum

Bei der Umstellung von Cariprazin auf ein anderes Antipsychotikum ist keine sukzessive Kreuztitration erforderlich; die Behandlung mit dem neuen Antipsychotikum wird in der geringsten Dosis initiiert, während Cariprazin gleichzeitig abgesetzt wird. Es gilt zu beachten, dass die Plasmakonzentration von Cariprazin und seinen aktiven Metaboliten in ~1 Woche um 50 % abnimmt (siehe Abschnitt 5.2 der Produktinformation).

Besondere Patientenpopulationen

Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit einer leichten bis mittelschweren Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance [CrCl] ≥ 30 ml/min und < 89 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Sicherheit und die Wirksamkeit von Cariprazin wurden bei Patienten mit einer schweren Niereninsuffizienz (CrCl < 30 ml/min) nicht untersucht. Die Anwendung von Cariprazin wird bei Patienten mit einer schweren Niereninsuffizienz nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 der Produktinformation).

Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit einer leichten bis mittelschweren Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Score 5–9) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Sicherheit und die Wirksamkeit von Cariprazin wurden bei Patienten mit einer schweren Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Score 10–15) nicht untersucht. Die Anwendung von Cariprazin wird bei Patienten mit einer schweren Leberinsuffizienz nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 der Produktinformation).

Ältere Patienten

Die verfügbaren Daten zu älteren Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren, die mit Cariprazin behandelt wurden, reichen nicht aus, um bestimmen zu können, ob diese Patienten anders auf die Behandlung ansprechen als jüngere Patienten oder nicht (siehe Abschnitt 5.2 der Produktinformation). Bei der Wahl der Dosis für ältere Patienten ist erhöhte Vorsicht geboten.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cariprazin bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen.

Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Reagila ist zum Einnehmen bestimmt und wird einmal täglich zur selben Tageszeit mit oder ohne eine Mahlzeit eingenommen.

Gegenanzeigen (Abschnitt 4.3 der Produktinformation)

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Produktinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Gleichzeitige Gabe von starken oder moderaten Cytochrom P450 (CYP)3A4-Inhibitoren (siehe Abschnitt 4.5 der Produktinformation).

Gleichzeitige Gabe von starken oder moderaten CYP3A4-Induktoren (siehe Abschnitt 4.5 der Produktinformation).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (Abschnitt 4.4 der Produktinformation)

Suizidgedanken und suizidales Verhalten

Die Möglichkeit von Suizidalität (Suizidgedanken, Suizidversuch, vollendeter Suizid) gehört zu psychotischen Erkrankungen. Sie wird im Allgemeinen frühzeitig nach dem Beginn oder Wechsel einer antipsychotischen Therapie berichtet. Bei Patienten mit hohem Risiko sollte die antipsychotische Therapie von einer engmaschigen Überwachung begleitet werden.

Akathisie, Unruhe

Eine häufig auftretende Nebenwirkung von Antipsychotika ist Akathisie und Unruhe. Bei Akathisie handelt es sich um eine Bewegungsstörung, die charakterisiert ist durch ein Gefühl innerer Unruhe und ein zwingendes Bedürfnis, ständig in Bewegung zu bleiben, sowie durch Handlungen wie Wippen im Stand oder im Sitzen, Heben der Füße wie beim Gehen auf der Stelle und das Übereinanderschlagen und wieder Nebeneinanderstellen der Beine im Sitzen. Da Cariprazin Akathisie und Unruhe hervorruft, sollte es bei Patienten, die anfällig für eine Akathisie sind oder bereits Symptome einer Akathisie zeigen, mit Vorsicht angewendet werden. Akathisie tritt frühzeitig während der Behandlung auf. Aus diesem Grund ist eine engmaschige Überwachung während der ersten Behandlungsphase wichtig. Zu den Präventivmaßnahmen gehört eine langsame Auftitrierung; zu den Behandlungsmaßnahmen gehören eine langsame Herabtitrierung von Cariprazin oder Anti-EPS-Arzneimittel. Die Dosis kann auf der Grundlage des individuellen Ansprechens und der Verträglichkeit verändert werden (siehe Abschnitt 4.8 der Produktinformation).

