

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Cariprazin (Reagila)

Recordati Pharma GmbH

Modul 4 A

Erwachsene Patienten mit Schizophrenie

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 13.04.2018

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	9
Abkürzungsverzeichnis	10
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	13
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	14
4.2 Methodik.....	22
4.2.1 Fragestellung.....	22
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	24
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	28
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	28
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	29
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	30
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	31
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	31
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	33
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	33
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	34
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	46
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	48
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	48
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	50
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	52
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	52
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	52
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	52
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	60
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	65
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	68
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	87
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	89
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	89
4.3.1.3.1.1 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) – RCT.....	91
4.3.1.3.1.2 Negative Symptom Assessment (NSA-16) – RCT.....	101
4.3.1.3.1.3 Clinical Global Impression (CGI) – RCT.....	106
4.3.1.3.1.4 Rückfall – RCT.....	115
4.3.1.3.1.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand SQLS-R4 – RCT... 125	125

4.3.1.3.1.6	Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand Personal and Social Performance Scale (PSP) – RCT	128
4.3.1.3.1.7	Unerwünschte Ereignisse – RCT	132
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT	191
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	214
4.3.2	Weitere Unterlagen	221
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	221
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	221
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche	221
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	222
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	222
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	224
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	225
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	225
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien	225
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	226
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	226
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	227
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen	227
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	228
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	228
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	228
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	228
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	229
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	229
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	229
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	229
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß	230
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	237
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	237
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	237
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	237
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	237
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	238
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien	239
4.7	Referenzliste	240
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		247
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern		251
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)		253

Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)..... 254
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 264
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 295

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Prädefinierte Kriterien für den Einschluss relevanter Studien mit Cariprazin in der Akuttherapie der Schizophrenie.....	15
Tabelle 4-2: Prädefinierte Kriterien für den Einschluss relevanter Studien mit Cariprazin in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe der Schizophrenie	16
Tabelle 4-3: Zusatznutzenrelevante Ergebnisse von Cariprazin im Vergleich zu Risperidon in der Teilpopulation der Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik in der Langzeitbehandlung/Rückfallprophylaxe der Schizophrenie	19
Tabelle 4-4: Positive und negative Effekte von Cariprazin im Vergleich mit Risperidon in der Studie RGH-188-005	20
Tabelle 4-5: Prädefinierte Kriterien für den Einschluss relevanter Studien mit Cariprazin in der Akuttherapie der Schizophrenie.....	24
Tabelle 4-6: Prädefinierte Kriterien für den Einschluss relevanter Studien mit Cariprazin in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe der Schizophrenie	26
Tabelle 4-7: Einzelne Items (Symptome) der PANSS	38
Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	53
Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit Cariprazin in der Akuttherapie der Schizophrenie.....	65
Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit Cariprazin in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe der Schizophrenie	65
Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	69
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)	72
Tabelle 4-16: Dosierungsschema in Studie MD-04	75
Tabelle 4-17: Dosierungsschema in Studie MD-16	76
Tabelle 4-18: Dosierungsschema in Studie 188-005.....	78
Tabelle 4-19: Empfehlungen nationaler Schizophrenie-Leitlinien bezüglich begleitender Maßnahmen der Psycho-, Sozio- und Ergotherapie.....	84
Tabelle 4-20: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	88

Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Endpunkte zur Wirksamkeit und gesundheitsbezogenen Lebensqualität).....	89
Tabelle 4-22: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Endpunkte zum Verträglichkeitsprofil).....	89
Tabelle 4-23: Operationalisierung von PANSS	91
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PANSS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	92
Tabelle 4-25: Ergebnisse für PANSS (dichotome Auswertungen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe, ITT-Population)	93
Tabelle 4-26: Ergebnisse für PANSS (stetige Auswertungen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe, ITT-Population)	93
Tabelle 4-27: Ergebnisse für PANSS (dichotome Auswertungen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Akuttherapie, ITT-Population).....	96
Tabelle 4-28: Ergebnisse für PANSS (stetige Auswertungen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Akuttherapie, ITT-Population).....	97
Tabelle 4-29: Operationalisierung von NSA-16	101
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für NSA-16 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	101
Tabelle 4-31: Ergebnisse für NSA-16 (stetige Auswertungen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Akuttherapie, ITT-Population).....	103
Tabelle 4-32: Operationalisierung von CGI.....	106
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für CGI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	107
Tabelle 4-34: Ergebnisse für CGI (dichotome Auswertungen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe, ITT-Population)	108
Tabelle 4-35: Ergebnisse für CGI (stetige Auswertungen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe, ITT-Population)	108
Tabelle 4-36: Ergebnisse für CGI (dichotome Auswertungen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Akuttherapie, ITT-Population).....	111
Tabelle 4-37: Ergebnisse für CGI (stetige Auswertungen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Akuttherapie, ITT-Population).....	112
Tabelle 4-38: Operationalisierung von Rückfall.....	115
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Rückfall in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	117
Tabelle 4-40: Ergebnisse für Rückfall (dichotome Auswertungen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe, ITT-Population)	118
Tabelle 4-41: Ergebnisse für Rückfall (dichotome Auswertungen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Akuttherapie, ITT-Population).....	120
Tabelle 4-42: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität anhand SQLS-R4	125

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand SQLS-R4 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	125
Tabelle 4-44: Ergebnisse für SQLS-R4 (stetige Auswertungen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Akuttherapie, ITT-Population).....	127
Tabelle 4-45: Operationalisierung von PSP	128
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PSP in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	129
Tabelle 4-47: Ergebnisse für PSP (dichotome Auswertungen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe, ITT-Population)	130
Tabelle 4-48: Ergebnisse für PSP (stetige Auswertungen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe, ITT-Population)	130
Tabelle 4-49: Operationalisierung von UE	132
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	138
Tabelle 4-51: Ergebnisse für UE (dichotome Auswertungen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe, Safety-Population) .	140
Tabelle 4-52: Ergebnisse für UE (stetige Auswertungen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe, Safety-Population) .	141
Tabelle 4-53: Ergebnisse für häufige UE (PT und/oder SOC bei $\geq 3\%$ Patienten in mindestens einem Arm; dichotome Auswertungen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe, Safety-Population).....	142
Tabelle 4-54: Ergebnisse für häufige SUE (PT und/oder SOC bei $\geq 1\%$ Patienten in mindestens einem Arm; dichotome Auswertungen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe, Safety-Population).....	144
Tabelle 4-55: Ergebnisse für Klasseneffekte (dichotome Auswertungen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe, Safety-Population)	146
Tabelle 4-56: Ergebnisse für EPS (dichotome Auswertungen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe, Safety-Population) .	149
Tabelle 4-57: Ergebnisse für EPS (stetige Auswertungen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe, Safety-Population) .	149
Tabelle 4-58: Ergebnisse für Suizidalität (dichotome Auswertungen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe, Safety-Population) .	152
Tabelle 4-59: Ergebnisse für UE (dichotome Auswertungen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Akuttherapie, Safety-Population).....	154
Tabelle 4-60: Ergebnisse für häufige UE (PT und/oder SOC bei $\geq 3\%$ Patienten in mindestens einem Arm; dichotome Auswertungen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Akuttherapie, Safety-Population)	156
Tabelle 4-61: Ergebnisse für häufige SUE (PT und/oder SOC bei $\geq 1\%$ Patienten in mindestens einem Arm; dichotome Auswertungen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Akuttherapie, Safety-Population)	172

Tabelle 4-62: Ergebnisse für Klasseneffekte (dichotome Auswertungen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Akuttherapie, Safety-Population)	176
Tabelle 4-63: Ergebnisse für EPS (dichotome Auswertungen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Akuttherapie, Safety-Population).....	184
Tabelle 4-64: Ergebnisse für EPS (stetige Auswertungen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Akuttherapie, Safety-Population).....	186
Tabelle 4-65: Ergebnisse für Suizidalität (dichotome Auswertungen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Akuttherapie, Safety-Population).....	189
Tabelle 4-66: Übersicht aller durchgeführten Subgruppenanalysen (Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe).....	193
Tabelle 4-67: Übersicht aller durchgeführten Subgruppenanalysen für Studie MD-04 (Akuttherapie)	195
Tabelle 4-68: Übersicht aller durchgeführten Subgruppenanalysen für Studie MD-16 (Akuttherapie)	197
Tabelle 4-69: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für dichotome Auswertungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe, ITT-Population)	202
Tabelle 4-70: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für stetige Auswertungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe, ITT-Population)	202
Tabelle 4-71: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für dichotome Auswertungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Akuttherapie, ITT-Population).....	203
Tabelle 4-72: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für stetige Auswertungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Akuttherapie, ITT-Population)	212
Tabelle 4-73: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	222
Tabelle 4-74: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	222
Tabelle 4-75: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	223
Tabelle 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	223
Tabelle 4-77: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	224
Tabelle 4-78: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	226
Tabelle 4-79: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	226
Tabelle 4-80: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	227
Tabelle 4-81: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	228
Tabelle 4-82: Ausmaß des Zusatznutzens von Cariprazin gegenüber Risperidon auf Endpunktebene für Schizophrenie-Patienten in der Teilpopulation der Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe.....	231

Tabelle 4-83: Positive und negative Effekte von Cariprazin im Vergleich mit Risperidon in der Studie 188-005	235
Tabelle 4-84: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	237
Tabelle 4-85: Ausgeschlossene Volltexte – Selektion für die Fragestellung „Akuttherapie der Schizophrenie“	253
Tabelle 4-86: Ausgeschlossene Volltexte – Selektion für die Fragestellung „Langzeitbehandlung/Rückfallprophylaxe der Schizophrenie“	253
Tabelle 4-87: Ausgeschlossene Studien – Selektion für die Fragestellung „Akuttherapie der Schizophrenie“	254
Tabelle 4-88: Ausgeschlossene Studien – Selektion für die Fragestellung „Langzeitbehandlung/Rückfallprophylaxe der Schizophrenie“	258
Tabelle 4-89 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 188-005.....	265
Tabelle 4-90 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MD-04	275
Tabelle 4-91 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MD-16	286
Tabelle 4-92 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 188-005	296
Tabelle 4-93 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MD-04.....	303
Tabelle 4-94 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MD-16.....	311

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit Cariprazin in der Akuttherapie der Schizophrenie.....	62
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit Cariprazin in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe der Schizophrenie.....	64
Abbildung 3: Flow-Chart der Studie 188-005.....	274
Abbildung 4: Flow-Chart der Studie MD-04.....	285
Abbildung 5: Flow-Chart der Studie MD-16.....	294

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Adj.	Adjustiert
AIMS	Abnormal Involuntary Movement Score
ALT	Alanin-Aminotransferase
ANCOVA	ANalysis of COVariance (Kovarianzanalyse)
AP	Antipsychotikum, Antipsychotika
AST	Aspartat-Amino-Transferase
BARS	Barnes Akathisia Rating Scale
BMI	Body-Mass-Index
CDSS	Calgary Depression Scale for Schizophrenia
CGI-I	Clinical Global Impression of Improvement
CGI-S	Clinical Global Impression of Severity
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CRF	Case Report Form
CSR	Clinical Study Report (Studienbericht)
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale
CYP P 450	Cytochrom P 450-Enzym
d.h.	Das heißt
DB	Doppelblind
DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DSM-IV-TR	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EPS	Extrapyramidal-motorische Störungen
FGA	First Generation Antipsychotic (Antipsychotikum der ersten Generation)
FRI	Forest Research Institute
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss

Abkürzung	Bedeutung
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HLGT	High Level Group Term
HLT	High Level Term
i. d. R.	In der Regel
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IgM	Immunglobolin der Klasse M
IQ	Intelligenzquotient
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
IV/IWRS	Interactive Voice/Interactive Web Response System
k.A.	keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last Observation Carried Forward
LOCS	Lens Opacities Classification System
MCID	Minimal clinically important difference
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MMRM	Mixed-effects Model for Repeated Measures
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
n.b.	Nicht berichtet
n.z.	Nicht zutreffend
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NSA	Negative Symptom Assessment
OL	Open label
OR	Odds ratio
PACT	Program for Assertive Community Treatment
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale
PANSS-FNS	Positive and Negative Syndrome Scale - Factorscore for Negative Symptoms (PANSS-Faktorscore für Negativsymptome)
PANSS-FPS	Positive and Negative Syndrome Scale - Factorscore for Positive Symptoms (PANSS-Faktorscore für Positivsymptome)

Abkürzung	Bedeutung
PSP	Personal and Social Performance Scale
PT	Preferred Term
QD	Quaque die (einmal täglich)
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)
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
SAS	Simpson-Angus Scale
SCI	Structured Clinical Interview
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SGA	Second Generation Antipsychotic (Antipsychotikum der zweiten Generation)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardised MedDRA Queries (Standardisierte MedDRA-Abfragen)
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SQLS-R4	Schizophrenia Quality of Life Scale Revision 4
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
u.a.	Unter anderem
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper Limit of Normal (Obergrenze des Normbereichs)
VA	Vorzeitiger Abbruch
WHO	World Health Organization
z.B.	Zum Beispiel
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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 Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Cariprazin, einem Antipsychotikum der zweiten Generation (second generation antipsychotics, SGA), gegenüber der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) bei erwachsenen Patienten mit Schizophrenie.

Dabei wird die zugelassene **Zielpopulation** der erwachsenen Patienten mit Schizophrenie gemäß der aktuellen nationalen Leitlinie differenziert nach Patienten in Akuttherapie und Patienten in Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe [1].

Die **Intervention** Cariprazin soll gemäß Fachinformation in einer Anfangsdosis von 1,5 mg einmal täglich eingenommen werden und kann anschließend bei Bedarf langsam in 1,5 mg-Schritten auf eine Dosis von bis zu 6,0 mg einmal täglich erhöht werden [2].

Die **zVT** wurde vom **G-BA** am 14.12.2017 festgelegt und besteht aus Amisulprid oder Aripiprazol¹ oder Olanzapin¹ oder Paliperidon¹ oder Quetiapin oder Risperidon¹ oder Ziprasidon (Dosierung jeweils gemäß Fachinformation) [3].

Zur Bewertung des Zusatznutzens werden folgende patientenrelevante **Endpunkte** eingeschlossen:

- Mortalität
- Morbidität
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Unerwünschte Ereignisse (UE)

Datenquellen

Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten werden aus Studienberichten und gegebenenfalls Quelldokumenten zu post-hoc Analysen der Studien zu Patienten mit Schizophrenie in Akuttherapie (Studien RGH-MD-04 und RGH-MD-16) und Patienten mit Schizophrenie mit überwiegender Negativsymptomatik in Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe (Studie RGH-188-005) extrahiert.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Als Ein- und Ausschlusskriterien wurden für die beiden Teilpopulationen folgende Kriterien (Tabelle 4-1 und Tabelle 4-2) definiert:

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

Tabelle 4-1: Prädefinierte Kriterien für den Einschluss relevanter Studien mit Cariprazin in der Akuttherapie der Schizophrenie

	Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium	
Population	Erwachsene Patienten mit Schizophrenie, die eine Akuttherapie erhalten	E1	Abweichende Patientenpopulation: <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit Schizophrenie, die eine Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe erhalten • Relevanter Anteil an Patienten <18 Jahren • Patientenpopulation ausschließlich nicht-kaukasischer Ethnie • Andere Erkrankungen als Schizophrenie 	A1
Intervention	Cariprazin gemäß Fachinformation (einmal täglich 1,5 bis maximal 6,0 mg)	E2	Abweichende Intervention oder Dosierung nicht gemäß Fachinformation	A2
Vergleichs-therapie	Amisulprid, Aripiprazol ^a , Olanzapin ^a , Paliperidon ^a , Quetiapin, Risperidon ^a oder Ziprasidon	E3	Abweichende Vergleichstherapie oder Dosierung nicht gemäß der jeweiligen Fachinformation	A3
Endpunkte	Mindestens ein in der Indikation patientenrelevanter Endpunkt berichtet: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Unerwünschte Ereignisse 	E4	Kein in der Indikation patientenrelevanter Endpunkt berichtet	A4
Studientyp	RCT	E5	<ul style="list-style-type: none"> • Nicht-randomisierte Studien • Einarmige Studien • Nicht-vergleichende Studien • Nicht-interventionelle Studien • Beobachtungsstudien • Retrospektive Studien • Systematische Reviews • Fallberichte • Tierexperimentelle Studien • Studien zum Wirkmechanismus auf Zellebene ohne klinische Daten 	A5
Studiendauer	Keine Einschränkung	-	-	-
Publikations-typ	Dokument (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag) verfügbar, das den Kriterien des CONSORT Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	E7	<ul style="list-style-type: none"> • Andere Publikationstypen (z.B. Reviews, Comments, Letters to the Editor, Conference Abstracts) • Keine Ergebnisse berichtet 	A7

	Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium	
Publikations-sprache	Keine Einschränkung	-	-	-
a: Für die Erhaltungstherapie stehen neben der oralen Formulierung Depotpräparate zur Verfügung CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; RCT: randomisierte kontrollierte Studie				

Tabelle 4-2: Prädefinierte Kriterien für den Einschluss relevanter Studien mit Cariprazin in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe der Schizophrenie

	Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium	
Population	Erwachsene Patienten mit Schizophrenie, die eine Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe erhalten	E1	Abweichende Patientenpopulation <ul style="list-style-type: none"> • Erwachsene Patienten mit Schizophrenie, die eine Akuttherapie erhalten • Relevanter Anteil an Patienten <18 Jahren • Patientenpopulation ausschließlich nicht-kaukasischer Ethnie • Andere Erkrankungen als Schizophrenie 	A1
Intervention	Cariprazin gemäß Fachinformation (einmal täglich 1,5 bis maximal 6,0 mg)	E2	Abweichende Intervention oder Dosierung nicht gemäß Fachinformation	A2
Vergleichs-therapie	Amisulprid, Aripiprazol ^a , Olanzapin ^a , Paliperidon ^a , Quetiapin, Risperidon ^a oder Ziprasidon	E3	Abweichende Vergleichstherapie oder Dosierung nicht gemäß der jeweiligen Fachinformation	A3
Endpunkte	Mindestens ein in der Indikation patientenrelevanter Endpunkt berichtet: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Unerwünschte Ereignisse 	E4	Kein in der Indikation patientenrelevanter Endpunkt berichtet	A4
Studientyp	RCT	E5	<ul style="list-style-type: none"> • Nicht-randomisierte Studien • Einarmige Studien • Nicht-vergleichende Studien • Nicht-interventionelle Studien • Beobachtungsstudien • Retrospektive Studien • Systematische Reviews • Fallberichte • Tierexperimentelle Studien • Studien zum Wirkmechanismus auf Zellebene ohne klinische Daten 	A5

	Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium	
Studiendauer	Keine Einschränkung	-	-	-
Publikationstyp	Dokument (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag) verfügbar, das den Kriterien des CONSORT Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	E7	<ul style="list-style-type: none"> Andere Publikationstypen (z.B. Reviews, Comments, Letters to the Editor, Conference Abstracts) Keine Ergebnisse berichtet 	A7
Publikations-sprache	Keine Einschränkung	-	-	-

a: Für die Erhaltungstherapie stehen neben der oralen Formulierung Depotpräparate zur Verfügung
 CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Zur Bewertung der Aussagekraft von Studien bzw. Ergebnissen wird, den Vorgaben der Dossievorlagen folgend, auf die Angaben in Anhang 4-F zurückgegriffen. Es wird zuerst das Verzerrungspotenzial auf Studienebene und anschließend jeweils auf Endpunktebene als hoch oder niedrig bewertet. Auf Basis dieser Bewertung wird die Aussagekraft eines Endpunktergebnisses und die daraus resultierende Wahrscheinlichkeit eines möglichen Zusatznutzens oder geringeren Nutzens bewertet.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Zur Zusatznutzenbewertung liegt die Studie RGH-188-005 vor, die Schizophrenie-Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe untersucht. Ergebnisse zu den zwei Studien RGH-MD-04 und RGH-MD-16 bei Patienten in der Akuttherapie wurden lediglich der Vollständigkeit halber dargestellt. Da die Ergebnisse der beiden Studien jedoch aufgrund der fehlenden Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext (keine Möglichkeit der Dosisoptimierung und relevanter Anteil an Patienten nicht-kaucasischer Ethnie) nicht relevant zur Zusatznutzenableitung sind, werden sie hier nicht beschrieben.

Wirksamkeit

69,2% der Patienten im Cariprazin-Arm und 58,1% der Patienten im Risperidon-Arm erreichten eine mindestens 20%-ige Verbesserung der Negativsymptomatik, gemessen anhand des Positive and Negative Syndroms Scale - Factorscore for Negative Symptoms (PANSS-FNS). Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist statistisch signifikant zugunsten von Cariprazin (OR [95%-KI]: 2,08 [1,30; 3,31], p=0,0022). Dieses Ergebnis zeigt sich auch bei Verwendung der Responseschwelle von $\geq 30\%$ Abnahme gegenüber Baseline (OR [95%-KI]: 1,97 [1,25; 3,09], p=0,0033) und in der Analyse der Veränderung ab Baseline. Damit ergibt sich für Cariprazin ein patientenrelevanter und klinisch bedeutsamer Vorteil in der Behandlung der Negativsymptomatik bei Schizophrenie. Hinsichtlich des PANSS-Gesamtscore, des Positive and Negative Syndroms Scale - Factorscore for Positive Symptoms (PANSS-FPS) und der PANSS allgemeinen Psychopathologieskala bestehen keine statistisch signifikanten

Unterschiede zwischen den Behandlungen. Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass es sich bei dem Effekt von Cariprazin auf die Negativsymptomatik nicht um einen pseudo-spezifischen Effekt handelt, der im Grunde auf eine Verbesserung der Positivsymptomatik zurückzuführen wäre [4]. Da insbesondere der PANSS-FPS über die Dauer der Studie auf einem stabilen niedrigen Niveau bleibt, ist davon auszugehen, dass die Behandlung mit Cariprazin einen direkten Einfluss auf die Negativsymptomatik hat.

Unterstützt wird diese Annahme darüber hinaus durch die vergleichbaren Ergebnisse bezüglich Depressionen (anhand des Calgary Depression Scale for Schizophrenia [CDSS]) und extrapyramidal-motorische Störungen (EPS), deren Verbesserung ebenfalls eine pseudo-spezifische Verbesserung der Negativsymptomatik hervorrufen kann [4, 5].

Auch hinsichtlich der Responderanalyse zum Clinical Global Impression of Improvement (CGI-I) besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Cariprazin (OR [95%-KI]: 2,33 [1,46; 3,71], $p=0,0004$), der sich ebenfalls in der Responderanalyse zum Clinical Global Impression of Severity (CGI-S) zeigt (OR [95%-KI]: 1,64 [1,03; 2,60], $p=0,0356$). In den stetigen Auswertungen für den CGI-I als auch für den CGI-S zeigen sich ebenfalls diese statistisch signifikanten Unterschiede zugunsten von Cariprazin.. Hinsichtlich der Responderanalyse zum CGI-S besteht eine Effektmodifikation durch den medianen PANSS-FNS zu Baseline ($p=0,0050$). Bei Patienten mit PANSS-FNS über dem Median liegt dabei ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Cariprazin vor (OR [95%-KI]: 3,59 [1,73; 7,44], $p=0,0006$), der in der anderen Subgruppe nicht besteht.

Hinsichtlich des Auftretens von Rückfällen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Responderanalyse zum Personal and Social Performance Scale (PSP) besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Cariprazin im Vergleich zu Risperidon (OR [95%-KI]: 0,27 [0,12; 0,60], $p=0,0013$). Dieses Ergebnis wird durch die stetige Auswertung bestätigt, in welcher ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil von Cariprazin besteht.

Unerwünschte Ereignisse

Es zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE), UE vom Grad ≥ 3 und Therapieabbrüchen aufgrund UE. Auch in der Analyse des CDSS, der häufigen UE, der häufigen SUE und der Klasseneffekte bestehen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Weder in den dichotomen Auswertungen noch in den stetigen Analysen zu EPS (Gruppe von PTs, Abnormal Involuntary Movement Score (AIMS) [stetig], Barnes Akathisia Rating Scale (BARS) [stetig und dichotom], Simpson-Angus Scale (SAS) [stetig und dichotom] liegen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vor.

Auch zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen hinsichtlich Suizidgedanken, suizidalem Verhalten und UE aus der standardisierten MedDRA-Abfrage (Standardised MedDRA Queries, SMQ) Suizid/ Selbstverletzendes Verhalten.

Tabelle 4-3: Zusatznutzenrelevante Ergebnisse von Cariprazin im Vergleich zu Risperidon in der Teilpopulation der Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik in der Langzeitbehandlung/Rückfallprophylaxe der Schizophrenie

Endpunkt	Vergleich von Cariprazin mit Risperidon Effektschätzer OR oder MD [95%-KI], p-Wert Effektmodifikationen	Unterschied zwischen Behandlungs- gruppen
Mortalität		
UE: Tode	OR: 0,33 [0,01; 8,19], p=0,5001	±
Morbidität		
PANSS-FNS: Abnahme $\geq 20\%$ gegenüber Baseline	OR: 2,08 [1,30; 3,31], p=0,0022	↑
PANSS-FNS: Abnahme $\geq 30\%$ gegenüber Baseline	OR: 1,97 [1,25; 3,09], p=0,0033	↑
CGI-I: Sehr stark verbessert - stark verbessert	OR: 2,33 [1,46; 3,71], p=0,0004	↑
CGI-S: Verbesserung ≥ 1 gegenüber Baseline	OR: 1,64 [1,03; 2,60], p=0,0356 Effektmodifikation durch Krankheitsschwere, p=0,005 \leq medianer PANSS-FNS zu Baseline	↑
	OR: 0,89 [0,48; 1,66], p=0,7100 > medianer PANSS-FNS zu Baseline	±
	OR: 3,59 [1,73; 7,44], p=0,0006	↑
Rückfall	OR: 1,06 [0,57; 1,99], p=0,8490	±
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
PSP-Gesamtscore: Abnahme $\geq 10\%$ gegenüber Baseline	OR: 0,27 [0,12; 0,60], p=0,0013	↑
Unerwünschte Ereignisse		
SUE	OR: 1,15 [0,41; 3,22], p=0,7931	±
UE vom Grad ≥ 3	OR: 0,62 [0,24; 1,64], p=0,3401	±
Therapieabbrüche aufgrund von UE	OR: 0,84 [0,46; 1,51], p=0,5494	±
Häufige UE (bei $\geq 3\%$ der Patienten in mindestens einem Arm anhand PT und/oder SOC) und häufige SUE (bei $\geq 1\%$ der Patienten in mindestens einem Arm anhand PT und/oder SOC)	Keine signifikanten Unterschiede	±
Klasseneffekte	Keine signifikanten Unterschiede	±
CDSS: Veränderung ab Baseline (ANCOVA)	MWD: -0,13 [-0,45; 0,19], p=0,410	±

Endpunkt	Vergleich von Cariprazin mit Risperidon Effektschätzer OR oder MD [95%-KI], p-Wert Effektmodifikationen	Unterschied zwischen Behandlungs- gruppen
EPS-assoziierte UE	OR: 1,16 [0,68; 1,98], p=0,5852	±
BARS: Unter Behandlung auftretende Akathisie	OR: 1,42 [0,76; 2,64], p=0,2737	±
SAS: Unter Behandlung auftretender Parkinsonismus	OR: 0,72 [0,35; 1,47], p=0,3680	±
AIMS-Gesamtscore: Veränderung ab Baseline (ANCOVA)	MWD: -0,01 [-0,10; 0,07], p=0,7805	±
Suizidgedanken (C-SSRS)	OR: 1,51 [0,25; 9,10], p=0,6551	±
Suizidales Verhalten (C-SSRS)	Keine Ereignisse	±
UE aus der SMQ Suizid / Selbstverletzendes Verhalten	OR: 0,33 [0,01; 8,19], p=0,5001	±
AIMS: Abnormal Involuntary Movement Scale, ANCOVA: Analysis of covariance, BARS: Barnes Akathisia Rating Scale, CDSS: Calgary Depression Scale for Schizophrenia, CGI-I/-S: Clinical Global Impression Scale – Improvement/ - Severity, C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale, EPS: Extrapyramidal-motorische Störungen, FNS: Faktorscore für Negativsymptome, FPS: Faktorscore für Positivsymptome, KI: Konfidenzintervall, MWD: Mittelwertdifferenz, OR: Odds Ratio, PANSS-FNS: Positive and Negative Syndrome Scale - Factorscore for Negative Symptoms, PSP: Personal and Social Performance Scale, PT: Preferred Term, SAS: Simpson-Angus Scale, SMQ: Standardised MedDRA Query, SOC: System Organ Class, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: Unerwünschtes Ereignis; ±: Keine signifikanten Unterschiede; ↑: Signifikante Vorteile für Cariprazin		

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Tabelle 4-4: Positive und negative Effekte von Cariprazin im Vergleich mit Risperidon in der Studie RGH-188-005

Positive Effekte	Negative Effekte
Hinweis auf einen Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich (schwerwiegende/ schwere Symptome: PANSS-FNS $\geq 20\%$ und $\geq 30\%$)	-
Hinweis auf einen Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich (schwerwiegende/ schwere Symptome: CGI-I)	-
Hinweis auf einen Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich (schwerwiegende/ schwere Symptome: CGI-S) bei Patienten mit größerer Krankheitsschwere	-
Hinweis auf einen Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich (schwerwiegende/ schwere Symptome: PSP)	-
CGI-I/-S: Clinical Global Impression Scale of Improvement/ Severity, PANSS-FNS: Positive and Negative Syndrome Scale - Factorscore for Negative Symptoms, PSP: Personal and Social Performance Scale	

Die Ergebnisse der Studie RGH-188-005 zeigen bei mehreren patientenrelevanten Endpunkten Wirksamkeitsvorteile bei einer Behandlung mit Cariprazin im Vergleich zu Risperidon. Anhand der Morbiditäts-Endpunkte PANSS und CGI lässt sich jeweils ein beträchtlicher Zusatznutzen ableiten. Dies entspricht einer Abschwächung schwerwiegender (bzw. schwerer) Symptome der Schizophrenie und resultiert in einer gegenüber der zVT bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Insbesondere ist hervorzuheben, dass es sich bei dem Effekt von Cariprazin auf die Negativsymptomatik (anhand des PANSS-FNS) um einen direkten Effekt handelt, der nicht durch eine Verbesserung der Positivsymptomatik (anhand des PANSS-FPS), von Depressionen (anhand des CDSS) oder von EPS verursacht wird. Eine pseudospezifische Wirkung auf die Negativsymptomatik wird damit ausgeschlossen.

Diesem Wirksamkeitsvorteil stehen keinerlei Nachteile bezüglich der Verträglichkeit entgegen. Im Gegenteil, die Wirksamkeitsvorteile von Cariprazin werden noch durch einen statistisch signifikanten und patientenrelevanten Vorteil hinsichtlich der Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des PSP unterstützt. Im PSP-Fragebogen werden die sozialen und beruflichen Aktivitäten, die sozialen Beziehungen, das Ausmaß der Selbstständigkeit im Alltagsleben sowie das Ausmaß von aggressivem und gestörtem Verhalten untersucht. Der statistisch signifikante Unterschied zugunsten von Cariprazin in der Responderanalyse und auch der Veränderung ab Baseline zum PSP belegt, dass sich die Wirksamkeitsvorteile auch in einer verbesserten Lebensqualität der Patienten unter Cariprazin-Behandlung widerspiegeln, weswegen sich auch hier ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ergibt.

Insgesamt kann somit für die betrachtete Fragestellung der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe von Schizophrenie-Patienten ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Cariprazin gegenüber der zVT Risperidon abgeleitet werden. Da in die Studie RGH-188-005 ausschließlich Schizophrenie-Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik eingeschlossen wurden, lässt sich der beträchtliche Zusatznutzen nur auf diese Patientengruppe (Schizophrenie-Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe) beziehen. Es ist hier hervorzuheben, dass es sich bei der Studie RGH-188-005 um die bisher erste Vergleichsstudie zweier AP der zweiten Generation im Indikationsgebiet Schizophrenie handelt, die anhand einer großen Patientengruppe einen statistisch signifikanten Vorteil von Cariprazin für Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik gezeigt hat [5]. Zur Langzeitbehandlung mit Cariprazin liegt darüber hinaus die placebokontrollierte Studie RGH-MD-06 mit einer doppelblinden Behandlungsphase von bis zu 72 Wochen vor. Die Daten dieser Studie belegen zusätzlich die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Cariprazin in der Rückfallprophylaxe [6].

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Cariprazin, einem SGA, gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT bei erwachsenen Patienten mit Schizophrenie.

Dabei gilt es grundsätzlich zwei Therapieziele zu differenzieren, die Akuttherapie und die Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe.

Die für diese Fragestellungen relevanten Komponenten werden im Weiteren beschrieben.

Patientenpopulation

Die gemäß Indikation zugelassene Patientenpopulation besteht aus erwachsenen Patienten mit Schizophrenie. Dabei muss gemäß der deutschen S3-Leitlinie zwischen Patienten mit Schizophrenie, die eine Akuttherapie erhalten, und Patienten mit Schizophrenie, die eine Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe erhalten, unterschieden werden [1]. Es liegen somit zwei relevante Teilpopulationen vor.

Intervention

Die Intervention ist Cariprazin, welches gemäß Fachinformation in einer Anfangsdosis von 1,5 mg einmal täglich eingenommen werden soll. Anschließend kann die Dosis bei Bedarf langsam in 1,5 mg-Schritten auf eine Dosis von bis zu 6,0 mg einmal täglich erhöht werden.

Die Einnahme soll stets zur selben Tageszeit und kann unabhängig von einer Mahlzeit erfolgen [2].

Vergleichstherapie

Am 14.12.2017 wurden folgende zVT für Cariprazin bei erwachsenen Patienten mit Schizophrenie durch den G-BA festgelegt [3]:

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

Endpunkte

Die Nutzenbewertung wird auf der Basis patientenrelevanter Endpunkte durchgeführt. Folgende Endpunkte werden als patientenrelevant eingestuft und in die Nutzenbewertung eingeschlossen:

- Mortalität
- Morbidität
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- UE

Studientypen

Randomisierte kontrollierte Studien (randomized controlled trials, RCT) sind mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Entsprechend wird die Nutzenbewertung, sofern möglich, auf der Basis von RCT durchgeführt.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

Die Kriterien zum Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ergeben sich aus den Komponenten der beiden Fragestellungen aus Abschnitt 4.2.1. Ziel der Ein- und Ausschlusskriterien ist es, diejenigen Studien zu charakterisieren und zu selektieren, die grundsätzlich für die Beantwortung der Fragestellungen gemäß 4.2.1 geeignet sind. Die Ein- und Ausschlusskriterien werden im Folgenden dargestellt.

Tabelle 4-5: Prädefinierte Kriterien für den Einschluss relevanter Studien mit Cariprazin in der Akuttherapie der Schizophrenie

	Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium	
Population	Erwachsene Patienten mit Schizophrenie, die eine Akuttherapie erhalten	E1	Abweichende Patientenpopulation: <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit Schizophrenie, die eine Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe erhalten • Relevanter Anteil an Patienten <18 Jahren • Patientenpopulation ausschließlich nicht-kaukasischer Ethnie • Andere Erkrankungen als Schizophrenie 	A1
Intervention	Cariprazin gemäß Fachinformation (einmal täglich 1,5 bis maximal 6,0 mg)	E2	Abweichende Intervention oder Dosierung nicht gemäß Fachinformation	A2
Vergleichstherapie	Amisulprid, Aripiprazol ^a , Olanzapin ^a , Paliperidon ^a , Quetiapin, Risperidon ^a oder Ziprasidon	E3	Abweichende Vergleichstherapie oder Dosierung nicht gemäß der jeweiligen Fachinformation	A3

	Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium	
Endpunkte	Mindestens ein in der Indikation patientenrelevanter Endpunkt berichtet: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Unerwünschte Ereignisse 	E4	Kein in der Indikation patientenrelevanter Endpunkt berichtet	A4
Studientyp	RCT	E5	<ul style="list-style-type: none"> • Nicht-randomisierte Studien • Einarmige Studien • Nicht-vergleichende Studien • Nicht-interventionelle Studien • Beobachtungsstudien • Retrospektive Studien • Systematische Reviews • Fallberichte • Tierexperimentelle Studien, • Studien zum Wirkmechanismus auf Zellebene ohne klinische Daten 	A5
Studiendauer	Keine Einschränkung	-	-	-
Publikationstyp	Dokument (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag) verfügbar, das den Kriterien des CONSORT Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	E7	<ul style="list-style-type: none"> • Andere Publikationstypen (z.B. Reviews, Comments, Letters to the Editor, Conference Abstracts) • Keine Ergebnisse berichtet 	A7
Publikations-sprache	Keine Einschränkung	-	-	-
a: Für die Erhaltungstherapie stehen neben der oralen Formulierung Depotpräparate zur Verfügung CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie				

Tabelle 4-6: Prädefinierte Kriterien für den Einschluss relevanter Studien mit Cariprazin in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe der Schizophrenie

	Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium	
Population	Erwachsene Patienten mit Schizophrenie, die eine Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe erhalten	E1	Abweichende Patientenpopulation <ul style="list-style-type: none"> • Erwachsene Patienten mit Schizophrenie, die eine Akuttherapie erhalten • Relevanter Anteil an Patienten <18 Jahren • Patientenpopulation ausschließlich nicht-kaukasischer Ethnie • Andere Erkrankungen als Schizophrenie 	A1
Intervention	Cariprazin gemäß Fachinformation (einmal täglich 1,5 bis maximal 6,0 mg)	E2	Abweichende Intervention oder Dosierung nicht gemäß Fachinformation	A2
Vergleichstherapie	Amisulprid, Aripiprazol ^a , Olanzapin ^a , Paliperidon ^a , Quetiapin, Risperidon ^a oder Ziprasidon	E3	Abweichende Vergleichstherapie oder Dosierung nicht gemäß der jeweiligen Fachinformation	A3
Endpunkte	Mindestens ein in der Indikation patientenrelevanter Endpunkt berichtet: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Unerwünschte Ereignisse 	E4	Kein in der Indikation patientenrelevanter Endpunkt berichtet	A4
Studientyp	RCT	E5	<ul style="list-style-type: none"> • Nicht-randomisierte Studien • Einarmige Studien • Nicht-vergleichende Studien • Nicht-interventionelle Studien • Beobachtungsstudien • Retrospektive Studien • Systematische Reviews • Fallberichte • Tierexperimentelle Studien • Studien zum Wirkmechanismus auf Zellebene ohne klinische Daten 	A5
Studiendauer	Keine Einschränkung	-	-	-
Publikationstyp	Dokument (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag) verfügbar, das den Kriterien des CONSORT Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	E7	<ul style="list-style-type: none"> • Andere Publikationstypen (z.B. Reviews, Comments, Letters to the Editor, Conference Abstracts) • Keine Ergebnisse berichtet 	A7

	Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium	
Publikations- sprache	Keine Einschränkung	-	-	-
a: Für die Erhaltungstherapie stehen neben der oralen Formulierung Depotpräparate zur Verfügung CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie				

Die Auswahl der Einschlusskriterien in Tabelle 4-5 und Tabelle 4-6 wird im Folgenden begründet. Die Einschlusskriterien unterscheiden sich für die beiden Fragestellungen „Akuttherapie“ und „Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe“ nur bezüglich der betrachteten Patientenpopulation.

Patientenpopulation

Gemäß Fachinformation wird Cariprazin zur Behandlung der Schizophrenie bei erwachsenen Patienten angewendet. Dabei werden Studien zu Patienten in Akuttherapie und Patienten in Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe separat selektiert.

Den demographischen Verhältnissen in Deutschland und Europa entsprechend werden Untersuchungen, die in Patientenpopulationen ausschließlich nicht-kaukasischer Ethnie durchgeführt wurden, nicht als hinreichend relevant betrachtet.

Intervention

Cariprazin soll gemäß Fachinformation in einer Anfangsdosis von 1,5 mg pro Tag eingenommen werden. Anschließend kann die Dosis bei Bedarf langsam in 1,5 mg-Schritten auf eine Dosis von bis zu 6,0 mg pro Tag erhöht werden. Es werden nur Studien eingeschlossen, in denen Cariprazin innerhalb dieses Dosisbereichs (1,5 mg bis 6,0 mg) eingesetzt wurde.

Vergleichstherapie

Das Einschlusskriterium der Vergleichstherapie entspricht den vom G-BA am 14.12.2017 im Beratungsgespräch mit der Vorgangsnummer 2012-B-058 festgelegten Optionen für die zVT [3]:

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

Es werden nur Studien berücksichtigt, in denen die Vergleichstherapie innerhalb des in der jeweiligen Fachinformation angegebenen Dosisbereichs eingesetzt wurde.

Endpunkte

Um in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen zu werden, müssen Studien verwertbare Ergebnisse zu mindestens einem in der Indikation patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Kategorien berichten:

- Mortalität

- Morbidität, z.B. anhand des PANSS und CGI
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität, z.B. anhand des Schizophrenia Quality of Life Scale Revision 4 (SQLS-R4) und PSP
- UE

Studientyp

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden ausschließlich RCT berücksichtigt, da klinische Studien mit diesem Design die geringste Ergebnisunsicherheit aufweisen.

Studiendauer

Es wurden keine Einschränkungen bezüglich der Studiendauer vorgenommen.

Publikationstyp

Es werden ausschließlich Studien berücksichtigt, für die ein Dokument (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag) verfügbar ist, das den Kriterien des CONSORT Statements genügt, da nur so eine valide Einschätzung der Studienergebnisse möglich ist.

Publikationssprache

Es wurden keine Einschränkungen bezüglich der Publikationssprache vorgenommen.

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die bibliografische Literaturrecherche für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 22.01.2018 in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt. Für jede Suche wurde eine separate Suchstrategie, angepasst an die jeweilige Datenbank sowie an die Suchoberfläche (Ovid), verwendet. Es wurde weder eine Sprach- noch eine Jahreseinschränkung vorgenommen. Bei den Suchen in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE wurden die Suchstrategien mittels aktueller validierter Filter auf RCT eingeschränkt. Die einzelnen Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert.