Tardive Dyskinesie

Bei der tardiven Dyskinesie handelt es sich um ein Syndrom, das bei Patienten unter antipsychotischer Behandlung auftreten kann, bei dem es zu potenziell irreversiblen, rhythmischen, unwillkürlichen Bewegungen vorwiegend der Zunge und/oder des Gesichts kommt. Sollten Zeichen und Symptome einer tardiven Dyskinesie bei einem mit Cariprazin behandelten Patienten auftreten, sollte ein Absetzen in Erwägung gezogen werden.

Parkinson-Krankheit

Bei der Verordnung für Patienten mit Parkinson-Krankheit können antipsychotische Arzneimittel die zugrundeliegende Erkrankung und die Symptome der Parkinson-Krankheit verschlechtern. Bei der Verordnung von Cariprazin für Patienten mit Parkinson-Krankheit sollten Ärzte daher die Risiken gegenüber dem Nutzen abwägen.

Augensymptome/Katarakt

In den präklinischen Studien zu Cariprazin wurde bei Hunden Linsentrübung/Katarakt festgestellt (siehe Abschnitte 4.8 und 5.3 der Produktinformation). Ein Kausalzusammenhang zwischen Linsenveränderungen/Katarakten in Studien am Menschen und der Anwendung von Cariprazin konnte nicht hergestellt werden. Dennoch sollte Patienten, die Symptome entwickeln, die möglicherweise mit einem Katarakt in Zusammenhang stehen, zu einer ophthalmologischen Untersuchung geraten werden und die Weiterführung der Behandlung sollte neu evaluiert werden.

Malignes neuroleptisches Syndrom (MNS)

Beim malignen neuroleptischen Syndrom (MNS) handelt es sich um einen potenziell tödlichen Symptomkomplex, der mit der Einnahme von Antipsychotika in Zusammenhang gebracht wird. Klinische Manifestationen eines MNS sind hohes Fieber, Muskelrigidität, erhöhte Kreatinphosphokinasespiegel im Serum, wechselnde Bewusstseinslagen und Anzeichen autonomer Instabilität (unregelmäßiger Puls oder Blutdruck, Tachykardie, Schwitzen und Herzrhythmusstörungen). Weitere Zeichen können Myoglobinurie (Rhabdomyolyse) und akutes Nierenversagen sein. Entwickelt ein Patient Zeichen und Symptome, die auf ein MNS hindeuten, oder unklares hohes Fieber ohne die weiteren klinischen Manifestationen eines MNS, muss Cariprazin sofort abgesetzt werden.

Krampfanfälle und Konvulsionen

Bei Patienten mit Krampfanfällen oder anderen Umständen in der Anamnese, die möglicherweise die Anfallsschwelle herabsetzen, sollte Cariprazin mit Vorsicht angewendet werden.

Ältere Patienten mit Demenz

Cariprazin wurde bei älteren Patienten mit Demenz nicht untersucht und wird zur Behandlung von älteren Patienten mit Demenz aufgrund des erhöhten Gesamtmortalitätsrisikos nicht empfohlen.

Schlaganfallrisiko

In randomisierten, placebokontrollierten klinischen Prüfungen zu atypischen Antipsychotika wurde bei der Demenz-Population ein ca. 3-fach erhöhtes Risiko für zerebrovaskuläre Nebenwirkungen beobachtet. Der diesem erhöhten Risiko zugrundeliegende Mechanismus ist nicht bekannt. Ein erhöhtes Risiko bei anderen Antipsychotika oder anderen Patientenpopulationen kann nicht ausgeschlossen werden. Cariprazin sollte bei Patienten mit Risikofaktoren für einen Schlaganfall mit Vorsicht angewendet werden.

Kardiovaskuläre Erkrankungen***Veränderungen des Blutdrucks***

Cariprazin kann orthostatische Hypotonie sowie Hypertonie hervorrufen (siehe Abschnitt 4.8 der Produktinformation). Cariprazin sollte bei Patienten mit bekannten kardiovaskulären Erkrankungen, die für Veränderungen des Blutdrucks prädisponieren, mit Vorsicht angewendet werden. Der Blutdruck sollte überwacht werden.