Da direkt vergleichende Studien gegen die zVT vorliegen, wurde auf eine Recherche zu Studien mit der zVT für indirekte Vergleiche verzichtet.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmen ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die Suche in Studienregistern nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 24.01.2018 in den Studienregistern ‚clinicaltrials.gov‘, ‚EU Clinical Trials Register‘ (EU-CTR), ‚Klinische Prüfungen PharmNet.Bund‘ sowie über das ‚International Clinical Trials Registry Platform Search Portal‘ (ICTRP Search Portal) durchgeführt. Für jede Suche wurde eine separate Suchstrategie, angepasst an die Suchoberfläche des jeweiligen Studienregisters, verwendet. Die einzelnen Suchstrategien sind in Anhang 4-B dokumentiert.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die Selektion relevanter Studien aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche und der Suche in Studienregistern erfolgte anhand der in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien, separat für die beiden betrachteten Fragestellungen „Akuttherapie“ und „Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe“. In einem ersten Schritt wurde die Selektion anhand der Titel/Abstracts bzw. der Studienregistereinträge durchgeführt. Für die bibliografische Literaturrecherche erfolgte außerdem in einem zweiten Schritt eine Selektion anhand von Volltexten. Die Selektion anhand der einzelnen relevanten Endpunkte fand auf Volltextbasis statt. Beide Schritte wurden von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt. Voneinander abweichende Bewertungen der beiden Personen wurden durch Diskussion geklärt.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Das Verzerrungspotenzial von für die Fragestellung relevanten Studien wird entsprechend der Vorgaben der Dossievorlage bewertet. Basis der Bewertung sind Informationen aus dem klinischen Studienbericht (CSR), Registereinträgen oder Volltextpublikationen der jeweiligen klinischen Studien.

Sowohl endpunktübergreifende (Studienebene) als auch endpunktspezifische (Endpunktebene) Gesichtspunkte werden untersucht. Entsprechend der Verfahrensordnung des G-BA werden dabei folgende Aspekte bewertet:

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- Ergebnisunabhängige Berichterstattung
- Sonstige Aspekte (z. B. intransparenter Patientenfluss)

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-treat (ITT)-Prinzips
- Ergebnisunabhängige Berichterstattung
- Sonstige Aspekte (z. B. Behandlung fehlender Werte und Drop-outs)

Die Bewertungen des Verzerrungspotenzials auf Studienebene und auf Endpunktebene werden jeweils tabellarisch zusammengefasst. Gemäß Verfahrensordnung wird das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führt nicht zum Ausschluss aus der Bewertung. Die Klassifizierung dient vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage.

Die Vorgehensweise bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials für jede Studie und jeden Endpunkt (bzw. jede Operationalisierung) richtet sich nach den Hinweisen der Bewertungsbögen in Anhang 4-F.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse**4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien**

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Für die Fragestellung berücksichtigte randomisierte Studien werden anhand von den im Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statement angegebenen Items 2b bis 14 (u.a. Studiendesign, Interventionen, Zielkriterien, Randomisierung, Verblindung, Aufnahme/Rekrutierung) beschrieben und der Patientenfluss in den Einzelstudien wird mithilfe der Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Patientencharakteristika

Für jede der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie wird die jeweils untersuchte Studienpopulation anhand von Baseline-Charakteristika beschrieben. Hierfür werden neben demografischen Parametern auch solche Merkmale betrachtet, die den Krankheitsstatus der Patienten betreffen.

Es werden folgende demografische Charakteristika betrachtet:

- Alter
- Geschlecht
- Ethnie

Der Krankheitsstatus der Studienteilnehmer wird anhand folgender Merkmale charakterisiert:

- Schizophrenie-Typ

- Zeit seit Diagnose
- Anzahl psychiatrischer Hospitalisierungen
- Anzahl bisheriger akuter Exazerbationen
- Zeit seit Erholung von der letzten akuten Exazerbation
- Dauer der aktuellen Episode

Zusätzlich zu den Baseline-Charakteristika wird für jede Studie, sofern verfügbar, die Anzahl der Patienten, die die Studie bzw. die Therapie frühzeitig abbrechen, berichtet.

Betrachtete Endpunkte

Es werden Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten dargestellt. Folgende Endpunkte werden als patientenrelevant eingestuft und in die Nutzenbewertung eingeschlossen:

- Mortalität
- Wirksamkeit:
 - PANSS
 - Negative Symptom Assessment (NSA)-16
 - CGI-I und CGI-S
 - Rückfall
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität:
 - PSP
 - SQLS-R4
- Unerwünschte Ereignisse:
 - Gesamtrate UE (ergänzend dargestellt)
 - SUE
 - UE vom Grad ≥ 3
 - Therapieabbrüche aufgrund UE
 - Häufige UE (PT und/oder SOC bei $\geq 3\%$ der Patienten in mindestens einem Arm)
 - Häufige SUE (PT und/oder SOC bei $\geq 1\%$ der Patienten in mindestens einem Arm)
 - Klasseneffekte:
 - Extrapyramidal-motorische Störungen
 - Konvulsionen

- Neuroleptisches malignes Syndrom
- Tiefe Venenthrombose/Lungenembolie
- Kognitive Beeinträchtigung und Delirium
- Zerebrovaskuläre Erkrankung
- Sedierung
- Sexuelle Dysfunktion
- Störungen des autonomen Nervensystems
- Herz-Kreislauf-Erkrankungen/Plötzlicher Tod/QT-Verlängerung
- Gewichtszunahme/Metabolisches Syndrom
- Hämatopoetische Veränderungen
- Leberenzym-Anstieg
- Rhabdomyolyse
- Prolaktin-Anstieg
- Depressionen anhand des CDSS
- EPS anhand von AIMS, BARS und SAS
- Suizidalität

Die im Rahmen der Nutzenbewertung präsentierten Ergebnisse für die betrachteten Endpunkte betreffen den Behandlungseffekt von Cariprazin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Bei Studien mit mehreren Cariprazin-Armen (unterschiedliche Dosierungen von Cariprazin) wird für jeden Cariprazin-Arm ein separater Behandlungseffekt gegenüber der Vergleichstherapie ausgewiesen. Bei der Analyse eines Endpunkts als kategoriale Variable werden als Effektmaß das Odds Ratio (OR), das relative Risiko (RR) und die Risikodifferenz (RD) betrachtet. Bei der Analyse eines Endpunkts als stetige Variable wird als Effektmaß die Mittelwertdifferenz (MWD) präsentiert. Bei Analysen stetiger Variablen wird stets die Last Observation Carried Forward (LOCF)-Methode verwendet. Die Berechnung des OR erfolgt für Endpunkte der Wirksamkeit (PANSS, CGI) und Lebensqualität (PSP) anhand geeigneter logistischer Regressionsmodelle, wobei in den Studienprotokollen bzw. Analyseplänen präspezifizierte Kovariablen berücksichtigt werden. Das RR und die RD werden in diesen Fällen zusätzlich basierend auf der Normalapproximation berechnet. Für Endpunkte zum Rückfall und der Verträglichkeit werden nicht-adjustierte Effektschätzer berechnet. MWD werden stets mittels einer Kovarianzanalyse (ANalysis of COVariance, ANCOVA) mit Behandlungsgruppe, Studienzentrum und Baseline-Wert berechnet.

Die Patientenrelevanz der Endpunkte wird im Folgenden erörtert.

Patientenrelevanz und Validität der betrachteten Endpunkte

Mortalität

Mortalität ist ein objektiver und klinisch relevanter Endpunkt und wurde auch im Rahmen des ersten G-BA-Beratungsgesprächs mit Gedeon Richter durch den G-BA als patientenrelevanter Endpunkt definiert [7].

Wirksamkeit

Die Symptome der Schizophrenie sind häufig sehr heterogen und durch ein individuelles Muster von Störungen in verschiedenen Funktionsbereichen gekennzeichnet. Störungen der Funktionen inhaltliches und formales Denken, Ich-Funktion und Wahrnehmung werden dabei als Positivsymptomatik, Störungen der Funktionen Antrieb, Psychomotorik und Affektivität als Negativsymptomatik bezeichnet. Aufmerksamkeitsstörungen werden den so genannten kognitiven Störungen zugeordnet [1, 8].

Die Negativsymptomatik ebenso wie kognitive Defizite werden durch die momentan zur Verfügung stehenden Antipsychotika (AP) nicht ausreichend behandelt [9, 10]. Mit Einführung der SGAs wurde ein Durchbruch in der Behandlung der Negativsymptomatik erwartet, allerdings zeigen die bisher verfügbaren medikamentösen Therapien in dieser Hinsicht nur einen moderaten Einfluss. Sie adressieren überwiegend die Positivsymptomatik sowie die zugehörige Stimmungssymptomatik und die Rückfallprophylaxe in der Langzeitbehandlung [11-14].

Leucht *et al.* verglichen in einer Meta-Analyse den Effekt von Antipsychotika der ersten Generation (First Generation Antipsychotics, FGAs) und SGAs auf Basis von 150 RCTs [15]. Dabei zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für SGAs sowohl bei Behandlung der Positiv- und Negativsymptomatik als auch in Bezug auf extrapyramidale Nebenwirkungen. 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 größeren Verbesserung der Positivsymptomatik und weniger extrapyridalen Nebenwirkungen und/oder Depression). Aktuellere Publikationen zeigten, dass bezüglich der Wirkung auf Negativsymptome kein SGA einen Vorteil gegenüber einem anderen SGA aufweist [10, 11, 16]. Die derzeit verfügbaren Therapien reichen daher nicht aus, um Negativsymptome effektiv zu behandeln, so dass nach wie vor ein großer ungedeckter Bedarf an neuen, effektiven Therapiealternativen besteht.

Im Rahmen des ersten G-BA Beratungsgesprächs wurden Symptome der Psychose (Positiv- und Negativsymptomatik) als patientenrelevanter Endpunkt eingestuft [7]. Zur Erfassung der Schizophreniesymptomatik werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die validierten Fragebögen PANSS, NSA-16, CGI-I und CGI-S herangezogen. Außerdem werden Rückfälle betrachtet.

PANSS

Die Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) wurde speziell entwickelt, um sowohl die Positiv- als auch die Negativsymptome von Schizophrenie-Patienten zu erfassen [17]. Seit ihrer

Entwicklung gehört die PANSS weltweit zu den maßgebenden Skalen zur Erfassung von Psychopathologie in der Schizophrenie-Forschung. Keine andere Methode wurde einer so ausführlichen Standardisierung unterzogen. Das Manual bietet ausführliche Definitionen für die Symptome und genaue Kriterien für deren Bewertung.

Die PANSS besteht aus einem 30-40 minütigen, formalisierten psychiatrischen Interview, in dem 30 Symptome anhand einer siebenstufigen Skala von 1 (nicht vorhanden) bis 7 (extrem ausgeprägt) bewertet werden. Die Symptome sind drei Skalen zugeordnet (siehe Tabelle 4-7): der Positivskala, (Symptome P1–P7), der Negativskala (Symptome N1–N7), und der allgemeinen Psychopathologieskala (Symptome G1–G16) [17]. Die Summe der Items bildet den PANSS-Gesamtscore welcher von 30 bis 210 reicht. Die Negativ- und Positivskala reichen jeweils von 7 bis 49. Die allgemeine Psychopathologieskala des PANSS wird aus den restlichen 16 Items (Items G1-G16) gebildet und der Score reicht von 16 bis 112.

Zwei zusätzliche Subscores bilden der PANSS-Faktorscore für Negativsymptome (PANSS-FNS) und der PANSS-Faktorscore für Positivsymptome (PANSS-FPS). Der PANSS-FNS besteht aus 7 Symptomen (N1, N2, N3, N4, N6, G7 und G16) und reicht von 7 bis 49. Der PANSS-FPS besteht aus 5 Symptomen (P1, P3, P5, P6 und G9) und reicht von 5 bis 35.

Tabelle 4-7: Einzelne Items (Symptome) der PANSS

Positivskala (Spanne: 7-49)	Negativskala (Spanne: 7-49)	Allgemeine Psychopathologieskala (Spanne 16-112)
P1. Wahn(vorstellungen) (Delusions)	N1. Affektverarmung/- verflachung (Blunted affect)	G1. Sorge um körperliche Integrität (Somatic concern)
P2. Formale Denkstörungen (Conceptual disorganization)	N2. Emotionale Isolation (Emotional withdrawal)	G2. Angst (Anxiety)
P3. Halluzinationen (Hallucinatory behaviour)	N3. Mangelnde Beziehungsfähigkeit (Poor rapport)	G3. Schuldgefühle (Guilt feelings)
P4. Erregung (Excitement)	N4. Passiv-apathische soziale Isolation (Passive/apathetic social withdrawal)	G4. Anspannung/Angespanntheit (Tension)
P5. Größenwahn (Grandiosity)	N5. Erschwertes abstraktes Denkvermögen (Difficulty in abstract thinking)	G5. Manieriertheit/Manierismus und Posieren (Mannerisms and posturing)
P6. Misstrauen/Verfolgungsideen (Suspiciousness)	N6. Mangel an Spontaneität und reduzierter Gesprächsfluss (Lack of spontaneity and flow of conversation)	G6. Depression (Depression)
P7. Feindseligkeit (Hostility)	N7. Stereotypes Denken (Stereotyped thinking)	G7. Verlangsamte Motorik (Motor retardation)
		G8. Unkooperatives Verhalten (Uncooperativeness)
		G9. Ungewöhnliche Denkinhalte (Unusual thought content)
		G10. Desorientiertheit (Disorientation)
		G11. Aufmerksamkeitsschwäche (Poor attention)
		G12. Mangelnde Urteils- und Einsichtsfähigkeit (Lack of judgment and insight)
		G13. Störung der Willensbildung (Disturbance of volition)

Positivskala (Spanne: 7-49)	Negativskala (Spanne: 7-49)	Allgemeine Psychopathologieskala (Spanne 16-112)
		G14. Mangelnde Impulskontrolle (Poor impulse control) G15. Selbstbezogenheit (Preoccupation) G16. Aktive soziale Meidung (Active social avoidance)

Es wurden gute Reliabilitäts- und Validitätskennwerte gezeigt; die PANSS besitzt eine hohe Interrater-Reliabilität und zeigt eine hohe Retest-Reliabilität [17, 18]. Die EMA empfiehlt die PANSS als primären Wirksamkeitsendpunkt zur Erhebung der Schizophreniesymptomatik [19].

Gemäß EMA-Leitlinie kann in Kurzzeitstudien zu Patienten mit akuten/ exazerbierten Symptomen eine Abnahme des Gesamtscore um mindestens 30% als klinisch relevant gesehen werden und als Definition eines Ansprechens herangezogen werden [19]. Für Patienten in der Erhaltungsphase ist eine klinisch relevante Verbesserung/Verschlechterung schon ab einer geringeren Änderung klinisch relevant, da davon ausgegangen werden kann, dass Patienten in der Akutphase mit ausgeprägten Positivsymptomen generell stärker auf antipsychotische Medikation ansprechen als stabile Patienten in der Langzeitbehandlung [19]. Dementsprechend kann für Patienten in der Langzeitbehandlung und mit überwiegender Negativsymptomatik – entsprechend der Präspezifizierung in Studie RGH-188-005 - eine mindestens 20%-ige Abnahme des PANSS-Faktorscores für Negativsymptome als klinisch relevantes Ansprechkriterium definiert werden [20].

Negative Symptom Assessment (NSA-16)

Der NSA-16-Fragebogen ist ein validiertes und zuverlässiges Instrument zur Bewertung von Negativsymptomen bei Schizophrenie-Patienten. Der Fragebogen ist ein semi-strukturiertes Interview bestehend aus 16 Items, die die fünf Domänen Kommunikation, Emotion/Affekt, Soziale Einbindung, Motivation und Retardation abdecken. Jedes Item wird auf einer Skala von 1 (nicht reduziert) bis 6 (stark reduziert oder abwesend) bewertet [21, 22].

CGI-I und CGI-S-Skala

Die Clinical Global Impression Scale (CGI-Skala) ist ein einfaches und gut etabliertes Instrument im Bereich der psychiatrischen Erkrankungen, in welchem häufig eine Patientenpopulation mit komplexer medizinisch-psychiatrischer Historie, multiplen Medikations-Regimen und komplizierter Diagnose untersucht wird. Die Erhebung der CGI-Skala ermöglicht einen klinischen Gesamteindruck über die Krankheitsschwere zu verschiedenen Zeitpunkten [23]. Die Beurteilung des klinischen Gesamteindrucks vor und nach Beginn einer Studienmedikation lässt Rückschlüsse auf die Wirksamkeit einer Therapie zu und wird daher als patientenrelevant angesehen. Entsprechend der EMA-Leitlinie soll die CGI-Skala in klinischen Studien zur Behandlung der Schizophrenie als sekundärer Endpunkt zur

Beurteilung der Wirksamkeit herangezogen werden [19]. Der Fragebogen wird von Prüffärzten ausgefüllt.

Die Clinical Global Impression of Improvement (CGI-I)-Skala und die Clinical Global Impression of Severity (CGI-S)-Skala sind Unterskalen der CGI:

Die CGI-I-Skala ist eine 7-Punkte-Bewertung, bei der angegeben wird, inwieweit sich die Erkrankung des Patienten im Vergleich zu Baseline verbessert oder verschlechtert hat, unabhängig davon, ob die Veränderung von der Behandlung abhängt. Punkte werden von 1 (=sehr stark verbessert) bis 7 (=sehr viel schlechter) vergeben.

Die CGI-S-Skala ist eine 7-Punkte-Bewertung, bei der die Krankheitsschwere im Vergleich zu anderen Patienten zu einem bestimmten Zeitpunkt eingeschätzt wird. Wertungen gehen von 1 (=normal) bis 7 (=unter den am schwersten erkrankten Patienten). Wie im EPAR beschrieben, wird eine Verbesserung um ≥ 1 Punkt als klinisch relevant gesehen [23, 24].

In den eingeschlossenen Studien wurde der Fragebogen von erfahrenen und trainierten psychiatrischen Ratern oder Psychiatern eingesetzt.

Rückfall

Die Schizophrenie ist eine häufig chronifizierende und in vielen Fällen rezidivierende Erkrankung, die zu einer deutlichen Beeinträchtigung der Lebensqualität der Betroffenen führt. Für den Schizophrenie-Patienten kann ein Rückfall schwerwiegende Folgen haben. Die Symptome verstärken sich, es besteht das Risiko, dass Patienten sich selbst oder andere verletzen und persönliche Beziehungen oder ihren Ausbildungs- oder Berufsstatus gefährden [25-27]. Soziale und berufliche Probleme nehmen mit steigender Anzahl der Rückfälle zu. Der Rückfall in eine aktive Psychose bringt außerdem eine Krankheitsprogression mit sich, da der Patient eventuell sein vorheriges Funktionslevel nicht mehr erreicht, sich die Dauer bis zur Remission erhöht und das Ansprechen auf die Therapie abnimmt [25, 27, 28]. Ein wesentliches Ziel der antipsychotischen Langzeit- oder Erhaltungstherapie ist neben der Symptomsuppression die Verhinderung von Rückfällen [1]. Den Betroffenen soll ermöglicht werden, ein weitgehend normales Leben führen zu können, wozu die selbstständige Gestaltung des Alltags sowie ein intaktes Sozialleben und Berufstätigkeit gehören. Der Endpunkt Rückfall wird daher als patientenrelevant eingestuft.

Je nach Ausmaß der Symptome während eines akuten psychotischen Schubs kann es notwendig werden, den Patienten stationär in einem Krankenhaus aufzunehmen (Hospitalisierung). Durch jeden Rückfall mit erneuter Hospitalisierung kommt es bei den Betroffenen zu einer massiven Störung der beruflichen und sozialen Entwicklung [26]. Häufige psychotische Rückfälle und Re-Hospitalisierungen beeinträchtigen die Lebensqualität und das soziale Funktionsniveau der Patienten und erhöhen das Risiko weiterer Rückfälle.

Die Notwendigkeit bzw. die Häufigkeit einer Hospitalisierung stellt daher einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Ebenso wurde Hospitalisierung wegen der schizophrenen Psychose

unter Berücksichtigung des deutschen Versorgungskontextes im Rahmen des G-BA Beratungsgesprächs mit Gedeon Richter [7] als patientenrelevanter Endpunkt eingestuft.

Etablierte Kriterien zur genauen Definition eines Rückfalls existieren nicht [27].

Ein Rückfall wurde daher für das Dossier, angelehnt an die Definition eines Rückfalls in der Langzeit-Studie RGH-MD-06 (NCT01412060) [6], definiert als das Zutreffen von mindestens einem der folgenden Kriterien:

1. Psychiatrische (Re-)Hospitalisierung aufgrund der Verschlechterung der Schizophrenie (Abfrage im Case Report Form (CRF) [Re-Hospitalisierung in die psychiatrische Einrichtung] oder „treatment-emergent“ SUE nach standardisierter Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)-Abfrage (Standardised MedDRA Queries, SMQ) ‘Psychose und psychotische Erkrankungen’ mit Hospitalisierung [oder Verlängerung einer Hospitalisierung] als Grund der Einstufung als „schwerwiegend“)
2. Verschlechterung des PANSS-Gesamtscore um $\geq 30\%$ bei Patienten, die bei Randomisierung einen PANSS-Gesamtscore ≥ 50 hatten oder eine Verschlechterung um ≥ 10 Punkte bei Patienten, die bei Randomisierung einen PANSS-Gesamtscore < 50 aufwiesen
3. Anstieg des CGI-S Scores ≥ 2 Punkte seit Randomisierung
4. Score > 4 bei mindestens einem der 7 PANSS Items, die bei Randomisierung untersucht wurden: P1, P2, P3, P6, P7, G8 oder G14 (Wahnvorstellung, formale Denkstörung, Halluzinationen, Misstrauen/Verfolgungswahn, Feindseligkeit, unkooperatives Verhalten, mangelnde Impulskontrolle). Außerdem muss eine Verschlechterung (Anstieg > 0) ab Baseline vorliegen.
5. Suizidgedanken oder suizidales Verhalten oder absichtliche Selbstverletzung („treatment-emergent“ UE nach SMQ „Suizid/Selbstverletzendes Verhalten“)
6. Aggressive, gewalttätige oder homizidale Gedanken/Verhalten („treatment-emergent“ UE nach SMQ „Feindseligkeit/Aggression“)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Neben der Reduktion der psychopathologischen Symptome ist auch eine Verbesserung der Lebensqualität das Ziel einer Schizophrenie-Behandlung. Eine reduzierte Lebensqualität ist häufig eine Konsequenz der Schizophrenie-Erkrankung [29]. Die Lebensqualität von Schizophrenie-Patienten ist sowohl von der Funktionsfähigkeit als auch von der sozialen Komponente abhängig. Trotz der Fortschritte in der Schizophrenie-Behandlung können eine unvollständige Symptomremission oder anhaltende Defizite in kognitiven und sozialkommunikativen Fähigkeiten zu einer noch immer deutlichen Beeinträchtigung der sozialen und beruflichen Lebensbewältigung der schizophnen Erkrankten führen. Die eingeschränkte Teilhabe am sozialen und beruflichen Leben bedeutet für die Betroffenen auch subjektiv eine stark beeinträchtigte Lebensqualität [8].

Negativsymptome haben einen wesentlichen Einfluss auf die langfristige Beeinträchtigung des Funktionsniveaus und der Arbeitsleistung [30, 31]. Die Schwere der Negativsymptomatik war in einer Longitudinalstudie ein signifikanter Prädiktor für den Grad der individuellen Beeinträchtigung von Beziehungen. Eine signifikante Korrelation bestand außerdem zwischen der Schwere der Negativsymptomatik und dem Grad der Beeinträchtigung des Interesses und der Freude an Freizeitaktivitäten [30]. Durch die affektive Verarmung und fehlende Sensibilität gegenüber sozialen Signalen verschlechtern sich die Beziehungen von Schizophrenie-Patienten zu Familie und Freunden, persönliche Interessen kommen unter dem Einfluss von Anhedonie, Apathie und mangelnder Sensibilität zum Erliegen [31].

Neben der Reduktion der Positiv- und Negativsymptomatik gehört die Wiedergewinnung von Lebensqualität und Verbesserung des psychosozialen Funktionsniveaus im Sinne der persönlich-privaten und beruflichen Reintegration mit zu den wichtigsten Therapiezielen moderner Therapiemaßnahmen [32].

Personal and Social Performance Scale (PSP-Skala)

Mit fortschreitender Verbesserung der antipsychotischen Therapien werden Lebensqualität und Funktionsfähigkeit im Alltag immer relevanter zur Beurteilung der Wirksamkeit eines Arzneimittels. Gerade in der Behandlung von Schizophrenie-Patienten kann die Einschätzung der persönlichen, sozialen und beruflichen Funktionsfähigkeit ein wichtiges Indiz für die weitere Gestaltung der Therapie liefern [32].

Insbesondere die soziale und berufliche Funktionsfähigkeit lassen sich anhand der PSP-Skala erfassen. Die PSP-Skala ist ein validiertes und zuverlässiges Messinstrument zur Erfassung des psychosozialen Funktionsniveaus in der Schizophrenie-Therapie [33, 34]. Die PSP-Skala basiert auf einem Einzelrating (Gesamtscore: 100 Punkte) und berücksichtigt die vier Subdimensionen „sozial nützliche Aktivitäten, Arbeit und Studium eingeschlossen“, „persönliche und soziale Beziehungen“, „Selbstpflege“ und „störendes und aggressives Verhalten“ [33].

Die Verwendung der PSP-Skala ermöglicht eine praktikable Dokumentation des kurz-, mittel- und langfristigen Therapieverlaufs hinsichtlich der psychosozialen Funktionsfähigkeit schizophrener Patienten [32].

Insbesondere für Schizophrenie-Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik ist die selbständige Bewältigung des Alltags schwierig [35]. Klinische Daten zeigen, dass die Einschränkung in der Selbstversorgung und in den sozialen Kontakten ein großes Problem für Patienten und deren Betreuungspersonen darstellt [12]. Eine Verbesserung der Eigenversorgung geht daher mit einer höheren Lebensqualität einher.

Der Fragebogen wurde von erfahrenen, trainierten und zertifizierten psychiatrischen Ratern eingesetzt.

Zur Harmonisierung des Rater-Scorings wurde eine Schulung durchgeführt, in welchem die Rater in der Anwendung des Fragebogens PSP trainiert und basierend auf Kompetenzen bei der Anwendung hinsichtlich des PSP zertifiziert wurden.

SQLS-R4

Die Schizophrenia Quality of Life Scale Revision 4 (SQLS-R4) ist eine einfach anzuwendende, patientenberichtete Skala zur Beurteilung der Lebensqualität bei Patienten mit Schizophrenie. Als krankheitsspezifischer Fragebogen umfasst sie die wesentlichen Symptome, die Patienten mit Schizophrenie betreffen. Die Skala besteht aus einer psychosozialen Domäne mit 20 Items und der Domäne Vitalität mit 13 Items. Die Bewertung erfolgt bei allen bis auf 4 Items anhand einer 5-Punkte-Skala von 0 (=nie) bis 4 (=immer). Bei vier Items erfolgt die Bewertung in umgekehrter Reihenfolge von 0 (=immer) bis 4 (=nie) [29, 36, 37]. Für beide Domänen wurde eine gute interne Konsistenz gezeigt [29].

Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse sind per definitionem patientenrelevant. Relevante Ereignisse sind die Gesamtrate an UE (nur ergänzend dargestellt), SUE, UE vom Grad ≥ 3 sowie Therapieabbrüche aufgrund von UE.

Außerdem werden die häufigsten UE (PT und/oder SOC bei $\geq 3\%$ Patienten in mindestens einem Arm) und die häufigsten SUE (PT und/oder SOC bei $\geq 1\%$ Patienten in mindestens einem Arm) dargestellt.

Darüber hinaus werden UE, die sowohl aufgrund der Grunderkrankung als auch für Arzneimittel der betrachteten Produktklassen relevant sind, im Rahmen der Nutzenbewertung betrachtet. Die hier dargestellten UE von besonderem Interesse umfassen:

- Klasseneffekte
- Extrapiramidal-motorische Störungen
- Depressionen
- Suizidalität

Klasseneffekte

Klasseneffekte sind definiert als Gruppen von Preferred Terms (PT), Systemorganklassen (SOC), High level terms (HLT), High level group terms (HLGT) und/oder SMQ. Sie beschreiben jeweils UE, die im Zusammenhang mit atypischen AP und/oder dem nicht-klinischen und klinischen Entwicklungsprogramm von Cariprazin auffällig geworden und aus diesem Grund hier von besonderem Interesse sind. Die Klasseneffekte umfassen die folgenden Gruppen von Ereignissen:

- EPS-assoziierte UE
- Konvulsionen
- Neuroleptisches malignes Syndrom
- Tiefe Venenthrombose/Lungenembolie
- Kognitive Beeinträchtigung und Delirium
- Zerebrovaskuläre Erkrankung
- Sedierung
- Sexuelle Dysfunktion
- Störungen des autonomen Nervensystems
- Herz-Kreislauf-Erkrankungen/Plötzlicher Tod/QT-Verlängerung
- Gewichtszunahme/Metabolisches Syndrom
- Hämatopoetische Veränderungen
- Leberenzym-Anstieg
- Rhabdomyolyse
- Prolaktin-Anstieg

Diese Ereignisse wurden entsprechend der jeweiligen MedDRA-Version der Studie berücksichtigt.

Extrapyramidal-motorische Störungen (EPS)

Die Wirkung der verschiedenen FGAs und SGAs ist in Abhängigkeit ihres jeweils individuellen Rezeptorbindungsprofils mit einem unterschiedlichen Nebenwirkungsprofil verknüpft. EPS zählen zu den mit AP assoziierten Nebenwirkungen [38, 39]. Bei EPS wird zwischen akuten EPS, die meist zu Beginn der Behandlung auftretenden, und EPS, die oft erst nach Jahren der Behandlung auftreten, unterschieden. Zu den sogenannten Frühdyskinesien zählen Parkinsonismus, akute Akathisie und akute Dystonie [40]. EPS werden für die vorliegende Zusatznutzenbewertung als definierte Gruppe von PTs unter Klasseneffekten sowie zusätzlich über die Fragebögen AIMS, BARS und SAS dargestellt.

Abnormal Involuntary Movement Score (AIMS)

Die AIMS ist eine 12 Items umfassende Skala zur Quantifizierung von Dyskinesien bei Patienten, die AP einnehmen. Auf einer Skala von 0 bis 4 wird der Schweregrad von Dyskinesien in drei Körperregionen bewertet (orofazial: 4 separate Items, Extremitäten: 2 separate Items, Rumpf: 1 Item), ein höherer Score steht für einen höheren Schweregrad. Darüber hinaus werden drei separate Items, der „Schweregrad der abnormalen Bewegungen“, die „Behinderung aufgrund der abnormalen Bewegungen“ sowie das „Bewusstsein des Patienten über die abnormalen Bewegungen“ erfasst. Zwei zusätzliche Items beschreiben den

Zahnstatus des Patienten, da Bewegungen im orofazialen Bereich bei zahnlosen Patienten deutlicher sind [40].

Die Skala wurde von trainierten und zertifizierten Prüfarzten angewendet.

Barnes Akathisia Rating Scale (BARS)

Akathisie ist ein Syndrom motorischer Unruhe, das hauptsächlich im Zusammenhang mit AP-Behandlungen beobachtet wird und das subjektiv von den Patienten als innere Unruhe und als äußerst unangenehm empfunden wird. Akathisie ist mit Aggression, Gewalt und Suizidalität assoziiert und kann die Behandlungssadhärenz negativ beeinflussen. Die Erfassung von Akathisie muss sowohl die subjektive Erfahrung des Patienten als auch beobachtbare Merkmale umfassen [41].

Durch AP induzierte Akathisie kann mittels der BARS erfasst werden. Die BARS besteht aus insgesamt 4 Items. Das Item zur Bewertung der objektiven Unruhe sowie die beiden Items zur Bewertung der subjektiven Unruhe bestehen jeweils aus einer 4-Punkte Skala (jeweils 0 bis 3 Punkte). Das Item zur globalen klinischen Bewertung besteht aus einer 6-Punkte-Skala (0=keine bis 5=schwere Akathisie). Subjektive und objektive Items werden zu einem Gesamtscore summiert [42], ein höherer Score ist dabei unvorteilhaft.

Die Validität und Zuverlässigkeit der BARS wurde international in verschiedenen Arten klinischer Studien bestätigt, zudem findet die BARS auch in der klinischen Praxis ihre Anwendung [41].

Die Skala wurde von trainierten und zertifizierten Prüfarzten angewendet.

Simpson-Angus Scale (SAS)

Anzeichen von medikamenten-induziertem Parkinsonismus können innerhalb von Tagen nach Start der AP-Behandlung auftreten, aus der klinischen Praxis wird eine Inzidenzrate von bis zu 40% zitiert [40].

Die SAS wurde zur Erfassung von durch Medikamente induziertem Parkinsonismus entwickelt. Die Skala umfasst 10 Items, die jeweils aus einer 5-Punkte-Skala (0 bis 4, höherer Score steht für stärker ausgeprägte Symptomatik) bestehen. Sie bewerten die Rigidität (6 Items), Gangart (Bradykinese, 1 Item), Zittern (1 Item), Glabellareflex (1 Item) und Speichelfluss (1 Item) [40]. Die SAS ist ein reliables und in der Indikation Schizophrenie validiertes Instrument, dass sowohl in der Forschung als auch in der klinischen Praxis eingesetzt wird [43].

Die Skala wurde von trainierten und zertifizierten Prüfarzten angewendet.

Depressionen

Psychiatrische Komorbiditäten wie Depressionen treten bei Schizophrenie-Patienten häufig auf und können die Symptome der Erkrankung weiter verschlimmern [44].

Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS)

Die CDSS ist ein sensitives und spezifisches Instrument zur Beurteilung depressiver Symptome bei Schizophrenie-Patienten. Sie wurde konzipiert, um das Ausmaß an Depressivität unabhängig von zusätzlich bestehenden Negativsymptomen und EPS abzubilden [45]. Der CDSS-Fragebogen besteht aus einem semi-strukturiertem Interview mit neun Items. Der Zeitrahmen der Items 1-8 umfasst die vergangene Woche, das Item 9 basiert auf der Beobachtung des Interviewers während des gesamten Interviews.

Die CDSS ermöglicht eine akkurate Unterscheidung depressiver Symptome von anderen Symptomen der Schizophrenie (divergente Validität) und korreliert gut mit anderen Instrumenten zur Erfassung von Depressionen („concurrent validity“). Im Vergleich mit anderen Erhebungsinstrumenten ist mit der CDSS die Wahrscheinlichkeit von Fehldiagnosen oder dem Übersehen von Fällen am geringsten (prädiktive Validität) [46]. Die CDSS wird zur Erfassung depressiver Symptome in der Forschung und der klinischen Praxis empfohlen [46].

Der Fragebogen wird von erfahrenen und trainierten Psychiatern eingesetzt.

Suizidalität

Schizophrenie-Patienten weisen im Vergleich zur Gesamtbevölkerung eine erhöhte Mortalitätsrate auf, welche unter anderem auf eine erhöhte Suizidrate zurückzuführen ist [47]. Suizide und suizidales Verhalten sind grundsätzlich als patientenrelevant anzusehen [48]. Suizidgedanken und suizidales Verhalten werden für die vorliegende Nutzenbewertung anhand des Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) Fragebogens sowie UE aus der MedDRA SMQ „Suizid/selbstverletzendes Verhalten“ betrachtet.

Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)

Die Columbia-Beurteilungsskala zur Suizidalität erfasst das Auftreten von suizidalen Gedanken und suizidalem Verhalten. Es werden vier Konstrukte gemessen. Suizidgedanken werden auf einer Skala von 1 bis 5 klassifiziert (1=Wunsch, tot zu sein; 5=aktive Suizidgedanken mit spezifischem Plan und Vorsatz). Die C-SSRS erfasst darüber hinaus die Intensität der Suizidgedanken anhand der 5 Items Häufigkeit, Dauer, Kontrollierbarkeit, Hinderungsgründe und Gründe für Suizidgedanken. Die dritte Unterskala erfasst das suizidale Verhalten, dass auf einer nominalen Skala bewertet wird (tatsächlicher, unterbrochener oder abgebrochener Suizidversuch, vorbereitende Handlungen oder selbstverletzendes Verhalten ohne Suizidabsicht). Die vierte Unterskala bewertet tatsächliche Suizidversuche [49].

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten⁵ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁷ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Da keine Meta-Analyse durchgeführt wird, wird auf die Beschreibung der Methodik verzichtet.

⁵ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse werden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Im Falle von Einzelstudien werden dabei folgende Faktoren variiert:

- Verwendung eines anderen Effektmaßes (z.B. OR statt RR)
- Operationalisierung eines Endpunktes als
 - Veränderung eines Wertes ab Baseline oder
 - Anzahl Patienten, die eine Veränderung des Wertes ab Baseline um eine Minimal clinically important difference (MCID) aufweisen (Responderanalyse)

Für den primären Endpunkt PANSS werden für Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik Sensitivitätsanalysen zum Cut-Off des Ansprechens durchgeführt (Ansprechen definiert als Abnahme um $\geq 20\%$ bzw. 30% ab Baseline).

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Es werden Subgruppenanalysen durchgeführt, um zu überprüfen, ob der Therapieeffekt über die Subgruppen hinweg konstant ist oder ob es Effektmodifikationen gibt. Datenquellen für Subgruppenresultate sind Subgruppenanalysen aus Studienberichten sowie post-hoc Analysen. Folgende Subgruppen werden getrennt betrachtet:

- Alter,
- Geschlecht,
- Krankheitsschwere und
- Länder/Zentren

In Abschnitt 4.3.1.3.2 werden die Cut-offs und die Relevanz der Subgruppenanalysen begründet.

Möglicherweise variierende Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen werden mittels Interaktionstests bewertet. Die Interaktionstests werden mit Hilfe geeigneter linearer oder logistischer Regressionsmodelle berechnet. Lediglich für unerwünschte Ereignisse anhand MedDRA SOC und PT werden zur Untersuchung von Interaktionen einfache Heterogenitätstests berechnet. Angelehnt an die Allgemeinen Methoden 5.0 des IQWiG werden Subgruppenanalysen für binäre Variablen nur dann durchgeführt, wenn insgesamt mindestens elf Ereignisse auftraten [50]. Signifikante Effektmodifikationen können zu getrennten Nutzensaussagen führen.

Eine detaillierte tabellarische Darstellung von Subgruppenresultaten erfolgt nur für Subgruppenanalysen, die einen statistisch signifikanten Interaktionstest ($p < 0,05$) aufweisen.

Alle weiteren Subgruppenanalysen werden lediglich anhand ihres p-Wertes aus dem Interaktionstest dargestellt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁸. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“⁹, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“¹⁰ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹¹, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹³.

⁸ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

⁹ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹⁰ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹¹ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

¹² B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genauere Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Da keine indirekten Vergleiche durchgeführt werden, wird auf die Beschreibung der Methodik verzichtet.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
A002-A3	ja	nein (Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation)	abgeschlossen	Maximal 28 Tage Beobachtung, dann je nach Arm: <ul style="list-style-type: none"> • 2 Tage Dosisanpassung +14 Tage fixe Dosis • 4 Tage Dosisanpassung +14 Tage fixe Dosis • 8 Tage Dosisanpassung +14 Tage fixe Dosis Alle Arme: 28 Tage Nachbeobachtung	<ul style="list-style-type: none"> • Cariprazin 3,0 mg (fixe Dosis) • Cariprazin 6,0 mg (fixe Dosis) • Cariprazin 12,5 mg (fixe Dosis)
A002-A4	ja	nein (Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation)	abgeschlossen	Maximal 7 Tage Screening 6 Wochen Behandlung 12 Wochen Follow-up oder Übergang in die Long term extension (A002-A5)	<ul style="list-style-type: none"> • Cariprazin 3,0 mg (fixe Dosis) • Cariprazin 6,0 mg (fixe Dosis) • Cariprazin 9,0 mg (fixe Dosis) • Risperidon 4,0 mg (fixe Dosis) • Placebo
A002-A5	ja	nein (Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation)	abgeschlossen	48 Wochen Behandlung: 6 Wochen doppelt verblindet (DB) 42 Wochen unverblindet (OL) 12 Wochen Follow-up Long-term extension der Studie A002-A4	<ul style="list-style-type: none"> • Cariprazin 3,0 mg (fixe Dosis, ab Tag 71 flexibel 3/6/9,0 mg) • Cariprazin 6,0 mg (fixe Dosis, ab Tag 71 flexibel 3/6/9,0 mg) • Cariprazin 9,0 mg (fixe Dosis), nur DB • Risperidon 4,0 mg (fixe Dosis), nur DB

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
A002-A7	ja	nein (Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation)	abgeschlossen	Maximal 28 Tage Beobachtung, dann je nach Arm: <ul style="list-style-type: none"> • 1 Tag Dosisanpassung +27 Tage fixe Dosis+44 Wochen flexible Dosis • 3 Tage Dosisanpassung +25 Tage fixe Dosis+44 Wochen flexible Dosis • 2 Tage Dosisanpassung +26 Tage fixe Dosis +44 Wochen flexible Dosis Alle Arme: 12 Wochen Follow-up	<ul style="list-style-type: none"> • Cariprazin 3,0 mg (flexibel: 1,5-9,0 mg) • Cariprazin 6,0 mg (flexibel: 1,5-9,0 mg) • Risperidon 4,0 mg (flexibel: 2,0-12,0 mg)
A002-A11	ja	nein (Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation)	abgeschlossen	Maximal 4 Wochen Beobachtung, dann je nach Arm: <ul style="list-style-type: none"> • 1 Tag Dosisanpassung +83 Tage fixe Dosis • 3 Tage Dosisanpassung +81 Tage fixe Dosis • 4 Tage Dosisanpassung +80 Tage fixe Dosis Alle Arme: 12 Wochen Follow-up	<ul style="list-style-type: none"> • Cariprazin 3,0 mg (fixe Dosis) • Cariprazin 6,0 mg (fixe Dosis) • Cariprazin 9,0 mg (fixe Dosis)
RGH-188-005	ja	nein (Gedeon Richter Plc)	abgeschlossen	4 Wochen „Lead-in“ 26 Wochen Behandlung (2 Wochen Dosisanpassung + eine Woche fixe Dosis+ 23 Wochen eingeschränkt flexible Dosis) 2 Wochen Follow-up	<ul style="list-style-type: none"> • Cariprazin 4,5 mg (flexibel: 3,0-6,0 mg) • Risperidon 4 mg (flexibel: 3,0-6,0 mg)

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
RGH-MD-01	ja	nein (Forest Laboratories, Inc.)	abgeschlossen	35 Tage Screening 22 oder 30 Tage Behandlung (je nach Kohorte) 7 Tage Probennahme für Pharmakokinetik (Behandlung mit Risperidon oder Placebo)	8 Kohorten mit je zwei Armen: • Cariprazin (je nach Kohorte unterschiedlich ansteigende Dosis, Gesamtbereich: 0,5-12,5 mg) • Placebo
RGH-MD-02	ja	nein (Forest Laboratories, Inc.)	abgeschlossen	7-14 Tage Screening 35 Tage Behandlung 7 Tage Follow-up	<u>Gruppe 1:</u> <u>Cariprazin</u> Placebo (Tag 1-5) bzw. Cariprazin (Tag 6-10 ansteigende Dosis 1,5-9,0 mg, Tag 10-20 fixe Dosis, Tag 21-25 ansteigende Dosis 9,0-18,0 mg, Tag 25-35 fixe Dosis) und Moxifloxacin-passendes Placebo (Tag 1-35) <u>Gruppe 2:</u> <u>Placebo/Risperidon</u> Gruppe 2A: Placebo (d1-5; d16-d20; d30-35) bzw. Risperidon 4,0 mg (d7-15; d21-29) und Moxifloxacin (d6) bzw. Moxifloxacin-passendes Placebo (d1-5; d7-35)

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					Gruppe 2B: Placebo (d1-6; d16-20; d30-34) bzw. Risperidon 4,0 mg (d7-15, d21-29) und Moxifloxacin (d35) bzw. Moxifloxacin-passendes Placebo (d1-34)
RGH-MD-03	ja	nein (Forest Laboratories, Inc.)	abgeschlossen	Maximal 7 Tage Washout/Screening 6 Wochen Behandlung 4 Wochen Follow-up	<ul style="list-style-type: none"> • Cariprazin 1,5-4,5 mg (flexibel) • Cariprazin 6,0-12,0 mg (flexibel) • Placebo
RGH-MD-04	ja	nein (Forest Laboratories, Inc.)	abgeschlossen	Maximal 7 Tage Washout/Screening 6 Wochen Behandlung 2 Wochen Follow-up oder Übergang in die Long term extension (RGH-MD-11)	<ul style="list-style-type: none"> • Cariprazin 3,0 mg (fixe Dosis ab Tag 2) • Cariprazin 6,0 mg (fixe Dosis ab Tag 4) • Aripiprazol 10,0 mg (fixe Dosis ab Tag 1) • Placebo
RGH-MD-05	ja	nein (Forest Laboratories, Inc.)	abgeschlossen	Maximal 7 Tage Washout/Screening 6 Wochen Behandlung (2 Wochen fixe niedrige Dosis, ggf. Dosiserhöhung, danach fixe niedrige oder hohe Dosis) 2 Wochen Follow-up oder Übergang in die Long-term extension (RGH-MD-11)	<ul style="list-style-type: none"> • Cariprazin 3,0/6,0 mg (fixe Dosis) • Cariprazin 6,0/9,0 mg (fixe Dosis) • Placebo

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
RGH-MD-06	ja	nein (Forest Research Institute, Inc.)	abgeschlossen	Maximal 7 Tage Screening 8 Wochen Run-in (6 Wochen flexible Dosis, 2 Wochen fixe Dosis) 12 Wochen Stabilisierung (fixe Dosis) 26-72 Wochen Behandlung (fixe Dosis) 4 Wochen Follow-up	<ul style="list-style-type: none"> • Cariprazin 3-9,0 mg (fixe Dosis in der Behandlungsphase) • Placebo (nur in der Behandlungsphase)
RGH-MD-11	ja	nein (Forest Laboratories, Inc.)	abgeschlossen	Maximal 7 Tage Screening 48 Wochen Behandlung 4 Wochen Follow-up Long-term extension der Studien RGH-MD-04 und RGH-MD-05	Cariprazin 3,0-9,0 mg (flexibel)
RGH-MD-16	ja	nein (Forest Laboratories, Inc.)	abgeschlossen	Maximal 7 Tage Washout/Screening 6 Wochen Behandlung 2 Wochen Follow-up oder Übergang in die Long-term extension (RGH-MD-17)	<ul style="list-style-type: none"> • Cariprazin 1,5 mg (fixe Dosis ab Tag 1) • Cariprazin 3,0 mg (fixe Dosis ab Tag 2) • Cariprazin 4,5 mg (fixe Dosis ab Tag 3) • Risperidon 4,0 mg (fixe Dosis ab Tag 3) • Placebo
RGH-MD-17	ja	nein (Forest Laboratories, Inc.)	abgeschlossen	Maximal 7 Tage Screening 48 Wochen Behandlung 4 Wochen Follow-up Long-term extension der Studie RGH-MD-16	Cariprazin 1,5-4,5 mg (flexibel)

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
RGH-MD-18	ja	nein (Forest Laboratories, Inc.)	abgeschlossen	Maximal 28 Tage Screening 4 Wochen Behandlung (2 Wochen Dosisanpassung, 2 Wochen fixe Maximaldosis) 7 Tage Follow-up	4 Kohorten mit je zwei Armen: • Cariprazin (je nach Kohorte unterschiedlich ansteigende Dosis, Gesamtbereich: 1,5-24,0 mg) • Placebo
DB=Doppelblind; OL=Open label					

Der Wirkstoff Cariprazin wurde von Gedeon Richter Plc. entwickelt. In den USA und Kanada erfolgte die klinische Entwicklung in Zusammenarbeit mit Forest Laboratories, Inc., in Japan und anderen asiatischen Ländern mit der Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation. 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.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-8 bilden den Stand der Information am 24.01.2018 ab.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-8 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
A002-A3	Kein Vergleich gegen eine der zweckmäßigen Vergleichstherapien (Alle Behandlungsarme enthalten Cariprazin) Cariprazin-Dosierung zum Teil nicht zulassungskonform (12,5 mg täglich)
A002-A4	Ausschließlich Patienten nicht-kaucasischer Ethnie (Japan, Taiwan und Korea) Cariprazin-Dosierung zum Teil nicht zulassungskonform (9,0 mg täglich)
A002-A5	Ausschließlich Patienten nicht-kaucasischer Ethnie (Japan, Taiwan und Korea) Cariprazin-Dosierung zum Teil nicht zulassungskonform (9,0 mg täglich)
A002-A7	Ausschließlich Patienten nicht-kaucasischer Ethnie (Japan) Cariprazin-Dosierung nicht zulassungskonform (flexibel 1,5-9,0 mg täglich)
A002-A11	Kein Vergleich gegen eine der zweckmäßigen Vergleichstherapien (Alle Behandlungsarme enthalten Cariprazin) Cariprazin-Dosierung zum Teil nicht zulassungskonform (9,0 mg täglich)
RGH-MD-01	Kein Vergleich gegen eine der zweckmäßigen Vergleichstherapien (placebokontrolliert) Cariprazin-Dosierung nicht zulassungskonform (ansteigend 0,5-12,5 mg täglich)
RGH-MD-02	Cariprazin-Dosierung nicht zulassungskonform (ansteigend 1,5-18,0 mg täglich)
RGH-MD-03	Kein Vergleich gegen eine der zweckmäßigen Vergleichstherapien (placebokontrolliert) Cariprazin-Dosierung zum Teil nicht zulassungskonform (flexibel 6,0-12,0 mg täglich)
RGH-MD-05	Kein Vergleich gegen eine der zweckmäßigen Vergleichstherapien (placebokontrolliert) Cariprazin-Dosierung zum Teil nicht zulassungskonform (9,0 mg täglich)
RGH-MD-06	Kein Vergleich gegen eine der zweckmäßigen Vergleichstherapien (placebokontrolliert) Cariprazin-Dosierung zum Teil nicht zulassungskonform (9,0 mg täglich)
RGH-MD-11	Einarmige long-term extension der Studien RGH-MD-04 und RGH-MD-05 Cariprazin-Dosierung zum Teil nicht zulassungskonform (flexibel 3,0-9,0 mg täglich)
RGH-MD-17	Einarmige long-term extension der Studie RGH-MD-16
RGH-MD-18	Kein Vergleich gegen eine der zweckmäßigen Vergleichstherapien (Alle Behandlungsarme enthalten Cariprazin) Cariprazin-Dosierung nicht zulassungskonform (ansteigend 1,5-24,0 mg täglich)

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

In der am 22.01.2018 durchgeführten bibliografischen Literaturrecherche nach Publikationen zu RCT mit Cariprazin in der Akuttherapie der Schizophrenie wurden 226 Treffer identifiziert. Davon wurden 84 Treffer als Duplikate ausgeschlossen. Von den verbleibenden 142 Treffern wurden im Titel-/Abstractscreening anhand der in Tabelle 4-5 definierten Einschlusskriterien 138 Treffer ausgeschlossen. Vier Publikationen wurden im Volltext gesichtet. Ein Volltext wurde aufgrund des Ausschlusskriteriums A7 (abweichender Publikationstyp oder keine Ergebnisse berichtet) ausgeschlossen. Die verbleibenden drei Publikationen wurden den Studien RGH-MD-04 und RGH-MD-16 wie folgt zugeordnet:

Studie RGH-MD-04

Durgam, S.; Cutler, A. J.; Lu, K.; Migliore, R.; Ruth, A.; Laszlovszky, I.; Nemeth, G. Meltzer, H. Y. 2015. Cariprazine in acute exacerbation of schizophrenia: A fixed-dose, phase 3, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial. *Journal of Clinical Psychiatry*, 76(12): e1574-e1582

Corponi, F.; Serretti, A.; Montgomery, S. Fabbri, C. 2017. Cariprazine specificity profile in the treatment of acute schizophrenia: a meta-analysis and meta-regression of randomized-controlled trials. *International Clinical Psychopharmacology*, 19 (in press)

Studie RGH-MD-16

Durgam, S.; Starace, A.; Li, D.; Migliore, R.; Ruth, A.; Nemeth, G.Laszlovszky, I. 2014. An evaluation of the safety and efficacy of cariprazine in patients with acute exacerbation of schizophrenia: A phase II, randomized clinical trial. *Schizophrenia Research*, 152(2-3): 450-457

Corponi, F.; Serretti, A.; Montgomery, S. Fabbri, C. 2017. Cariprazine specificity profile in the treatment of acute schizophrenia: a meta-analysis and meta-regression of randomized-controlled trials. *International Clinical Psychopharmacology.*, 19 (in press)

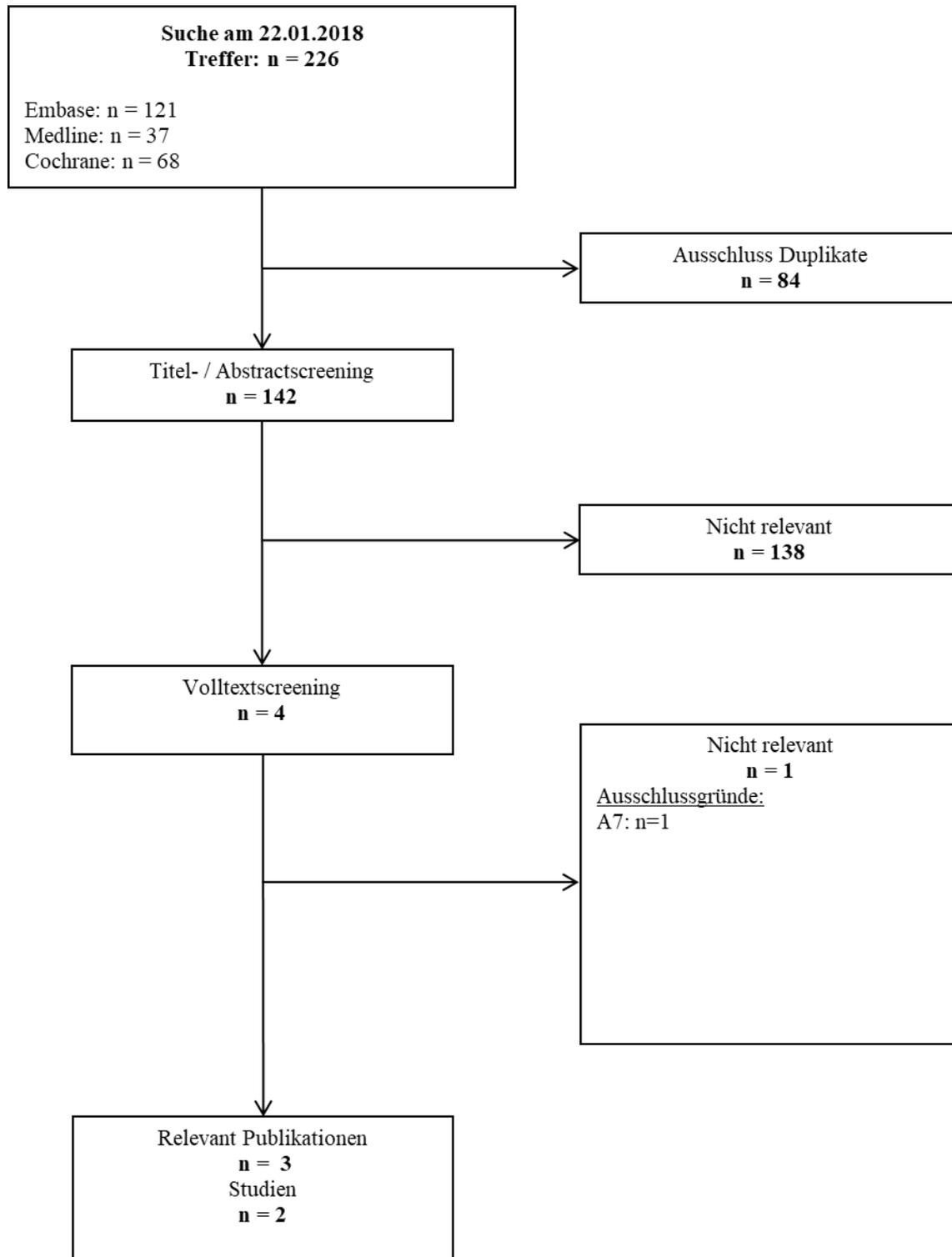


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit Cariprazin in der Akuttherapie der Schizophrenie

In der am 22.01.2018 durchgeführten bibliografischen Literaturrecherche nach Publikationen zu RCT mit Cariprazin in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe der Schizophrenie wurden 226 Treffer identifiziert. Davon wurden 84 Treffer als Duplikate ausgeschlossen. Von den verbleibenden 142 Treffern wurden im Titel-/ Abstractscreening anhand der in Tabelle 4-6 definierten Einschlusskriterien 140 Treffer ausgeschlossen. Zwei Publikationen wurden im Volltext gesichtet. Ein Volltext wurde aufgrund des Ausschlusskriteriums A7 (abweichender Publikationstyp oder keine Ergebnisse berichtet) ausgeschlossen. Die verbleibende Publikation wurde der Studie RGH-188-005 zugeordnet:

Studie RGH-188-005

Nemeth, G.; Laszlovszky, I.; Czobor, P.; Szalai, E.; Szatmari, B.; Harsanyi, J.; Barabassy, A.; Debelle, M.; Durgam, S.; Bitter, I.; Marder, S. Fleischhacker, W. W. 2017. Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomised, double-blind, controlled trial. *The Lancet*, 389(10074): 1103-1113

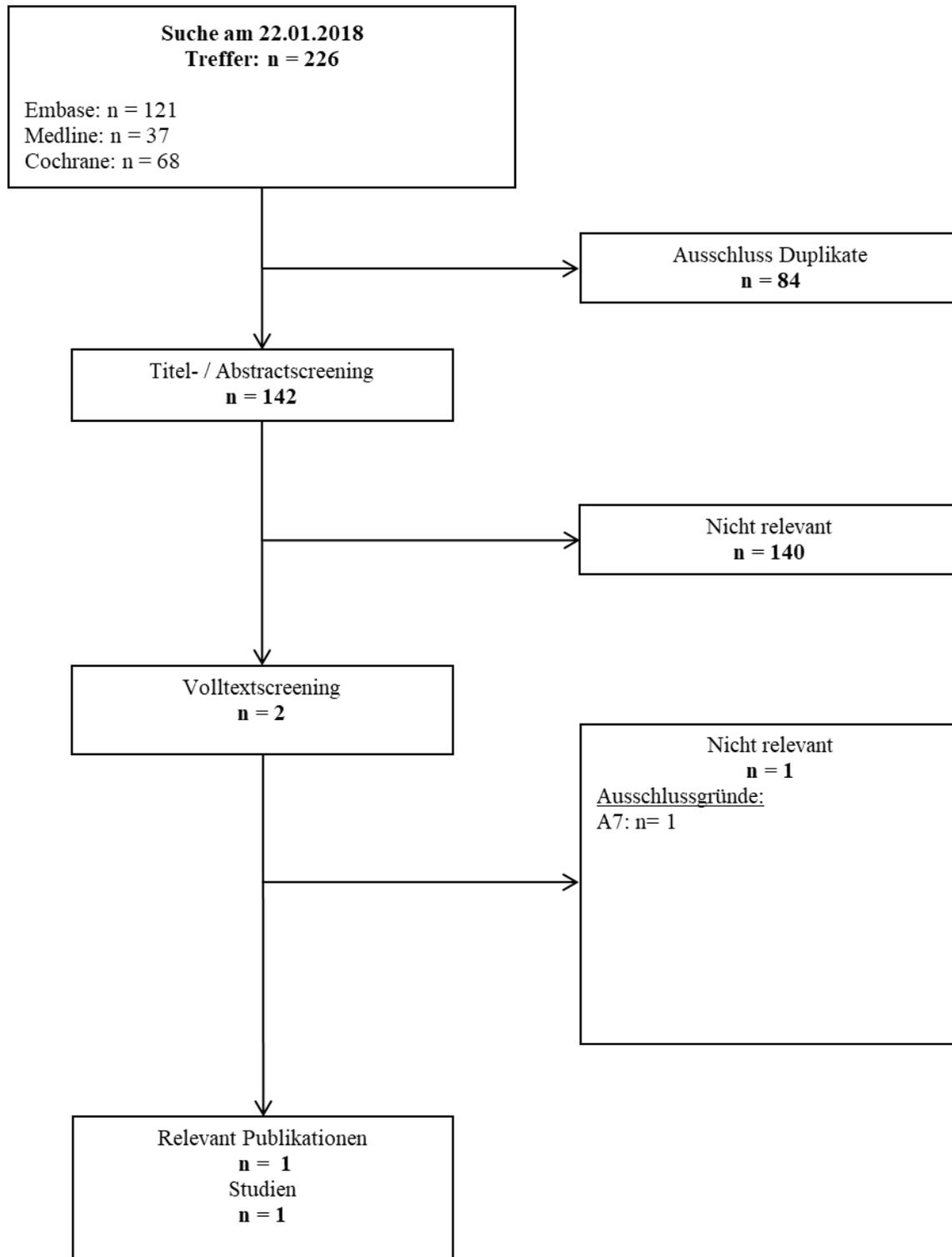


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit Cariprazin in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe der Schizophrenie

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit Cariprazin in der Akuttherapie der Schizophrenie

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
RGH-MD-04	clinicaltrials.gov [51] ICTRP [52]	ja	ja	abgeschlossen
RGH-MD-16	clinicaltrials.gov [53] ICTRP [54]	ja	ja	abgeschlossen

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit Cariprazin in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe der Schizophrenie

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
RGH-188-005	EU-CTR [55] ICTRP [56]	ja	ja	abgeschlossen

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-10 und Tabelle 4-11 bilden den Stand der Information am 24.01.2018 ab.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
placebokontrolliert						
nicht zutreffend						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Fragestellung «Akuttherapie»						
RGH-MD-04	ja	nein (Forest Laboratories, Inc.)	ja	ja [57]	ja [51, 52]	ja [58, 59]
RGH-MD-16	ja	nein (Forest Laboratories, Inc.)	ja	ja [60]	ja [53, 54]	ja [59, 61]
Fragestellung «Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe»						
RGH-188-005	ja	nein (Gedeon Richter Plc)	ja	ja [62]	ja [55, 56]	ja [63]
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

Der Wirkstoff Cariprazin wurde von Gedeon Richter Plc. entwickelt. In den USA und Kanada erfolgte die klinische Entwicklung in Zusammenarbeit mit Forest Laboratories, Inc., in Japan und anderen asiatischen Ländern in Kooperation mit der Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation. 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.

Im Folgenden werden die Studien RGH-MD-04, RGH-MD-16 und RGH-188-005 mit MD-04, MD-16 und 188-005 abgekürzt.

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
MD-04	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene mit Schizophrenie in der Akutphase	Cariprazin <ul style="list-style-type: none"> • 3,0 mg QD: N=155 • 6,0 mg QD: N=157 Aripiprazol: N=152 Placebo: N=153	Run-in: 1 Woche Behandlung: 6 Wochen Follow-Up: 2 Wochen	USA, Rumänien, Russland, Ukraine 04/2010-12/2011	<u>Primärer Endpunkt:</u> PANSS-Gesamtscore <u>Sekundäre Endpunkte:</u> PANSS-Subscores CGI-S und CGI-I NSA-16 SQLS-R4 UE (anhand SOC/PT, Klasseneffekte, EPS, Suizidalität)
MD-16	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene mit Schizophrenie in der Akutphase	Cariprazin <ul style="list-style-type: none"> • 1,5 mg QD: N=145 • 3,0 mg QD: N=147 • 4,5 mg QD: N=148 Risperidon: N=141 Placebo: N=151	Run-in: 1 Woche Behandlung: 6 Wochen Follow-Up: 2 Wochen	USA, Indien, Russland, Ukraine, Malaysia 06/2008-08/2009	<u>Primärer Endpunkt:</u> PANSS-Gesamtscore <u>Sekundäre Endpunkte:</u> PANSS-Subscores CGI-S und CGI-I NSA-16 UE (anhand SOC/PT, Klasseneffekte, EPS, Suizidalität)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
188-005	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene mit Schizophrenie in stabilem Zustand (ohne akute Verschlechterung <6 Monate) und überwiegender Negativsymptomatik (PANSS-FNS \geq 24)	Cariprazin: N=230 Risperidon: N=231	Run-in: 4 Wochen Behandlung: 26 Wochen Follow-Up: 2 Wochen	Europa (Bulgarien, Kroatien, Tschechien, Frankreich, Ungarn, Polen, Rumänien, Serbien, Spanien, Russland und Ukraine) 05/2013–11/2014	<u>Primärer Endpunkt:</u> PANSS-FNS <u>Sekundäre Endpunkte:</u> PANSS-Gesamt- und Subscores CGI-S und CGI-I PSP UE (anhand SOC/PT, Klasseneffekte, EPS, Depressionen, Suizidalität)
<p>CDSS: Calgary depression scale for schizophrenia, CGI-I/-S: Clinical Global Impression Scale – Improvement/ - Severity; EPS: Extrapyramidal-motorische Störungen, FNS: Faktorscore für Negativsymptome, NSA: Negative Symptom Assessment, PANSS-FNS: Positive and Negative Syndrome Scale - Factorscore for Negative Symptoms, PT: Preferred Term, PSP: Personal and Social Performance Scale, QD: Quaque die (einmal täglich), RCT: Randomisierte kontrollierte Studie, SOC: System Organ Class, SQLS-R4: Schizophrenia Quality of Life Scale Revision 4, UE: Unerwünschtes Ereignis, USA: Vereinigte Staaten von Amerika</p>						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Cariprazin				Aktive Vergleichs-therapie	Placebo	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.															
	1,5 mg	3,0 mg	4,5 mg	6,0 mg																		
MD-04	–	3,0 mg QD	–	6,0 mg QD	Aripiprazol 10,0 mg QD	QD	Dosiserhöhung: Cariprazin: Die Startdosis von 1,5 mg QD (Tag 1) wurde bis Tag 4 auf 3,0 mg QD bzw. 6,0 mg QD erhöht und anschließend beibehalten. Aripiprazol: Keine Dosisanpassung (konstante Dosierung ab Tag 1).															
MD-16	1,5 mg QD	3,0 mg QD	4,5 mg QD	–	Risperidon 4,0 mg QD	QD	Dosiserhöhung: Cariprazin: Die Startdosis von 1,5 mg QD (Tag 1) wurde entweder beibehalten oder bis Tag 4 auf 3,0 mg QD bzw. 4,5 mg QD erhöht und anschließend beibehalten. Risperidon: Die Startdosis von 2,0 mg QD (Tag 1) wurde bis Tag 3 auf 4,0 mg QD erhöht und anschließend beibehalten.															
188-005	Zieldosis: 4,5 mg QD, Dosiserhöhung oder -reduktion individuell möglich				Risperidon Zieldosis: 4,0 mg QD, Dosiserhöhung oder -reduktion individuell möglich	–	Dosisanpassung: <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th></th> <th>Cariprazin</th> <th>Risperidon</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tag 0-6</td> <td>1,5 mg QD</td> <td>2,0 mg QD</td> </tr> <tr> <td>Tag 7-13</td> <td>3,0 mg QD</td> <td>3,0 mg QD</td> </tr> <tr> <td>Tag 14-20</td> <td>4,5 mg QD</td> <td>4,0 mg QD</td> </tr> <tr> <td>Tag 21-182</td> <td>4,5 ±1,5 mg QD</td> <td>4,0 +2,0/-1,0 mg QD</td> </tr> </tbody> </table> <p>Ab Tag 21 war bei Symptomen, die mit einer drohenden psychotischen Verschlechterung einhergingen, eine Dosiserhöhung auf 6,0 mg Cariprazin QD bzw. 6,0 mg Risperidon QD möglich; bei Nebenwirkungen war eine Dosisreduktion auf 3,0 mg Cariprazin QD bzw. 3,0 mg Risperidon QD möglich.</p>		Cariprazin	Risperidon	Tag 0-6	1,5 mg QD	2,0 mg QD	Tag 7-13	3,0 mg QD	3,0 mg QD	Tag 14-20	4,5 mg QD	4,0 mg QD	Tag 21-182	4,5 ±1,5 mg QD	4,0 +2,0/-1,0 mg QD
	Cariprazin	Risperidon																				
Tag 0-6	1,5 mg QD	2,0 mg QD																				
Tag 7-13	3,0 mg QD	3,0 mg QD																				
Tag 14-20	4,5 mg QD	4,0 mg QD																				
Tag 21-182	4,5 ±1,5 mg QD	4,0 +2,0/-1,0 mg QD																				
QD: Quaque die (einmal täglich)																						

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

	MD-04 ^a			MD-16 ^a			188-005		
	Cariprazin 3,0 mg N=155	Cariprazin 6,0 mg N=157	Aripiprazol N=152	Cariprazin 1,5 mg N=145	Cariprazin 3,0 mg N=146	Cariprazin 4,5 mg N=147	Risperidon N=140	Cariprazin N=230	Risperidon N=230
Alter (Jahre)									
MW (SD)	37,9 (10,6)	38,6 (10,6)	39,3 (10,8)	36,8 (9,6)	37,1 (10,4)	35,8 (10,8)	36,5 (11,1)	40,2 (10,5)	40,7 (11,2)
Median	37	38	39	36	36	34	35	39,5	40
Geschlecht, n (%)									
männlich	99 (63,9)	100 (63,7)	94 (61,8)	93 (64,1)	107 (73,3)	103 (70,1)	98 (70,0)	124 (53,9)	140 (60,9)
weiblich	56 (36,1)	57 (36,3)	58 (38,2)	52 (35,9)	39 (26,7)	44 (29,9)	42 (30,0)	106 (46,1)	90 (39,1)
Ethnie, n (%)									
Weiß/kaukasisch	102 (65,8)	101 (64,3)	99 (65,1)	77 (53,1)	71 (48,6)	75 (51,0)	67 (47,9)	221 (96,1)	217 (94,3)
Schwarz/ afroamerikanisch	32 (20,6)	36 (22,9)	33 (21,7)	32 (22,1)	38 (26,0)	32 (21,8)	35 (25,0)	0	0
Asiatisch	1 (0,6)	0	2 (1,3)	34 (23,4)	37 (25,3)	39 (26,5)	37 (26,4)	0	0
Einheimische Hawaiianer / andere pazifische Insulaner	1 (0,6)	0	1 (0,7)	0	0	0	0	0	0
Indianer / Einwohner Alaskas	0	0	0	2 (1,4)	0	0	0	0	0
Andere	2 (1,3)	3 (1,9)	1 (0,7)	0	0	1 (0,7)	1 (0,7)	0	0
Nicht erfasst	17 (11,0)	17 (10,8)	16 (10,5)	0	0	0	0	9 (3,9)	13 (5,7)
Schizophrenie-Typ, n (%)									
Paranoid	148 (95,5)	149 (94,9)	143 (94,1)	131 (90,3)	132 (90,4)	134 (91,2)	121 (86,4)	188 (81,7)	196 (85,2)
Residual	–	–	–	–	–	–	–	24 (10,4)	12 (5,2)
Undifferenziert	6 (3,9)	7 (4,5)	7 (4,6)	9 (6,2)	7 (4,8)	8 (5,4)	10 (7,1)	13 (5,7)	16 (7,0)
Desorganisiert	0	1 (0,6)	1 (0,7)	5 (3,4)	7 (4,8)	4 (2,7)	8 (5,7)	4 (1,7)	6 (2,6)
Katatonisch	1 (0,6)	0	1 (0,7)	0	0	1 (0,7)	1 (0,7)	1 (0,4)	0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	MD-04 ^a			MD-16 ^a				188-005	
	Cariprazin 3,0 mg N=155	Cariprazin 6,0 mg N=157	Aripiprazol N=152	Cariprazin 1,5 mg N=145	Cariprazin 3,0 mg N=146	Cariprazin 4,5 mg N=147	Risperidon N=140	Cariprazin N=230	Risperidon N=230
Zeit seit Diagnose (Jahre)									
N	155	157	152	145	146	147	140	230	230
MW (SD)	12,37 (8,73)	11,68 (9,02)	12,40 (8,89)	11,4 (8,7)	11,2 (8,6)	11,1 (9,8)	12,3 (10,0)	11,98 (8,1)	12,96 (9,2)
Median	10,6	9,7	10,7	10	9	7	9	9,8	10,2
Min; Max	1,0; 36,1	1,0; 43,8	1,1; 36,7	1; 33	1; 34	1; 43	1;42	2; 39,2	2; 42,8
Anzahl psychiatrischer Hospitalisierungen									
Bezugszeitraum (vor Studienbeginn)	insgesamt			insgesamt				letzte 12 Monate	
N	155	157	152	143	145	145	137	230	230
MW (SD)	7,3 (6,6)	7,6 (7,2)	7,5 (9,4)	6,3 (8,4)	5,6 (6,5)	7,0 (8,6)	6,3 (8,1)	0,3 (1,5)	0,2 (0,5)
Median	5	5	5	4	4	4	4	0	0
Min; Max	0; 50	0; 45	0; 99	0; 60	0; 40	0; 50	0; 54	0; 22	0; 2
Anzahl bisheriger akuter Exazerbationen									
<5	44 (28,4)	40 (25,5)	41 (27,0)	59 (40,7)	60 (41,1)	64 (43,5)	57 (40,7)	148 (64,3)	126 (54,8)
5-10	57 (36,8)	66 (42,0)	57 (37,5)	49 (33,8)	49 (33,6)	39 (26,5)	46 (32,9)	61 (26,5)	79 (34,3)
11-15	22 (14,2)	17 (10,8)	21 (13,8)	8 (5,5)	13 (8,9)	18 (12,2)	19 (13,6)	11 (4,8)	20 (8,7)
>15	32 (20,6)	34 (21,7)	33 (21,7)	28 (19,3)	23 (15,8)	25 (17,0)	18 (12,9)	10 (4,3)	5 (2,2)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	MD-04 ^a			MD-16 ^a				188-005	
	Cariprazin 3,0 mg N=155	Cariprazin 6,0 mg N=157	Aripiprazol N=152	Cariprazin 1,5 mg N=145	Cariprazin 3,0 mg N=146	Cariprazin 4,5 mg N=147	Risperidon N=140	Cariprazin N=230	Risperidon N=230
Zeit seit Erholung von der letzten akuten Exazerbation (Jahre)									
N								228	230
MW (SD)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	3,46 (3,3)	3,15 (2,9)
Median								2,25	2,05
Min; Max								0,5; 21,9	0,5; 16,9
Dauer der aktuellen Episode (Wochen)									
N	155	157	152	145	146	147	140		
MW (SD)	1,29 (0,42)	1,27 (0,56)	1,27 (0,44)	1,56 (4,42)	1,25 (0,62)	1,29 (0,43)	1,29 (0,45)	n.z.	n.z.
Median	1,29	1,29	1,29	1,14	1,29	1,29	1,29		
Min; Max	0,1; 2,1	0,1; 6,0	0,1; 2,0	0,4; 54,1	-2,4; 5,4	0,3; 2,1	0,1; 2,7		
Vorzeitiger Abbruch, n (%)									
Therapieabbruch	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	52 (22,6)	52 (22,6)
Studienabbruch	51 (32,9)	60 (38,2)	38 (25,0)	55 (37,9)	50 (34,2)	49 (33,3)	39 (27,9)	53 (23,0)	52 (22,6)
a: Da die Behandlung mit Placebo für die Nutzenbewertung nicht relevant ist, werden für Studie MD-04 und MD-16 jeweils keine Baseline-Charakteristika für den Placebo-Arm präsentiert. k. A.: keine Angabe, MW: Mittelwert, n.z.: nicht zutreffend, SD: Standardabweichung									

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Studiendesign

MD-04

Die Studie MD-04 ist eine multizentrische und doppelblinde RCT, in welcher erwachsene Patienten in einer Akutphase der Schizophrenie (Primärdiagnose gemäß Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision [DSM-IV-TR]) mit Cariprazin, Aripiprazol oder Placebo behandelt wurden. Dazu wurden die Patienten nach einer 1-wöchigen Lead-In-Phase im Verhältnis 1:1:1:1 randomisiert und erhielten dementsprechend im Rahmen einer 6-wöchigen Behandlungsphase 3,0 mg Cariprazin QD, 6,0 mg Cariprazin QD, 10,0 mg Aripiprazol QD oder Placebo QD. Auf die Behandlungsphase folgte eine 2-wöchige Sicherheits-Follow-Up-Phase (ohne Behandlung). Während der Behandlungsphase wurden die Patienten anhand des in Tabelle 4-16 dargestellten Dosierungsschemas behandelt.

Tabelle 4-16: Dosierungsschema in Studie MD-04

Studienarm	Dosierung (mg QD)			
	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4-42
Cariprazin 3,0 mg	1,5	3,0	3,0	3,0
Cariprazin 6,0 mg	1,5	3,0	4,5	6,0
Aripiprazol	10	10	10	10
Placebo	0	0	0	0

QD: Quaque die (einmal täglich)

Die Patienten mussten ab Beginn der Behandlung einem fixen Dosierungsplan folgen, sowohl im Cariprazin- als auch im Aripiprazol-Arm. Dosisanpassungen waren in der Studie nicht vorgesehen. Laut Fachinformation sollten Cariprazin und Aripiprazol individuell dosiert werden. Das heißt für jeden Patienten sollte sowohl die Möglichkeit einer Dosiserhöhung aufgrund ausbleibender Wirksamkeit als auch einer Dosisreduktion aufgrund von Nebenwirkungen bestehen. Ein Verbleiben auf einer fixen Dosierung kann somit sowohl zu einer Unterdosierung (hinsichtlich Wirksamkeit) als auch zu einer Überdosierung (hinsichtlich Verträglichkeit) des einzelnen Patienten führen. Eine Behandlung mit einer fixen Dosierung ohne Möglichkeit einer individuellen Dosisanpassung ist im klinischen Versorgungsalltag unüblich und spiegelt nicht die Dosierungsempfehlungen der aktuellen Fachinformation wider. Insbesondere Dosierungen von 1,5 mg und 3,0 mg Cariprazin stellen Startdosierungen von Cariprazin dar, die oft bereits am zweiten Behandlungstag heraufgesetzt werden. Auch wenn nicht prinzipiell ausgeschlossen ist, dass für einige Patienten eine niedrige Dosierung von

3,0 mg oder ggf. sogar 1,5 mg Cariprazin für eine Behandlung ausreichend sein könnte, haben diese niedrigen Dosierungen im Versorgungsalltag eine geringe klinische Bedeutung.

Durchgeführt wurde die Studie in 58 Zentren in den USA, Rumänien, Russland und der Ukraine.

Primärer Endpunkt der Studie ist die Veränderung des PANSS-Gesamtscores gegenüber dem Ausgangswert.

MD-16

Die Studie MD-16 ist eine multizentrische und doppelblinde RCT, in welcher erwachsene Patienten in einer Akutphase der Schizophrenie (Primärdiagnose gemäß DSM-IV-TR) mit Cariprazin, Risperidon oder Placebo behandelt wurden. Dazu wurden die Patienten nach einer 1-wöchigen Lead-In-Phase im Verhältnis 1:1:1:1 randomisiert und erhielten dementsprechend im Rahmen einer 6-wöchigen Behandlungsphase 1,5 mg Cariprazin QD, 3,0 mg Cariprazin QD, 4,5 mg Cariprazin QD, 4,0 mg Risperidon QD oder Placebo QD. Auf die Behandlungsphase folgte eine 2-wöchige Sicherheits-Follow-Up-Phase (ohne Behandlung). Während der Behandlungsphase wurden die Patienten anhand des in Tabelle 4-17 dargestellten Dosierungsschemas behandelt.

Tabelle 4-17: Dosierungsschema in Studie MD-16

Studienarm	Dosierung (mg QD)			
	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4-42
Cariprazin 1,5 mg	1,5	1,5	1,5	1,5
Cariprazin 3,0 mg	1,5	3,0	3,0	3,0
Cariprazin 4,5 mg	1,5	3,0	4,5	4,5
Risperidon	2,0	2,0	4,0	4,0
Placebo	0	0	0	0

QD: Quaque die (einmal täglich)

Die Patienten mussten ab Beginn der Behandlung einem fixen Dosierungsplan folgen, sowohl im Cariprazin- als auch im Risperidon-Arm. Dosisanpassungen waren in der Studie nicht vorgesehen. Laut Fachinformation sollten Cariprazin und Risperidon individuell dosiert werden. Das heißt für jeden Patienten sollte sowohl die Möglichkeit einer Dosiserhöhung aufgrund ausbleibender Wirksamkeit als auch einer Dosisreduktion aufgrund von Nebenwirkungen bestehen. Ein Verbleiben auf einer fixen Dosierung kann somit sowohl zu einer Unterdosierung (hinsichtlich Wirksamkeit) als auch zu einer Überdosierung (hinsichtlich Verträglichkeit) des einzelnen Patienten führen. Eine Behandlung mit einer fixen Dosierung ohne Möglichkeit einer individuellen Dosisanpassung ist im klinischen Versorgungsalltag unüblich und spiegelt nicht die Dosierungsempfehlungen der aktuellen Fachinformation wider. Insbesondere Dosierungen von 1,5 mg und 3,0 mg Cariprazin stellen Startdosierungen von Cariprazin dar, die oft bereits am zweiten Behandlungstag heraufgesetzt werden. Auch wenn

nicht prinzipiell ausgeschlossen ist, dass für einige Patienten eine niedrige Dosierung von 3,0 mg oder ggf. sogar 1,5 mg Cariprazin für eine Behandlung ausreichend sein könnte, haben diese niedrigen Dosierungen im Versorgungsalltag eine geringe klinische Bedeutung.

Durchgeführt wurde die Studie an 65 Zentren in den USA, Indien, Malaysia, Russland und der Ukraine.

Primärer Endpunkt der Studie ist die Veränderung des PANSS-Gesamtscores gegenüber dem Ausgangswert.

188-005

Die Studie 188-005 ist eine multizentrische und doppelblinde RCT, in welcher erwachsene Patienten mit Schizophrenie (Primärdiagnose gemäß DSM-IV-TR) in stabilem Zustand (ohne akute Verschlechterung <6 Monate) und mit überwiegender Negativsymptomatik (PANSS-FNS ≥ 24) mit Cariprazin oder Risperidon behandelt wurden. Dazu wurden die Patienten nach 4-wöchiger Lead-In-Phase (ohne Intervention) im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten dementsprechend im Rahmen einer 26-wöchigen Behandlungsphase entweder Cariprazin oder Risperidon. Entsprechend der EMA-Guideline wird für Studien zur Langzeitbehandlung der Schizophrenie zwar eine Studiendauer von 12 Monaten empfohlen, hierbei muss allerdings die jeweilige Fragestellung einer Studie mit in Betracht gezogen werden [19]. In die Studie 188-005 sollte speziell der Effekt von Cariprazin auf die Negativsymptomatik untersucht werden, der Fokus lag damit nicht auf der Rückfallprophylaxe und begründet damit die kürzere Behandlungsdauer von 26 Wochen für diese Studie. Auf die Behandlungsphase folgte eine 2-wöchige Sicherheits-Follow-Up-Phase (ohne Behandlung). Während der 26-wöchigen Behandlungsphase wurden die Patienten anhand des in Tabelle 4-18 dargestellten Dosierungsschemas behandelt.

Tabelle 4-18: Dosierungsschema in Studie 188-005

Studienarm	Dosiserhöhung		Erhaltungstherapie		
	Tag 0-6	Tag 7-13	Tag 14-20	Tag 21-182	
Cariprazin (mg QD)	1,5	3,0	4,5	3,0 ^a	Im Falle von Nebenwirkungen
				4,5 ^b	Zieldosis
				6,0 ^a	Im Falle von Symptomen, die mit einer drohenden psychotischen Verschlechterung einhergehen
Risperidon (mg QD)	2,0	3,0	4,0	3,0 ^a	Im Falle von Nebenwirkungen
				4,0 ^b	Zieldosis
				6,0 ^a	Im Falle von Symptomen, die mit einer drohenden psychotischen Verschlechterung einhergehen
Bisherige AP	Reduktion auf 75%-50%	Reduktion auf 25%-50%	Reduktion auf 0%	Nicht zutreffend.	

a: Dosiserhöhung und -reduktion der doppelblinden Studienmedikation war nur jeweils einmal innerhalb der 24-wöchigen Behandlungsphase erlaubt

b: Den Prüfarzten wurde empfohlen, die Zieldosis beizubehalten bzw. nach Modifikation sobald wie möglich zur Zieldosis zurückzukehren

AP: Antipsychotika, QD: Quaque die (einmal täglich)

Von Tag 0 bis 6 der Behandlungsphase erhielten die Patienten 1,5 mg Cariprazin QD bzw. 2,0 mg Risperidon QD, von Tag 7 bis 13 erhielten die Patienten 3,0 mg Cariprazin QD bzw. 3,0 mg Risperidon QD und ab Tag 14 bis 20 wurden die Patienten auf die Zieldosis von 4,5 mg Cariprazin QD bzw. 4,0 mg Risperidon QD hochdosiert. Anschließend konnte die Dosis der Patienten bei Unverträglichkeiten bzw. Symptomen, die mit einer drohenden psychotischen Verschlechterung einhergingen, jeweils einmal erhöht bzw. reduziert werden. Die Behandlung kann aufgrund der Möglichkeit der Dosisanpassung somit als individuell und zulassungskonform betrachtet werden.