Veränderungen im EKG

Bei Patienten, die mit Antipsychotika behandelt werden, kann es zu einer Verlängerung des QT-Intervalls kommen.

In einer klinischen Prüfung zur Beurteilung der Verlängerung des QT-Intervalls wurde unter Cariprazin im Vergleich mit Placebo keine Verlängerung des QT-Intervalls festgestellt (siehe Abschnitt 5.1 der Produktinformation). In klinischen Studien wurden nur wenige, nicht schwerwiegende, Fälle von Verlängerung des QT-Intervalls unter Cariprazin beschrieben

(siehe Abschnitt 4.8 der Produktinformation). Daher sollte Cariprazin bei Patienten mit bekannten kardiovaskulären Erkrankungen oder bei Patienten mit einer Verlängerung des QT-Intervalls in der Familienanamnese sowie bei Patienten, die mit Arzneimitteln behandelt werden, die eine Verlängerung des QT-Intervalls hervorrufen könnten, mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.1 der Produktinformation).

Venöse Thromboembolie (VTE)

In Zusammenhang mit antipsychotischen Arzneimitteln wurden Fälle von venöser Thromboembolie berichtet. Da Patienten, die mit Antipsychotika behandelt werden, häufig erworbene Risikofaktoren für VTE aufweisen, sollten alle möglichen Risikofaktoren für VTE vor und während der Behandlung mit Cariprazin identifiziert und Präventivmaßnahmen ergriffen werden.

Hyperglykämie und Diabetes mellitus

Bei Patienten mit der gesicherten Diagnose Diabetes mellitus oder bei Patienten mit Risikofaktoren für Diabetes mellitus (z. B. Adipositas, Diabetes mellitus in der Familienanamnese), bei denen die Behandlung mit atypischen Antipsychotika begonnen wird, sollte der Serumglukosespiegel überwacht werden. In klinischen Prüfungen wurden unter Cariprazin glukosebezogene Nebenwirkungen beschrieben (siehe Abschnitt 5.1 der Produktinformation).

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Einnahme von Cariprazin sowie mindestens 10 Wochen nach dem Behandlungsende hochwirksame Kontrazeptiva anwenden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.6 der Produktinformation). Frauen, die systemisch wirkende hormonelle Kontrazeptiva anwenden, müssen zusätzlich eine zweite Barrieremethode anwenden.

Veränderungen des Körpergewichts

Bei der Anwendung von Cariprazin wurde eine signifikante Gewichtszunahme beobachtet. Bei den Patienten sollte regelmäßig das Gewicht überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8 der Produktinformation).

Sonstige Bestandteile

Reagila 3 mg, 4,5 mg und 6 mg Hartkapseln enthalten Allurarot AC (E 129), was allergische Reaktionen hervorrufen kann.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen (Abschnitt 4.5 der Produktinformation)

Möglicher Einfluss von anderen Arzneimitteln auf Cariprazin

Der Metabolismus von Cariprazin und seinen aktiven Hauptmetaboliten Desmethylcariprazin (DCAR) und Didesmethylcariprazin (DDCAR) findet hauptsächlich durch CYP3A4 und in geringerem Maße durch CYP2D6 vermittelt statt.

CYP3A4-Inhibitoren

Ketoconazol, ein starker CYP3A4-Inhibitor, rief bei der kurzzeitigen gleichzeitigen Anwendung (über 4 Tage) einen Anstieg der Plasmaexposition von Gesamt-Cariprazin (Summe aus Cariprazin und seinen aktiven Metaboliten) auf das Zweifache hervor, und zwar bei Berücksichtigung der ungebundenen oder der ungebundenen plus der gebundenen Anteile.