Durchgeführt wurde die Studie in 74 Zentren in Bulgarien, Kroatien, Tschechien, Frankreich, Ungarn, Polen, Rumänien, Serbien, Spanien, Russland und der Ukraine.

Primärer Endpunkt der Studie ist die Veränderung des PANSS-FNS gegenüber dem Ausgangswert.

Studienpopulation

MD-04

Es wurden 155 Patienten auf eine Behandlung mit 3,0 mg Cariprazin, 157 Patienten auf eine Behandlung mit 6,0 mg Cariprazin, 152 Patienten auf eine Behandlung mit Aripiprazol und 153 Patienten auf Placebo randomisiert. Alle randomisierten Patienten erhielten mindestens

eine Dosis der entsprechenden Medikation (Safety-Population). Die ITT-Population¹⁴ umfasst 151 Patienten im Cariprazin-3,0 mg-Arm, 154 Patienten im Cariprazin-6,0 mg-Arm, 150 Patienten im Aripiprazol-Arm und 149 Patienten im Placebo-Arm.

Im Median waren die Patienten zu Beginn der Studie in den verschiedenen Studienarmen zwischen 37 Jahre und 39 Jahre alt. In den beiden Cariprazin-Armen waren jeweils 36% der Patienten weiblich; im Aripiprazol-Arm waren 38% der Patienten weiblich. Sowohl in den beiden Cariprazin-Armen als auch im Aripiprazol-Arm waren gut zwei Drittel der Patienten weißer Ethnie und gut 20% der Patienten schwarz bzw. afroamerikanisch. Die Ethnie der verbleibenden Patienten war überwiegend nicht erfasst. 96% der Patienten im Cariprazin-3,0 mg-Arm, 95% der Patienten im Cariprazin-6,0 mg-Arm und 94% der Patienten im Aripiprazol-Arm wiesen eine paranoide Schizophrenie auf, während von einer undifferenzierten Schizophrenie 7%, 4% und 5% der Patienten in den jeweiligen Armen betroffen waren. Von desorganisierter oder katatonischer Schizophrenie waren jeweils maximal einzelne Patienten betroffen.

Die mediane Krankheitsdauer seit Diagnose lag zu Studienbeginn bei 10,6 Jahren im Cariprazin-3,0-mg-Arm, bei 9,7 Jahren im Cariprazin-6,0-mg-Arm und bei 10,7 Jahren im Risperidon-Arm. In allen Studienarmen wiesen die Patienten im Median bisher fünf psychiatrische Hospitalisierungen auf. In allen Studienarmen lag bei der Mehrheit der Patienten (72%/75% in den Cariprazin-Armen, 73% im Aripiprazol-Arm) die Anzahl der bisherigen akuten Exazerbationen >5. Ein Anteil von 21% der Patienten im Cariprazin-3,0-mg-Arm, 22% der Patienten im Cariprazin-6,0-mg-Arm und 22% der Patienten im Aripiprazol-Arm wiesen bereits >15 Exazerbationen auf. Die Dauer der aktuellen Episode bei Studienbeginn belief sich im Median in allen Studienarmen jeweils auf 9 Tage. Über alle Arme hinweg brachen ca. 25-38% der Patienten die Studie vorzeitig ab.

Insgesamt ergibt sich in Bezug auf die Verteilung der Baseline-Charakteristika in den Studienarmen ein ausgewogenes Bild zwischen den Behandlungsgruppen.

MD-16

Es wurden 145 Patienten auf eine Behandlung mit 1,5 mg Cariprazin, 147 Patienten auf eine Behandlung mit 3,0 mg Cariprazin, 148 Patienten auf eine Behandlung mit 4,5 mg Cariprazin, 141 Patienten auf eine Behandlung mit Risperidon und 151 Patienten auf Placebo randomisiert. Die Safety-Population (Patienten, die mindestens eine Dosis erhielten) umfasst 145 Patienten aus dem Cariprazin-1,5-mg-Arm, 146 Patienten aus dem Cariprazin-3,0-mg-Arm, 147 Patienten aus dem Cariprazin-4,5-mg-Arm, 140 Patienten aus dem Risperidon-Arm und 151 Patienten aus dem Placebo-Arm. In die ITT-Population¹⁵ wurden 140 Patienten aus dem Cariprazin-1,5-mg-Arm, 140 Patienten aus dem Cariprazin-3,0-mg-Arm, 145 Patienten aus

¹⁴ ITT-Population der Studie MD-04: Alle Patienten der Safety-Population mit mindestens einer Post-Baseline-Bewertung des PANSS (Gruppenzuteilung gemäß Randomisierung).

¹⁵ ITT-Population der Studie MD-16: Alle Patienten der Safety-Population mit mindestens einer Post-Baseline-Bewertung des PANSS (Gruppenzuteilung gemäß Randomisierung).

dem Cariprazin-4,5-mg-Arm, 138 Patienten aus dem Risperidon-Arm und 148 Patienten aus dem Placebo-Arm eingeschlossen.

Im Median waren die Patienten zu Beginn der Studie in den verschiedenen Studienarmen zwischen 34 Jahre und 36 Jahre alt. Der Anteil der weiblichen Patienten betrug 36% im Cariprazin-1,5-mg-Arm, 27% im Cariprazin-3,0-mg-Arm, 30% im Cariprazin-4,5-mg-Arm und 30% im Risperidon-Arm. Insgesamt waren die meisten Patienten weißer Ethnie (53% im Cariprazin-1,5-mg-Arm, 49% im Cariprazin-3,0-mg-Arm, 51% im Cariprazin-4,5-mg-Arm und 51% im Risperidon-Arm). Die verbleibenden Patienten waren fast ausschließlich schwarz/afroamerikanisch (22-25%) oder asiatisch (23-27%). 90% im Cariprazin-1,5-mg-Arm, 90% im Cariprazin-3,0-mg-Arm, 91% im Cariprazin-4,5-mg-Arm und 86% im Risperidon-Arm wiesen eine paranoide Schizophrenie auf, während in den jeweiligen Studienarmen der Anteil der Patienten mit undifferenzierter Schizophrenie 5-7% betrug. Der Anteil der Patienten mit desorganisierter Schizophrenie betrug 3-6%. Von katatonischer Schizophrenie waren jeweils maximal einzelne Patienten betroffen.

Die mediane Krankheitsdauer seit Diagnose lag zu Studienbeginn in den Cariprazin-Armen zwischen 7 und 10 Jahren und im Risperidon-Arm bei 9 Jahren. In allen Studienarmen wiesen die Patienten im Median bisher vier psychiatrische Hospitalisierungen auf. In allen Studienarmen lag darüber hinaus bei der Mehrheit der Patienten (57%-59% in den Cariprazin-Armen, 59% im Risperidon-Arm) die Anzahl der bisherigen akuten Exazerbationen >5. Der Anteil der Patienten mit >15 Exazerbationen betrug in den Cariprazin-Armen zwischen 16% und 19% und im Risperidon-Arm 13%. Die Dauer der aktuellen Episode bei Studienbeginn belief sich in den verschiedenen Studienarmen im Median auf 8 oder 9 Tage. Über alle Arme hinweg brachen ca. 28-38% der Patienten die Studie vorzeitig ab.

Insgesamt waren die Baseline-Charakteristika zwischen den Studienarmen vergleichbar.

188-005

Insgesamt wurden 230 Patienten auf eine Behandlung mit Cariprazin und 231 Patienten auf eine Behandlung mit Risperidon randomisiert. Die Safety-Population (Patienten, die mindestens eine Dosis erhielten) umfasst in beiden Studienarmen jeweils 230 Patienten. In die ITT-Population¹⁶ wurde 227 Patienten im Cariprazin-Arm und 229 Patienten im Risperidon-Arm eingeschlossen.

Zu Beginn der Studie waren die Patienten im Cariprazin-Arm im Median 39,5 Jahre alt und im Risperidon-Arm im Median 40 Jahre alt. 46% der Patienten im Cariprazin-Arm und 39% der Patienten im Risperidon-Arm waren weiblich. In beiden Studienarmen waren deutlich über 90% der Patienten weißer Ethnie. Über 80% der Patienten in beiden Studienarmen waren an paranoider Schizophrenie erkrankt, während jeweils deutlich weniger Patienten an einer

¹⁶ ITT-Population der Studie 188-005: Alle Patienten der Safety-Population mit mindestens einer Post-Baseline-Bewertung des PANSS (Gruppenzuteilung gemäß Randomisierung).

residualen, undifferenzierten oder desorganisierten Schizophrenie litten. Nur ein Patient (im Cariprazin-Arm) war an katatonischer Schizophrenie erkrankt.

Die mediane Krankheitsdauer seit Diagnose lag zu Studienbeginn bei 9,8 Jahren im Cariprazin-Arm und bei 10,2 Jahren im Risperidon-Arm. Der Großteil der Patienten in beiden Studienarmen hatte bisher weniger als 5 Exazerbationen und im Median lag die Erholung von der letzten Exazerbation gut 2 Jahre zurück. Die mittlere Anzahl psychiatrischer Hospitalisierungen innerhalb der letzten 12 Monate lag bei 0,3 Jahren im Cariprazin-Arm und 0,2 Jahren im Risperidon-Arm. 22,6% der Patienten im Cariprazin-Arm und ebenfalls 22,6% der Patienten im Risperidon-Arm brachen die Behandlung vorzeitig ab und fast genauso viele Patienten brachen die Studien vorzeitig ab.

Insgesamt waren die Baseline-Charakteristika zwischen den Studienarmen vergleichbar.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Das mittlere Alter der Studienteilnehmer über alle Studienarme lag zwischen 36,4 Jahren (MD-16) und 40,4 Jahren (188-005). Dies stimmt mit den Baseline-Charakteristika der Schizophrenie-Patienten in der EuroSC-Kohorte überein, für deren deutsche Teilpopulation (618 Teilnehmer) das Durchschnittsalter bei 41,5 Jahren lag. Im Rahmen der nicht-interventionellen EuroSC-Studie wurden britische, französische und deutsche Schizophrenie-Patienten in sekundärer psychiatrischer Versorgung über 2 Jahre beobachtet um Zusammenhänge zwischen Kosten, Behandlungsmethoden und klinischen Ergebnissen zu untersuchen [64].

Der Anteil weiblicher Teilnehmer über alle Studienarme lag zwischen 31,1% (MD-16) und 42,6% (188-005). In der Indikation Schizophrenie ist das Erkrankungsrisiko von Männern und Frauen über den gesamten Altersbereich in etwa gleich hoch, weshalb theoretisch ein Anteil von 50% zu erwarten wäre. Diese Betrachtung lässt allerdings die geschlechtsspezifischen Unterschiede bei der Verteilung des Ersterkrankungsalters außer Acht. Während sich die Ersterkrankungen bei Männern um das 20. Lebensjahr häufen, treten bei Frauen zwei Erkrankungsgipfel auf, einer um das 25. Lebensjahr und ein breiterer im Altersbereich von 45 bis 50 Jahren [65]. In Populationen mit einem Durchschnittsalter von etwa 40 Jahren ist daher ein größerer Anteil männlicher Schizophrenie-Patienten plausibel, der im höheren Altersbereich durch die dann vermehrt neuerkrankten Frauen wieder ausgeglichen wird. In Übereinstimmung mit diesen Annahmen betrug auch der Anteil weiblicher Probanden in der deutschen Teilpopulation der EuroSC-Kohorte 43,7% [64].

In Studie 188-005 wurden überwiegend Patienten mit weißer/kaukasischer Ethnie eingeschlossen (durchschnittlich 95,2%), so dass von einer guten Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden kann. Der durchschnittliche Anteil von Patienten mit weißer/kaukasischer Ethnie über alle Studienarme lag in den beiden Studien MD-16 und MD-04 bei 50,8% bzw. 64,0% wodurch eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext fraglich ist.

Die Studienteilnehmer litten im Durchschnitt seit 11,49 Jahren (MD-16) bis 12,47 Jahren (188-005) an einer Schizophrenie, 2 bis 3 Jahre kürzer als die deutsche Teilpopulation der EuroSC-Kohorte (mittlere Erkrankungsdauer 14,5 Jahre) [64]. Die Erkrankungsdauer alleine lässt allerdings aufgrund des hochgradig patientenindividuellen Verlaufs keine generellen Aussagen über den Zustand des Patienten oder die Schwere der Erkrankung zu, so dass kein systematischer Einfluss der Erkrankungsdauer auf die Studienergebnisse zu erwarten ist. Ein Vergleich dieses Parameters in den Studienpopulationen und der Zielpopulation im deutschen Versorgungskontext ist somit hinfällig.

Als Maß für die Erkrankungsschwere der Schizophrenie kann der Wert auf der PANSS-Gesamtskala herangezogen werden. Die durchschnittlichen Werte der Studienteilnehmer bei Baseline betragen 76,5 (188-055), 96,0 (MD-04) bzw. 97,3 (MD-16). Dabei muss beachtet werden, dass in die beiden Akuttherapie-Studien (MD-04, MD-16) speziell Patienten mit einem Wert zwischen 80 und 120 auf der PANSS-Gesamtskala eingeschlossen wurden. Der mittlere Wert in der EuroSC-Kohorte (deutsche Teilpopulation) lag mit 55,7 deutlich unter den Mittelwerten aller drei Studien [64].

Die Rate an Studienabbruchern unter Cariprazin betrug insgesamt 23,0% in der Studie 188-005 und 35,6% bzw. 35,1% in den beiden Akuttherapie-Studien (MD-04, MD-16). Die Raten in den Studien waren trotz geringer Unterschiede insgesamt vergleichbar. In der Studie MD-04 war die Rate im Aripiprazol-Arm geringer als in den Cariprazin- und Placebo-Armen. In der Studie MD-16 war die Rate im Risperidon-Arm geringer und im Placebo-Arm höher als in den Cariprazin-Armen. Stargardt *et al.* analysierten die Krankenkassendaten von 8.610 Schizophrenie-Patienten in Deutschland über einen Zeitraum von einem Jahr ausgehend von dem Zeitpunkt ihrer Entlassung aus dem Krankenhaus. Innerhalb dieses Zeitraums wechselten 24,9% der mit SGAs behandelten Patienten ihre Medikation zu einem anderen SGA, was mit einem Abbruch ihrer Therapie gleichzusetzen ist [66]. Zu berücksichtigen sind allerdings zusätzlich diejenigen Therapieabbrucher, die nicht zu einem anderen SGA wechseln, sondern zu einem FGA, und diejenigen, die im Folgenden keine AP mehr einnehmen. Dadurch ist anzunehmen, dass die Abbruchraten im Versorgungsalltag etwas höher sind und somit im Bereich der in den Cariprazin-Studien beobachteten Abbruchraten liegen.

In den Studien MD-16 und MD-04 mussten die Patienten ab Beginn der Behandlung einem fixen Dosierungsplan folgen, sowohl im Cariprazin- als auch im Vergleichsarm. Dosisanpassungen waren in den Studien nicht vorgesehen. Laut Fachinformation sollten Cariprazin, Risperidon und Aripiprazol individuell dosiert werden. D.h. für jeden Patienten sollte sowohl die Möglichkeit einer Dosiserhöhung aufgrund ausbleibender Wirksamkeit als auch einer Dosisreduktion aufgrund von Nebenwirkungen bestehen. Ein Verbleiben auf einer fixen Dosierung kann somit sowohl zu einer Unterdosierung (hinsichtlich Wirksamkeit) als auch zu einer Überdosierung (hinsichtlich Verträglichkeit) des einzelnen Patienten führen. Eine Behandlung mit einer fixen Dosierung ohne Möglichkeit einer individuellen Dosisanpassung ist im deutschen Versorgungsalltag unüblich und spiegelt nicht die Dosierungsempfehlungen der aktuellen Fachinformationen wider. Aufgrund der patientenindividuell sehr unterschiedlichen Symptomatik sowie fehlender Möglichkeiten, das Ansprechen eines

Patienten vorherzusagen, stellen flexible Dosisanpassungen vor allem zu Beginn der Behandlung, also in der Akuttherapie, die übliche klinische Praxis dar [67]. Sie sind für den Behandlungserfolg von großer Bedeutung, um die Balance zwischen Wirksamkeit und Verträglichkeit bei jedem Patienten optimal einstellen zu können. Insbesondere Dosierungen von 1,5 mg und 3,0 mg Cariprazin stellen Startdosierungen von Cariprazin dar, die oft bereits am zweiten Behandlungstag heraufgesetzt werden [67]. Auch wenn nicht prinzipiell ausgeschlossen ist, dass für einige Patienten eine niedrige Dosierung von 3,0 mg oder ggf. sogar 1,5 mg Cariprazin für eine Behandlung ausreichend sein könnte, haben diese niedrigen Dosierungen in der Praxis eine sehr geringe Relevanz. Für die Studien zu Patienten in Akuttherapie (MD-16 und MD-04) ist somit die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext nicht gegeben.

In der Studie 188-005 starteten die Patienten mit einer Dosierung von 1,5 mg Cariprazin bzw. 2,0 mg Risperidon, die mit der Zeit auf 4,5 mg Cariprazin bzw. 4,0 mg Risperidon gesteigert wurde. Ab Tag 21 war eine Anpassung der Cariprazin- und Risperidon-Dosis (jeweils zwischen 3,0 mg und 6,0 mg täglich) aufgrund fehlender Wirksamkeit bzw. aufgrund von Nebenwirkungen möglich. In der Langzeitbehandlung kann generell davon ausgegangen werden, dass Dosisanpassungen nicht so häufig notwendig sind, wie in der Akuttherapie, da sich die Patienten in einer stabilen und somit bezüglich der Symptomatik weniger vulnerablen Phase der Erkrankung befinden. Dies zeigen auch die Ergebnisse zum Anteil an Patienten in Studie 188-005, deren Dosis nach oben und/oder unten angepasst wurde. Insgesamt wurde die Dosis von lediglich ca. 20% der Patienten modifiziert, während für die anderen 80% der Patienten keine Dosismodifizierung notwendig schien.

Begleitende psychotherapeutische Maßnahmen waren in den Studien 188-005, MD-04 und MD-16 weder explizit vorgeschrieben noch ausgeschlossen. Die Patienten konnten entsprechende Maßnahmen daher patientenindividuell gemäß der üblichen Versorgungspraxis in den teilnehmenden Ländern und ohne protokollbedingte Einschränkungen erhalten. Gemäß der S3-Behandlungsleitlinie Schizophrenie der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN), soll eine psychotherapeutische, soziotherapeutische sowie ergotherapeutische Betreuung sowohl in der Akuttherapie als auch in der Rückfallprophylaxe begleitend zur medikamentösen Therapie für alle Patienten angeboten werden. Die konkret eingesetzten Maßnahmen richten sich dabei nach den individuellen Bedürfnissen der Patienten [1]. Erstattungsfähige Maßnahmen sind psychoanalytisch begründete Verfahren oder Verhaltenstherapie, soziotherapeutische Leistungen, sowie ergotherapeutische Maßnahmen (Psychisch-funktionelle Behandlung und Hirnleistungstraining/neuropsychologisch orientierte Behandlung) [68-70].

Auch in den nationalen Schizophrenie-Leitlinien der Länder, in denen die Studien durchgeführt wurden, finden sich Empfehlungen zu begleitenden Therapiemaßnahmen. Tabelle 4-19 vermittelt einen Überblick über die Begleittherapien, die in den jeweiligen Leitlinien der teilnehmenden Länder empfohlen werden.

Tabelle 4-19: Empfehlungen nationaler Schizophrenie-Leitlinien bezüglich begleitender Maßnahmen der Psycho-, Sozio- und Ergotherapie

Psychotherapie	Soziotherapie	Ergotherapie	Weitere Maßnahmen
Bulgarien [71]			
Individuelle Psychotherapie Motivationstraining Stressbewältigung	Familienintervention Training beruflicher Fähigkeiten Selbsthilfegruppe "Equal to Equal"	Keine Empfehlung	Individuelle Fallbetreuung
Frankreich [72]			
Psychotherapie Psychoedukation Kognitive Verhaltenstherapie	Lebensbewältigung Familienintervention Medizinisch-pädagogische Interventionen und Unterstützung bei der Reintegration	Ergotherapie	Keine Empfehlung
Indien [73, 74]			
Psychoedukation Kognitive Verhaltenstherapie Individuelle Therapie/ unterstützende Therapie	Familienintervention Training sozialer Fähigkeiten Gruppentherapie Berufsvorbereitung Beschäftigungs-förderung Community Mental Health	Keine Empfehlung	Nachsorge Kognitive Remediation (Verstärkung kognitiver Fähigkeiten) Individuelle Fallbetreuung Krisenbewältigung
Kroatien [75]			
Kognitive Verhaltenstherapie	Beschäftigungsförderung Familientherapie Training sozialer Fähigkeiten	Kunstpsychotherapie	Kognitive Remediation (Verstärkung kognitiver Fähigkeiten) Individuelle Fallbetreuung
Malaysia [76]			
Psychoedukation Kognitive Verhaltenstherapie Beratung und unterstützende Psychotherapie Gemeinde-psychiatrische Teams (Assertive Community Treatment)	Familienintervention Training sozialer Fähigkeiten Beschäftigungsförderung (Programme) Gemeindenaher Dienste für psychosoziale Versorgung und psychische Gesundheit	Keine Empfehlung	Kognitive Remediation (Verstärkung kognitiver Fähigkeiten) Multimodale Intervention Krisenintervention und Hausbehandlungsteams Programme zur frühen Intervention um Rückfälle zu vermeiden oder hinauszuzögern

Psychotherapie	Soziotherapie	Ergotherapie	Weitere Maßnahmen
Polen [77] (Leitlinie nicht spezifisch für Schizophrenie)			
Individuelle Psychotherapie	Soziale Rehabilitation Soziale Intervention Lebensumfeld-bezogene Behandlung und Betreuung: Hausbesuche, Einbeziehen der Familienmitglieder Training sozialer Fähigkeiten Berufsvorbereitende Maßnahmen, unterstützte Beschäftigung	Keine Empfehlung	
Rumänien [38] (Verwendung der NICE Leitlinie)			
Kognitive Verhaltenstherapie Beratung und unterstützende Psychotherapie	Familienintervention Training sozialer Fähigkeiten Beschäftigungsförderung	Kunsttherapie	Krisenintervention Hausbehandlungsteams
Russland [78]			
Individuelle Psychotherapie	Familienintervention Arbeitstherapie Gruppenberatung Lebensumfeld-bezogene Behandlung und Betreuung Soziale Rehabilitation	Kunsttherapie	
Serbien [79]			
Kognitive Verhaltenstherapie Beratung und unterstützende Psychotherapie Familienintervention Psychoedukation	Training sozialer Fähigkeiten	Kunsttherapie	Patientenorganisationen/ Selbsthilfeorganisationen Selbsthilfegruppen Kognitive Remediation (Verstärkung kognitiver Fähigkeiten)
Spanien [80]			
Psychoedukation Psychodynamische Psychotherapie Unterstützende Psychotherapie Kognitive Verhaltenstherapie	Familienintervention Training sozialer Fähigkeiten Alltagsaktivitäten Unterstützung der beruflichen Wiedereingliederung Betreutes Wohnen, Wohngemeinschaften	Ausdrucks-therapie	

Psychotherapie	Soziotherapie	Ergotherapie	Weitere Maßnahmen
Tschechische Republik [81]			
Psychosoziale Therapie Kognitive Verhaltenstherapie Psychoedukation Gemeinde- psychiatrische Teams (Assertive Community Treatment) Unterstützende psychodynamische Psychotherapie	Soziale Intervention Familienintervention Beschäftigungsförderung Gruppentherapie	Keine Empfehlung	Krisenintervention Kognitive Remediation (Verstärkung kognitiver Fähigkeiten)
Ukraine: Keine eigene Leitlinie			
-	-	-	-
Ungarn [82]			
Kognitive Verhaltenstherapie Unterstützende Psychotherapie Psychodynamische Psychotherapie Psychoanalytische Psychotherapie	Gemeindep psychiatrische Teams (Assertive Community Treatment) Familienintervention Training sozialer Fähigkeiten	Musik Kreativ- und Kunsttherapie Schauspielerei Körper- und Tanztherapie	Individuelle Fallbetreuung Selbsthilfegruppen
USA [83]			
Program for Assertive Community Treatment (PACT) Kognitive Verhaltenstherapie Individuelle Therapie Patientenaufklärung	Familienintervention Beschäftigungsförderung Training sozialer Fähigkeiten Gruppentherapie	Keine Empfehlung	Frühe Interventions- programme um Rückfälle zu vermeiden oder hinauszuzögern Programme zur Früherkennung/frühen Intervention um Schizophrenie vor oder bei Ausbruch zu behandeln Individuelle Fallbetreuung Kognitive Remediation (Verstärkung kognitiver Fähigkeiten) Selbsthilfegruppen Patientenorganisationen/ Selbsthilfeorganisationen
NICE: National Institute for Health and Care Excellence, PACT: Program for Assertive Community Treatment			

Insgesamt ist davon auszugehen, dass in Übereinstimmung mit dem deutschen Versorgungsalltag den Teilnehmern der Studien 188-005, MD-04 und MD-16 der Zugang zu einer individuell angepassten psycho-, sozio- und ergotherapeutischen Betreuung möglich war.

In diesem Kontext ist allerdings auch zu beachten, dass diese Begleittherapien in Deutschland im ambulanten Versorgungsalltag nur in geringem Ausmaß genutzt werden. In der umfangreichen, systematischen Untersuchung der Kammer für psychologische Psychotherapeuten und Kinder- und Jugendlichenpsychotherapeuten im Land Berlin zum Thema „Ambulante psychotherapeutische Versorgung von psychosekranken Menschen sowie älteren Menschen in Berlin“, der sogenannten Kammer-Studie, konnte gezeigt werden, dass von den insgesamt 56.189 erfassten Patienten mit der Diagnose F2 (F20-F29, Schizophrenie, schizotype und wahnhaftige Störungen) nur 4.379 psychotherapeutische Behandlungsleistungen in Anspruch genommen wurden [84]. Diese Berechnungen beruhen auf Daten der AOK Berlin für das erste und zweite Quartal 2004. Bei älteren Patienten ist die Inanspruchnahme noch geringer. Dies zeigt den enormen Nachholbedarf in Deutschland bei der Anwendung von psychotherapeutischen Begleittherapien in der ambulanten Versorgung von Schizophrenie-Patienten im Sinne einer leitliniengerechten Therapie. Auch neuere Untersuchungen zeigen, dass dieses Implementierungsproblem von psychotherapeutischen Begleitmaßnahmen bei Schizophrenie-Patienten nach wie vor besteht [85]. Daher kann insgesamt auch im deutschen Versorgungsalltag nicht davon ausgegangen werden, dass jeder Schizophrenie-Patient im Rahmen einer ambulanten Behandlung eine psychotherapeutische Begleittherapie gemäß Leitlinienempfehlungen erhält.

Zusammenfassend kann daher für die Studie 188-005 von einer uneingeschränkten Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden. Für die Studien MD-16 und MD-04 kann jedoch aufgrund des erhöhten Anteils von Patienten nicht-kaukasischer Ethnie und insbesondere aufgrund der fehlenden Möglichkeit einer Dosisanpassung nicht von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden. Die Studien MD-16 und MD-04 werden dennoch im Folgenden der Vollständigkeit halber dargestellt, können jedoch nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen werden.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-20: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
188-005	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
MD-04	ja	ja	ja	ja	ja	nein	hoch
MD-16	ja	ja	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In Studie 188-005 wurde zur Randomisierung ein interactive voice bzw. web response system (IV/IWRS) verwendet, somit kann von der adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz und der Verdeckung der Gruppenzuteilung ausgegangen werden. Sowohl Patienten als auch Prüfarzte waren hinsichtlich der Zuordnung zu den jeweiligen Behandlungsgruppen verblindet. Es liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor und auch sonstige Aspekte können nicht identifiziert werden. Das Verzerrungspotenzial wird für diese Studie als niedrig eingestuft. Aufgrund der flexiblen Dosierung gemäß der aktuellen Fachinformation sowohl der Cariprazin- wie auch der Risperidon-Behandlungsgruppe und der Tatsache, dass über 95% Patienten mit kaukasischer Ethnie in dieser Studie eingeschlossen wurden, wird das Verzerrungspotenzial dieser Studie als niedrig eingestuft.

In den beiden Studien MD-04 und MD-16 wurden Randomisierungs-codes jeweils Computer-generiert. Das zu bewertende Arzneimittel wurde - einer Sequenz von Randomisierungsnummern entsprechend - pro Zentrum verteilt. Der erste eingeschlossene Patient erhielt das Produkt mit der niedrigsten Nummer in der Sequenz und die nächsten Patienten erhielten entsprechend die Produkte mit den nächsthöheren Nummern in der Sequenz. Somit wird von einer adäquaten Erzeugung der Randomisierungsliste und der Verdeckung der Gruppenzuteilung ausgegangen. Sowohl Patienten als auch Prüfarzte waren jeweils verblindet. Es liegen in beiden Studien keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. In beiden Studien wurden relevante Anteile an Patienten nicht-kaukasischer Ethnie eingeschlossen. Es kann nicht bedingungslos von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse bei Patienten nicht-kaukasischer Ethnie auf kaukasische Patienten ausgegangen werden. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial dieser Studien als hoch eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Endpunkte zur Wirksamkeit und gesundheitsbezogenen Lebensqualität)

Studie	PANSS	NSA-16	CGI	Rückfall ^a	PSP	SQLS-R4
188-005	ja	nein	ja	ja	ja	nein
MD-04	ja	ja	ja	ja	nein	ja
MD-16	ja	ja	ja	ja	nein	nein

a: Endpunkt war in der Studie nicht präspezifiziert, sondern wurde post-hoc berechnet
CGI=Clinical Global Impression, NSA=Negative Symptom Assessment, PANSS=Positive and Negative Syndrome Scale, PSP=Personal and Social Performance Scale, SQLS-R4: Schizophrenia Quality of Life Scale Revision 4

Tabelle 4-22: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Endpunkte zum Verträglichkeitsprofil)

Studie	Unerwünschte Ereignisse		
	Unerwünschte Ereignisse ^a	EPS ^b	Suizidalität ^c
188-005	ja	ja	ja
MD-04	ja	ja	ja
MD-16	ja	ja	ja

a: hierunter werden die Mortalität, Gesamtraten UE, Gesamtraten SUE, UE vom Grad ≥ 3 , Therapieabbrüche aufgrund UE, Abfragen über MedDRA zu UE bei $\geq 3\%$ Patienten in mindestens einem Studienarm und SUE bei $\geq 1\%$ Patienten in mindestens einem Studienarm, Klasseneffekte, EPS anhand der in Studie 188-005 definierten PTs für EPS-assoziierte UEs und Depression anhand des CDSS zusammengefasst
b: hierunter werden extrapyramidal-motorische Störungen anhand der Erfassung über die Fragebögen AIMS, BARS und SAS gemeinsam betrachtet.
c: hierunter werden Suizidgedanken und suizidales Verhalten anhand des C-SSRS und UE aus der MedDRA SMQ „Suizid/ selbstverletzendes Verhalten“ gemeinsam betrachtet. In Studie MD-16 wurde der Fragebogen C-SSRS nicht eingesetzt und es liegt lediglich die Auswertung über die SMQ „Suizid/ selbstverletzendes Verhalten“ vor.

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1.1 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-23: Operationalisierung von PANSS

Studie	Operationalisierung
188-005	<p>Der Fragebogen wurde von trainierten, psychiatrischen Ratern mit Erfahrung in der Bewertung von Patienten mit Schizophrenie basierend auf einem Structured Clinical Interview (SCI)-PANSS angewendet. Zur Harmonisierung des Rater-Scorings wurde ein Meeting aufgesetzt, in welchem die Rater für die Anwendung des Fragebogens trainiert und zertifiziert wurden.</p> <p>Es werden in erster Linie Responderanalysen zum PANSS-FNS als relevant betrachtet. Dafür wird die präspezifizierte Responseschwelle (Abnahme des Scores ab Baseline $\geq 20\%$) und zusätzlich die durch die EMA-Guideline in der Akuttherapie empfohlene Responseschwelle (Abnahme des Scores ab Baseline $\geq 30\%$) dargestellt. Analysen zum PANSS-Score als stetige Variable (Veränderung ab Baseline) werden für alle weiteren Subscores ergänzend als Sensitivitätsanalysen dargestellt.</p>
MD-04	<p>Der Fragebogen wurde von trainierten und fachkundigen psychiatrischen Ratern basierend auf einem Structured Clinical Interview (SCI)-PANSS angewendet. Alle Rater verfügten über die notwendigen Qualifikationen und erfüllten die Trainingsanforderungen (Rater-Training).</p> <p>Es werden Responderanalysen zum PANSS-Gesamtscore dargestellt. Dafür wird die durch die EMA-Guideline in der Akuttherapie empfohlene Responseschwelle (Abnahme des Score ab Baseline $\geq 30\%$) dargestellt. Analysen zum PANSS-Score als stetige Variable (Veränderung ab Baseline) werden für alle weiteren Subscores ergänzend als Sensitivitätsanalysen dargestellt.</p>
MD-16	<p>Der Fragebogen wurde von trainierten und fachkundigen psychiatrischen Ratern basierend auf einem Structured Clinical Interview (SCI)-PANSS angewendet. Alle Rater verfügten über die notwendigen Qualifikationen und erfüllten die Trainingsanforderungen (Rater-Training).</p> <p>Es werden Responderanalysen zum PANSS-Gesamtscore dargestellt. Dafür wird die durch die EMA-Guideline in der Akuttherapie empfohlene Responseschwelle (Abnahme des Score ab Baseline $\geq 30\%$) dargestellt. Analysen zum PANSS-Score als stetige Variable (Veränderung ab Baseline) werden für alle weiteren Subscores ergänzend als Sensitivitätsanalysen dargestellt.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PANSS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
188-005	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
MD-04	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch
MD-16	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Verblindung der Endpunkterheber war in allen Studien gegeben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es liegt keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Da auch keine sonstigen Aspekte identifiziert werden können, wird das Verzerrungspotenzial für jede der drei Studien ebenso bewertet wie auf Studienebene.

Da in der Studie 188-005 ausschließlich Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik und in den Akuttherapiestudien Patienten unabhängig von vorrangiger Positiv- oder Negativsymptomatik eingeschlossen wurden, ist in der Studie 188-005 der PANSS-FNS primär relevant und für die Studien MD-04 und MD-16 ist der PANSS-Gesamtscore primär relevant .

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Patienten in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe

Tabelle 4-25: Ergebnisse für PANSS (dichotome Auswertungen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe, ITT-Population)

Studie	Auswertung	Cariprazin		zVT		Behandlungseffekt
		N	n (%)	N	n (%)	Adj. OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
188-005	PANSS-FNS: Abnahme $\geq 20\%$ gegenüber Baseline	227	157 (69,2)	229	133 (58,1)	2,08 [1,30; 3,31], 0,0022 1,19 [1,04; 1,37], 0,0146 0,11 [0,02; 0,20], 0,0133
	PANSS-FNS: Abnahme $\geq 30\%$ gegenüber Baseline	227	113 (49,8)	229	83 (36,2)	1,97 [1,25; 3,09], 0,0033 1,37 [1,11; 1,70], 0,0040 0,14 [0,05; 0,23], 0,0032

Das OR wurde mittels logistischer Regression basierend auf dem Ansatz von Firth's penalized likelihood mit Behandlungsgruppe, Studienzentrum und Baseline-Wert als Kovariaten berechnet.

RR, RD, 95%-KIs und p-Werte berechnet mittels Normalapproximation.

KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, OR: Odds Ratio, PANSS-FNS: Positive and Negative Syndrome Scale - Factorscore for Negative Symptoms, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Tabelle 4-26: Ergebnisse für PANSS (stetige Auswertungen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe, ITT-Population)

Studie	Auswertung	Cariprazin			zVT			Behandlungseffekt
		N	Baseline MW (SD)	Veränderung ab Baseline Adj. MW (SE)	N	Baseline MW (SD)	Veränderung ab Baseline Adj. MW (SE)	Adj. MWD [95%-KI], p- Wert
188-005	PANSS-Faktorscore für Negativsymptome: Veränderung ab Baseline (ANCOVA)	227	27,73 (2,57)	-8,12 (0,32)	229	27,46 (2,39)	-6,79 (0,32)	-1,32 [-2,19; -0,46], 0,0029
188-005	PANSS-Gesamtscore: Veränderung ab Baseline (ANCOVA)	227	76,68 (8,07)	-14,84 (0,78)	229	76,42 (8,16)	-13,07 (0,78)	-1,78 [-3,91; 0,35], 0,1009

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Auswertung	Cariprazin			zVT			Behandlungseffekt Adj. MWD [95%-KI], p-Wert
		N	Baseline MW (SD)	Veränderung ab Baseline Adj. MW (SE)	N	Baseline MW (SD)	Veränderung ab Baseline Adj. MW (SE)	
188-005	PANSS-Faktorscore für Positivsymptome: Veränderung ab Baseline (ANCOVA)	227	8,75 (2,72)	-0,73 (0,16)	229	8,62 (2,64)	-0,78 (0,16)	0,05 [-0,38; 0,49], 0,8077
188-005	PANSS Allgemeine Psychopathologieskala: Veränderung ab Baseline (ANCOVA)	227	36,15 (5,47)	-6,08 (0,41)	229	36,30 (5,54)	-5,57 (0,41)	-0,51 [-1,63; 0,60], 0,3675

Basierend auf ANCOVA mit Behandlungsgruppe, Studienzentrum und Baseline-Wert als Kovariaten.

ANCOVA: ANalysis of COVAriance, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, MWD: Mittelwertdifferenz, N: Anzahl Patienten mit Wert zu Baseline und zum Auswertungszeitpunkt, PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale, SD: Standardabweichung, zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

69,2% der Cariprazin-Patienten und 58,1% der Risperidon-Patienten erreichten eine mindestens 20%-ige Verbesserung der Negativsymptomatik, gemessen anhand des PANSS-FNS. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist statistisch signifikant zugunsten von Cariprazin (OR [95%-KI]: 2,08 [1,30; 3,31], $p=0,0022$). Dieses Ergebnis zeigt sich auch bei Verwendung der Responseschwelle von $\geq 30\%$ Abnahme gegenüber Baseline (OR [95%-KI]: 1,97 [1,25; 3,09], $p=0,0033$). Dieser statistisch signifikante Unterschied zeigt sich auch in der Analyse zur Veränderung ab Baseline. Damit ergibt sich für Cariprazin ein patientenrelevanter und klinisch relevanter Vorteil in der Behandlung der Negativsymptomatik.

Hinsichtlich der Veränderung ab Baseline des PANSS-Gesamtscore, des PANSS-FPS und der PANSS allgemeinen Psychopathologieskala bestehen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass es sich bei dem Effekt von Cariprazin auf die Negativsymptomatik nicht um einen pseudo-spezifischen Effekt handelt, der im Grunde auf eine Verbesserung der Positivsymptomatik zurückzuführen wäre [4]. Da insbesondere der PANSS-FPS über die Dauer der Studie auf einem stabilen niedrigen Niveau bleibt, ist davon auszugehen, dass die Behandlung mit Cariprazin einen direkten Einfluss auf die Negativsymptomatik hat.

Patienten in der Akuttherapie

Tabelle 4-27: Ergebnisse für PANSS (dichotome Auswertungen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Akuttherapie, ITT-Population)

Studie	Auswertung	Cariprazin			zVT		Behandlungseffekt
		Dosis	N	n (%)	N	n (%)	Adj. OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
MD-04	PANSS-Gesamtscore: Abnahme \geq 30% gegenüber Baseline	3,0 mg	151	37 (24,5)	150	45 (30,0)	0,73 [0,43; 1,25], 0,2486 0,82 [0,56; 1,18], 0,2858 -0,06 [-0,16; 0,05], 0,2834
		6,0 mg	154	49 (31,8)	150	45 (30,0)	1,08 [0,65; 1,81], 0,7676 1,06 [0,76; 1,48], 0,7318 0,02 [-0,09; 0,12], 0,7315
MD-16	PANSS-Gesamtscore: Abnahme \geq 30% gegenüber Baseline	1,5 mg	140	44 (31,4)	138	60 (43,5)	0,55 [0,32; 0,96], 0,0341 0,72 [0,53; 0,99], 0,0401 -0,12 [-0,23; -0,01], 0,0365
		3,0 mg	140	50 (35,7)	138	60 (43,5)	0,70 [0,41; 1,20], 0,1921 0,82 [0,61; 1,10], 0,1875 -0,08 [-0,19; 0,04], 0,1844
		4,5 mg	145	52 (35,9)	138	60 (43,5)	0,70 [0,40; 1,20], 0,1908 0,82 [0,62; 1,10], 0,1917 -0,08 [-0,19; 0,04], 0,1893

Das OR wurde mittels logistischer Regression basierend auf dem Ansatz von Firth's penalized likelihood mit Behandlungsgruppe, Studienzentrum und Baseline-Wert als Kovariaten berechnet.

RR, RD, 95%-KIs und p-Werte berechnet mittels Normalapproximation.

KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, OR: Odds Ratio, PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-28: Ergebnisse für PANSS (stetige Auswertungen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Akuttherapie, ITT-Population)

Studie	Auswertung	Cariprazin				zVT		Behandlungseffekt	
		Dosis	N	Baseline MW (SD)	Veränderung ab Baseline Adj. MW (SE)	N	Baseline MW (SD)	Veränderung ab Baseline Adj. MW (SE)	Adj. MWD [95%-KI], p-Wert
MD-04	PANSS-Gesamtscore: Veränderung ab Baseline (ANCOVA)	3,0 mg	151	96,05 (8,70)	-16,39 (1,43)	150	95,65 (8,99)	-18,78 (1,44)	2,39 [-1,54; 6,33], 0,2328
	PANSS-Gesamtscore: Veränderung ab Baseline (ANCOVA)	6,0 mg	154	95,68 (9,36)	-18,95 (1,41)	150	95,65 (8,99)	-18,78 (1,44)	-0,16 [-4,07; 3,75], 0,9345
	PANSS-Faktorscore für Negativsymptome: Veränderung ab Baseline (ANCOVA)	3,0 mg	151	24,04 (4,18)	-3,56 (0,34)	150	24,31 (4,54)	-3,84 (0,34)	0,05 [-0,88; 0,98], 0,9185
	PANSS-Faktorscore für Negativsymptome: Veränderung ab Baseline (ANCOVA)	6,0 mg	154	24,23 (4,24)	-3,84 (0,34)	150	24,31 (4,54)	-3,84 (0,34)	-0,23 [-1,15; 0,70], 0,6290
	PANSS-Faktorscore für Positivsymptome: Veränderung ab Baseline (ANCOVA)	3,0 mg	151	25,28 (3,67)	-5,39 (0,46)	150	24,71 (3,55)	-6,27 (0,46)	0,89 [-0,38; 2,15], 0,1697
	PANSS-Faktorscore für Positivsymptome: Veränderung ab Baseline (ANCOVA)	6,0 mg	154	24,65 (3,44)	-6,12 (0,45)	150	24,71 (3,55)	-6,27 (0,46)	0,16 [-1,10; 1,41], 0,8071
	PANSS Allgemeine Psychopathologieskala: Veränderung ab Baseline (ANCOVA)	3,0 mg	151	46,73 (5,03)	-7,44 (0,75)	150	46,63 (5,24)	-8,92 (0,75)	1,49 [-0,56; 3,53], 0,1545
	PANSS Allgemeine Psychopathologieskala:	6,0 mg	154	46,81 (5,56)	-9,04 (0,74)	150	46,63 (5,24)	-8,92 (0,75)	-0,11 [-2,15; 1,92], 0,9119

Studie	Auswertung	Cariprazin				zVT		Behandlungseffekt	
		Dosis	N	Baseline MW (SD)	Veränderung ab Baseline Adj. MW (SE)	N	Baseline MW (SD)	Veränderung ab Baseline Adj. MW (SE)	Adj. MWD [95%-KI], p- Wert
	Veränderung ab Baseline (ANCOVA)								
MD-16	PANSS-Gesamtscore: Veränderung ab Baseline (ANCOVA)	1,5 mg	140	97,09 (9,13)	-19,38 (1,58)	138	98,11 (9,50)	-26,94 (1,60)	7,56 [3,21; 11,90], 0,0007
	PANSS-Gesamtscore: Veränderung ab Baseline (ANCOVA)	3,0 mg	140	97,24 (8,66)	-20,67 (1,59)	138	98,11 (9,50)	-26,94 (1,60)	6,27 [1,94; 10,61], 0,0046
	PANSS-Gesamtscore: Veränderung ab Baseline (ANCOVA)	4,5 mg	145	96,72 (9,01)	-22,25 (1,55)	138	98,11 (9,50)	-26,94 (1,60)	4,69 [0,38; 8,99], 0,0330
	PANSS-Faktorscore für Negativsymptome: Veränderung ab Baseline (ANCOVA)	1,5 mg	140	24,29 (4,24)	-4,17 (0,39)	138	25,22 (4,52)	-5,12 (0,39)	0,95 [-0,11; 2,02], 0,0789
	PANSS-Faktorscore für Negativsymptome: Veränderung ab Baseline (ANCOVA)	3,0 mg	140	24,51 (4,24)	-4,47 (0,39)	138	25,22 (4,52)	-5,12 (0,39)	0,65 [-0,41; 1,71], 0,2283
	PANSS-Faktorscore für Negativsymptome: Veränderung ab Baseline (ANCOVA)	4,5 mg	145	24,50 (4,32)	-5,00 (0,38)	138	25,22 (4,52)	-5,12 (0,39)	0,12 [-0,93; 1,17], 0,8184
	PANSS-Faktorscore für Positivsymptome: Veränderung ab Baseline (ANCOVA)	1,5 mg	140	25,21 (3,69)	-6,10 (0,53)	138	25,39 (3,70)	-9,45 (0,53)	3,35 [1,91; 4,79], <0,0001
	PANSS-Faktorscore für Positivsymptome: Veränderung ab Baseline (ANCOVA)	3,0 mg	140	25,51 (3,89)	-6,97 (0,53)	138	25,39 (3,70)	-9,45 (0,53)	2,48 [1,04; 3,92], 0,0008

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Auswertung	Cariprazin				zVT		Behandlungseffekt	
		Dosis	N	Baseline MW (SD)	Veränderung ab Baseline Adj. MW (SE)	N	Baseline MW (SD)	Veränderung ab Baseline Adj. MW (SE)	Adj. MWD [95%-KI], p- Wert
	PANSS-Faktorscore für Positivsymptome: Veränderung ab Baseline (ANCOVA)	4,5 mg	145	25,52 (3,98)	-7,49 (0,52)	138	25,39 (3,70)	-9,45 (0,53)	1,96 [0,53; 3,39], 0,0072
	PANSS Allgemeine Psychopathologieskala: Veränderung ab Baseline (ANCOVA)	1,5 mg	140	47,56 (5,59)	-9,12 (0,81)	138	47,41 (5,62)	-12,13 (0,82)	3,01 [0,81; 5,22], 0,0075
	PANSS Allgemeine Psychopathologieskala: Veränderung ab Baseline (ANCOVA)	3,0 mg	140	47,19 (5,36)	-9,23 (0,81)	138	47,41 (5,62)	-12,13 (0,82)	2,91 [0,70; 5,11], 0,0098
	PANSS Allgemeine Psychopathologieskala: Veränderung ab Baseline (ANCOVA)	4,5 mg	145	46,73 (5,22)	-9,89 (0,79)	138	47,41 (5,62)	-12,13 (0,82)	2,24 [0,05; 4,43], 0,0452

Basierend auf ANCOVA mit Behandlungsgruppe, Studienzentrum und Baseline-Wert als Kovariaten.

ANCOVA: ANalysis of COVAriance, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, MWD: Mittelwertdifferenz, N: Anzahl Patienten mit Wert zu Baseline und zum Auswertungszeitpunkt, PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale, SD: Standardabweichung, zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

In Studie MD-04 zeigte sich in der Responderanalyse zum PANSS-Gesamtscore kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Auch in der stetigen Auswertung der Scores besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

In Studie MD-16 liegt hinsichtlich einer Abnahme $\geq 30\%$ gegenüber Baseline im Gesamtscore der PANSS in der 1,5 mg-Cariprazin-Dosisgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Cariprazin gegenüber Risperidon vor (OR [95%-KI]: 0,55 [0,32; 0,96], $p=0,0341$). Für die anderen Dosisgruppen zeigt sich hier jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied. In den stetigen Auswertungen für den PANSS-Gesamtscore, den PANSS-FPS und die PANSS allgemeine Psychopathologieskala liegen statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Cariprazin vor. Allerdings liegt die Untergrenze des 95%-KI bei maximal 3,2 beim PANSS-Gesamtscore und 1,9 beim PANSS-FPS, was als klinisch nicht bedeutsam angesehen werden kann.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Lediglich für die Population der Patienten in der Akuttherapie liegen zwei Studien vor. Da diese jedoch mit unterschiedlichen Vergleichstherapien (Risperidon bzw. Aripiprazol) durchgeführt wurden, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausführlich dargelegt, wird aufgrund der Ähnlichkeit der Studienpopulation in Studie 188-005 mit der deutschen Teilpopulation der nicht-interventionellen EuroSC-Studie von einer grundsätzlichen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen. Die Übertragbarkeit der mittels PANSS erhobenen Ergebnisse ist zudem gegeben, da es sich um einen Fragebogen handelt, der anhand eines strukturierten klinischen Interviews ausgefüllt wird. Für dieses Interview existiert ein Manual mit detaillierten Bewertungskriterien, wodurch nachweislich eine hohe Inter-Rater Reliabilität gewährleistet wird [17, 18]. Zusätzlich wurden die psychiatrischen Rater vor Studienbeginn speziell in der Durchführung der PANSS trainiert. Aufgrund dieser Standardisierung ist anzunehmen, dass die Erhebung von PANSS-Daten in der Studie unabhängig vom Studienort auf die gleiche Weise erfolgte wie in Deutschland üblich.

Die Studien MD-04 und MD-16 werden, wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, aufgrund der fehlenden Möglichkeit zur Dosisoptimierung und da ein relevanter Anteil Patienten nicht-kaukasischer Ethnie in die Studien eingeschlossen wurde, als nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar angesehen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2 Negative Symptom Assessment (NSA-16) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-29: Operationalisierung von NSA-16

Studie	Operationalisierung
188-005	Nicht erhoben.
MD-04	Hier werden Analysen zur Veränderung ab Baseline hinsichtlich des Gesamtscores dargestellt.
MD-16	Hier werden Analysen zur Veränderung ab Baseline hinsichtlich des Gesamtscores dargestellt.
NSA= Negative Symptom Assessment	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für NSA-16 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MD-04	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch
MD-16	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Verblindung der Endpunkterheber war in allen Studien gegeben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es liegt keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Da auch keine sonstigen Aspekte identifiziert werden können, wird das Verzerrungspotenzial für jede der beiden Studien ebenso bewertet wie auf Studienebene.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Patienten in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe

Es liegen keine Ergebnisse für Patienten in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe vor.

Patienten in der Akuttherapie

Tabelle 4-31: Ergebnisse für NSA-16 (stetige Auswertungen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Akuttherapie, ITT-Population)

Studie	Auswertung	Cariprazin				zVT			Behandlungseffekt Adj. MWD [95%-KI], p-Wert
		Dosis	N	Baseline MW (SD)	Veränderung ab Baseline Adj. MW (SE)	N	Baseline MW (SD)	Veränderung ab Baseline Adj. MW (SE)	
MD-04	NSA-16-Gesamtscore: Veränderung ab Baseline (ANCOVA)	3,0 mg	146	52,89 (12,22)	-5,37 (0,76)	148	54,25 (11,11)	-5,86 (0,74)	0,49 [-1,56; 2,55], 0,6361
	NSA-16-Gesamtscore: Veränderung ab Baseline (ANCOVA)	6,0 mg	153	54,43 (11,66)	-6,24 (0,73)	148	54,25 (11,11)	-5,86 (0,74)	-0,38 [-2,40; 1,64], 0,7123
	NSA globale Negativsymptombewertung (ANCOVA)	3,0 mg	146	4,01 (1,00)	-0,43 (0,06)	149	4,10 (0,96)	-0,50 (0,06)	0,08 [-0,09; 0,24], 0,3669
	NSA globale Negativsymptombewertung (ANCOVA)	6,0 mg	153	4,06 (0,93)	-0,49 (0,06)	149	4,10 (0,96)	-0,50 (0,06)	0,02 [-0,15; 0,18], 0,8507
MD-16	NSA-16-Gesamtscore: Veränderung ab Baseline (ANCOVA)	1,5 mg	138	55,25 (12,08)	-7,68 (0,81)	137	55,54 (12,64)	-9,62 (0,82)	1,94 [-0,28; 4,16], 0,0873
	NSA-16-Gesamtscore: Veränderung ab Baseline (ANCOVA)	3,0 mg	136	56,01 (11,72)	-8,34 (0,82)	137	55,54 (12,64)	-9,62 (0,82)	1,29 [-0,94; 3,51], 0,2567
	NSA-16-Gesamtscore: Veränderung ab Baseline (ANCOVA)	4,5 mg	144	54,86 (11,09)	-9,25 (0,79)	137	55,54 (12,64)	-9,62 (0,82)	0,37 [-1,82; 2,57], 0,7378
	NSA globale Negativsymptombewertung (ANCOVA)	1,5 mg	138	4,09 (0,88)	-0,56 (0,07)	137	4,09 (1,03)	-0,68 (0,07)	0,12 [-0,06; 0,31], 0,1985

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Auswertung	Cariprazin				zVT			Behandlungseffekt
		Dosis	N	Baseline MW (SD)	Veränderung ab Baseline Adj. MW (SE)	N	Baseline MW (SD)	Veränderung ab Baseline Adj. MW (SE)	Adj. MWD [95%-KI], p- Wert
	NSA globale Negativsymptombewertung (ANCOVA)	3,0 mg	136	4,01 (0,78)	-0,60 (0,07)	137	4,09 (1,03)	-0,68 (0,07)	0,08 [-0,10; 0,27], 0,3795
	NSA globale Negativsymptombewertung (ANCOVA)	4,5 mg	144	4,03 (0,91)	-0,63 (0,07)	137	4,09 (1,03)	-0,68 (0,07)	0,06 [-0,13; 0,24], 0,5457

Basierend auf ANCOVA mit Behandlungsgruppe, Studienzentrum und Baseline-Wert als Kovariaten.

ANCOVA: ANalysis of COVariance, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, MWD: Mittelwertdifferenz, N: Anzahl Patienten mit Wert zu Baseline und zum Auswertungszeitpunkt, NSA: Negative Symptom Assessment, SD: Standardabweichung, zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Weder in Studie MD-04 noch in Studie MD-16 liegt hinsichtlich des NSA-16-Gesamtscore oder der Subskala ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen vor.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Lediglich für die Population der Patienten in der Akuttherapie liegen zwei Studien vor. Da diese jedoch mit unterschiedlichen Vergleichstherapien (Risperidon bzw. Aripiprazol) durchgeführt wurden, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studien MD-04 und MD-16 werden, wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, aufgrund der fehlenden Möglichkeit zur Dosisoptimierung und da ein relevanter Anteil Patienten nicht-kaucasischer Ethnie in die Studien eingeschlossen wurde, als nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar angesehen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.3 Clinical Global Impression (CGI) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-32: Operationalisierung von CGI

Studie	Operationalisierung
188-005	<p>Für die Nutzenbewertung werden in erster Linie folgende Responderanalysen herangezogen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil Patienten, für die beim CGI-I zu Woche 26/ vorzeitigem Abbruch (VA) der Score 2 (stark verbessert) oder 1 (sehr stark verbessert) angegeben wurde • Anteil Patienten, die sich im CGI-S bis Woche 26/VA um mindestens einen Punkt verbessert haben <p>Ergänzend werden Ergebnisse zum CGI-I und CGI-S als stetige Variable (Veränderung ab Baseline) als Sensitivitätsanalysen dargestellt, für den CGI-I wird dazu der Wert des CGI-S als Baseline verwendet.</p>
MD-04	<p>Analog zu Studie 188-005 werden in erster Linie Responderanalysen zum CGI-I und CGI-S als relevant betrachtet, wobei dieselben Responseschwellen verwendet werden. Analysen zum CGI-I und CGI-S als stetige Variable (Veränderung ab Baseline) werden ergänzend als Sensitivitätsanalysen dargestellt, für den CGI-I wird dazu der Wert des CGI-S als Baseline verwendet.</p>
MD-16	<p>Analog zu Studie 188-005 werden in erster Linie Responderanalysen zum CGI-I und CGI-S als relevant betrachtet, wobei dieselben Responseschwellen verwendet werden. Analysen zum CGI-I und CGI-S als stetige Variable (Veränderung ab Baseline) werden ergänzend als Sensitivitätsanalysen dargestellt, für den CGI-I wird dazu der Wert des CGI-S als Baseline verwendet.</p>
CGI-I/-S: Clinical Global Impression Scale – Improvement/ - Severity, VA: Vorzeitiger Abbruch	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für CGI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
188-005	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
MD-04	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch
MD-16	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Verblindung der Endpunkterheber war in allen Studien gegeben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es liegt keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Da auch keine sonstigen Aspekte identifiziert werden können, wird das Verzerrungspotenzial für jede der drei Studien ebenso bewertet wie auf Studienebene.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Patienten in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe

Tabelle 4-34: Ergebnisse für CGI (dichotome Auswertungen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe, ITT-Population)

Studie	Auswertung	Cariprazin		zVT		Behandlungseffekt
		N	n (%)	N	n (%)	Adj. OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
188-005	CGI-I: Sehr stark verbessert - stark verbessert	227	110 (48,5)	229	78 (34,1)	2,33 [1,46; 3,71], 0,0004 1,42 [1,14; 1,78], 0,0021 0,14 [0,05; 0,23], 0,0016
	CGI-S: Verbesserung ≥ 1 gegenüber Baseline	227	143 (63,0)	229	126 (55,0)	1,64 [1,03; 2,60], 0,0356 1,14 [0,98; 1,34], 0,0846 0,08 [-0,01; 0,17], 0,0824

Das OR wurde mittels logistischer Regression basierend auf dem Ansatz von Firth's penalized likelihood mit Behandlungsgruppe, Studienzentrum und Baseline-Wert als Kovariaten berechnet.

RR, RD, 95%-KIs und p-Werte berechnet mittels Normalapproximation.

CGI-I/-S: Clinical Global Impression Scale – Improvement/ - Severity, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Tabelle 4-35: Ergebnisse für CGI (stetige Auswertungen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe, ITT-Population)

Studie	Auswertung	Cariprazin			zVT			Behandlungseffekt
		N	Baseline MW (SD)	Veränderung ab Baseline Adj. MW (SE)	N	Baseline MW (SD)	Veränderung ab Baseline Adj. MW (SE)	Adj. MWD [95%-KI], p-Wert
188-005	CGI-I: Veränderung ab Baseline (ANCOVA)	227	4,15 (0,77)	2,77 (0,07)	229	4,20 (0,73)	3,08 (0,07)	-0,31 [-0,50; -0,12], 0,0013
188-005	CGI-S: Veränderung ab Baseline (ANCOVA)	227	4,15 (0,77)	-0,80 (0,05)	229	4,20 (0,73)	-0,61 (0,05)	-0,19 [-0,33; -0,05], 0,0087

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Auswertung	Cariprazin			zVT			Behandlungseffekt Adj. MWD [95%-KI], p-Wert
		N	Baseline MW (SD)	Veränderung ab Baseline Adj. MW (SE)	N	Baseline MW (SD)	Veränderung ab Baseline Adj. MW (SE)	

Basierend auf ANCOVA mit Behandlungsgruppe, Studienzentrum und Baseline-Wert als Kovariaten.

ANCOVA: ANalysis of COVariance, CGI-I/-S: Clinical Global Impression Scale – Improvement/ - Severity, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, MWD: Mittelwertdifferenz, N: Anzahl Patienten mit Wert zu Baseline und zum Auswertungszeitpunkt, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Hinsichtlich der Responderanalyse zur CGI-I-Skala in Studie 188-005 besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Cariprazin (OR [95%-KI]: 2,33 [1,46; 3,71], $p=0,0004$). Auch in der Responderanalyse zur CGI-S-Skala besteht ein statistisch signifikanter Vorteil von Cariprazin gegenüber Risperidon (OR [95%-KI]: 1,64 [1,03; 2,60], $p=0,0356$). In den stetigen Auswertungen zeigt sich sowohl für CGI-I als auch für CGI-S ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Cariprazin.

Patienten in der Akuttherapie

Tabelle 4-36: Ergebnisse für CGI (dichotome Auswertungen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Akuttherapie, ITT-Population)

Studie	Auswertung	Cariprazin			zVT		Behandlungseffekt
		Dosis	N	n (%)	N	n (%)	Adj. OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
MD-04	CGI-I: Sehr stark verbessert - stark verbessert	3,0 mg	151	69 (45,7)	150	76 (50,7)	0,85 [0,53; 1,36], 0,4908 0,90 [0,71; 1,14], 0,3888 -0,05 [-0,16; 0,06], 0,3875
	CGI-I: Sehr stark verbessert - stark verbessert	6,0 mg	154	75 (48,7)	150	76 (50,7)	0,91 [0,57; 1,46], 0,7035 0,96 [0,77; 1,21], 0,7319 -0,02 [-0,13; 0,09], 0,7318
	CGI-S: Verbesserung ≥ 1 gegenüber Baseline	3,0 mg	151	103 (68,2)	150	106 (70,7)	0,86 [0,51; 1,45], 0,5666 0,97 [0,83; 1,12], 0,6440 -0,02 [-0,13; 0,08], 0,6438
	CGI-S: Verbesserung ≥ 1 gegenüber Baseline	6,0 mg	154	110 (71,4)	150	106 (70,7)	1,02 [0,61; 1,72], 0,9358 1,01 [0,88; 1,17], 0,8836 0,01 [-0,09; 0,11], 0,8836
MD-16	CGI-I: Sehr stark verbessert - stark verbessert	1,5 mg	140	60 (42,9)	138	84 (60,9)	0,41 [0,24; 0,70], 0,0011 0,70 [0,56; 0,89], 0,0032 -0,18 [-0,30; -0,06], 0,0022
	CGI-I: Sehr stark verbessert - stark verbessert	3,0 mg	140	62 (44,3)	138	84 (60,9)	0,46 [0,27; 0,77], 0,0034 0,73 [0,58; 0,91], 0,0065 -0,17 [-0,28; -0,05], 0,0050
	CGI-I: Sehr stark verbessert - stark verbessert	4,5 mg	145	79 (54,5)	138	84 (60,9)	0,74 [0,44; 1,23], 0,2439 0,90 [0,73; 1,09], 0,2775 -0,06 [-0,18; 0,05], 0,2759
	CGI-S: Verbesserung ≥ 1 gegenüber Baseline	1,5 mg	140	79 (56,4)	138	104 (75,4)	0,40 [0,23; 0,69], 0,0010 0,75 [0,63; 0,89], 0,0011 -0,19 [-0,30; -0,08], 0,0007

Studie	Auswertung	Cariprazin			zVT		Behandlungseffekt
		Dosis	N	n (%)	N	n (%)	Adj. OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
	CGI-S: Verbesserung ≥ 1 gegenüber Baseline	3,0 mg	140	89 (63,6)	138	104 (75,4)	0,52 [0,30; 0,91], 0,0209 0,84 [0,72; 0,99], 0,0343 -0,12 [-0,23; -0,01], 0,0313
	CGI-S: Verbesserung ≥ 1 gegenüber Baseline	4,5 mg	145	99 (68,3)	138	104 (75,4)	0,69 [0,40; 1,20], 0,1914 0,91 [0,78; 1,05], 0,1859 -0,07 [-0,18; 0,03], 0,1835

Das OR wurde mittels logistischer Regression basierend auf dem Ansatz von Firth's penalized likelihood mit Behandlungsgruppe, Studienzentrum und Baseline-Wert als Kovariaten berechnet.

RR, RD, 95%-KIs und p-Werte berechnet mittels Normalapproximation.

CGI-I/-S: Clinical Global Impression Scale – Improvement/ - Severity, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Tabelle 4-37: Ergebnisse für CGI (stetige Auswertungen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Akuttherapie, ITT-Population)

Studie	Auswertung	Cariprazin			zVT			Behandlungseffekt	
		Dosis	N	Baseline MW (SD)	Veränderung ab Baseline Adj. MW (SE)	N	Baseline MW (SD)	Veränderung ab Baseline Adj. MW (SE)	Adj. MWD [95%-KI], p-Wert
MD-04	CGI-I: Veränderung ab Baseline (ANCOVA)	3,0 mg	151	4,88 (0,62)	2,96 (0,11)	150	4,78 (0,57)	2,91 (0,11)	0,05 [-0,25; 0,35], 0,7373
	CGI-I: Veränderung ab Baseline (ANCOVA)	6,0 mg	154	4,76 (0,61)	2,97 (0,11)	150	4,78 (0,57)	2,91 (0,11)	0,05 [-0,25; 0,35], 0,7276
	CGI-S: Veränderung ab Baseline (ANCOVA)	3,0 mg	151	4,88 (0,62)	-1,10 (0,08)	150	4,78 (0,57)	-1,19 (0,08)	0,09 [-0,14; 0,32], 0,4514
	CGI-S: Veränderung ab Baseline (ANCOVA)	6,0 mg	154	4,76 (0,61)	-1,17 (0,08)	150	4,78 (0,57)	-1,19 (0,08)	0,02 [-0,21; 0,25], 0,8624
MD-16	CGI-I: Veränderung ab Baseline (ANCOVA)	1,5 mg	140	4,71 (0,55)	3,02 (0,11)	138	4,81 (0,69)	2,50 (0,12)	0,52 [0,21; 0,83], 0,0012

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Auswertung	Cariprazin			zVT			Behandlungseffekt	
		Dosis	N	Baseline MW (SD)	Veränderung ab Baseline Adj. MW (SE)	N	Baseline MW (SD)	Veränderung ab Baseline Adj. MW (SE)	Adj. MWD [95%-KI], p- Wert
	CGI-I: Veränderung ab Baseline (ANCOVA)	3,0 mg	140	4,89 (0,60)	2,91 (0,12)	138	4,81 (0,69)	2,50 (0,12)	0,41 [0,09; 0,72], 0,0108
	CGI-I: Veränderung ab Baseline (ANCOVA)	4,5 mg	145	4,79 (0,58)	2,76 (0,11)	138	4,81 (0,69)	2,50 (0,12)	0,26 [-0,05; 0,57], 0,0969
	CGI-S: Veränderung ab Baseline (ANCOVA)	1,5 mg	140	4,71 (0,55)	-1,02 (0,09)	138	4,81 (0,69)	-1,45 (0,09)	0,43 [0,18; 0,69], 0,0009
	CGI-S: Veränderung ab Baseline (ANCOVA)	3,0 mg	140	4,89 (0,60)	-1,10 (0,09)	138	4,81 (0,69)	-1,45 (0,09)	0,34 [0,09; 0,60], 0,0081
	CGI-S: Veränderung ab Baseline (ANCOVA)	4,5 mg	145	4,79 (0,58)	-1,26 (0,09)	138	4,81 (0,69)	-1,45 (0,09)	0,18 [-0,07; 0,44], 0,1498

Basierend auf ANCOVA mit Behandlungsgruppe, Studienzentrum und Baseline-Wert als Kovariaten.

ANCOVA: ANalysis of COVariance, CGI-I/-S: Clinical Global Impression Scale – Improvement/ - Severity, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, MWD: Mittelwertdifferenz, N: Anzahl Patienten mit Wert zu Baseline und nach Baseline, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

In Studie MD-04 lag bei den Responderanalysen weder für CGI-I noch für CGI-S ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen vor. Auch in den stetigen Auswertungen bestehen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen.

In Studie MD-16 besteht hinsichtlich der Responderanalysen zur CGI-I-Skala für die 1,5 mg- (OR [95%-KI]: 0,41 [0,24; 0,70], $p=0,0011$) und die 3,0 mg-Cariprazin-Dosisgruppe (OR [95%-KI]: 0,46 [0,27; 0,77], $p=0,0034$) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Cariprazin gegenüber Risperidon. Ähnliche Ergebnisse zeigen sich bei den Responderanalysen zur CGI-S, wo ebenfalls für die 1,5 mg- (OR [95%-KI]: 0,40 [0,23; 0,69], $p=0,0010$) und die 3,0 mg-Cariprazin-Dosisgruppe (OR [95%-KI]: 0,52 [0,30; 0,91], $p=0,0209$) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Cariprazin gegenüber Risperidon besteht. Ähnliche Ergebnisse zeigen sich in der stetigen Auswertung. Für die 4,5 mg-Cariprazin-Dosisgruppe besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Lediglich für die Population der Patienten in der Akuttherapie liegen zwei Studien vor. Da diese jedoch mit unterschiedlichen Vergleichstherapien (Risperidon bzw. Aripiprazol) durchgeführt wurden, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausführlich dargelegt, wird aufgrund der Ähnlichkeit der Studienpopulation der Studie 188-005 mit der deutschen Teilpopulation der nicht-interventionellen EuroSC-Studie von einer grundsätzlichen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen. Die Übertragbarkeit der mittels CGI erhobenen Ergebnisse ist zudem gegeben, da es sich um eine einfache und gut etablierte Skala zur Bewertung des klinischen Gesamteindrucks handelt, deren Anwendung von den psychiatrischen Ratern vor Studienbeginn trainiert wurde um eine möglichst objektive und vom Studienort unabhängige Bewertung zu gewährleisten. Daher ist anzunehmen, dass in der Studie keine wesentlichen Unterschiede zur in Deutschland üblichen Erhebung von CGI-Daten bestehen.

Die Studien MD-04 und MD-16 werden, wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, aufgrund der fehlenden Möglichkeit zur Dosisoptimierung und da ein relevanter Anteil Patienten nicht-kaukasischer Ethnie in die Studien eingeschlossen wurde, als nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar angesehen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.4 Rückfall – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-38: Operationalisierung von Rückfall

Studie	Operationalisierung
188-005	<p>Rückfall ist definiert als Anzahl bzw. Anteil von Patienten auf die mindestens eines der folgenden Kriterien zutrifft:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Psychiatrische Hospitalisierung aufgrund der Verschlechterung der Schizophrenie („treatment-emergent“ SUE nach SMQ ‘Psychose und psychotische Erkrankungen’ mit Hospitalisierung [oder Verlängerung einer Hospitalisierung] als Grund der Einstufung als „schwerwiegend“) • Verschlechterung des PANSS-Gesamtscore um $\geq 30\%$ bei Patienten, die bei Randomisierung einen PANSS-Gesamtscore ≥ 50 hatten oder eine Verschlechterung um ≥ 10 Punkte bei Patienten, die bei Randomisierung einen PANSS-Gesamtscore < 50 aufwiesen • Anstieg des CGI-S Scores ≥ 2 Punkte seit Randomisierung • Score > 4 bei mindestens einem der 7 PANSS Items, die bei Randomisierung untersucht wurden: P1, P2, P3, P6, P7, G8 oder G14 (Wahnvorstellung, formale Denkstörung, Halluzinationen, Misstrauen/Verfolgungswahn, Feindseligkeit, unkooperatives Verhalten, mangelnde Impulskontrolle). Außerdem muss eine Verschlechterung (Anstieg > 0) ab Baseline vorliegen. • Suizidgedanken oder suizidales Verhalten oder absichtliche Selbstverletzung („treatment-emergent“ UE nach SMQ „Suizid/Selbstverletzendes Verhalten“) • Aggressive, gewalttätige oder homizidale Gedanken/Verhalten (UE aus der SMQ „Feindseligkeit/ Aggression“) <p>Zusätzlich werden die Einzelkomponenten dargestellt.</p>
MD-04	<p>Rückfall ist definiert als Anzahl bzw. Anteil von Patienten auf die mindestens eines der folgenden Kriterien zutrifft:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Re-Hospitalisierung in die psychiatrische Einrichtung nach frühzeitiger Entlassung (CRF-Abfrage) • Verschlechterung des PANSS-Gesamtscore um $\geq 30\%$ bei Patienten, die bei Randomisierung einen PANSS-Gesamtscore ≥ 50 hatten oder eine Verschlechterung um ≥ 10 Punkte bei Patienten, die bei Randomisierung einen PANSS-Gesamtscore < 50 aufwiesen • Anstieg des CGI-S Scores ≥ 2 Punkte seit Randomisierung • Score > 4 bei mindestens einem der 7 PANSS Items, die bei Randomisierung untersucht wurden: P1, P2, P3, P6, P7, G8 oder G14 (Wahnvorstellung, formale Denkstörung, Halluzinationen, Misstrauen/Verfolgungswahn, Feindseligkeit, unkooperatives Verhalten, mangelnde Impulskontrolle). Außerdem muss eine Verschlechterung (Anstieg > 0) ab Baseline vorliegen. • Suizidgedanken oder suizidales Verhalten oder absichtliche Selbstverletzung („treatment-emergent“ UE nach SMQ „Suizid/Selbstverletzendes Verhalten“)

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Aggressive, gewalttätige oder homizidale Gedanken/Verhalten (UE aus der SMQ „Feindseligkeit/ Aggression“) <p>Zusätzlich werden die Einzelkomponenten dargestellt.</p>
MD-16	<p>Rückfall ist definiert als Anzahl bzw. Anteil von Patienten auf die mindestens eines der folgenden Kriterien zutrifft:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Re-Hospitalisierung in die psychiatrische Einrichtung nach frühzeitiger Entlassung (CRF-Abfrage) • Verschlechterung des PANSS-Gesamtscore um $\geq 30\%$ bei Patienten, die bei Randomisierung einen PANSS-Gesamtscore ≥ 50 hatten oder eine Verschlechterung um ≥ 10 Punkte bei Patienten, die bei Randomisierung einen PANSS-Gesamtscore < 50 aufwiesen • Anstieg des CGI-S Scores ≥ 2 Punkte seit Randomisierung • Score > 4 bei mindestens einem der 7 PANSS Items, die bei Randomisierung untersucht wurden: P1, P2, P3, P6, P7, G8 oder G14 (Wahnvorstellung, formale Denkstörung, Halluzinationen, Misstrauen/Verfolgungswahn, Feindseligkeit, unkooperatives Verhalten, mangelnde Impulskontrolle). Außerdem muss eine Verschlechterung (Anstieg > 0) ab Baseline vorliegen. • Suizidgedanken oder suizidales Verhalten oder absichtliche Selbstverletzung („treatment-emergent“ UE nach SMQ „Suizid/Selbstverletzendes Verhalten“) • Aggressive, gewalttätige oder homizidale Gedanken/Verhalten (UE aus der SMQ „Feindseligkeit/ Aggression“) <p>Zusätzlich werden die Einzelkomponenten dargestellt.</p>
<p>CGI-S: Clinical Global Impression of Severity, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale, SMQ: Standardised MedDRA Queries, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: Unerwünschtes Ereignis</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Rückfall in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
188-005	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
MD-04	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch
MD-16	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Verblindung der Endpunkterheber war in allen Studien gegeben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es liegt keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Da auch keine sonstigen Aspekte identifiziert werden können, wird das Verzerrungspotenzial für jede der drei Studien ebenso bewertet wie auf Studienebene.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Patienten in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe

Tabelle 4-40: Ergebnisse für Rückfall (dichotome Auswertungen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe, ITT-Population)

Studie	Auswertung	Cariprazin		zVT		Behandlungseffekt
		N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
188-005	Rückfall	227	22 (9,7)	229	21 (9,2)	1,06 [0,57; 1,99], 0,8490 1,06 [0,60; 1,87], 0,8490 0,01 [-0,05; 0,06], 0,8490
	Rückfall: Psychiatrische Hospitalisierung aufgrund der Verschlechterung der Schizophrenie	227	4 (1,8)	229	5 (2,2)	0,80 [0,21; 3,03], 0,7469 0,81 [0,22; 2,97], 0,7469 0,00 [-0,03; 0,02], 0,7463
	Rückfall: Verschlechterung des PANSS-Gesamtscore um $\geq 30\%$ / ≥ 10 Punkte	227	2 (0,9)	229	5 (2,2)	0,40 [0,08; 2,07], 0,2741 0,40 [0,08; 2,06], 0,2750 -0,01 [-0,04; 0,01], 0,2565
	Rückfall: Anstieg des CGI-S Scores ≥ 2 Punkte	227	1 (0,4)	229	1 (0,4)	1,01 [0,06; 16,23], 0,9950 1,01 [0,06; 16,03], 0,9950 0,00 [-0,01; 0,01], 0,9950
	Rückfall: Score >4 bei mindestens einem der 7 PANSS Items, die bei Randomisierung untersucht wurden und Anstieg ab Baseline	227	14 (6,2)	229	10 (4,4)	1,44 [0,63; 3,31], 0,3915 1,41 [0,64; 3,11], 0,3920 0,02 [-0,02; 0,06], 0,3892
	Rückfall: Suizidgedanken oder suizidales Verhalten oder absichtliche Selbstverletzung	227	0	229	1 (0,4)	0,33 [0,01; 8,26], 0,5035 0,34 [0,01; 8,21], 0,5038 0,00 [-0,01; 0,00], 0,3163
	Rückfall: Aggressive, gewalttätige oder homizidale Gedanken/Verhalten	227	6 (2,6)	229	10 (4,4)	0,59 [0,21; 1,66], 0,3221 0,61 [0,22; 1,64], 0,3228 -0,02 [-0,05; 0,02], 0,3162

OR, RR, RD, 95%-KIs und p-Werte berechnet mittels Normalapproximation.

CGI-S: Clinical Global Impression of Severity, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, OR: Odds Ratio, PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

In der Studie 188-005 zeigte sich weder hinsichtlich der gesamten Rückfallrate noch in einer der Einzelkomponenten ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Patienten in der Akuttherapie

Tabelle 4-41: Ergebnisse für Rückfall (dichotome Auswertungen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Akuttherapie, ITT-Population)

Studie	Auswertung	Cariprazin			zVT		Behandlungseffekt
		Dosis	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
MD-04	Rückfall	3,0 mg	151	45 (29,8)	150	47 (31,3)	0,93 [0,57; 1,52], 0,7730 0,95 [0,68; 1,34], 0,7730 -0,02 [-0,12; 0,09], 0,7730
	Rückfall	6,0 mg	154	49 (31,8)	150	47 (31,3)	1,02 [0,63; 1,66], 0,9276 1,02 [0,73; 1,41], 0,9276 0,00 [-0,10; 0,11], 0,9275
	Rückfall: Re-Hospitalisierung in die psychiatrische Einrichtung nach frühzeitiger Entlassung	3,0 mg	151	4 (2,6)	150	3 (2,0)	1,33 [0,29; 6,06], 0,7096 1,32 [0,30; 5,82], 0,7097 0,01 [-0,03; 0,04], 0,7086
	Rückfall: Re-Hospitalisierung in die psychiatrische Einrichtung nach frühzeitiger Entlassung	6,0 mg	154	5 (3,2)	150	3 (2,0)	1,64 [0,39; 7,01], 0,5013 1,62 [0,39; 6,67], 0,5017 0,01 [-0,02; 0,05], 0,4955
	Rückfall: Verschlechterung des PANSS-Gesamtscore um $\geq 30\%/\geq 10$ Punkte	3,0 mg	151	3 (2,0)	150	2 (1,3)	1,50 [0,25; 9,11], 0,6595 1,49 [0,25; 8,79], 0,6596 0,01 [-0,02; 0,04], 0,6571
	Rückfall: Verschlechterung des PANSS-Gesamtscore um $\geq 30\%/\geq 10$ Punkte	6,0 mg	154	1 (0,6)	150	2 (1,3)	0,48 [0,04; 5,39], 0,5549 0,49 [0,04; 5,31], 0,5552 -0,01 [-0,03; 0,02], 0,5480
	Rückfall: Anstieg des CGI-S Scores ≥ 2 Punkte	3,0 mg	151	1 (0,7)	150	2 (1,3)	0,49 [0,04; 5,50], 0,5657 0,50 [0,05; 5,42], 0,5660 -0,01 [-0,03; 0,02], 0,5581
	Rückfall: Anstieg des CGI-S Scores ≥ 2 Punkte	6,0 mg	154	0	150	2 (1,3)	0,19 [0,01; 4,04], 0,2884 0,19 [0,01; 4,02], 0,2898 -0,01 [-0,03; 0,00], 0,1545

Studie	Auswertung	Cariprazin			zVT		Behandlungseffekt
		Dosis	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
	Rückfall: Score >4 bei mindestens einem der 7 PANSS Items, die bei Randomisierung untersucht wurden und Anstieg ab Baseline	3,0 mg	151	40 (26,5)	150	40 (26,7)	0,99 [0,59; 1,65], 0,9723 0,99 [0,68; 1,45], 0,9723 0,00 [-0,10; 0,10], 0,9723
	Rückfall: Score >4 bei mindestens einem der 7 PANSS Items, die bei Randomisierung untersucht wurden und Anstieg ab Baseline	6,0 mg	154	37 (24,0)	150	40 (26,7)	0,87 [0,52; 1,46], 0,5967 0,90 [0,61; 1,33], 0,5968 -0,03 [-0,12; 0,07], 0,5966
	Rückfall: Suizidgedanken oder suizidales Verhalten oder absichtliche Selbstverletzung	3,0 mg	151	1 (0,7)	150	0	3,00 [0,12; 74,23], 0,5022 2,98 [0,12; 72,58], 0,5026 0,01 [-0,01; 0,02], 0,3157
	Rückfall: Suizidgedanken oder suizidales Verhalten oder absichtliche Selbstverletzung	6,0 mg	154	1 (0,6)	150	0	2,94 [0,12; 72,77], 0,5099 2,92 [0,12; 71,18], 0,5103 0,01 [-0,01; 0,02], 0,3157
	Rückfall: Aggressive, gewalttätige oder homizidale Gedanken/Verhalten	3,0 mg	151	10 (6,6)	150	10 (6,7)	0,99 [0,40; 2,46], 0,9877 0,99 [0,43; 2,32], 0,9877 0,00 [-0,06; 0,06], 0,9877
	Rückfall: Aggressive, gewalttätige oder homizidale Gedanken/Verhalten	6,0 mg	154	19 (12,3)	150	10 (6,7)	1,97 [0,88; 4,39], 0,0972 1,85 [0,89; 3,85], 0,0993 0,06 [-0,01; 0,12], 0,0898
MD-16	Rückfall	1,5 mg	140	57 (40,7)	138	28 (20,3)	2,70 [1,58; 4,60], 0,0003 2,01 [1,36; 2,95], 0,0004 0,20 [0,10; 0,31], 0,0001
	Rückfall	3,0 mg	140	40 (28,6)	138	28 (20,3)	1,57 [0,90; 2,73], 0,1096 1,41 [0,92; 2,15], 0,1118 0,08 [-0,02; 0,18], 0,1063
	Rückfall	4,5 mg	145	40 (27,6)	138	28 (20,3)	1,50 [0,86; 2,60], 0,1523 1,36 [0,89; 2,08], 0,1546 0,07 [-0,03; 0,17], 0,1485
	Rückfall: Re-Hospitalisierung in die psychiatrische Einrichtung nach frühzeitiger Entlassung	1,5 mg	140	0	138	0	-

Studie	Auswertung	Cariprazin			zVT		Behandlungseffekt
		Dosis	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
	Rückfall: Re-Hospitalisierung in die psychiatrische Einrichtung nach frühzeitiger Entlassung	3,0 mg	140	0	138	0	-
	Rückfall: Re-Hospitalisierung in die psychiatrische Einrichtung nach frühzeitiger Entlassung	4,5 mg	145	0	138	0	-
	Rückfall: Verschlechterung des PANSS-Gesamtscore um $\geq 30\%$ / ≥ 10 Punkte	1,5 mg	140	1 (0,7)	138	1 (0,7)	0,99 [0,06; 15,92], 0,9919 0,99 [0,06; 15,60], 0,9919 0,00 [-0,02; 0,02], 0,9919
	Rückfall: Verschlechterung des PANSS-Gesamtscore um $\geq 30\%$ / ≥ 10 Punkte	3,0 mg	140	1 (0,7)	138	1 (0,7)	0,99 [0,06; 15,92], 0,9919 0,99 [0,06; 15,60], 0,9919 0,00 [-0,02; 0,02], 0,9919
	Rückfall: Verschlechterung des PANSS-Gesamtscore um $\geq 30\%$ / ≥ 10 Punkte	4,5 mg	145	0	138	1 (0,7)	0,32 [0,01; 7,80], 0,4805 0,32 [0,01; 7,72], 0,4810 -0,01 [-0,02; 0,01], 0,3156
	Rückfall: Anstieg des CGI-S Scores ≥ 2 Punkte	1,5 mg	140	2 (1,4)	138	0	5,00 [0,24; 105,10], 0,3003 4,93 [0,24; 101,74], 0,3017 0,01 [-0,01; 0,03], 0,1543
	Rückfall: Anstieg des CGI-S Scores ≥ 2 Punkte	3,0 mg	140	0	138	0	-
	Rückfall: Anstieg des CGI-S Scores ≥ 2 Punkte	4,5 mg	145	1 (0,7)	138	0	2,88 [0,12; 71,19], 0,5189 2,86 [0,12; 69,52], 0,5193 0,01 [-0,01; 0,02], 0,3156
	Rückfall: Score >4 bei mindestens einem der 7 PANSS Items, die bei Randomisierung untersucht wurden und Anstieg ab Baseline	1,5 mg	140	50 (35,7)	138	23 (16,7)	2,78 [1,58; 4,89], 0,0004 2,14 [1,39; 3,31], 0,0006 0,19 [0,09; 0,29], 0,0002
	Rückfall: Score >4 bei mindestens einem der 7 PANSS Items, die bei Randomisierung untersucht wurden und Anstieg ab Baseline	3,0 mg	140	34 (24,3)	138	23 (16,7)	1,60 [0,89; 2,90], 0,1174 1,46 [0,91; 2,34], 0,1196 0,08 [-0,02; 0,17], 0,1137
	Rückfall: Score >4 bei mindestens einem der 7 PANSS Items, die bei Randomisierung untersucht wurden und Anstieg ab Baseline	4,5 mg	145	35 (24,1)	138	23 (16,7)	1,59 [0,88; 2,86], 0,1214 1,45 [0,90; 2,32], 0,1238 0,07 [-0,02; 0,17], 0,1168

Studie	Auswertung	Cariprazin			zVT		Behandlungseffekt
		Dosis	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
	Rückfall: Suizidgedanken oder suizidales Verhalten oder absichtliche Selbstverletzung	1,5 mg	140	1 (0,7)	138	0	2,98 [0,12; 73,75], 0,5051 2,96 [0,12; 71,98], 0,5055 0,01 [-0,01; 0,02], 0,3156
	Rückfall: Suizidgedanken oder suizidales Verhalten oder absichtliche Selbstverletzung	3,0 mg	140	0	138	0	-
	Rückfall: Suizidgedanken oder suizidales Verhalten oder absichtliche Selbstverletzung	4,5 mg	145	1 (0,7)	138	0	2,88 [0,12; 71,19], 0,5189 2,86 [0,12; 69,52], 0,5193 0,01 [-0,01; 0,02], 0,3156
	Rückfall: Aggressive, gewalttätige oder homizidale Gedanken/Verhalten	1,5 mg	140	11 (7,9)	138	8 (5,8)	1,39 [0,54; 3,56], 0,4977 1,36 [0,56; 3,27], 0,4982 0,02 [-0,04; 0,08], 0,4953
	Rückfall: Aggressive, gewalttätige oder homizidale Gedanken/Verhalten	3,0 mg	140	10 (7,1)	138	8 (5,8)	1,25 [0,48; 3,27], 0,6490 1,23 [0,50; 3,03], 0,6492 0,01 [-0,04; 0,07], 0,6481
	Rückfall: Aggressive, gewalttätige oder homizidale Gedanken/Verhalten	4,5 mg	145	14 (9,7)	138	8 (5,8)	1,74 [0,70; 4,28], 0,2303 1,67 [0,72; 3,85], 0,2321 0,04 [-0,02; 0,10], 0,2218

OR, RR, RD, 95%-KIs und p-Werte berechnet mittels Normalapproximation.