Aufgrund der langen Halbwertszeit der aktiven Anteile von Cariprazin ist bei einer längeren gleichzeitigen Anwendung ein weiterer Anstieg der Plasmaexposition von Gesamt-Cariprazin zu erwarten. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von Cariprazin mit starken oder moderaten CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Boceprevir, Clarithromycin, Cobicistat, Indinavir, Itraconazol, Ketoconazol, Nefazodon, Nelfinavir, Posaconazol, Ritonavir, Saquinavir, Telaprevir, Telithromycin, Voriconazol, Diltiazem, Erythromycin, Fluconazol, Verapamil) kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Produktinformation). Der Konsum von Grapefruitsaft sollte vermieden werden.

CYP3A4-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung von Cariprazin mit starken und moderaten CYP3A4-Induktoren kann zu einer erheblichen Verringerung der Gesamt-Cariprazinexposition führen. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von Cariprazin mit starken oder moderaten CYP3A4-Induktoren (z. B. Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifampicin, Johanniskraut (*Hypericum perforatum*), Bosentan, Efavirenz, Etravirin, Modafinil, Nafcillin) kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Produktinformation).

CYP2D6-Inhibitoren

CYP2D6-vermittelte Stoffwechselwege spielen bei der Metabolisierung von Cariprazin nur eine geringe Rolle, der Hauptweg verläuft über CYP3A4 (siehe Abschnitt 5.2 der Produktinformation). Daher haben CYP2D6-Inhibitoren vermutlich keine klinisch relevante Wirkung auf den Metabolismus von Cariprazin.

Möglicher Einfluss von Cariprazin auf andere Arzneimittel

P-Glykoprotein(P-gp)-Substrate

Bei Cariprazin handelt es sich in seiner theoretischen maximalen intestinalen Konzentration *in vitro* um einen P-gp-Inhibitor. Die klinischen Konsequenzen dieser Wirkung sind noch nicht vollumfänglich klar, die Anwendung von P-gp-Substraten mit einem engen therapeutischen Index, wie Dabigatran und Digoxin, könnte jedoch eine zusätzliche Überwachung und Dosisanpassung erforderlich machen.

Hormonelle Kontrazeptiva

Derzeit ist nicht bekannt, ob Cariprazin die Wirksamkeit systemisch wirkender hormoneller Kontrazeptiva möglicherweise herabsetzt. Frauen, die systemisch wirkende hormonelle Kontrazeptiva anwenden, müssen daher zusätzlich eine zweite Barrieremethode anwenden.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Aufgrund der primären Wirkung von Cariprazin auf das zentrale Nervensystem sollte Reagila in Kombination mit anderen zentral wirkenden Arzneimitteln und Alkohol mit Vorsicht angewendet werden.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (Abschnitt 4.6 der Produktinformation)

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption

Frauen im gebärfähigen Alter muss mitgeteilt werden, dass eine Schwangerschaft während der Behandlung mit Reagila vermieden werden muss. Patientinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung sowie mindestens 10 Wochen nach der letzten Dosis Reagila hochwirksame Verhütungsmethoden anwenden. Derzeit ist nicht bekannt, ob Cariprazin die Wirksamkeit systemisch wirkender hormoneller Kontrazeptiva möglicherweise herabsetzt. Frauen, die systemisch wirkende hormonelle Kontrazeptiva anwenden, müssen daher zusätzlich eine zweite Barrieremethode anwenden (siehe Abschnitt 4.5 der Produktinformation).

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Cariprazin bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität, einschließlich Fehlbildungen bei Ratten, gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der Produktinformation).

Die Anwendung von Reagila während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine wirksamen Kontrazeptiva anwenden, wird nicht empfohlen. Aufgrund der langsamen Eliminierung der aktiven Anteile sollte nach dem Absetzen der Cariprazinbehandlung mindestens 10 Wochen lang eine Kontrazeption erfolgen.

Bei Neugeborenen, die während des dritten Trimenons der Schwangerschaft gegenüber Antipsychotika (einschließlich Cariprazin) exponiert waren, besteht das Risiko für Nebenwirkungen, u. a. EPS und/oder Entzugserscheinungen, die in Bezug auf ihren Schweregrad und ihre Dauer nach der Geburt variieren können. Es gab Berichte über Agitiertheit, erhöhten oder erniedrigten Muskeltonus, Tremor, Somnolenz, Atemnot oder Störungen bei der Nahrungsaufnahme. Diese Komplikationen waren unterschiedlichen Schweregrads. Während die Symptome in manchen Fällen selbstlimitierend waren, mussten die Neugeborenen in anderen Fällen intensivmedizinisch behandelt werden und für längere Zeit stationär bleiben. Neugeborene sollten daher sorgfältig überwacht werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Cariprazin oder seine aktiven Hauptmetaboliten in die Muttermilch übergehen. Cariprazin und seine Metaboliten wurden bei Ratten während der Sägezeit in die Muttermilch ausgeschieden (siehe Abschnitt 5.3 der Produktinformation). Ein Risiko für das Neugeborene / Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen soll während der Behandlung mit Cariprazin unterbrochen werden.

Fertilität

Die Wirkung von Cariprazin auf die Fertilität beim Menschen wurde nicht untersucht. In Studien an Ratten wurden geringere weibliche Fertilitäts- und Konzeptionsindizes beobachtet (siehe Abschnitt 5.3 der Produktinformation).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (Abschnitt 4.7 der Produktinformation)

Cariprazin hat einen geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Patienten sollten davor gewarnt werden, gefährliche Maschinen, einschließlich Kraftfahrzeuge, zu bedienen, bis sie sicher sind, dass die Behandlung mit Reagila auf sie keinen negativen Einfluss hat.

Überdosierung (Abschnitt 4.9 der Produktinformation)

Symptome

Eine versehentliche akute Überdosierung (48 mg/Tag) wurde bei einem einzigen Patienten gemeldet. Bei diesem Patienten kam es zu einem Orthostase-Syndrom und zu Sedierung. Der Patient erholte sich noch am selben Tag vollständig.

Behandlung einer Überdosierung

Die Behandlung einer Überdosierung sollte sich auf unterstützende Maßnahmen konzentrieren, einschließlich Freihaltung der Atemwege, Sauerstoffversorgung und Beatmung, sowie auf eine symptomatische Behandlung. Es sollte sofort ein Monitoring der kardiovaskulären Funktionen inklusive einer kontinuierlichen elektrokardiographischen Überwachung zur Identifizierung möglicher Arrhythmien eingeleitet werden. Beim Vorliegen schwerer extrapyramidaler Symptome sollten anticholinerge Arzneimittel verabreicht werden. Da Cariprazin eine hohe Plasmaproteinbindung aufweist, ist es unwahrscheinlich, dass Hämodialyse in der Behandlung einer Überdosierung von Nutzen ist. Die engmaschige ärztliche Überwachung und das Monitoring sollten so lange fortgeführt werden, bis der Patient sich erholt hat.

Es gibt kein spezifisches Antidot zu Cariprazin.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIB (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben wurden den Anhängen IIB und IIC (Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch; Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) der Produktinformation (EPAR – Product Information) von Cariprazin entnommen [1].

Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Für Cariprazin gibt es keinen Annex IV des EPAR. Die folgenden Informationen zu Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels wurden Anhang IID der Produktinformation (EPAR – Product Information) von Cariprazin entnommen [1].

Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen

Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Im Folgenden wird die Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung mit Bezug auf den aktuellen RMP (V1.5, Stand 17. Mai 2017) [2] aufgelistet. Identifizierte und potentielle Risiken bei der Anwendung von Cariprazin und die entsprechenden Maßnahmen zur Risikominimierung sind in Tabelle 3-24 und Tabelle 3-26 aufgeführt. Der RMP enthält darüber hinaus eine Übersicht an laufenden oder geplanten Studien, um die identifizierten Risiken weiter zu minimieren. Diese sind in Tabelle 3-25 zusammengefasst.

Es sind keine Wirksamkeitsstudien zu Cariprazin nach der Zulassung geplant.