CGI-S: Clinical Global Impression of Severity, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, OR: Odds Ratio, PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Es zeigt sich in Studie MD-04 weder hinsichtlich der gesamten Rückfallrate noch in einer der Einzelkomponenten ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In Studie MD-16 besteht hinsichtlich der gesamten Rückfallrate und der Einzelkomponenten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen 3,0 mg/4,5 mg Cariprazin und Risperidon. Für die 1,5 mg-Cariprazin-Dosisgruppe besteht hinsichtlich der Rückfallrate ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Cariprazin (OR [95%-KI]: 2,70 [1,58; 4,60], $p=0,0003$). Dieser Unterschied ist jedoch nicht auf einen Nachteil hinsichtlich des Endpunkts Rückfall insgesamt zurückzuführen, sondern lediglich auf die Einzelkomponente „Score >4 bei mindestens einem der 7 PANSS Items, die bei Randomisierung untersucht wurden und Anstieg ab Baseline“. Da die Ergebnisse dieser Einzelkomponente durch die Analysen zum PANSS (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1) abgedeckt sind, ist der signifikante Unterschied zum Rückfall hier zu vernachlässigen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Lediglich für die Population der Patienten in der Akuttherapie liegen zwei Studien vor. Da diese jedoch mit unterschiedlichen Vergleichstherapien (Risperidon bzw. Aripiprazol) durchgeführt wurden, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausführlich dargelegt, wird aufgrund der Ähnlichkeit der Studienpopulation der Studie 188-005 mit der deutschen Teilpopulation der nicht-interventionellen EuroSC-Studie von einer grundsätzlichen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse für den Endpunkt Rückfall ist zudem gegeben, da der Endpunkt im Dossier anhand objektiver Kriterien definiert wurde, die unabhängig vom Studienort erhoben werden können.

Die Studien MD-04 und MD-16 werden, wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, aufgrund der fehlenden Möglichkeit zur Dosisoptimierung, und da ein relevanter Anteil Patienten nicht-kaukasischer Ethnie in die Studien eingeschlossen wurde, als nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar angesehen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand SQLS-R4 – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-42: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität anhand SQLS-R4

Studie	Operationalisierung
188-005	Nicht erhoben.
MD-04	Hier werden Analysen zur Veränderung des Scores ab Baseline als relevant betrachtet.
MD-16	Nicht erhoben.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand SQLS-R4 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MD-04	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Verblindung der Endpunkterheber war gegeben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es liegt keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Da keine sonstigen Aspekte identifiziert werden können, wird das Verzerrungspotenzial ebenso bewertet wie auf Studienebene.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Patienten in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe

Es liegen keine Ergebnisse für den SQLS-R4 zu Patienten in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe vor.

Patienten in der Akuttherapie

Tabelle 4-44: Ergebnisse für SQLS-R4 (stetige Auswertungen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Akuttherapie, ITT-Population)

Studie	Auswertung	Cariprazin			zVT			Behandlungseffekt Adj. MWD [95%-KI], p-Wert	
		Dosis	N	Baseline MW (SD)	Veränderung ab Baseline Adj. MW (SE)	N	Baseline MW (SD)		Veränderung ab Baseline Adj. MW (SE)
MD-04	SQLS-R4-Gesamtscore: Veränderung ab Baseline (ANCOVA)	3,0 mg	132	55,09 (21,34)	-9,91 (1,63)	141	58,50 (21,75)	-12,79 (1,57)	2,88 [-1,52; 7,28], 0,1988
		6,0 mg	144	55,03 (22,61)	-11,47 (1,56)	141	58,50 (21,75)	-12,79 (1,57)	1,31 [-2,98; 5,60], 0,5480
	SQLS-R4-psychoziale Domäne: Veränderung ab Baseline (ANCOVA)	3,0 mg	132	31,80 (14,30)	-6,29 (1,08)	141	34,54 (14,17)	-8,05 (1,04)	1,75 [-1,16; 4,67], 0,2377
		6,0 mg	144	32,35 (15,74)	-7,08 (1,03)	141	34,54 (14,17)	-8,05 (1,04)	0,97 [-1,87; 3,81], 0,5042
	SQLS-R4-Vitalitäts-Domäne: Veränderung ab Baseline (ANCOVA)	3,0 mg	132	23,29 (8,50)	-3,64 (0,66)	141	23,96 (8,96)	-4,65 (0,63)	1,01 [-0,76; 2,78], 0,2631
		6,0 mg	144	22,68 (8,43)	-4,39 (0,63)	141	23,96 (8,96)	-4,65 (0,63)	0,26 [-1,47; 1,99], 0,7672

Basierend auf ANCOVA mit Behandlungsgruppe, Studienzentrum und Baseline-Wert als Kovariaten.

ANCOVA: ANalysis of COVariance, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, MWD: Mittelwertdifferenz, N: Anzahl Patienten mit Wert zu Baseline und zum Auswertungszeitpunkt, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, SQLS-R4: Schizophrenia Quality of Life Scale Revision 4, zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Es zeigte sich weder für den Gesamtscore noch bei den beiden Domänen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Lediglich für die Population der Patienten in der Akuttherapie liegen zwei Studien vor. Da diese jedoch mit unterschiedlichen Vergleichstherapien (Risperidon bzw. Aripiprazol) durchgeführt wurden, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie MD-04 wird, wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, aufgrund der fehlenden Möglichkeit zur Dosisoptimierung und da ein relevanter Anteil Patienten nicht-kaukasischer Ethnie in die Studie eingeschlossen wurde, als nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar angesehen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand Personal and Social Performance Scale (PSP) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-45: Operationalisierung von PSP

Studie	Operationalisierung
188-005	Primär relevant sind hier Responderanalysen: Anteil Patienten, die ab Baseline eine Abnahme des Score um $\geq 10\%$, entsprechend einer Verschlechterung der Lebensqualität, haben. Zusätzlich werden Ergebnisse zur Veränderung der Scores ab Baseline dargestellt.
MD-04	Nicht erhoben.
MD-16	Nicht erhoben.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PSP in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
188-005	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Verblindung der Endpunkterheber war gegeben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es liegt keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Da auch keine sonstigen Aspekte identifiziert werden können, wird das Verzerrungspotenzial ebenso bewertet wie auf Studienebene.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Patienten in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe

Tabelle 4-47: Ergebnisse für PSP (dichotome Auswertungen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe, ITT-Population)

Studie	Auswertung	Cariprazin		zVT		Behandlungseffekt
		N	n (%)	N	n (%)	Adj. OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
188-005	PSP-Gesamtscore: Abnahme $\geq 10\%$ gegenüber Baseline	218	4 (1,8)	225	16 (7,1)	0,27 [0,12; 0,60], 0,0013 0,26 [0,09; 0,76], 0,0139 -0,05 [-0,09; -0,01], 0,0065

Das OR wurde mittels logistischer Regression basierend auf dem Ansatz von Firth's penalized likelihood mit Behandlungsgruppe, Studienzentrum und Baseline-Wert als Kovariaten berechnet

KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, PSP: Personal and Social Performance Scale, RR: Relatives Risiko, zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Tabelle 4-48: Ergebnisse für PSP (stetige Auswertungen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe, ITT-Population)

Studie	Auswertung	Cariprazin			zVT			Behandlungseffekt
		N	Baseline MW (SD)	Veränderung ab Baseline Adj. MW (SE)	N	Baseline MW (SD)	Veränderung ab Baseline Adj. MW (SE)	Adj. MWD [95%-KI], p-Wert
188-005	PSP-Gesamtscore: Veränderung ab Baseline (ANCOVA)	218	48,78 (10,93)	12,66 (0,72)	225	48,06 (10,73)	9,00 (0,71)	3,66 [1,71; 5,60], 0,0002

Basierend auf ANCOVA mit Behandlungsgruppe, Studienzentrum und Baseline-Wert als Kovariaten.

ANCOVA: ANalysis of COVariance, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, MWD: Mittelwertdifferenz, N: Anzahl Patienten mit Wert zu Baseline und zum Auswertungszeitpunkt, PSP: Personal and Social Performance Scale, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

In der Responderanalyse zur PSP besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Cariprazin im Vergleich zu Risperidon (OR [95%-KI]: 0,27 [0,12; 0,60], $p=0,0013$). Dieses Ergebnis wird durch die stetige Auswertung bestätigt, in welcher ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil von Cariprazin besteht.

Patienten in der Akuttherapie

Es liegen keine Ergebnisse für Patienten in der Akuttherapie vor.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Lediglich für die Population der Patienten in der Akuttherapie liegen zwei Studien vor. Da diese jedoch mit unterschiedlichen Vergleichstherapien (Risperidon bzw. Aripiprazol) durchgeführt wurden, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausführlich dargelegt, wird aufgrund der Ähnlichkeit der Studienpopulation der Studie 188-005 mit der deutschen Teilpopulation der nicht-interventionellen EuroSC-Studie von einer grundsätzlichen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen. Die Übertragbarkeit der mittels PSP erhobenen Ergebnisse ist zudem gegeben, da für die Erhebung nur ein Einzelrating notwendig ist, für das die psychiatrischen Rater vor Studienbeginn im Rahmen eines Meetings zur Harmonisierung zudem speziell trainiert wurden. Somit wird eine objektive und vom Studienort unabhängige Bewertung ermöglicht, die mit der in Deutschland üblichen Praxis vergleichbar ist.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.7 Unerwünschte Ereignisse – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-49: Operationalisierung von UE

Studie	Operationalisierung
188-005	<p><u>Unerwünschte Ereignisse</u></p> <p>Anzahl und Anteil an Patienten, die im Zeitraum ab Start der Behandlung bis 2 Wochen nach Ende der Behandlung mindestens ein unerwünschtes Ereignis, getrennt für die folgenden Kategorien, aufwies:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tode • Gesamtrate UE (ergänzend dargestellt) • SUE • UE vom Grad ≥ 3 • Therapieabbrüche aufgrund UE • UE von besonderem Interesse: <ul style="list-style-type: none"> ○ Häufige UE (PT und/oder SOC bei $\geq 3\%$ Patienten in einem der Behandlungsarme) ○ Häufige SUE (PT und/oder SOC bei $\geq 1\%$ Patienten in einem der Behandlungsarme) ○ Klasseneffekte: <ul style="list-style-type: none"> ▪ EPS-assoziierte UEs (Gruppe von PTs: Akathisia, Bradykinesia, Cogwheel rigidity, Drooling, Dyskinesia, Dystonia, Extrapyrimal disorder, Hypokinesia, Masked facies, Muscle rigidity, Muscle tightness, Musculoskeletal stiffness, Oculogyric crisis, Oromandibular dystonia, Parkinsonism, Restlessness, Salivary hypersecretion, Tardive dyskinesia, Tongue spasm, Tremor, Trismus, and Torticollis) ▪ Konvulsionen (SMQ Convulsions) ▪ Neuroleptisches malignes Syndrom (SMQs narrow scope definition for neuroleptic malignant syndrome [i.e. Neuroleptic malignant syndrome, Serotonin syndrome and Hyperthermia malignant]) ▪ Tiefe Venenthrombose/Lungenembolie (SMQ Embolic and thrombotic events, venous) ▪ Kognitive Beeinträchtigung und Delirium (Gruppe von PTs aus den SOC Psychiatric disorders und Nervous system disorders: delirium, confusional state, disorientation, mental status changes, disturbance in attention, mental impairment, cognitive disorder and memory impairment) ▪ Zerebrovaskuläre Erkrankung (SMQ central nervous system haemorrhages and cerebrovascular conditions) ▪ Sedierung (Gruppe von PTs: sedation, somnolence, hypersomnia) ▪ Sexuelle Dysfunktion (HLGTs “sexual dysfunctions, disturbances and gender identity disorders” und “Sexual function and fertility disorders”) ▪ Störungen des autonomen Nervensystems (Gruppe von PTs: Body temperature increased, Body temperature fluctuation, Bromhidrosis, Cold sweat, Constipation, Dehydration,

Studie	Operationalisierung
	<p>Dizziness postural, Drooling, Dry eye, Dry mouth, Dysphagia, Ejaculation disorder, Enuresis, Erectile dysfunction, Hyperhidrosis, Incontinence, Lip dry, Night sweats, Orthostatic hypotension, Orthostatic intolerance, Postural orthostatic tachycardia syndrome, Presyncope, Pyrexia, Salivary hypersecretion, Syncope, Urinary incontinence, Urinary retention, Vasomotor rhinitis, Vision blurred)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Herz-Kreislauf-Erkrankungen/Plötzlicher Tod/QT-Verlängerung (Cardiac disorders SOC und Vascular disorder SOC) ▪ Gewichtszunahme/Metabolisches Syndrom (Gruppe von PTs, HLT und HLGT): <ul style="list-style-type: none"> - PTs: Abnormal weight gain, Body mass index increased, Central obesity, Food craving, Hunger, Hyperphagia, Increased appetite, Lack of satiety, Obesity, Overweight, Waist circumference increased, Weight increased, - HLT: Carbohydrate tolerance analyses (incl diabetes) - HLGT : Glucose metabolism disorders (incl diabetes mellitus), Diabetic complications, Lipid analyses, Lipid metabolism disorders, Vascular hypertensive disorders) ▪ Hämatopoetische Veränderungen (Blood and lymphatic system disorders SOC und HLGT Haematology investigations (incl blood groups)) ▪ Leberenzym-Anstieg (HLGT Hepatic and hepatobiliary disorders und HLGT Hepatobiliary investigations) ▪ Rhabdomyolyse (Gruppen von PTs und HLT): <ul style="list-style-type: none"> - PTs: Rhabdomyolysis, Chronic fatigue syndrome, Fatigue, Muscle fatigue, Blood creatine phosphokinase increased, Myoglobin urine, Myoglobin urine present, Myoglobinuria - HLT: renal failure and impairment, muscle pain) <p>Außerdem werden Ergebnisse zur Veränderung des Scores des Fragebogens CDSS präsentiert, der zur Bewertung von Depressionen bei Schizophrenie-Patienten entwickelt wurde.</p> <p><u>Extrapyramidal-motorische Störungen</u></p> <p>Extrapyramidal-motorische Störungen sind außerdem operationalisiert anhand der Abfrage bestimmter Symptomatik mittels Fragebögen. Die folgenden Analysen werden hier herangezogen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dyskinesien (AIMS Fragebogen): Es wird für die Nutzenbewertung die Veränderung ab Baseline bis Woche 26/VA des Gesamtscore, bestehend aus der Summe der Scores aus den Items 1-7 (Score: 0-28), dargestellt. • Parkinsonismus (SAS Fragebogen): <ul style="list-style-type: none"> ○ Primär relevant: Anzahl und Anteil Patienten mit Parkinsonismus, definiert als SAS Score zu Baseline ≤ 3 und > 3 nach Baseline ○ Veränderung des Gesamtscore, bestehend aus der Summe der Scores aus den Items 1-10 (Score: 0-40), ab Baseline bis Woche 26/VA • Akathisie (BARS Fragebogen):

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Primär relevant: Anzahl und Anteil Patienten mit Akathisie, definiert als BARS Score zu Baseline ≤ 2 und > 2 nach Baseline ○ Veränderung des Gesamtscore, bestehend aus der Summe der Scores aus allen Items (Score: 0-14), ab Baseline bis Woche 26/VA <p><u>Suizidalität</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl und Anteil an Patienten die laut Fragebogen C-SSRS während der doppelblinden Behandlungsphase Suizidgedanken oder suizidales Verhalten aufwiesen. • UE aus der SMQ "Suizid/ Selbstverletzendes Verhalten"
MD-04	<p><u>Unerwünschte Ereignisse</u></p> <p>Anzahl und Anteil an Patienten die im Zeitraum ab Start der Behandlung bis 2 Wochen nach Ende der Behandlung mindestens ein UE, getrennt für die folgenden Kategorien, aufwies:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tode • Gesamtrate UE (ergänzend dargestellt) • SUE • UE vom Grad ≥ 3 • Therapieabbrüche aufgrund UE • UE von besonderem Interesse: <ul style="list-style-type: none"> ○ Häufige UE (PT und/oder SOC bei $\geq 3\%$ Patienten in einem der Behandlungsarme) ○ Häufige SUE (PT und/oder SOC bei $\geq 1\%$ Patienten in einem der Behandlungsarme) ○ Klasseneffekte: <ul style="list-style-type: none"> ▪ EPS-assoziierte UEs (Gruppe von PTs: Akathisia, Bradykinesia, Cogwheel rigidity, Drooling, Dyskinesia, Dystonia, Extrapyrimal disorder, Hypokinesia, Masked facies, Muscle rigidity, Muscle tightness, Musculoskeletal stiffness, Oculogyric crisis, Oromandibular dystonia, Parkinsonism, Restlessness, Salivary hypersecretion, Tardive dyskinesia, Tongue spasm, Tremor, Trismus, and Torticollis) ▪ Konvulsionen (SMQ Convulsions) ▪ Neuroleptisches malignes Syndrom (SMQs narrow scope definition for neuroleptic malignant syndrome [i.e. Neuroleptic malignant syndrome, Serotonin syndrome and Hyperthermia malignant]) ▪ Tiefe Venenthrombose/Lungenembolie (SMQ Embolic and thrombotic events, venous) ▪ Kognitive Beeinträchtigung und Delirium (Gruppe von PTs aus den SOC Psychiatric disorders und Nervous system disorders: delirium, confusional state, disorientation, mental status changes, disturbance in attention, mental impairment, cognitive disorder and memory impairment) ▪ Zerebrovaskuläre Erkrankung (SMQ central nervous system haemorrhages and cerebrovascular conditions) ▪ Sedierung (Gruppe von PTs: sedation, somnolence, hypersomnia)

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sexuelle Dysfunktion (HLGTs “sexual dysfunctions, disturbances and gender identity disorders” und “Sexual function and fertility disorders”) ▪ Störungen des autonomen Nervensystems (Gruppe von PTs: Body temperature increased, Body temperature fluctuation, Bromhidrosis, Cold sweat, Constipation, Dehydration, Dizziness postural, Drooling, Dry eye, Dry mouth, Dysphagia, Ejaculation disorder, Enuresis, Erectile dysfunction, Hyperhidrosis, Incontinence, Lip dry, Night sweats, Orthostatic hypotension, Orthostatic intolerance, Postural orthostatic tachycardia syndrome, Presyncope, Pyrexia, Salivary hypersecretion, Syncope, Urinary incontinence, Urinary retention, Vasomotor rhinitis, Vision blurred) ▪ Herz-Kreislauf-Erkrankungen/Plötzlicher Tod/QT-Verlängerung (Cardiac disorders SOC und Vascular disorder SOC) ▪ Gewichtszunahme/Metabolisches Syndrom (Gruppe von PTs, HLT und HLGT): <ul style="list-style-type: none"> - PTs: Abnormal weight gain, Body mass index increased, Central obesity, Food craving, Hunger, Hyperphagia, Increased appetite, Lack of satiety, Obesity, Overweight, Waist circumference increased, Weight increased, - HLT: Carbohydrate tolerance analyses (incl diabetes) - HLGT : Glucose metabolism disorders (incl diabetes mellitus), Diabetic complications, Lipid analyses, Lipid metabolism disorders, Vascular hypertensive disorders) ▪ Hämatopoetische Veränderungen (Blood and lymphatic system disorders SOC und HLGT Haematology investigations (incl blood groups)) ▪ Leberenzym-Anstieg (HLGT Hepatic and hepatobiliary disorders und HLGT Hepatobiliary investigations) ▪ Rhabdomyolyse (Gruppen von PTs und HLT): <ul style="list-style-type: none"> - PTs: Rhabdomyolysis, Chronic fatigue syndrome, Fatigue, Muscle fatigue, Blood creatine phosphokinase increased, Myoglobin urine, Myoglobin urine present, Myoglobinuria - HLT: renal failure and impairment, muscle pain) ▪ Prolaktin-Anstieg (Normaler Prolaktin-Wert zu Baseline und >5xULN zum Auswertungszeitpunkt) <p data-bbox="403 1675 826 1704"><u>Extrapyramidal-motorische Störungen</u></p> <p data-bbox="403 1711 1393 1800">Extrapyramidal-motorische Störungen sind außerdem operationalisiert anhand der Abfrage bestimmter Symptomatik mittels Fragebögen. Die folgenden Analysen werden hier herangezogen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dyskinesien (AIMS Fragebogen): Es wird für die Nutzenbewertung die Veränderung ab Baseline bis Woche 6/VA des Gesamtscore, bestehend aus der Summe der Scores aus den Items 1-7 (Score: 0-28), dargestellt. • Parkinsonismus (SAS Fragebogen):

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Primär relevant: Anzahl und Anteil Patienten mit Parkinsonismus, definiert als SAS Score zu Baseline ≤ 3 und > 3 nach Baseline ○ Veränderung des Gesamtscore, bestehend aus der Summe der Scores aus den Items 1-10 (Score: 0-40), ab Baseline bis Woche 6/VA • Akathisie (BARS Fragebogen): <ul style="list-style-type: none"> ○ Primär relevant: Anzahl und Anteil Patienten mit Akathisie, definiert als BARS Score zu Baseline ≤ 2 und > 2 nach Baseline ○ Veränderung des Gesamtscore, bestehend aus der Summe der Scores aus allen Items (Score: 0-14), ab Baseline bis Woche 6/VA <p><u>Suizidalität</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl und Anteil an Patienten die laut Fragebogen C-SSRS während der doppelblinden Behandlungsphase Suizidgedanken oder suizidales Verhalten aufwiesen. • UE aus der SMQ "Suizid/ Selbstverletzendes Verhalten"
MD-16	<p><u>Unerwünschte Ereignisse</u></p> <p>Anzahl und Anteil an Patienten die im Zeitraum ab Start der Behandlung bis 2 Wochen nach Ende der Behandlung mindestens ein UE, getrennt für die folgenden Kategorien, aufwies:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tode • Gesamtrate UE (ergänzend dargestellt) • SUE • UE vom Grad ≥ 3 • Therapieabbrüche aufgrund UE • UE von besonderem Interesse: <ul style="list-style-type: none"> ○ Häufige UE (PT und/oder SOC bei $\geq 3\%$ Patienten in einem der Behandlungsarme) ○ Häufige SUE (PT und/oder SOC bei $\geq 1\%$ Patienten in einem der Behandlungsarme) ○ Klasseneffekte: <ul style="list-style-type: none"> ▪ EPS-assoziierte UEs (Gruppe von PTs: Akathisia, Bradykinesia, Cogwheel rigidity, Drooling, Dyskinesia, Dystonia, Extrapiramidal disorder, Hypokinesia, Masked facies, Muscle rigidity, Muscle tightness, Musculoskeletal stiffness, Oculogyric crisis, Oromandibular dystonia, Parkinsonism, Restlessness, Salivary hypersecretion, Tardive dyskinesia, Tongue spasm, Tremor, Trismus, and Torticollis) ▪ Konvulsionen (SMQ Convulsions) ▪ Neuroleptisches malignes Syndrom (SMQs narrow scope definition for neuroleptic malignant syndrome [i.e. Neuroleptic malignant syndrome, Serotonin syndrome and Hyperthermia malignant]) ▪ Tiefe Venenthrombose/Lungenembolie (SMQ Embolic and thrombotic events, venous) ▪ Kognitive Beeinträchtigung und Delirium (Gruppe von PTs aus den SOC Psychiatric disorders und Nervous system disorders: delirium, confusional state, disorientation, mental status changes, disturbance in attention, mental impairment, cognitive disorder and memory impairment)

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zerebrovaskuläre Erkrankung (SMQ central nervous system haemorrhages and cerebrovascular conditions) ▪ Sedierung (Gruppe von PTs: sedation, somnolence, hypersomnia) ▪ Sexuelle Dysfunktion (HLGTs Sexual dysfunctions, disturbances and gender identity disorders und Sexual function and fertility disorders) ▪ Störungen des autonomen Nervensystems (Gruppe von PTs: Body temperature increased, Body temperature fluctuation, Bromhidrosis, Cold sweat, Constipation, Dehydration, Dizziness postural, Drooling, Dry eye, Dry mouth, Dysphagia, Ejaculation disorder, Enuresis, Erectile dysfunction, Hyperhidrosis, Incontinence, Lip dry, Night sweats, Orthostatic hypotension, Orthostatic intolerance, Postural orthostatic tachycardia syndrome, Presyncope, Pyrexia, Salivary hypersecretion, Syncope, Urinary incontinence, Urinary retention, Vasomotor rhinitis, Vision blurred) ▪ Herz-Kreislauf-Erkrankungen/Plötzlicher Tod/QT-Verlängerung (Cardiac disorders SOC und Vascular disorder SOC) ▪ Gewichtszunahme/Metabolisches Syndrom (Gruppe von PTs, HLT und HLGT: <ul style="list-style-type: none"> - PTs: Abnormal weight gain, Body mass index increased, Central obesity, Food craving, Hunger, Hyperphagia, Increased appetite, Lack of satiety, Obesity, Overweight, Waist circumference increased, Weight increased, - HLT: Carbohydrate tolerance analyses (incl diabetes) - HLGT : Glucose metabolism disorders (incl diabetes mellitus), Diabetic complications, Lipid analyses, Lipid metabolism disorders, Vascular hypertensive disorders) ▪ Hämatopoetische Veränderungen (Blood and lymphatic system disorders SOC und HLGT Haematology investigations (incl blood groups)) ▪ Leberenzym-Anstieg (HLGT Hepatic and hepatobiliary disorders und HLGT Hepatobiliary investigations) ▪ Rhabdomyolyse (Gruppen von PTs und HLT: <ul style="list-style-type: none"> - PTs: Rhabdomyolysis, Chronic fatigue syndrome, Fatigue, Muscle fatigue, Blood creatine phosphokinase increased, Myoglobin urine, Myoglobin urine present, Myoglobinuria - HLT: renal failure and impairment, muscle pain) ▪ Prolaktin-Anstieg (Normaler Prolaktin-Wert zu Baseline und >5xULN zum Auswertungszeitpunkt) <p data-bbox="403 1809 826 1839"><u>Extrapyramidal-motorische Störungen</u></p> <p data-bbox="403 1848 1393 1930">Extrapyramidal-motorische Störungen sind außerdem operationalisiert anhand der Abfrage bestimmter Symptomatik mittels Fragebögen. Die folgenden Analysen werden hier herangezogen:</p>

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Dyskinesien (AIMS Fragebogen): Es wird für die Nutzenbewertung die Veränderung ab Baseline bis Woche 6/VA des Gesamtscore, bestehend aus der Summe der Scores aus den Items 1-7 (Score: 0-28), dargestellt. • Parkinsonismus (SAS Fragebogen): <ul style="list-style-type: none"> ○ Primär relevant: Anzahl und Anteil Patienten mit Parkinsonismus, definiert als SAS Score zu Baseline ≤ 3 und >3 nach Baseline ○ Veränderung des Gesamtscore, bestehend aus der Summe der Scores aus den Items 1-10 (Score: 0-40), ab Baseline bis Woche 6/VA • Akathisie (BARS Fragebogen): <ul style="list-style-type: none"> ○ Primär relevant: Anzahl und Anteil Patienten mit Akathisie, definiert als BARS Score zu Baseline ≤ 2 und >2 nach Baseline ○ Veränderung des Gesamtscore, bestehend aus der Summe der Scores aus allen Items (Score: 0-14), ab Baseline bis Woche 6/VA <p style="text-align: center;"><u>Suizidalität</u> UE aus der SMQ "Suizid/ Selbstverletzendes Verhalten"</p>
<p>AIMS: Abnormal Involuntary Movement Score, BARS: Barnes Akathisia Rating Scale, EPS: Extrapyramidal-motorische Störungen, HLT: High Level Term, HLGTS, High Level Group Term.; PT: Preferred Term, SAS: Simpson-Angus Scale, SOC: System Organ Class, SMQ: Standardised MedDRA Queries, UE: Unerwünschtes Ereignis, ULN: Upper Limit of Normal, VA: Vorzeitiger Abbruch</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
188-005	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
MD-04	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch
MD-16	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Verblindung der Endpunkterheber war in allen Studien gegeben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es liegt keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Da auch keine sonstigen Aspekte identifiziert werden können, wird das Verzerrungspotenzial für alle drei Studien ebenso bewertet wie auf Studienebene.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Patienten in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe

Tabelle 4-51: Ergebnisse für UE (dichotome Auswertungen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe, Safety-Population)

Studie	Auswertung	Cariprazin		zVT		Behandlungseffekt
		N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
188-005	Tode	230	0	230	1 (0,4)	0,33 [0,01; 8,19], 0,5001 0,33 [0,01; 8,14], 0,5004 0,00 [-0,02; 0,01], 0,4764
	Gesamtrate UE	230	126 (54,8)	230	132 (57,4)	0,90 [0,62; 1,30], 0,5730 0,95 [0,81; 1,12], 0,5731 -0,03 [-0,12; 0,06], 0,5728
	SUE	230	8 (3,5)	230	7 (3,0)	1,15 [0,41; 3,22], 0,7931 1,14 [0,42; 3,10], 0,7931 0,00 [-0,03; 0,04], 0,7929
	UE vom Grad ≥ 3	230	7 (3,0)	230	11 (4,8)	0,62 [0,24; 1,64], 0,3401 0,64 [0,25; 1,61], 0,3407 -0,02 [-0,05; 0,02], 0,3357
	Therapieabbrüche aufgrund UE	230	23 (10,0)	230	27 (11,7)	0,84 [0,46; 1,51], 0,5494 0,85 [0,50; 1,44], 0,5496 -0,02 [-0,07; 0,04], 0,5489

OR, RR, RD, 95%-KIs und p-Werte berechnet mittels Normalapproximation.

KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: Unerwünschtes Ereignis, zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

 Tabelle 4-52: Ergebnisse für UE (stetige Auswertungen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Langzeitbehandlung/
 Rückfallprophylaxe, Safety-Population)

Studie	Auswertung	Cariprazin			zVT			Behandlungseffekt Adj. MWD [95%-KI], p- Wert
		N	Baseline MW (SD)	Veränderung ab Baseline Adj. MW (SE)	N	Baseline MW (SD)	Veränderung ab Baseline Adj. MW (SE)	
188-005	CDSS: Veränderung ab Baseline (ANCOVA)	227	0,7 (1,19)	-0,0 (0,12)	229	0,9 (1,32)	0,04 (0,12)	-0,13 [-0,45; 0,19], 0,410

Basierend auf ANCOVA mit Behandlungsgruppe, Studienzentrum und Baseline-Wert als Kovariaten.

ANCOVA: ANalysis of COVariance, CDSS: Calgary Depression Scale for Schizophrenia, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, MWD: Mittelwertdifferenz, N: Anzahl Patienten mit Wert zu Baseline und zum Auswertungszeitpunkt, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, UE: Unerwünschtes Ereignis, zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Tabelle 4-53: Ergebnisse für häufige UE (PT und/oder SOC bei $\geq 3\%$ Patienten in mindestens einem Arm; dichotome Auswertungen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe, Safety-Population)

Studie	SOC PT	Cariprazin		zVT		Behandlungseffekt							
		N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert	RR [95%-KI], p-Wert	RD [95%-KI], p-Wert					
188-005	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	230	14 (6,1)	230	21 (9,1)	0,65 [0,32; 1,30], 0,2213	0,67 [0,35; 1,28], 0,2222	-0,03 [-0,08; 0,02], 0,2176					
						Ermüdung	230	5 (2,2)	230	10 (4,3)	0,49 [0,16; 1,45], 0,1980	0,50 [0,17; 1,44], 0,1991	-0,02 [-0,05; 0,01], 0,1885
											Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	230	3 (1,3)
	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	230	24 (10,4)	230	20 (8,7)								
						Übelkeit	230	9 (3,9)	230	6 (2,6)			
											Erkrankungen des Nervensystems	230	58 (25,2)
	Akathisie	230	19 (8,3)	230	12 (5,2)								
						Kopfschmerz	230	13 (5,7)	230	24 (10,4)			
											Negro-Zeichen	230	4 (1,7)

Studie	SOC PT	Cariprazin		zVT		Behandlungseffekt
		N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
	Schwindelgefühl	230	4 (1,7)	230	11 (4,8)	0,35 [0,11; 1,12], 0,0778 0,36 [0,12; 1,13], 0,0792 -0,03 [-0,06; 0,00], 0,0651
	Somnolenz	230	10 (4,3)	230	13 (5,7)	0,76 [0,33; 1,77], 0,5221 0,77 [0,34; 1,72], 0,5224 -0,01 [-0,05; 0,03], 0,5208
	Gefäßerkrankungen	230	7 (3,0)	230	5 (2,2)	1,41 [0,44; 4,52], 0,5603 1,40 [0,45; 4,35], 0,5605 0,01 [-0,02; 0,04], 0,5584
	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	230	12 (5,2)	230	16 (7,0)	0,74 [0,34; 1,59], 0,4369 0,75 [0,36; 1,55], 0,4373 -0,02 [-0,06; 0,03], 0,4351
	Nasopharyngitis	230	3 (1,3)	230	7 (3,0)	0,42 [0,11; 1,65], 0,2142 0,43 [0,11; 1,64], 0,2153 -0,02 [-0,04; 0,01], 0,2001
	Psychiatrische Erkrankungen	230	58 (25,2)	230	58 (25,2)	1,00 [0,66; 1,52], 1,0000 1,00 [0,73; 1,37], 1,0000 0,00 [-0,08; 0,08], 1,0000
	Angst	230	13 (5,7)	230	12 (5,2)	1,09 [0,49; 2,44], 0,8371 1,08 [0,51; 2,32], 0,8371 0,00 [-0,04; 0,05], 0,8370
	Schizophrenie	230	16 (7,0)	230	10 (4,3)	1,64 [0,73; 3,71], 0,2298 1,60 [0,74; 3,45], 0,2307 0,03 [-0,02; 0,07], 0,2250
	Schlaflosigkeit	230	21 (9,1)	230	24 (10,4)	0,86 [0,47; 1,60], 0,6380 0,88 [0,50; 1,53], 0,6381 -0,01 [-0,07; 0,04], 0,6377
	Untersuchungen	230	11 (4,8)	230	13 (5,7)	0,84 [0,37; 1,91], 0,6753 0,85 [0,39; 1,85], 0,6754 -0,01 [-0,05; 0,03], 0,6749

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	SOC PT	Cariprazin		zVT		Behandlungseffekt
		N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
OR, RR, RD, 95%-KIs und p-Werte berechnet mittels Normalapproximation.						
KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, OR: Odds Ratio, PT: Preferred Term, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie						

Tabelle 4-54: Ergebnisse für häufige SUE (PT und/oder SOC bei $\geq 1\%$ Patienten in mindestens einem Arm; dichotome Auswertungen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe, Safety-Population)

Studie	SOC PT	Cariprazin		zVT		Behandlungseffekt
		N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
188-005	Psychiatrische Erkrankungen	230	5 (2,2)	230	6 (2,6)	0,83 [0,25; 2,76], 0,7605 0,83 [0,26; 2,69], 0,7606 0,00 [-0,03; 0,02], 0,7602
	Schizophrenie	230	5 (2,2)	230	4 (1,7)	1,26 [0,33; 4,74], 0,7369 1,25 [0,34; 4,60], 0,7369 0,00 [-0,02; 0,03], 0,7364
OR, RR, RD, 95%-KIs und p-Werte berechnet mittels Normalapproximation.						
KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, OR: Odds Ratio, PT: Preferred Term, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SOC: System Organ Class, zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie						

Es zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen hinsichtlich Mortalität, SUE, UE vom Grad ≥ 3 und Therapieabbrüchen aufgrund UE. Auch in der Analyse des CDSS und der häufigen UE und häufigen SUE bestehen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen.

Tabelle 4-55: Ergebnisse für Klasseneffekte (dichotome Auswertungen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe, Safety-Population)

Studie	Auswertung	Cariprazin		zVT		Behandlungseffekt
		N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
188-005	Konvulsionen	230	0	230	0	-
	Neuroleptisches malignes Syndrom	230	0	230	0	-
	Tiefe Venenthrombose/Lungenembolie	230	0	230	0	-
	Kognitive Beeinträchtigung und Delirium	230	2 (0,9)	230	1 (0,4)	2,01 [0,18; 22,31], 0,5701 2,00 [0,18; 21,90], 0,5703 0,00 [-0,01; 0,02], 0,5623
	Zerebrovaskuläre Erkrankung	230	0	230	0	-
	Sedierung	230	13 (5,7)	230	14 (6,1)	0,92 [0,42; 2,01], 0,8428 0,93 [0,45; 1,93], 0,8428 0,00 [-0,05; 0,04], 0,8428
	Sexuelle Dysfunktion	230	2 (0,9)	230	4 (1,7)	0,50 [0,09; 2,73], 0,4203 0,50 [0,09; 2,70], 0,4208 -0,01 [-0,03; 0,01], 0,4108
	Störungen des autonomen Nervensystems	230	10 (4,3)	230	9 (3,9)	1,12 [0,44; 2,80], 0,8148 1,11 [0,46; 2,68], 0,8148 0,00 [-0,03; 0,04], 0,8147
	Herz-Kreislauf-Erkrankungen/Plötzlicher Tod/QT-Verlängerung	230	12 (5,2)	230	11 (4,8)	1,10 [0,47; 2,54], 0,8307 1,09 [0,49; 2,42], 0,8307 0,00 [-0,04; 0,04], 0,8306
	Gewichtszunahme/Metabolisches Syndrom	230	6 (2,6)	230	8 (3,5)	0,74 [0,25; 2,18], 0,5885 0,75 [0,26; 2,13], 0,5886 -0,01 [-0,04; 0,02], 0,5871
	Hämatopoetische Veränderungen	230	1 (0,4)	230	1 (0,4)	1,00 [0,06; 16,08], 1,0000 1,00 [0,06; 15,89], 1,0000 0,00 [-0,01; 0,01], 1,0000

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Auswertung	Cariprazin		zVT		Behandlungseffekt
		N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
	Leberenzym-Anstieg	230	3 (1,3)	230	5 (2,2)	0,59 [0,14; 2,52], 0,4803 0,60 [0,15; 2,48], 0,4807 -0,01 [-0,03; 0,02], 0,4754
	Rhabdomyolyse	230	8 (3,5)	230	11 (4,8)	0,72 [0,28; 1,82], 0,4839 0,73 [0,30; 1,77], 0,4842 -0,01 [-0,05; 0,02], 0,4819

OR, RR, RD, 95%-KIs und p-Werte berechnet mittels Normalapproximation.

KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Hinsichtlich keinem der Klasseneffekte besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Tabelle 4-56: Ergebnisse für EPS (dichotome Auswertungen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe, Safety-Population)

Studie	Auswertung	Cariprazin		zVT		Behandlungseffekt
		N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
188-005	EPS-assoziierte UE	230	33 (14,3)	230	29 (12,6)	1,16 [0,68; 1,98], 0,5852 1,14 [0,72; 1,81], 0,5854 0,02 [-0,04; 0,08], 0,5849
	BARS: Unter Behandlung auftretende Akathisie	230	26 (11,3)	230	19 (8,3)	1,42 [0,76; 2,64], 0,2737 1,37 [0,78; 2,40], 0,2745 0,03 [-0,02; 0,08], 0,2713
	SAS: Unter Behandlung auftretender Parkinsonismus	230	14 (6,1)	230	19 (8,3)	0,72 [0,35; 1,47], 0,3680 0,74 [0,38; 1,43], 0,3686 -0,02 [-0,07; 0,03], 0,3659

OR, RR, RD, 95%-KIs und p-Werte berechnet mittels Normalapproximation.

BARS: Barnes Akathisia Rating Scale, EPS: Extrapyramidal-motorische Störungen, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SAS: Simpson-Angus Scale, UE: Unerwünschtes Ereignis, zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Tabelle 4-57: Ergebnisse für EPS (stetige Auswertungen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe, Safety-Population)

Studie	Auswertung	Cariprazin			zVT			Behandlungseffekt
		N	Baseline MW (SD)	Veränderung ab Baseline Adj. MW (SE)	N	Baseline MW (SD)	Veränderung ab Baseline Adj. MW (SE)	Adj. MWD [95%-KI], p-Wert
188-005	AIMS-Gesamtscore: Veränderung ab Baseline (ANCOVA)	216	0,09 (0,43)	0,01 (0,03)	216	0,18 (0,65)	0,02 (0,03)	-0,01 [-0,10; 0,07], 0,7805
	BARS-Gesamtscore: Veränderung ab Baseline (ANCOVA)	216	0,13 (0,56)	0,26 (0,09)	216	0,11 (0,69)	0,25 (0,09)	0,01 [-0,24; 0,25], 0,9504

 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Auswertung	Cariprazin			zVT			Behandlungseffekt Adj. MWD [95%-KI], p- Wert
		N	Baseline MW (SD)	Veränderung ab Baseline Adj. MW (SE)	N	Baseline MW (SD)	Veränderung ab Baseline Adj. MW (SE)	
	SAS-Gesamtscore: Veränderung ab Baseline (ANCOVA)	216	0,42 (0,93)	0,05 (0,08)	216	0,42 (0,86)	0,11 (0,08)	-0,07 [-0,29; 0,16], 0,5607

Basierend auf ANCOVA mit Behandlungsgruppe, Studienzentrum und Baseline-Wert als Kovariaten.

ANCOVA: ANalysis of COVariance, AIMS: Abnormal Involuntary Movement Score, BARS: Barnes Akathisia Rating Scale, EPS: Extrapyramidal-motorische Störungen, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, MWD: Mittelwertdifferenz, N: Anzahl Patienten mit Wert zu Baseline und zum Auswertungszeitpunkt, SAS: Simpson-Angus Scale, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Es zeigen sich weder hinsichtlich der dichotomen Auswertungen noch in den stetigen Analysen zu EPS statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-58: Ergebnisse für Suizidalität (dichotome Auswertungen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe, Safety-Population)

Studie	Auswertung	Cariprazin		zVT		Behandlungseffekt
		N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
188-005	Suizidgedanken (C-SSRS) ^a	230	3 (1,3)	230	2 (0,9)	1,51 [0,25; 9,10], 0,6551 1,50 [0,25; 8,89], 0,6552 0,00 [-0,01; 0,02], 0,6529
	Suizidales Verhalten (C-SSRS) ^a	230	0	230	1 (0,4)	0,33 [0,01; 8,19], 0,5001 0,33 [0,01; 8,14], 0,5004 0,00 [-0,01; 0,00], 0,3163
	UE aus der SMQ Suizid/ Selbstverletzendes Verhalten	230	0	230	1 (0,4)	0,33 [0,01; 8,19], 0,5001 0,33 [0,01; 8,14], 0,5004 0,00 [-0,01; 0,00], 0,3163

a: aufgetreten während der doppelblinden Behandlungsphase. Ein Risperidon-Patient beging Selbstmord während der Follow-Up Phase

OR, RR, RD, 95%-KIs und p-Werte berechnet mittels Normalapproximation.

C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SMQ: Standardised MedDRA Queries, UE: Unerwünschtes Ereignis, zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Es zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen hinsichtlich Suizidgedanken, suizidalem Verhalten und UE aus der SMQ Suizid/Selbstverletzendes Verhalten.

Patienten in der Akuttherapie

Tabelle 4-59: Ergebnisse für UE (dichotome Auswertungen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Akuttherapie, Safety-Population)

Studie	Auswertung	Cariprazin			zVT		Behandlungseffekt
		Dosis	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
MD-04	Tode	3,0 mg	155	0	152	0	-
		6,0 mg	157	2 (1,3)	152	0	4,97 [0,24; 104,33], 0,3021 4,90 [0,24; 101,31], 0,3034 0,01 [-0,01; 0,03], 0,2434
	Gesamtrate UE	3,0 mg	155	96 (61,9)	152	101 (66,4)	0,82 [0,51; 1,31], 0,4100 0,93 [0,79; 1,10], 0,4101 -0,05 [-0,15; 0,06], 0,4091
		6,0 mg	157	113 (72,0)	152	101 (66,4)	1,30 [0,80; 2,11], 0,2930 1,08 [0,93; 1,26], 0,2942 0,06 [-0,05; 0,16], 0,2920
	SUE	3,0 mg	155	4 (2,6)	152	4 (2,6)	0,98 [0,24; 3,99], 0,9777 0,98 [0,25; 3,85], 0,9777 0,00 [-0,04; 0,04], 0,9777
		6,0 mg	157	7 (4,5)	152	4 (2,6)	1,73 [0,50; 6,02], 0,3915 1,69 [0,51; 5,67], 0,3923 0,02 [-0,02; 0,06], 0,3837
	UE vom Grad ≥ 3	3,0 mg	155	9 (5,8)	152	6 (3,9)	1,50 [0,52; 4,32], 0,4526 1,47 [0,54; 4,03], 0,4532 0,02 [-0,03; 0,07], 0,4487
		6,0 mg	157	11 (7,0)	152	6 (3,9)	1,83 [0,66; 5,09], 0,2445 1,77 [0,67; 4,68], 0,2460 0,03 [-0,02; 0,08], 0,2353
	Therapieabbrüche aufgrund UE	3,0 mg	155	15 (9,7)	152	14 (9,2)	1,06 [0,49; 2,27], 0,8888 1,05 [0,53; 2,10], 0,8888 0,00 [-0,06; 0,07], 0,8888

Studie	Auswertung	Cariprazin			zVT		Behandlungseffekt	
		Dosis	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert	
		6,0 mg	157	20 (12,7)	152	14 (9,2)	1,44 [0,70; 2,96], 0,3236 1,38 [0,73; 2,64], 0,3248 0,04 [-0,03; 0,10], 0,3199	
MD-16	Tode	1,5 mg	145	0	140	0	-	
		3,0 mg	146	0	140	0	-	
		4,5 mg	147	0	140	0	-	
	Gesamtrate UE	1,5 mg	145	100 (69,0)	140	97 (69,3)	0,99 [0,60; 1,63], 0,9534 1,00 [0,85; 1,16], 0,9534 0,00 [-0,11; 0,10], 0,9534	
		3,0 mg	146	105 (71,9)	140	97 (69,3)	1,16 [0,70; 1,94], 0,5613 1,05 [0,90; 1,21], 0,5618 0,03 [-0,07; 0,14], 0,5612	
		4,5 mg	147	110 (74,8)	140	97 (69,3)	1,32 [0,79; 2,21], 0,2957 1,08 [0,93; 1,25], 0,2973 0,06 [-0,05; 0,16], 0,2949	
		SUE	1,5 mg	145	7 (4,8)	140	5 (3,6)	1,37 [0,42; 4,42], 0,5989 1,35 [0,44; 4,16], 0,5992 0,01 [-0,03; 0,06], 0,5965
			3,0 mg	146	5 (3,4)	140	5 (3,6)	0,96 [0,27; 3,38], 0,9461 0,96 [0,28; 3,24], 0,9461 0,00 [-0,04; 0,04], 0,9462
			4,5 mg	147	8 (5,4)	140	5 (3,6)	1,55 [0,50; 4,87], 0,4494 1,52 [0,51; 4,55], 0,4501 0,02 [-0,03; 0,07], 0,4435
	UE vom Grad ≥ 3	1,5 mg	145	9 (6,2)	140	12 (8,6)	0,71 [0,29; 1,73], 0,4468 0,72 [0,32; 1,66], 0,4473 -0,02 [-0,08; 0,04], 0,4457	
		3,0 mg	146	9 (6,2)	140	12 (8,6)	0,70 [0,29; 1,72], 0,4372 0,72 [0,31; 1,65], 0,4377 -0,02 [-0,08; 0,04], 0,4363	

Studie	Auswertung	Cariprazin			zVT		Behandlungseffekt
		Dosis	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
		4,5 mg	147	11 (7,5)	140	12 (8,6)	0,86 [0,37; 2,02], 0,7344 0,87 [0,40; 1,91], 0,7345 -0,01 [-0,07; 0,05], 0,7346
	Therapieabbrüche aufgrund UE	1,5 mg	145	14 (9,7)	140	11 (7,9)	1,25 [0,55; 2,86], 0,5923 1,23 [0,58; 2,61], 0,5926 0,02 [-0,05; 0,08], 0,5909
		3,0 mg	146	8 (5,5)	140	11 (7,9)	0,68 [0,27; 1,74], 0,4219 0,70 [0,29; 1,68], 0,4225 -0,02 [-0,08; 0,03], 0,4207
		4,5 mg	147	12 (8,2)	140	11 (7,9)	1,04 [0,44; 2,45], 0,9239 1,04 [0,47; 2,28], 0,9239 0,00 [-0,06; 0,07], 0,9239

OR, RR, RD, 95%-KIs und p-Werte berechnet mittels Normalapproximation.

KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: Unerwünschtes Ereignis, zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Tabelle 4-60: Ergebnisse für häufige UE (PT und/oder SOC bei $\geq 3\%$ Patienten in mindestens einem Arm; dichotome Auswertungen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Akuttherapie, Safety-Population)

Studie	SOC PT	Cariprazin			zVT		Behandlungseffekt
		Dosis	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
MD-04	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3,0 mg	155	9 (5,8)	152	10 (6,6)	0,88 [0,35; 2,22], 0,7790 0,88 [0,37; 2,11], 0,7790 -0,01 [-0,06; 0,05], 0,7789
	Augenerkrankungen	3,0 mg	155	4 (2,6)	152	5 (3,3)	0,78 [0,21; 2,96], 0,7134 0,78 [0,21; 2,87], 0,7135 -0,01 [-0,04; 0,03], 0,7131

Studie	SOC PT	Cariprazin			zVT		Behandlungseffekt
		Dosis	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
	Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3,0 mg	155	5 (3,2)	152	11 (7,2)	0,43 [0,14; 1,26], 0,1234 0,45 [0,16; 1,25], 0,1253 -0,04 [-0,09; 0,01], 0,1137
	Schmerzen im Oropharynx	3,0 mg	155	4 (2,6)	152	5 (3,3)	0,78 [0,21; 2,96], 0,7134 0,78 [0,21; 2,87], 0,7135 -0,01 [-0,04; 0,03], 0,7131
	Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	3,0 mg	155	3 (1,9)	152	8 (5,3)	0,36 [0,09; 1,37], 0,1319 0,37 [0,10; 1,36], 0,1338 -0,03 [-0,07; 0,01], 0,1169
	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3,0 mg	155	24 (15,5)	152	39 (25,7)	0,53 [0,30; 0,94], 0,0287 0,60 [0,38; 0,95], 0,0302 -0,10 [-0,19; -0,01], 0,0264
	Diarrhö	3,0 mg	155	0	152	5 (3,3)	0,09 [0,00; 1,57], 0,0981 0,09 [0,00; 1,60], 0,1007 -0,03 [-0,06; 0,00], 0,0363
	Dyspepsie	3,0 mg	155	6 (3,9)	152	3 (2,0)	2,00 [0,49; 8,15], 0,3334 1,96 [0,50; 7,70], 0,3344 0,02 [-0,02; 0,06], 0,3222
	Obstipation	3,0 mg	155	3 (1,9)	152	7 (4,6)	0,41 [0,10; 1,61], 0,2012 0,42 [0,11; 1,60], 0,2028 -0,03 [-0,07; 0,01], 0,1881
	Übelkeit	3,0 mg	155	3 (1,9)	152	11 (7,2)	0,25 [0,07; 0,93], 0,0378 0,27 [0,08; 0,94], 0,0397 -0,05 [-0,10; -0,01], 0,0256
	Zahnschmerzen	3,0 mg	155	6 (3,9)	152	6 (3,9)	0,98 [0,31; 3,11], 0,9725 0,98 [0,32; 2,97], 0,9725 0,00 [-0,04; 0,04], 0,9725
	abdominale Beschwerden	3,0 mg	155	1 (0,6)	152	10 (6,6)	0,09 [0,01; 0,73], 0,0239 0,10 [0,01; 0,76], 0,0259 -0,06 [-0,10; -0,02], 0,0049

Studie	SOC PT	Cariprazin			zVT		Behandlungseffekt
		Dosis	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
	Erkrankungen des Nervensystems	3,0 mg	155	36 (23,2)	152	36 (23,7)	0,97 [0,57; 1,65], 0,9245 0,98 [0,65; 1,47], 0,9245 0,00 [-0,10; 0,09], 0,9245
	Akathisie	3,0 mg	155	12 (7,7)	152	11 (7,2)	1,08 [0,46; 2,52], 0,8665 1,07 [0,49; 2,35], 0,8666 0,01 [-0,05; 0,06], 0,8665
	extrapyramidale Erkrankung	3,0 mg	155	6 (3,9)	152	6 (3,9)	0,98 [0,31; 3,11], 0,9725 0,98 [0,32; 2,97], 0,9725 0,00 [-0,04; 0,04], 0,9725
	Kopfschmerz	3,0 mg	155	11 (7,1)	152	15 (9,9)	0,70 [0,31; 1,57], 0,3851 0,72 [0,34; 1,52], 0,3858 -0,03 [-0,09; 0,03], 0,3833
	Schwindelgefühl	3,0 mg	155	4 (2,6)	152	6 (3,9)	0,64 [0,18; 2,33], 0,5031 0,65 [0,19; 2,27], 0,5035 -0,01 [-0,05; 0,03], 0,5005
	Gefäßerkrankungen	3,0 mg	155	2 (1,3)	152	5 (3,3)	0,38 [0,07; 2,01], 0,2575 0,39 [0,08; 1,99], 0,2589 -0,02 [-0,05; 0,01], 0,2416
	Herzerkrankungen	3,0 mg	155	9 (5,8)	152	10 (6,6)	0,88 [0,35; 2,22], 0,7790 0,88 [0,37; 2,11], 0,7790 -0,01 [-0,06; 0,05], 0,7789
	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3,0 mg	155	12 (7,7)	152	18 (11,8)	0,62 [0,29; 1,35], 0,2296 0,65 [0,33; 1,31], 0,2309 -0,04 [-0,11; 0,03], 0,2262
	Psychiatrische Erkrankungen	3,0 mg	155	46 (29,7)	152	41 (27,0)	1,14 [0,70; 1,88], 0,5993 1,10 [0,77; 1,57], 0,5995 0,03 [-0,07; 0,13], 0,5989
	Agitiertheit	3,0 mg	155	5 (3,2)	152	5 (3,3)	0,98 [0,28; 3,46], 0,9749 0,98 [0,29; 3,32], 0,9749 0,00 [-0,04; 0,04], 0,9749

Studie	SOC PT	Cariprazin			zVT		Behandlungseffekt
		Dosis	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
	Angst	3,0 mg	155	12 (7,7)	152	12 (7,9)	0,98 [0,43; 2,25], 0,9602 0,98 [0,45; 2,11], 0,9602 0,00 [-0,06; 0,06], 0,9602
	Schizophrenie	3,0 mg	155	4 (2,6)	152	8 (5,3)	0,48 [0,14; 1,62], 0,2348 0,49 [0,15; 1,59], 0,2362 -0,03 [-0,07; 0,02], 0,2257
	Schlaflosigkeit	3,0 mg	155	21 (13,5)	152	16 (10,5)	1,33 [0,67; 2,66], 0,4172 1,29 [0,70; 2,37], 0,4179 0,03 [-0,04; 0,10], 0,4151
	Unruhe	3,0 mg	155	5 (3,2)	152	5 (3,3)	0,98 [0,28; 3,46], 0,9749 0,98 [0,29; 3,32], 0,9749 0,00 [-0,04; 0,04], 0,9749
	Untersuchungen	3,0 mg	155	10 (6,5)	152	13 (8,6)	0,74 [0,31; 1,74], 0,4858 0,75 [0,34; 1,67], 0,4862 -0,02 [-0,08; 0,04], 0,4847
	Gewicht erhöht	3,0 mg	155	6 (3,9)	152	6 (3,9)	0,98 [0,31; 3,11], 0,9725 0,98 [0,32; 2,97], 0,9725 0,00 [-0,04; 0,04], 0,9725
	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	3,0 mg	155	14 (9,0)	152	14 (9,2)	0,98 [0,45; 2,13], 0,9567 0,98 [0,48; 1,99], 0,9567 0,00 [-0,07; 0,06], 0,9567
	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	6,0 mg	157	11 (7,0)	152	10 (6,6)	1,07 [0,44; 2,60], 0,8814 1,06 [0,47; 2,43], 0,8814 0,00 [-0,05; 0,06], 0,8813
	Augenerkrankungen	6,0 mg	157	4 (2,5)	152	5 (3,3)	0,77 [0,20; 2,92], 0,6991 0,77 [0,21; 2,83], 0,6991 -0,01 [-0,04; 0,03], 0,6988
	Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	6,0 mg	157	9 (5,7)	152	11 (7,2)	0,78 [0,31; 1,94], 0,5918 0,79 [0,34; 1,86], 0,5920 -0,02 [-0,07; 0,04], 0,5915

Studie	SOC PT	Cariprazin			zVT		Behandlungseffekt
		Dosis	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
	Schmerzen im Oropharynx	6,0 mg	157	3 (1,9)	152	5 (3,3)	0,57 [0,13; 2,44], 0,4509 0,58 [0,14; 2,39], 0,4515 -0,01 [-0,05; 0,02], 0,4470
	Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	6,0 mg	157	6 (3,8)	152	8 (5,3)	0,72 [0,24; 2,11], 0,5441 0,73 [0,26; 2,04], 0,5444 -0,01 [-0,06; 0,03], 0,5432
	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	6,0 mg	157	30 (19,1)	152	39 (25,7)	0,68 [0,40; 1,17], 0,1682 0,74 [0,49; 1,13], 0,1695 -0,07 [-0,16; 0,03], 0,1663
	Diarrhö	6,0 mg	157	4 (2,5)	152	5 (3,3)	0,77 [0,20; 2,92], 0,6991 0,77 [0,21; 2,83], 0,6991 -0,01 [-0,04; 0,03], 0,6988
	Dyspepsie	6,0 mg	157	7 (4,5)	152	3 (2,0)	2,32 [0,59; 9,13], 0,2296 2,26 [0,60; 8,58], 0,2312 0,02 [-0,01; 0,06], 0,2133
	Obstipation	6,0 mg	157	6 (3,8)	152	7 (4,6)	0,82 [0,27; 2,51], 0,7319 0,83 [0,29; 2,41], 0,7320 -0,01 [-0,05; 0,04], 0,7319
	Übelkeit	6,0 mg	157	5 (3,2)	152	11 (7,2)	0,42 [0,14; 1,24], 0,1176 0,44 [0,16; 1,24], 0,1195 -0,04 [-0,09; 0,01], 0,1087
	Zahnschmerzen	6,0 mg	157	6 (3,8)	152	6 (3,9)	0,97 [0,30; 3,07], 0,9544 0,97 [0,32; 2,94], 0,9544 0,00 [-0,04; 0,04], 0,9544
	abdominale Beschwerden	6,0 mg	157	7 (4,5)	152	10 (6,6)	0,66 [0,25; 1,79], 0,4166 0,68 [0,26; 1,73], 0,4172 -0,02 [-0,07; 0,03], 0,4147
	Erkrankungen des Nervensystems	6,0 mg	157	52 (33,1)	152	36 (23,7)	1,60 [0,97; 2,63], 0,0671 1,40 [0,97; 2,01], 0,0692 0,09 [-0,01; 0,19], 0,0642

Studie	SOC PT	Cariprazin			zVT		Behandlungseffekt
		Dosis	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
	Akathisie	6,0 mg	157	25 (15,9)	152	11 (7,2)	2,43 [1,15; 5,13], 0,0201 2,20 [1,12; 4,31], 0,0217 0,09 [0,02; 0,16], 0,0158
	extrapyramidale Erkrankung	6,0 mg	157	4 (2,5)	152	6 (3,9)	0,64 [0,18; 2,30], 0,4904 0,65 [0,19; 2,24], 0,4908 -0,01 [-0,05; 0,03], 0,4882
	Kopfschmerz	6,0 mg	157	16 (10,2)	152	15 (9,9)	1,04 [0,49; 2,18], 0,9248 1,03 [0,53; 2,01], 0,9248 0,00 [-0,06; 0,07], 0,9248
	Schwindelgefühl	6,0 mg	157	5 (3,2)	152	6 (3,9)	0,80 [0,24; 2,68], 0,7181 0,81 [0,25; 2,59], 0,7181 -0,01 [-0,05; 0,03], 0,7180
	Somnolenz	6,0 mg	157	6 (3,8)	152	4 (2,6)	1,47 [0,41; 5,32], 0,5567 1,45 [0,42; 5,05], 0,5571 0,01 [-0,03; 0,05], 0,5531
	Gefäßerkrankungen	6,0 mg	157	5 (3,2)	152	5 (3,3)	0,97 [0,27; 3,41], 0,9585 0,97 [0,29; 3,28], 0,9585 0,00 [-0,04; 0,04], 0,9585
	Herzerkrankungen	6,0 mg	157	11 (7,0)	152	10 (6,6)	1,07 [0,44; 2,60], 0,8814 1,06 [0,47; 2,43], 0,8814 0,00 [-0,05; 0,06], 0,8813
	Tachykardie	6,0 mg	157	6 (3,8)	152	4 (2,6)	1,47 [0,41; 5,32], 0,5567 1,45 [0,42; 5,05], 0,5571 0,01 [-0,03; 0,05], 0,5531
	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	6,0 mg	157	7 (4,5)	152	18 (11,8)	0,35 [0,14; 0,86], 0,0218 0,38 [0,16; 0,88], 0,0233 -0,07 [-0,13; -0,01], 0,0171
	Psychiatrische Erkrankungen	6,0 mg	157	49 (31,2)	152	41 (27,0)	1,23 [0,75; 2,01], 0,4129 1,16 [0,82; 1,64], 0,4137 0,04 [-0,06; 0,14], 0,4117

Studie	SOC PT	Cariprazin			zVT		Behandlungseffekt
		Dosis	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
	Agitiertheit	6,0 mg	157	11 (7,0)	152	5 (3,3)	2,22 [0,75; 6,53], 0,1496 2,13 [0,76; 5,99], 0,1515 0,04 [-0,01; 0,09], 0,1369
	Angst	6,0 mg	157	13 (8,3)	152	12 (7,9)	1,05 [0,46; 2,39], 0,9011 1,05 [0,49; 2,23], 0,9011 0,00 [-0,06; 0,06], 0,9011
	Schizophrenie	6,0 mg	157	4 (2,5)	152	8 (5,3)	0,47 [0,14; 1,60], 0,2265 0,48 [0,15; 1,57], 0,2279 -0,03 [-0,07; 0,02], 0,2181
	Schlaflosigkeit	6,0 mg	157	23 (14,6)	152	16 (10,5)	1,46 [0,74; 2,88], 0,2771 1,39 [0,77; 2,53], 0,2785 0,04 [-0,03; 0,11], 0,2732
	Unruhe	6,0 mg	157	4 (2,5)	152	5 (3,3)	0,77 [0,20; 2,92], 0,6991 0,77 [0,21; 2,83], 0,6991 -0,01 [-0,04; 0,03], 0,6988
	Psychose	6,0 mg	157	5 (3,2)	152	1 (0,7)	4,97 [0,57; 43,02], 0,1456 4,84 [0,57; 40,96], 0,1478 0,03 [-0,01; 0,06], 0,1024
	Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	6,0 mg	157	5 (3,2)	152	4 (2,6)	1,22 [0,32; 4,62], 0,7729 1,21 [0,33; 4,42], 0,7729 0,01 [-0,03; 0,04], 0,7722
	Untersuchungen	6,0 mg	157	16 (10,2)	152	13 (8,6)	1,21 [0,56; 2,62], 0,6219 1,19 [0,59; 2,39], 0,6221 0,02 [-0,05; 0,08], 0,6209
	Gewicht erhöht	6,0 mg	157	6 (3,8)	152	6 (3,9)	0,97 [0,30; 3,07], 0,9544 0,97 [0,32; 2,94], 0,9544 0,00 [-0,04; 0,04], 0,9544
	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	6,0 mg	157	19 (12,1)	152	14 (9,2)	1,36 [0,65; 2,81], 0,4120 1,31 [0,68; 2,53], 0,4128 0,03 [-0,04; 0,10], 0,4093

Studie	SOC PT	Cariprazin			zVT		Behandlungseffekt
		Dosis	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
MD-16	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1,5 mg	145	14 (9,7)	140	10 (7,1)	1,39 [0,60; 3,24], 0,4467 1,35 [0,62; 2,94], 0,4474 0,03 [-0,04; 0,09], 0,4436
	Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1,5 mg	145	8 (5,5)	140	9 (6,4)	0,85 [0,32; 2,27], 0,7456 0,86 [0,34; 2,16], 0,7456 -0,01 [-0,06; 0,05], 0,7456
	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1,5 mg	145	40 (27,6)	140	40 (28,6)	0,95 [0,57; 1,60], 0,8532 0,97 [0,67; 1,40], 0,8532 -0,01 [-0,11; 0,09], 0,8532
	abdominale Beschwerden	1,5 mg	145	5 (3,4)	140	1 (0,7)	4,96 [0,57; 43,04], 0,1459 4,83 [0,57; 40,80], 0,1483 0,03 [-0,01; 0,06], 0,1024
	Dyspepsie	1,5 mg	145	6 (4,1)	140	5 (3,6)	1,17 [0,35; 3,91], 0,8041 1,16 [0,36; 3,71], 0,8042 0,01 [-0,04; 0,05], 0,8037
	Erbrechen	1,5 mg	145	4 (2,8)	140	5 (3,6)	0,77 [0,20; 2,91], 0,6956 0,77 [0,21; 2,82], 0,6957 -0,01 [-0,05; 0,03], 0,6954
	Mundtrockenheit	1,5 mg	145	1 (0,7)	140	5 (3,6)	0,19 [0,02; 1,63], 0,1287 0,19 [0,02; 1,63], 0,1310 -0,03 [-0,06; 0,00], 0,0924
	Obstipation	1,5 mg	145	14 (9,7)	140	13 (9,3)	1,04 [0,47; 2,31], 0,9152 1,04 [0,51; 2,13], 0,9152 0,00 [-0,06; 0,07], 0,9152
	Übelkeit	1,5 mg	145	7 (4,8)	140	9 (6,4)	0,74 [0,27; 2,04], 0,5585 0,75 [0,29; 1,96], 0,5587 -0,02 [-0,07; 0,04], 0,5579
	Erkrankungen des Nervensystems	1,5 mg	145	56 (38,6)	140	69 (49,3)	0,65 [0,40; 1,04], 0,0703 0,78 [0,60; 1,02], 0,0715 -0,11 [-0,22; 0,01], 0,0682

Studie	SOC PT	Cariprazin			zVT		Behandlungseffekt
		Dosis	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
	Akathisie	1,5 mg	145	13 (9,0)	140	12 (8,6)	1,05 [0,46; 2,39], 0,9064 1,05 [0,49; 2,21], 0,9064 0,00 [-0,06; 0,07], 0,9064
	extrapyramidale Erkrankung	1,5 mg	145	17 (11,7)	140	21 (15,0)	0,75 [0,38; 1,50], 0,4171 0,78 [0,43; 1,42], 0,4176 -0,03 [-0,11; 0,05], 0,4163
	Kopfschmerz	1,5 mg	145	17 (11,7)	140	14 (10,0)	1,20 [0,57; 2,53], 0,6406 1,17 [0,60; 2,29], 0,6408 0,02 [-0,05; 0,09], 0,6397
	Schwindelgefühl	1,5 mg	145	6 (4,1)	140	8 (5,7)	0,71 [0,24; 2,11], 0,5399 0,72 [0,26; 2,03], 0,5402 -0,02 [-0,07; 0,03], 0,5390
	Sedierung	1,5 mg	145	8 (5,5)	140	16 (11,4)	0,45 [0,19; 1,09], 0,0784 0,48 [0,21; 1,09], 0,0804 -0,06 [-0,12; 0,01], 0,0724
	Somnolenz	1,5 mg	145	3 (2,1)	140	6 (4,3)	0,47 [0,12; 1,92], 0,2950 0,48 [0,12; 1,89], 0,2962 -0,02 [-0,06; 0,02], 0,2866
	Tremor	1,5 mg	145	6 (4,1)	140	10 (7,1)	0,56 [0,20; 1,59], 0,2762 0,58 [0,22; 1,55], 0,2774 -0,03 [-0,08; 0,02], 0,2717
	Gefäßerkrankungen	1,5 mg	145	7 (4,8)	140	2 (1,4)	3,50 [0,71; 17,15], 0,1223 3,38 [0,71; 15,99], 0,1246 0,03 [-0,01; 0,07], 0,0962
	Herzerkrankungen	1,5 mg	145	3 (2,1)	140	5 (3,6)	0,57 [0,13; 2,43], 0,4482 0,58 [0,14; 2,38], 0,4487 -0,02 [-0,05; 0,02], 0,4443
	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1,5 mg	145	14 (9,7)	140	9 (6,4)	1,56 [0,65; 3,72], 0,3205 1,50 [0,67; 3,36], 0,3217 0,03 [-0,03; 0,10], 0,3150

Studie	SOC PT	Cariprazin			zVT		Behandlungseffekt
		Dosis	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
	Psychiatrische Erkrankungen	1,5 mg	145	43 (29,7)	140	36 (25,7)	1,22 [0,72; 2,05], 0,4577 1,15 [0,79; 1,68], 0,4585 0,04 [-0,06; 0,14], 0,4567
	Angst	1,5 mg	145	6 (4,1)	140	3 (2,1)	1,97 [0,48; 8,04], 0,3441 1,93 [0,49; 7,57], 0,3452 0,02 [-0,02; 0,06], 0,3322
	Schizophrenie	1,5 mg	145	8 (5,5)	140	2 (1,4)	4,03 [0,84; 19,32], 0,0814 3,86 [0,83; 17,87], 0,0839 0,04 [0,00; 0,08], 0,0566
	Schlaflosigkeit	1,5 mg	145	15 (10,3)	140	21 (15,0)	0,65 [0,32; 1,33], 0,2393 0,69 [0,37; 1,28], 0,2406 -0,05 [-0,12; 0,03], 0,2371
	Unruhe	1,5 mg	145	5 (3,4)	140	4 (2,9)	1,21 [0,32; 4,62], 0,7757 1,21 [0,33; 4,40], 0,7758 0,01 [-0,03; 0,05], 0,7750
	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1,5 mg	145	20 (13,8)	140	15 (10,7)	1,33 [0,65; 2,72], 0,4296 1,29 [0,69; 2,41], 0,4304 0,03 [-0,05; 0,11], 0,4272
	Rückenschmerzen	1,5 mg	145	5 (3,4)	140	1 (0,7)	4,96 [0,57; 43,04], 0,1459 4,83 [0,57; 40,80], 0,1483 0,03 [-0,01; 0,06], 0,1024
	Schmerz im einer Extremität	1,5 mg	145	6 (4,1)	140	4 (2,9)	1,47 [0,41; 5,32], 0,5591 1,45 [0,42; 5,02], 0,5594 0,01 [-0,03; 0,06], 0,5554
	Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1,5 mg	145	8 (5,5)	140	8 (5,7)	0,96 [0,35; 2,64], 0,9424 0,97 [0,37; 2,50], 0,9424 0,00 [-0,06; 0,05], 0,9424
	Appetit vermindert	1,5 mg	145	4 (2,8)	140	5 (3,6)	0,77 [0,20; 2,91], 0,6956 0,77 [0,21; 2,82], 0,6957 -0,01 [-0,05; 0,03], 0,6954

Studie	SOC PT	Cariprazin			zVT		Behandlungseffekt
		Dosis	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
	Untersuchungen	1,5 mg	145	11 (7,6)	140	18 (12,9)	0,56 [0,25; 1,22], 0,1454 0,59 [0,29; 1,20], 0,1471 -0,05 [-0,12; 0,02], 0,1413
	Gewicht erhöht	1,5 mg	145	3 (2,1)	140	7 (5,0)	0,40 [0,10; 1,58], 0,1926 0,41 [0,11; 1,57], 0,1943 -0,03 [-0,07; 0,01], 0,1805
	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3,0 mg	146	9 (6,2)	140	10 (7,1)	0,85 [0,34; 2,17], 0,7400 0,86 [0,36; 2,06], 0,7400 -0,01 [-0,07; 0,05], 0,7401
	Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3,0 mg	146	10 (6,8)	140	9 (6,4)	1,07 [0,42; 2,72], 0,8864 1,07 [0,45; 2,54], 0,8865 0,00 [-0,05; 0,06], 0,8864
	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3,0 mg	146	32 (21,9)	140	40 (28,6)	0,70 [0,41; 1,20], 0,1960 0,77 [0,51; 1,15], 0,1972 -0,07 [-0,17; 0,03], 0,1945
	Dyspepsie	3,0 mg	146	5 (3,4)	140	5 (3,6)	0,96 [0,27; 3,38], 0,9461 0,96 [0,28; 3,24], 0,9461 0,00 [-0,04; 0,04], 0,9462
	Erbrechen	3,0 mg	146	9 (6,2)	140	5 (3,6)	1,77 [0,58; 5,43], 0,3154 1,73 [0,59; 5,02], 0,3167 0,03 [-0,02; 0,08], 0,3062
	Mundtrockenheit	3,0 mg	146	2 (1,4)	140	5 (3,6)	0,38 [0,07; 1,97], 0,2459 0,38 [0,08; 1,94], 0,2473 -0,02 [-0,06; 0,01], 0,2315
	Obstipation	3,0 mg	146	9 (6,2)	140	13 (9,3)	0,64 [0,27; 1,55], 0,3252 0,66 [0,29; 1,50], 0,3261 -0,03 [-0,09; 0,03], 0,3231
	Übelkeit	3,0 mg	146	11 (7,5)	140	9 (6,4)	1,19 [0,48; 2,96], 0,7142 1,17 [0,50; 2,74], 0,7144 0,01 [-0,05; 0,07], 0,7135

Studie	SOC PT	Cariprazin			zVT		Behandlungseffekt		
		Dosis	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert	RR [95%-KI], p-Wert	RD [95%-KI], p-Wert
	Erkrankungen des Nervensystems	3,0 mg	146	51 (34,9)	140	69 (49,3)	0,55 [0,34; 0,89], 0,0143	0,71 [0,54; 0,94], 0,0152	-0,14 [-0,26; -0,03], 0,0130
	Akathisie	3,0 mg	146	14 (9,6)	140	12 (8,6)	1,13 [0,50; 2,54], 0,7649	1,12 [0,54; 2,33], 0,7649	0,01 [-0,06; 0,08], 0,7645
	extrapyramidale Erkrankung	3,0 mg	146	14 (9,6)	140	21 (15,0)	0,60 [0,29; 1,23], 0,1659	0,64 [0,34; 1,21], 0,1675	-0,05 [-0,13; 0,02], 0,1630
	Kopfschmerz	3,0 mg	146	12 (8,2)	140	14 (10,0)	0,81 [0,36; 1,81], 0,6010	0,82 [0,39; 1,71], 0,6012	-0,02 [-0,08; 0,05], 0,6010
	Schwindelgefühl	3,0 mg	146	3 (2,1)	140	8 (5,7)	0,35 [0,09; 1,33], 0,1229	0,36 [0,10; 1,33], 0,1249	-0,04 [-0,08; 0,01], 0,1095
	Sedierung	3,0 mg	146	7 (4,8)	140	16 (11,4)	0,39 [0,16; 0,98], 0,0452	0,42 [0,18; 0,99], 0,0471	-0,07 [-0,13; 0,00], 0,0393
	Somnolenz	3,0 mg	146	5 (3,4)	140	6 (4,3)	0,79 [0,24; 2,66], 0,7056	0,80 [0,25; 2,56], 0,7057	-0,01 [-0,05; 0,04], 0,7056
	Tremor	3,0 mg	146	7 (4,8)	140	10 (7,1)	0,65 [0,24; 1,77], 0,4041	0,67 [0,26; 1,71], 0,4047	-0,02 [-0,08; 0,03], 0,4024
	Gefäßerkrankungen	3,0 mg	146	5 (3,4)	140	2 (1,4)	2,45 [0,47; 12,82], 0,2897	2,40 [0,47; 12,15], 0,2911	0,02 [-0,02; 0,06], 0,2697
	Herzerkrankungen	3,0 mg	146	6 (4,1)	140	5 (3,6)	1,16 [0,35; 3,88], 0,8131	1,15 [0,36; 3,69], 0,8132	0,01 [-0,04; 0,05], 0,8127

Studie	SOC PT	Cariprazin			zVT		Behandlungseffekt
		Dosis	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
	Tachykardie	3,0 mg	146	5 (3,4)	140	4 (2,9)	1,21 [0,32; 4,58], 0,7837 1,20 [0,33; 4,37], 0,7838 0,01 [-0,03; 0,05], 0,7830
	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3,0 mg	146	16 (11,0)	140	9 (6,4)	1,79 [0,76; 4,20], 0,1798 1,70 [0,78; 3,73], 0,1818 0,05 [-0,02; 0,11], 0,1716
	Infektion der oberen Atemwege	3,0 mg	146	5 (3,4)	140	2 (1,4)	2,45 [0,47; 12,82], 0,2897 2,40 [0,47; 12,15], 0,2911 0,02 [-0,02; 0,06], 0,2697
	Psychiatrische Erkrankungen	3,0 mg	146	47 (32,2)	140	36 (25,7)	1,37 [0,82; 2,29], 0,2284 1,25 [0,87; 1,81], 0,2302 0,06 [-0,04; 0,17], 0,2258
	Agitiertheit	3,0 mg	146	5 (3,4)	140	4 (2,9)	1,21 [0,32; 4,58], 0,7837 1,20 [0,33; 4,37], 0,7838 0,01 [-0,03; 0,05], 0,7830
	Angst	3,0 mg	146	8 (5,5)	140	3 (2,1)	2,65 [0,69; 10,19], 0,1568 2,56 [0,69; 9,44], 0,1590 0,03 [-0,01; 0,08], 0,1374
	Schizophrenie	3,0 mg	146	8 (5,5)	140	2 (1,4)	4,00 [0,83; 19,18], 0,0830 3,84 [0,83; 17,75], 0,0855 0,04 [0,00; 0,08], 0,0576
	Schlaflosigkeit	3,0 mg	146	24 (16,4)	140	21 (15,0)	1,11 [0,59; 2,11], 0,7385 1,10 [0,64; 1,88], 0,7386 0,01 [-0,07; 0,10], 0,7382
	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	3,0 mg	146	11 (7,5)	140	15 (10,7)	0,68 [0,30; 1,53], 0,3520 0,70 [0,33; 1,48], 0,3528 -0,03 [-0,10; 0,03], 0,3506
	Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	3,0 mg	146	6 (4,1)	140	8 (5,7)	0,71 [0,24; 2,09], 0,5313 0,72 [0,26; 2,02], 0,5316 -0,02 [-0,07; 0,03], 0,5306