Tabelle 3-24: Übersichtstabelle der Sicherheitsbedenken

Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken	
Wichtige erkannte Risiken	1. Extrapyramidale Symptome einschließlich tardiver Dyskinesie 2. Gewichtszunahme
Wichtige potenzielle Risiken	3. Malignes neuroleptisches Syndrom 4. Metabolische Veränderungen (Hyperglykämie, Dyslipidämie) 5. Augenveränderungen (Linsenveränderungen und Katarakt) 6. Suizidgedanken und suizidales Verhalten 7. Rhabdomyolyse 8. Wechselwirkungen mit CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren 9. Entwicklungs- und Reproduktionstoxizität
Fehlende Informationen	10. Anwendung während der Stillzeit 11. Anwendung bei Patienten > 65 Jahren 12. Anwendung bei Patienten mit schwerer Nieren- oder Leberfunktionsstörung
CYP: Cytochrom P450	

Tabelle 3-25: Tabelle der laufenden und geplanten Studien im Pharmakovigilanz-Entwicklungsplan nach der Zulassung

Studie/Aktivität Art, Titel und Kategorie (1-3)	Ziele	Angesprochene Sicherheits- bedenken	Status (geplant, begonnen)	Datum der Einreichung der Zwischen- oder Abschluss- berichte (geplantes oder Istdatum)
Klinische Studie zur Untersuchung der Auswirkungen von Cariprazin auf die Pharmakokinetik kombinierter oraler Kontrazeptiva (KOK) (Ethinylestradiol und Levonorgestrel) (Kategorie 3)	Bestätigung, dass Cariprazin keine klinisch bedeutsamen Auswirkungen auf die Pharmakokinetik der ausgewählten KOK hat.	Wechselwirkungen mit CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren	Geplant	Abschlussbericht ist geplant: Q1 2021
Klinische Studie zur Untersuchung der Wechselwirkung zwischen Cariprazin und einem moderaten CYP3A4-Inhibitor (Erythromycin) bei Patienten mit unterschiedlichen CYP2D6-Genotypen (Kategorie 3)	Erteilung von Dosierungsempfehlungen für den Fall, dass Cariprazin gleichzeitig mit moderaten CYP3A4-Inhibitoren angewendet wird. Untersuchung der Auswirkungen unterschiedlicher CYP2D6-Genotypen auf die Cariprazin-Exposition.	Wechselwirkungen mit CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren	Geplant	Abschlussbericht ist geplant: Q3 2020

Studie/Aktivität Art, Titel und Kategorie (1-3)	Ziele	Angesprochene Sicherheits- bedenken	Status (geplant, begonnen)	Datum der Einreichung der Zwischen- oder Abschluss- berichte (geplantes oder Istdatum)
Sicherheitsstudie nach der Zulassung – Eine randomisierte, unverblindete, Augenarzt-maskierte Studie mit ca. 1000 schizophrenen Patienten zur Beurteilung von Veränderungen der Linsentrübung während einer Langzeitbehandlung mit Cariprazin im Vergleich zu Risperidon. Die Studiendauer beträgt 2 Jahre und es wird eine spezielle Linsentrübungsskala, wie z. B. das modifizierte Clinical Lens Grading System aus der AREDS-Studie (Age-Related Eye Disease Study), zur Klassifizierung von Katarakten angewandt. (Kategorie 3)	Die geplante PASS wird sich auf die langfristigen Auswirkungen und die Reversibilität der Symptome nach Absetzen des Arzneimittels konzentrieren.	Augenbezogene unerwünschte Ereignisse (Linsenveränderungen und Katarakt)	Geplant	Einreichung des Prüfplans zur Prüfung durch die PRAC und Billigung innerhalb von 3 Monaten nach der Entscheidung der EK Abschlussbericht ist geplant: Q4 2024
In-vitro-Metabolismusstudien zu DDCAR zur Untersuchung der Beteiligung ungewöhnlicher CYP- (CYP2C8, CYP2J2) und anderer oxidativer Enzyme (Kategorie 3)	Identifizierung weiterer (weniger häufiger) Enzyme im Metabolismus von DDCAR	Nicht zutreffend. DDCAR wird vorwiegend über CYP3A4 metabolisiert, doch spielen möglicherweise weniger häufige CYP-Enzyme und andere oxidative Enzyme eine Rolle bei der Eliminierung. Es werden keine Sicherheitsbedenken erhoben.	Geplant	Abschlussbericht ist geplant: Q3 2018
AREDS: Age-Related Eye Disease Study; CYP: Cytochrom P450; DDCAR: Didesmethylcariprazin; KOK: Kombinierte orale Kontrazeptiva; PASS: Post-authorization safety study; PRAC: Pharmacovigilance risk assessment committee; Q: Quartal; z. B.: Zum Beispiel				

Zusammenfassung des Entwicklungsplans zur Wirksamkeit nach der Zulassung

Nicht zutreffend.

Tabelle 3-26: Übersichtstabelle über Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
1. Extrapiramidale Symptome einschließlich tardiver Dyskinesie	Entsprechende Angaben in der Fach-/Gebrauchsinformation Text in der Fachinformation: Warnhinweise in Abschnitt 4.4 bezüglich Akathisie, Unruhe, Parkinson-Krankheit und tardiver Dyskinesie. Abschnitt 4.6 enthält Warnhinweise bezüglich der Anwendung von Antipsychotika bei Neugeborenen. Akathisie, Parkinsonismus, Dystonie, andere extrapyramidale Erkrankungen und Bewegungsstörungen, Dyskinesie, tardiver Dyskinesie und Absetzerscheinungen bei Neugeborenen sind in Abschnitt 4.8 aufgeführt. Verschreibungspflichtiges Medikament.	Keine
2. Gewichtszunahme	Entsprechende Angaben in der Fach-/Gebrauchsinformation Text in der Fachinformation: Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen in Abschnitt 4.4 bezüglich Veränderungen des Körpergewichts Gewichtszunahme ist in Abschnitt 4.8 genannt. Verschreibungspflichtiges Medikament.	Keine
3. Malignes neuroleptisches Syndrom	Entsprechende Angaben in der Fach-/Gebrauchsinformation Text in der Fachinformation: Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen in Abschnitt 4.4 bezüglich des malignen neuroleptischen Syndroms Das maligne neuroleptische Syndrom ist in Abschnitt 4.8 genannt. Verschreibungspflichtiges Medikament.	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
4. Metabolische Veränderungen (Hyperglykämie, Dyslipidämie)	<p>Entsprechende Angaben in der Fach-/Gebrauchsinformation</p> <p>Text in der Fachinformation:</p> <p>Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen in Abschnitt 4.4 bezüglich metabolischer Veränderungen</p> <p>Dyslipidämie, erhöhter Blutglukosespiegel und Diabetes mellitus sind in Abschnitt 4.8 genannt.</p> <p>Verschreibungspflichtiges Medikament.</p>	Keine
5. Augenveränderungen (Linsenveränderungen und Katarakt)	<p>Entsprechende Angaben in der Fach-/Gebrauchsinformation</p> <p>Text in der Fachinformation:</p> <p>Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen in Abschnitt 4.4</p> <p>Katarakt ist in Abschnitt 4.8 genannt.</p> <p>Abschnitt 5.3 enthält Informationen über Katarakte auf der Grundlage nicht-klinischer Daten.</p> <p>Verschreibungspflichtiges Medikament.</p>	
6. Suizidgedanken und suizidales Verhalten	<p>Entsprechende Angaben in der Fach-/Gebrauchsinformation</p> <p>Text in der Fachinformation:</p> <p>Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen in Abschnitt 4.4 bezüglich suizidalen Verhaltens</p> <p>Suizidales Verhalten ist in Abschnitt 4.8 genannt.</p> <p>Verschreibungspflichtiges Medikament.</p>	Keine
7. Rhabdomyolyse	<p>Entsprechende Angaben in der Fach-/Gebrauchsinformation</p> <p>Text in der Fachinformation:</p> <p>Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen in Abschnitt 4.4 bezüglich Rhabdomyolyse und erhöhter Kreatinphosphokinase im Blut.</p> <p>Rhabdomyolyse und erhöhte Kreatinphosphokinase im Blut sind in Abschnitt 4.8 genannt.</p> <p>Verschreibungspflichtiges Medikament.</p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
8. Wechselwirkungen mit CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren	<p>Entsprechende Angaben in der Fach-/Gebrauchsinformation</p> <p>Text in der Fachinformation:</p> <p>Gegenanzeigen in Abschnitt 4.3 bezüglich der gleichzeitigen Gabe von starken oder moderaten CYP3A4-Inhibitoren oder -Induktoren.</p> <p>Informationen bezüglich der gleichzeitigen Gabe von starken oder moderaten CYP3A4-Inhibitoren oder -Induktoren und Cariprazin 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg und 6 mg Kapseln in Abschnitt 4.5.</p> <p>Verschreibungspflichtiges Medikament.</p>	
9. Entwicklungs- und Reproduktionstoxizität	<p>Entsprechende Angaben in der Fach-/Gebrauchsinformation</p> <p>Text in der Fachinformation:</p> <p>Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen in Abschnitt 4.4, 4.5 und 4.6 der Fachinformation bezüglich der Anwendung zuverlässiger Verhütungsmethoden.</p> <p>Informationen über die Möglichkeit von Entwicklungs- und Reproduktionstoxizität sind in Abschnitt 4.6 und 5.3 der Fachinformation enthalten.</p> <p>Verschreibungspflichtiges Medikament.</p>	Keine
10. Anwendung während der Stillzeit	<p>Entsprechende Angaben in der Fach-/Gebrauchsinformation</p> <p>Text in der Fachinformation:</p> <p>Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen in Abschnitt 4.6 bezüglich des Stillens. Cariprazin und seine Metaboliten werden bei Ratten während der Säugezeit in die Muttermilch ausgeschieden (diese Informationen sind auch in Abschnitt 5.3 enthalten). Laut Angaben in der Fachinformation ist nicht bekannt, ob Cariprazin oder seine aktiven Hauptmetaboliten in die Muttermilch übergehen, deshalb soll das Stillen während der Behandlung unterbrochen werden.</p> <p>Verschreibungspflichtiges Medikament.</p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
11. Anwendung bei Patienten > 65 Jahren	<p>Entsprechende Angaben in der Fach-/Gebrauchsinformation</p> <p>Text in der Fachinformation:</p> <p>In Abschnitt 4.2 wird betont, dass die Daten zu älteren Patienten ab 65 Jahren unzureichend sind.</p> <p>Laut Abschnitt 4.4 besteht bei Patienten mit Demenz, die mit Antipsychotika behandelt werden, ein erhöhtes Gesamtmortalitätsrisiko.</p> <p>In Abschnitt 4.4 wird auch erwähnt, dass Cariprazin bei älteren Patienten mit Demenz nicht untersucht wurde und dass bei der Behandlung von Demenzpatienten mit einigen atypischen Antipsychotika ein etwa dreifach erhöhtes Risiko für unerwünschte zerebrovaskuläre Ereignisse festgestellt wurde.</p> <p>Verschreibungspflichtiges Medikament.</p>	
12. Anwendung bei Patienten mit schwerer Nieren- oder Leberfunktionsstörung	<p>Entsprechende Angaben in der Fach-/Gebrauchsinformation</p> <p>Text in der Fachinformation:</p> <p>Laut Abschnitt 4.2 wurde Cariprazin bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (CrCl < 30 ml/min) und bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Klasse C) nicht untersucht.</p> <p>Nach den Angaben in Abschnitt 5.2 wurde Cariprazin bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung und bei Patienten mit einer schweren Leberfunktionsstörung nicht untersucht.</p> <p>Verschreibungspflichtiges Medikament.</p>	Keine

CrCl: Creatinin Clearance; CYP: Cytochrom P450

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es ergeben sich keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 wurden der Produktinformation (EPAR – Product Information) und dem aktuellen RMP (V1.5, Stand 17. Mai 2017) von Cariprazin entnommen.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 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. Gedeon Richter Plc. Reagila: EPAR - Product Information. 2017. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002770/WC500234924.pdf. [Zugriff am: 05.04.2018]
2. Gedeon Richter Plc. Risk Management Plan for Cariprazine 1.5 mg, 3 mg, 4.5 mg and 6 mg capsules. Version No.: 1.5. 2017.