Studie	SOC PT	Cariprazin			zVT		Behandlungseffekt
		Dosis	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
	Appetit vermindert	3,0 mg	146	2 (1,4)	140	5 (3,6)	0,38 [0,07; 1,97], 0,2459 0,38 [0,08; 1,94], 0,2473 -0,02 [-0,06; 0,01], 0,2315
	Untersuchungen	3,0 mg	146	17 (11,6)	140	18 (12,9)	0,89 [0,44; 1,81], 0,7544 0,91 [0,49; 1,69], 0,7544 -0,01 [-0,09; 0,06], 0,7545
	Gewicht erhöht	3,0 mg	146	5 (3,4)	140	7 (5,0)	0,67 [0,21; 2,17], 0,5090 0,68 [0,22; 2,11], 0,5093 -0,02 [-0,06; 0,03], 0,5078
	Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	3,0 mg	146	6 (4,1)	140	3 (2,1)	1,96 [0,48; 7,98], 0,3492 1,92 [0,49; 7,52], 0,3503 0,02 [-0,02; 0,06], 0,3370
	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	4,5 mg	147	16 (10,9)	140	10 (7,1)	1,59 [0,69; 3,63], 0,2729 1,52 [0,72; 3,24], 0,2745 0,04 [-0,03; 0,10], 0,2665
	Schmerz	4,5 mg	147	5 (3,4)	140	2 (1,4)	2,43 [0,46; 12,73], 0,2936 2,38 [0,47; 12,07], 0,2949 0,02 [-0,02; 0,06], 0,2732
	Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4,5 mg	147	6 (4,1)	140	9 (6,4)	0,62 [0,21; 1,79], 0,3758 0,63 [0,23; 1,74], 0,3765 -0,02 [-0,08; 0,03], 0,3737
	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	4,5 mg	147	36 (24,5)	140	40 (28,6)	0,81 [0,48; 1,37], 0,4338 0,86 [0,58; 1,26], 0,4341 -0,04 [-0,14; 0,06], 0,4335
	Dyspepsie	4,5 mg	147	6 (4,1)	140	5 (3,6)	1,15 [0,34; 3,85], 0,8221 1,14 [0,36; 3,66], 0,8221 0,01 [-0,04; 0,05], 0,8217
	Erbrechen	4,5 mg	147	8 (5,4)	140	5 (3,6)	1,55 [0,50; 4,87], 0,4494 1,52 [0,51; 4,55], 0,4501 0,02 [-0,03; 0,07], 0,4435

Studie	SOC PT	Cariprazin			zVT		Behandlungseffekt
		Dosis	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
	Mundtrockenheit	4,5 mg	147	2 (1,4)	140	5 (3,6)	0,37 [0,07; 1,95], 0,2425 0,38 [0,08; 1,93], 0,2440 -0,02 [-0,06; 0,01], 0,2287
	Obstipation	4,5 mg	147	9 (6,1)	140	13 (9,3)	0,64 [0,26; 1,54], 0,3172 0,66 [0,29; 1,49], 0,3182 -0,03 [-0,09; 0,03], 0,3154
	Übelkeit	4,5 mg	147	11 (7,5)	140	9 (6,4)	1,18 [0,47; 2,93], 0,7261 1,16 [0,50; 2,72], 0,7262 0,01 [-0,05; 0,07], 0,7253
	Erkrankungen des Nervensystems	4,5 mg	147	63 (42,9)	140	69 (49,3)	0,77 [0,48; 1,23], 0,2751 0,87 [0,68; 1,12], 0,2754 -0,06 [-0,18; 0,05], 0,2738
	Akathisie	4,5 mg	147	13 (8,8)	140	12 (8,6)	1,03 [0,46; 2,35], 0,9349 1,03 [0,49; 2,18], 0,9349 0,00 [-0,06; 0,07], 0,9349
	extrapyramidale Erkrankung	4,5 mg	147	20 (13,6)	140	21 (15,0)	0,89 [0,46; 1,73], 0,7358 0,91 [0,51; 1,60], 0,7359 -0,01 [-0,10; 0,07], 0,7360
	Kopfschmerz	4,5 mg	147	12 (8,2)	140	14 (10,0)	0,80 [0,36; 1,80], 0,5885 0,82 [0,39; 1,70], 0,5886 -0,02 [-0,08; 0,05], 0,5885
	Schwindelgefühl	4,5 mg	147	9 (6,1)	140	8 (5,7)	1,08 [0,40; 2,87], 0,8836 1,07 [0,43; 2,70], 0,8836 0,00 [-0,05; 0,06], 0,8835
	Sedierung	4,5 mg	147	13 (8,8)	140	16 (11,4)	0,75 [0,35; 1,63], 0,4687 0,77 [0,39; 1,55], 0,4691 -0,03 [-0,10; 0,04], 0,4685
	Somnolenz	4,5 mg	147	6 (4,1)	140	6 (4,3)	0,95 [0,30; 3,02], 0,9312 0,95 [0,31; 2,88], 0,9312 0,00 [-0,05; 0,04], 0,9312

Studie	SOC PT	Cariprazin			zVT		Behandlungseffekt
		Dosis	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
	Tremor	4,5 mg	147	4 (2,7)	140	10 (7,1)	0,36 [0,11; 1,19], 0,0939 0,38 [0,12; 1,19], 0,0960 -0,04 [-0,09; 0,01], 0,0838
	Herzerkrankungen	4,5 mg	147	5 (3,4)	140	5 (3,6)	0,95 [0,27; 3,36], 0,9374 0,95 [0,28; 3,22], 0,9374 0,00 [-0,04; 0,04], 0,9374
	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	4,5 mg	147	13 (8,8)	140	9 (6,4)	1,41 [0,58; 3,42], 0,4439 1,38 [0,61; 3,12], 0,4446 0,02 [-0,04; 0,09], 0,4400
	Psychiatrische Erkrankungen	4,5 mg	147	52 (35,4)	140	36 (25,7)	1,58 [0,95; 2,63], 0,0770 1,38 [0,96; 1,96], 0,0794 0,10 [-0,01; 0,20], 0,0738
	Agitiertheit	4,5 mg	147	6 (4,1)	140	4 (2,9)	1,45 [0,40; 5,24], 0,5737 1,43 [0,41; 4,96], 0,5741 0,01 [-0,03; 0,05], 0,5700
	Angst	4,5 mg	147	8 (5,4)	140	3 (2,1)	2,63 [0,68; 10,12], 0,1599 2,54 [0,69; 9,38], 0,1621 0,03 [-0,01; 0,08], 0,1400
	Schizophrenie	4,5 mg	147	11 (7,5)	140	2 (1,4)	5,58 [1,21; 25,65], 0,0271 5,24 [1,18; 23,21], 0,0293 0,06 [0,01; 0,11], 0,0113
	Schlaflosigkeit	4,5 mg	147	24 (16,3)	140	21 (15,0)	1,11 [0,58; 2,09], 0,7574 1,09 [0,64; 1,86], 0,7575 0,01 [-0,07; 0,10], 0,7571
	Unruhe	4,5 mg	147	7 (4,8)	140	4 (2,9)	1,70 [0,49; 5,94], 0,4058 1,67 [0,50; 5,57], 0,4066 0,02 [-0,03; 0,06], 0,3975
	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	4,5 mg	147	15 (10,2)	140	15 (10,7)	0,95 [0,44; 2,02], 0,8877 0,95 [0,48; 1,87], 0,8877 -0,01 [-0,08; 0,07], 0,8878

Studie	SOC PT	Cariprazin			zVT		Behandlungseffekt
		Dosis	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
	muskuloskelettale Steifigkeit	4,5 mg	147	5 (3,4)	140	1 (0,7)	4,89 [0,56; 42,43], 0,1495 4,76 [0,56; 40,25], 0,1519 0,03 [-0,01; 0,06], 0,1046
	Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	4,5 mg	147	10 (6,8)	140	8 (5,7)	1,20 [0,46; 3,15], 0,7042 1,19 [0,48; 2,93], 0,7043 0,01 [-0,05; 0,07], 0,7032
	Appetit vermindert	4,5 mg	147	7 (4,8)	140	5 (3,6)	1,35 [0,42; 4,36], 0,6157 1,33 [0,43; 4,10], 0,6159 0,01 [-0,03; 0,06], 0,6132
	Untersuchungen	4,5 mg	147	13 (8,8)	140	18 (12,9)	0,66 [0,31; 1,40], 0,2760 0,69 [0,35; 1,35], 0,2771 -0,04 [-0,11; 0,03], 0,2744
	Gewicht erhöht	4,5 mg	147	0	140	7 (5,0)	0,06 [0,00; 1,07], 0,0554 0,06 [0,00; 1,10], 0,0583 -0,05 [-0,09; -0,01], 0,0103

OR, RR, RD, 95%-KIs und p-Werte berechnet mittels Normalapproximation.

KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, OR: Odds Ratio, PT: Preferred Term, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Tabelle 4-61: Ergebnisse für häufige SUE (PT und/oder SOC bei $\geq 1\%$ Patienten in mindestens einem Arm; dichotome Auswertungen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Akuttherapie, Safety-Population)

Studie	SOC PT	Cariprazin			zVT		Behandlungseffekt
		Dosis	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
MD-04	Psychiatrische Erkrankungen	3,0 mg	155	4 (2,6)	152	1 (0,7)	4,00 [0,44; 36,20], 0,2174 3,92 [0,44; 34,70], 0,2191 0,02 [-0,01; 0,05], 0,1795

Studie	SOC PT	Cariprazin			zVT		Behandlungseffekt
		Dosis	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
	Psychose	3,0 mg	155	2 (1,3)	152	0	4,97 [0,24; 104,33], 0,3021 4,90 [0,24; 101,31], 0,3034 0,01 [-0,01; 0,03], 0,2434
	Erkrankungen des Nervensystems	6,0 mg	157	2 (1,3)	152	0	4,90 [0,23; 102,98], 0,3060 4,84 [0,23; 100,03], 0,3073 0,01 [-0,01; 0,03], 0,2446
	Psychiatrische Erkrankungen	6,0 mg	157	3 (1,9)	152	1 (0,7)	2,94 [0,30; 28,59], 0,3525 2,90 [0,31; 27,62], 0,3535 0,01 [-0,01; 0,04], 0,3255
MD-16	Psychiatrische Erkrankungen	1,5 mg	145	5 (3,4)	140	3 (2,1)	1,63 [0,38; 6,96], 0,5087 1,61 [0,39; 6,61], 0,5091 0,01 [-0,03; 0,05], 0,5027
	Psychose	1,5 mg	145	0	140	2 (1,4)	0,19 [0,01; 4,00], 0,2857 0,19 [0,01; 3,99], 0,2871 -0,01 [-0,04; 0,01], 0,2385
	Schizophrenie	1,5 mg	145	2 (1,4)	140	1 (0,7)	1,94 [0,17; 21,68], 0,5890 1,93 [0,18; 21,06], 0,5893 0,01 [-0,02; 0,03], 0,5801
	psychotisches Verhalten	1,5 mg	145	2 (1,4)	140	0	4,90 [0,23; 102,88], 0,3067 4,83 [0,23; 99,70], 0,3080 0,01 [-0,01; 0,04], 0,2443
	Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1,5 mg	145	2 (1,4)	140	0	4,90 [0,23; 102,88], 0,3067 4,83 [0,23; 99,70], 0,3080 0,01 [-0,01; 0,04], 0,2443
	Psychiatrische Erkrankungen	3,0 mg	146	5 (3,4)	140	3 (2,1)	1,62 [0,38; 6,91], 0,5148 1,60 [0,39; 6,56], 0,5153 0,01 [-0,03; 0,05], 0,5088
	Psychose	3,0 mg	146	1 (0,7)	140	2 (1,4)	0,48 [0,04; 5,31], 0,5462 0,48 [0,04; 5,23], 0,5465 -0,01 [-0,03; 0,02], 0,5399

Studie	SOC PT	Cariprazin			zVT		Behandlungseffekt
		Dosis	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
	Schizophrenie, paranoider Typus	3,0 mg	146	2 (1,4)	140	0	4,86 [0,23; 102,17], 0,3088 4,80 [0,23; 99,02], 0,3101 0,01 [-0,01; 0,04], 0,2449
	Psychiatrische Erkrankungen	4,5 mg	147	7 (4,8)	140	3 (2,1)	2,28 [0,58; 9,01], 0,2385 2,22 [0,59; 8,42], 0,2402 0,03 [-0,02; 0,07], 0,2212
	Agitiertheit	4,5 mg	147	2 (1,4)	140	0	4,83 [0,23; 101,46], 0,3109 4,76 [0,23; 98,35], 0,3122 0,01 [-0,01; 0,04], 0,2455
	Psychose	4,5 mg	147	1 (0,7)	140	2 (1,4)	0,47 [0,04; 5,27], 0,5425 0,48 [0,04; 5,19], 0,5428 -0,01 [-0,03; 0,02], 0,5365
	Schizophrenie	4,5 mg	147	2 (1,4)	140	1 (0,7)	1,92 [0,17; 21,38], 0,5968 1,90 [0,17; 20,77], 0,5971 0,01 [-0,02; 0,03], 0,5875

OR, RR, RD, 95%-KIs und p-Werte berechnet mittels Normalapproximation.

KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, OR: Odds Ratio, PT: Preferred Term, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SOC: System Organ Class, zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

In beiden Studien zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen hinsichtlich Mortalität, SUE, UE vom Grad ≥ 3 und Therapieabbrüche aufgrund UE.

Hinsichtlich der häufigsten UE (bei $\geq 3\%$ der Patienten in mindestens einem Arm anhand PT und/oder SOC) bestehen in Studie **MD-04** jedoch diverse statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Cariprazin. So zeigt sich für die 3,0 mg-Cariprazin-Gruppe hinsichtlich der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – 25,7% der Aripiprazol-Patienten wiesen mindestens ein UE dieser Art auf, während es im Cariprazin-Arm nur 15,5% waren - ein statistisch signifikanter Vorteil einer Behandlung mit Cariprazin im Vergleich zu Aripiprazol (OR [95%-KI]: 0,53 [0,30; 0,94], $p=0,0287$). Hinsichtlich der PT in dieser SOC zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil einer Behandlung mit 3,0 mg Cariprazin gegenüber Aripiprazol hinsichtlich Übelkeit (OR [95%-KI]: 0,25 [0,07; 0,93], $p=0,0378$) und abdominalen Beschwerden (OR [95%-KI]: 0,09 [0,01; 0,73], $p=0,0239$). In der 6,0 mg-Cariprazin-Gruppe besteht hinsichtlich Akathisie (PT) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Cariprazin gegenüber Aripiprazol (OR [95%-KI]: 2,43 [1,15; 5,13], $p=0,0201$). So wiesen 15,9% der Cariprazin-Patienten, jedoch lediglich 7,2% der Aripiprazol-Patienten mindestens ein Ereignis dieser Art auf. Ebenfalls in der 6,0 mg-Dosisgruppe besteht jedoch ein weiterer statistisch signifikanter Vorteil der Cariprazin-Behandlung im Vergleich zu einer Aripiprazol-Behandlung. So wiesen 11,8% der Aripiprazol-Patienten, jedoch lediglich 4,5% der Cariprazin-Patienten mindestens ein Ereignis aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen auf (OR [95%-KI]: 0,35 [0,14; 0,86], $p=0,0218$). Hierunter trat kein PT bei mindestens 3% der Patienten auf. Weitere statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungen bestehen hier nicht. Im Hinblick auf häufige SUE (bei $\geq 1\%$ der Patienten in mindestens einem Arm anhand PT und/oder SOC) besteht hinsichtlich keines PTs bzw. keiner SOC ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

In Studie **MD-16** traten bei knapp der Hälfte der Patienten im Risperidon-Arm (49,3%), jedoch bei lediglich 34,9% der 3,0 mg-Cariprazin-Patienten UE der SOC Erkrankungen des Nervensystems auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist statistisch signifikant zugunsten von Cariprazin (OR [95%-KI]: 0,55 [0,34; 0,89], $p=0,0143$). Hierunter zeigt sich beim PT Sedierung ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der 3,0 mg-Cariprazin-Gruppe (OR [95%-KI]: 0,39 [0,16; 0,98], $p=0,0452$). Lediglich hinsichtlich des PT Schizophrenie besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten der 4,5 mg-Cariprazin-Gruppe (OR [95%-KI]: 5,58 [1,21; 25,65], $p=0,0271$). Weitere statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungen bestehen hier nicht. Im Hinblick auf häufige SUE besteht hinsichtlich keines PTs bzw. keiner SOC ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Tabelle 4-62: Ergebnisse für Klasseneffekte (dichotome Auswertungen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Akuttherapie, Safety-Population)

Studie	Auswertung	Cariprazin			zVT		Behandlungseffekt
		Dosis	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
MD-04	Konvulsionen	3,0 mg	155	0	152	1 (0,7)	0,32 [0,01; 8,03], 0,4921 0,33 [0,01; 7,96], 0,4925 -0,01 [-0,02; 0,01], 0,3157
		6,0 mg	157	0	152	1 (0,7)	0,32 [0,01; 7,93], 0,4871 0,32 [0,01; 7,86], 0,4876 -0,01 [-0,02; 0,01], 0,3157
	Neuroleptisches malignes Syndrom	3,0 mg	155	0	152	0	-
		6,0 mg	157	0	152	0	-
	Tiefe Venenthrombose/Lungenembolie	3,0 mg	155	0	152	0	-
		6,0 mg	157	0	152	0	-
	Kognitive Beeinträchtigung und Delirium	3,0 mg	155	0	152	1 (0,7)	0,32 [0,01; 8,03], 0,4921 0,33 [0,01; 7,96], 0,4925 -0,01 [-0,02; 0,01], 0,3157
		6,0 mg	157	1 (0,6)	152	1 (0,7)	0,97 [0,06; 15,62], 0,9817 0,97 [0,06; 15,34], 0,9817 0,00 [-0,02; 0,02], 0,9817
	Zerebrovaskuläre Erkrankung	3,0 mg	155	0	152	0	-
		6,0 mg	157	2 (1,3)	152	0	4,90 [0,23; 102,98], 0,3060 4,84 [0,23; 100,03], 0,3073 0,01 [0,00; 0,03], 0,1546
	Sedierung	3,0 mg	155	5 (3,2)	152	4 (2,6)	1,23 [0,32; 4,68], 0,7580 1,23 [0,34; 4,48], 0,7581 0,01 [-0,03; 0,04], 0,7574
		6,0 mg	157	6 (3,8)	152	4 (2,6)	1,47 [0,41; 5,32], 0,5567 1,45 [0,42; 5,05], 0,5571 0,01 [-0,03; 0,05], 0,5531

Studie	Auswertung	Cariprazin			zVT		Behandlungseffekt
		Dosis	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
	Sexuelle Dysfunktion	3,0 mg	155	1 (0,6)	152	3 (2,0)	0,32 [0,03; 3,14], 0,3295 0,33 [0,03; 3,11], 0,3305 -0,01 [-0,04; 0,01], 0,3063
		6,0 mg	157	1 (0,6)	152	3 (2,0)	0,32 [0,03; 3,09], 0,3240 0,32 [0,03; 3,07], 0,3250 -0,01 [-0,04; 0,01], 0,3018
	Störungen des autonomen Nervensystems	3,0 mg	155	10 (6,5)	152	18 (11,8)	0,51 [0,23; 1,15], 0,1058 0,54 [0,26; 1,14], 0,1077 -0,05 [-0,12; 0,01], 0,1003
		6,0 mg	157	19 (12,1)	152	18 (11,8)	1,02 [0,52; 2,04], 0,9439 1,02 [0,56; 1,87], 0,9439 0,00 [-0,07; 0,08], 0,9439
	Herz-Kreislauf-Erkrankungen/Plötzlicher Tod/QT-Verlängerung	3,0 mg	155	11 (7,1)	152	13 (8,6)	0,82 [0,35; 1,88], 0,6352 0,83 [0,38; 1,79], 0,6353 -0,01 [-0,07; 0,05], 0,6349
		6,0 mg	157	15 (9,6)	152	13 (8,6)	1,13 [0,52; 2,46], 0,7593 1,12 [0,55; 2,27], 0,7593 0,01 [-0,05; 0,07], 0,7589
	Gewichtszunahme/Metabolisches Syndrom	3,0 mg	155	7 (4,5)	152	8 (5,3)	0,85 [0,30; 2,41], 0,7617 0,86 [0,32; 2,31], 0,7617 -0,01 [-0,06; 0,04], 0,7616
		6,0 mg	157	13 (8,3)	152	8 (5,3)	1,62 [0,65; 4,04], 0,2960 1,57 [0,67; 3,69], 0,2972 0,03 [-0,03; 0,09], 0,2896
	Hämatopoetische Veränderungen	3,0 mg	155	2 (1,3)	152	1 (0,7)	1,97 [0,18; 22,00], 0,5804 1,96 [0,18; 21,40], 0,5807 0,01 [-0,02; 0,03], 0,5719
		6,0 mg	157	2 (1,3)	152	1 (0,7)	1,95 [0,17; 21,71], 0,5876 1,94 [0,18; 21,13], 0,5879 0,01 [-0,02; 0,03], 0,5788

Studie	Auswertung	Cariprazin			zVT		Behandlungseffekt
		Dosis	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
	Leberenzym-Anstieg	3,0 mg	155	2 (1,3)	152	1 (0,7)	1,97 [0,18; 22,00], 0,5804 1,96 [0,18; 21,40], 0,5807 0,01 [-0,02; 0,03], 0,5719
		6,0 mg	157	3 (1,9)	152	1 (0,7)	2,94 [0,30; 28,59], 0,3525 2,90 [0,31; 27,62], 0,3535 0,01 [-0,01; 0,04], 0,3255
	Rhabdomyolyse	3,0 mg	155	3 (1,9)	152	7 (4,6)	0,41 [0,10; 1,61], 0,2012 0,42 [0,11; 1,60], 0,2028 -0,03 [-0,07; 0,01], 0,1881
		6,0 mg	157	8 (5,1)	152	7 (4,6)	1,11 [0,39; 3,15], 0,8412 1,11 [0,41; 2,98], 0,8412 0,00 [-0,04; 0,05], 0,8410
	Prolaktin-Anstieg	3,0 mg	155	0	152	0	-
		6,0 mg	157	0	152	0	-
MD-16	Konvulsionen	1,5 mg	145	0	140	0	-
		3,0 mg	146	0	140	0	-
		4,5 mg	147	0	140	0	-
	Neuroleptisches malignes Syndrom	1,5 mg	145	0	140	0	-
		3,0 mg	146	0	140	0	-
		4,5 mg	147	0	140	0	-
	Tiefe Venenthrombose/Lungenembolie	1,5 mg	145	0	140	0	-
		3,0 mg	146	0	140	0	-
		4,5 mg	147	0	140	0	-
	Kognitive Beeinträchtigung und Delirium	1,5 mg	145	1 (0,7)	140	1 (0,7)	0,97 [0,06; 15,58], 0,9801 0,97 [0,06; 15,29], 0,9801 0,00 [-0,02; 0,02], 0,9801

Studie	Auswertung	Cariprazin			zVT		Behandlungseffekt		
		Dosis	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert	RR [95%-KI], p-Wert	RD [95%-KI], p-Wert
	Zerebrovaskuläre Erkrankung	3,0 mg	146	0	140	1 (0,7)	0,32 [0,01; 7,86], 0,4834	0,32 [0,01; 7,78], 0,4839	-0,01 [-0,02; 0,01], 0,3156
4,5 mg		147	1 (0,7)	140	1 (0,7)	0,95 [0,06; 15,37], 0,9724	0,95 [0,06; 15,08], 0,9724	0,00 [-0,02; 0,02], 0,9724	
1,5 mg		145	0	140	1 (0,7)	0,32 [0,01; 7,91], 0,4860	0,32 [0,01; 7,84], 0,4865	-0,01 [-0,02; 0,01], 0,3156	
3,0 mg		146	0	140	1 (0,7)	0,32 [0,01; 7,86], 0,4834	0,32 [0,01; 7,78], 0,4839	-0,01 [-0,02; 0,01], 0,3156	
4,5 mg		147	1 (0,7)	140	1 (0,7)	0,95 [0,06; 15,37], 0,9724	0,95 [0,06; 15,08], 0,9724	0,00 [-0,02; 0,02], 0,9724	
1,5 mg		145	10 (6,9)	140	22 (15,7)	0,40 [0,18; 0,87], 0,0216	0,44 [0,22; 0,89], 0,0231	-0,09 [-0,16; -0,02], 0,0180	
	Sedierung	3,0 mg	146	11 (7,5)	140	22 (15,7)	0,44 [0,20; 0,94], 0,0339	0,48 [0,24; 0,95], 0,0356	-0,08 [-0,16; -0,01], 0,0301
4,5 mg		147	19 (12,9)	140	22 (15,7)	0,80 [0,41; 1,54], 0,5003	0,82 [0,47; 1,45], 0,5006	-0,03 [-0,11; 0,05], 0,5002	
1,5 mg		145	1 (0,7)	140	2 (1,4)	0,48 [0,04; 5,34], 0,5499	0,48 [0,04; 5,26], 0,5502	-0,01 [-0,03; 0,02], 0,5433	
	Sexuelle Dysfunktion	3,0 mg	146	0	140	2 (1,4)	0,19 [0,01; 3,97], 0,2837	0,19 [0,01; 3,96], 0,2851	-0,01 [-0,03; 0,01], 0,1543

Studie	Auswertung	Cariprazin			zVT		Behandlungseffekt
		Dosis	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
		4,5 mg	147	2 (1,4)	140	2 (1,4)	0,95 [0,13; 6,85], 0,9608 0,95 [0,14; 6,67], 0,9608 0,00 [-0,03; 0,03], 0,9608
	Störungen des autonomen Nervensystems	1,5 mg	145	18 (12,4)	140	25 (17,9)	0,65 [0,34; 1,26], 0,2014 0,70 [0,40; 1,22], 0,2028 -0,05 [-0,14; 0,03], 0,1992
		3,0 mg	146	17 (11,6)	140	25 (17,9)	0,61 [0,31; 1,18], 0,1404 0,65 [0,37; 1,15], 0,1420 -0,06 [-0,14; 0,02], 0,1377
		4,5 mg	147	21 (14,3)	140	25 (17,9)	0,77 [0,41; 1,44], 0,4106 0,80 [0,47; 1,36], 0,4110 -0,04 [-0,12; 0,05], 0,4102
	Herz-Kreislauf-Erkrankungen/Plötzlicher Tod/QT-Verlängerung	1,5 mg	145	10 (6,9)	140	6 (4,3)	1,65 [0,58; 4,68], 0,3428 1,61 [0,60; 4,31], 0,3439 0,03 [-0,03; 0,08], 0,3358
		3,0 mg	146	10 (6,8)	140	6 (4,3)	1,64 [0,58; 4,65], 0,3498 1,60 [0,60; 4,28], 0,3510 0,03 [-0,03; 0,08], 0,3427
		4,5 mg	147	8 (5,4)	140	6 (4,3)	1,29 [0,43; 3,80], 0,6501 1,27 [0,45; 3,57], 0,6503 0,01 [-0,04; 0,06], 0,6484
	Gewichtszunahme/Metabolisches Syndrom	1,5 mg	145	12 (8,3)	140	8 (5,7)	1,49 [0,59; 3,76], 0,3999 1,45 [0,61; 3,44], 0,4008 0,03 [-0,03; 0,08], 0,3954
		3,0 mg	146	10 (6,8)	140	8 (5,7)	1,21 [0,46; 3,17], 0,6931 1,20 [0,49; 2,95], 0,6933 0,01 [-0,04; 0,07], 0,6922
		4,5 mg	147	3 (2,0)	140	8 (5,7)	0,34 [0,09; 1,32], 0,1204 0,36 [0,10; 1,32], 0,1225 -0,04 [-0,08; 0,01], 0,1075

Studie	Auswertung	Cariprazin			zVT		Behandlungseffekt
		Dosis	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
	Hämatopoetische Veränderungen	1,5 mg	145	3 (2,1)	140	1 (0,7)	2,94 [0,30; 28,57], 0,3534 2,90 [0,30; 27,52], 0,3545 0,01 [-0,01; 0,04], 0,3262
		3,0 mg	146	4 (2,7)	140	1 (0,7)	3,92 [0,43; 35,47], 0,2248 3,84 [0,43; 33,90], 0,2266 0,02 [-0,01; 0,05], 0,1847
		4,5 mg	147	2 (1,4)	140	1 (0,7)	1,92 [0,17; 21,38], 0,5968 1,90 [0,17; 20,77], 0,5971 0,01 [-0,02; 0,03], 0,5875
	Leberenzym-Anstieg	1,5 mg	145	1 (0,7)	140	5 (3,6)	0,19 [0,02; 1,63], 0,1287 0,19 [0,02; 1,63], 0,1310 -0,03 [-0,06; 0,00], 0,0924
		3,0 mg	146	2 (1,4)	140	5 (3,6)	0,38 [0,07; 1,97], 0,2459 0,38 [0,08; 1,94], 0,2473 -0,02 [-0,06; 0,01], 0,2315
		4,5 mg	147	3 (2,0)	140	5 (3,6)	0,56 [0,13; 2,40], 0,4369 0,57 [0,14; 2,35], 0,4375 -0,02 [-0,05; 0,02], 0,4335
	Rhabdomyolyse	1,5 mg	145	5 (3,4)	140	10 (7,1)	0,46 [0,15; 1,39], 0,1715 0,48 [0,17; 1,38], 0,1733 -0,04 [-0,09; 0,02], 0,1636
		3,0 mg	146	3 (2,1)	140	10 (7,1)	0,27 [0,07; 1,01], 0,0522 0,29 [0,08; 1,02], 0,0544 -0,05 [-0,10; 0,00], 0,0396
		4,5 mg	147	5 (3,4)	140	10 (7,1)	0,46 [0,15; 1,37], 0,1636 0,48 [0,17; 1,36], 0,1654 -0,04 [-0,09; 0,01], 0,1565
	Prolaktin-Anstieg	1,5 mg	145	0	140	4 (2,9)	0,10 [0,01; 1,95], 0,1305 0,11 [0,01; 1,97], 0,1331 -0,03 [-0,06; 0,00], 0,0424

Studie	Auswertung	Cariprazin			zVT		Behandlungseffekt		
		Dosis	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert	RR [95%-KI], p-Wert	RD [95%-KI], p-Wert
		3,0 mg	146	0	140	4 (2,9)	0,10 [0,01; 1,94], 0,1294	0,11 [0,01; 1,96], 0,1319	-0,03 [-0,06; 0,00], 0,0424
		4,5 mg	147	0	140	4 (2,9)	0,10 [0,01; 1,93], 0,1282	0,11 [0,01; 1,95], 0,1307	-0,03 [-0,06; 0,00], 0,0424

OR, RR, RD, 95%-KIs und p-Werte berechnet mittels Normalapproximation.

KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

In Studie MD-04 besteht hinsichtlich keinem Klasseneffekt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Cariprazin und Aripiprazol.

In Studie MD-16 liegt hinsichtlich Sedierung jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil einer Cariprazin-Behandlung in den Dosierungen 1,5 mg und 3,0 mg gegenüber Risperidon vor. Das OR [95%-KI] liegt im Vergleich der 1,5 mg Cariprazin-Gruppe mit Risperidon bei 0,40 [0,18; 0,87] mit $p=0,0216$ und im Vergleich der 3,0 mg Cariprazin-Gruppe mit Risperidon bei 0,44 [0,20; 0,94] mit $p=0,0339$. Weitere statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungen liegen nicht vor.

Tabelle 4-63: Ergebnisse für EPS (dichotome Auswertungen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Akuttherapie, Safety-Population)

Studie	Auswertung	Cariprazin			zVT		Behandlungseffekt
		Dosis	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
MD-04	EPS-assoziierte UE	3,0 mg	155	30 (19,4)	152	24 (15,8)	1,28 [0,71; 2,31], 0,4127 1,23 [0,75; 2,00], 0,4134 0,04 [-0,05; 0,12], 0,4111
		6,0 mg	157	43 (27,4)	152	24 (15,8)	2,01 [1,15; 3,52], 0,0144 1,73 [1,11; 2,71], 0,0157 0,12 [0,03; 0,21], 0,0122
	BARS: Unter Behandlung auftretende Akathisie	3,0 mg	155	21 (13,5)	152	16 (10,5)	1,33 [0,67; 2,66], 0,4172 1,29 [0,70; 2,37], 0,4179 0,03 [-0,04; 0,10], 0,4151
		6,0 mg	157	24 (15,3)	152	16 (10,5)	1,53 [0,78; 3,02], 0,2150 1,45 [0,80; 2,62], 0,2167 0,05 [-0,03; 0,12], 0,2104
	SAS: Unter Behandlung auftretender Parkinsonismus	3,0 mg	155	9 (5,8)	152	8 (5,3)	1,11 [0,42; 2,96], 0,8352 1,10 [0,44; 2,78], 0,8352 0,01 [-0,05; 0,06], 0,8351
		6,0 mg	157	17 (10,8)	152	8 (5,3)	2,19 [0,91; 5,23], 0,0788 2,06 [0,92; 4,63], 0,0810 0,06 [0,00; 0,12], 0,0700
MD-16	EPS-assoziierte UE	1,5 mg	145	40 (27,6)	140	48 (34,3)	0,73 [0,44; 1,21], 0,2217 0,80 [0,57; 1,14], 0,2227 -0,07 [-0,17; 0,04], 0,2203
		3,0 mg	146	39 (26,7)	140	48 (34,3)	0,70 [0,42; 1,16], 0,1649 0,78 [0,55; 1,11], 0,1661 -0,08 [-0,18; 0,03], 0,1632
		4,5 mg	147	46 (31,3)	140	48 (34,3)	0,87 [0,53; 1,43], 0,5892 0,91 [0,66; 1,27], 0,5893 -0,03 [-0,14; 0,08], 0,5892

Studie	Auswertung	Cariprazin			zVT		Behandlungseffekt
		Dosis	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
	BARS: Unter Behandlung auftretende Akathisie	1,5 mg	145	16 (11,0)	140	14 (10,0)	1,12 [0,52; 2,38], 0,7761 1,10 [0,56; 2,18], 0,7762 0,01 [-0,06; 0,08], 0,7758
		3,0 mg	146	22 (15,1)	140	14 (10,0)	1,60 [0,78; 3,26], 0,1992 1,51 [0,80; 2,83], 0,2012 0,05 [-0,03; 0,13], 0,1935
		4,5 mg	147	19 (12,9)	140	14 (10,0)	1,34 [0,64; 2,78], 0,4386 1,29 [0,67; 2,48], 0,4394 0,03 [-0,04; 0,10], 0,4357
	SAS: Unter Behandlung auftretender Parkinsonismus	1,5 mg	145	15 (10,3)	140	14 (10,0)	1,04 [0,48; 2,24], 0,9233 1,03 [0,52; 2,06], 0,9233 0,00 [-0,07; 0,07], 0,9233
		3,0 mg	146	12 (8,2)	140	14 (10,0)	0,81 [0,36; 1,81], 0,6010 0,82 [0,39; 1,71], 0,6012 -0,02 [-0,08; 0,05], 0,6010
		4,5 mg	147	12 (8,2)	140	14 (10,0)	0,80 [0,36; 1,80], 0,5885 0,82 [0,39; 1,70], 0,5886 -0,02 [-0,08; 0,05], 0,5885

OR, RR, RD, 95%-KIs und p-Werte berechnet mittels Normalapproximation.

BARS: Barnes Akathisia Rating Scale, EPS: Extrapyramidal-motorische Störungen, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SAS: Simpson-Angus Scale, UE: Unerwünschtes Ereignis, zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Tabelle 4-64: Ergebnisse für EPS (stetige Auswertungen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Akuttherapie, Safety-Population)

Studie	Auswertung	Cariprazin			zVT			Behandlungseffekt Adj. MWD [95%-KI], p-Wert	
		Dosis	N	Baseline MW (SD)	Veränderung ab Baseline Adj. MW (SE)	N	Baseline MW (SD)		Veränderung ab Baseline Adj. MW (SE)
MD-04	AIMS-Gesamtscore: Veränderung ab Baseline (ANCOVA)	3,0 mg	151	0,32 (1,11)	-0,13 (0,06)	150	0,40 (1,45)	-0,09 (0,06)	-0,04 [-0,19; 0,12], 0,6424
		6,0 mg	155	0,44 (1,92)	-0,04 (0,06)	150	0,40 (1,45)	-0,09 (0,06)	0,06 [-0,09; 0,21], 0,4543
	BARS-Gesamtscore: Veränderung ab Baseline (ANCOVA)	3,0 mg	151	0,25 (0,72)	0,15 (0,08)	150	0,30 (0,82)	0,09 (0,08)	0,05 [-0,15; 0,26], 0,6299
		6,0 mg	155	0,28 (0,94)	0,19 (0,08)	150	0,30 (0,82)	0,09 (0,08)	0,09 [-0,11; 0,30], 0,3735
	SAS-Gesamtscore: Veränderung ab Baseline (ANCOVA)	3,0 mg	151	0,74 (1,75)	-0,11 (0,13)	150	0,78 (2,02)	-0,08 (0,14)	-0,03 [-0,39; 0,32], 0,8472
		6,0 mg	155	0,92 (2,58)	0,11 (0,13)	150	0,78 (2,02)	-0,08 (0,14)	0,19 [-0,16; 0,55], 0,2817
MD-16	AIMS-Gesamtscore: Veränderung ab Baseline (ANCOVA)	1,5 mg	141	0,45 (1,83)	0,22 (0,10)	138	0,35 (1,29)	0,01 (0,10)	0,21 [-0,07; 0,48], 0,1467
		3,0 mg	140	0,15 (0,70)	-0,15 (0,10)	138	0,35 (1,29)	0,01 (0,10)	-0,16 [-0,44; 0,12], 0,2541
		4,5 mg	145	0,41 (1,39)	-0,03 (0,10)	138	0,35 (1,29)	0,01 (0,10)	-0,05 [-0,32; 0,23], 0,7355
	BARS-Gesamtscore: Veränderung ab Baseline (ANCOVA)	1,5 mg	141	0,27 (0,81)	0,08 (0,09)	138	0,31 (1,00)	0,10 (0,09)	-0,02 [-0,26; 0,22], 0,8691
		3,0 mg	140	0,19 (0,57)	0,12 (0,09)	138	0,31 (1,00)	0,10 (0,09)	0,02 [-0,22; 0,26], 0,8566
		4,5 mg	145	0,19 (0,69)	0,10 (0,09)	138	0,31 (1,00)	0,10 (0,09)	0,00 [-0,24; 0,24], 0,9874
	SAS-Gesamtscore: Veränderung ab Baseline (ANCOVA)	1,5 mg	141	0,84 (2,05)	0,17 (0,13)	138	0,82 (1,69)	0,00 (0,13)	0,17 [-0,19; 0,52], 0,3575

Studie	Auswertung	Cariprazin			zVT			Behandlungseffekt Adj. MWD [95%-KI], p-Wert	
		Dosis	N	Baseline MW (SD)	Veränderung ab Baseline Adj. MW (SE)	N	Baseline MW (SD)		Veränderung ab Baseline Adj. MW (SE)
		3,0 mg	140	0,63 (1,42)	-0,08 (0,13)	138	0,82 (1,69)	0,00 (0,13)	-0,09 [-0,44; 0,27], 0,6279
		4,5 mg	145	0,56 (1,26)	0,12 (0,13)	138	0,82 (1,69)	0,00 (0,13)	0,11 [-0,24; 0,47], 0,5241

Basierend auf ANCOVA mit Behandlungsgruppe, Studienzentrum und Baseline-Wert als Kovariaten.

ANCOVA: ANalysis of COVariance, AIMS: Abnormal Involuntary Movement Score, BARS: Barnes Akathisia Rating Scale, EPS: Extrapyramidal-motorische Störungen, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, MWD: Mittelwertdifferenz, N: Anzahl Patienten mit Wert zu Baseline und zum Auswertungszeitpunkt, SAS: Simpson-Angus Scale, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

In Studie MD-04 besteht hinsichtlich EPS-assoziiertes UE ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Cariprazin (OR [95%-KI]: 2,01 [1,15; 3,52], $p=0,0144$) in der 6,0 mg-Cariprazin-Dosisgruppe. Weitere relevante Unterschiede bestehen in der Studie nicht. Auch in den stetigen Auswertungen zu AIMS, BARS und SAS zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

In Studie MD-16 bestehen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-65: Ergebnisse für Suizidalität (dichotome Auswertungen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Akuttherapie, Safety-Population)

Studie	Auswertung	Cariprazin			zVT		Behandlungseffekt
		Dosis	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
MD-04	Suizidgedanken (C-SSRS)	3,0 mg	155	3 (2,0)	152	4 (2,7)	0,73 [0,16; 3,32], 0,6840 0,74 [0,17; 3,23], 0,6841 0,74 [0,17; 3,23], 0,6841
		6,0 mg	157	4 (2,6)	152	4 (2,7)	0,97 [0,24; 3,94], 0,9630 0,97 [0,25; 3,80], 0,9630 0,00 [-0,04; 0,03], 0,9630
	Suizidales Verhalten (C-SSRS)	3,0 mg	155	0	152	0	-
		6,0 mg	157	0	152	0	-
	UE aus der SMQ Suizid/ Selbstverletzendes Verhalten	3,0 mg	155	1 (0,6)	152	0	2,96 [0,12; 73,26], 0,5072 2,94 [0,12; 71,67], 0,5077 0,01 [-0,01; 0,02], 0,3157
		6,0 mg	157	1 (0,6)	152	0	2,92 [0,12; 72,32], 0,5123 2,91 [0,12; 70,76], 0,5127 0,01 [-0,01; 0,02], 0,3158
MD-16	UE aus der SMQ Suizid/ Selbstverletzendes Verhalten	1,5 mg	145	1 (0,7)	140	0	2,92 [0,12; 72,21], 0,5132 2,90 [0,12; 70,53], 0,5137 0,01 [-0,01; 0,02], 0,3156
		3,0 mg	146	0	140	0	-
		4,5 mg	147	1 (0,7)	140	0	2,88 [0,12; 71,22], 0,5186 2,86 [0,12; 69,58], 0,5191 0,01 [-0,01; 0,02], 0,3157

OR, RR, RD, 95%-KIs und p-Werte berechnet mittels Normalapproximation.

C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SMQ: Standardised MedDRA Queries, UE: Unerwünschtes Ereignis, zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

In Studie MD-04 zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich Suizidgedanken, suizidalem Verhalten und UE aus der SMQ Suizid/ Selbstverletzendes Verhalten.

In Studie MD-16 zeigen sich keine Unterschiede hinsichtlich UE aus der SMQ Suizid/ Selbstverletzendes Verhalten.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Lediglich für die Population der Patienten in der Akuttherapie liegen zwei Studien vor. Da diese jedoch mit unterschiedlichen Vergleichstherapien durchgeführt wurden, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausführlich dargelegt, wird aufgrund der Ähnlichkeit der Studienpopulation der Studie 188-005 mit der deutschen Teilpopulation der nicht-interventionellen EuroSC-Studie von einer grundsätzlichen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse zu UEs ist zudem gegeben, da die Erfassung von UEs standardisiert (Klassifizierung nach MedDRA Terminologie) und unabhängig vom Studienort erfolgte. In der Studie 188-005 erfolgte die Erfassung der UE Depression zusätzlich mittels des CDSS-Fragebogens, welcher speziell für die Indikation Schizophrenie entwickelt wurde und eine Abgrenzung depressiver Symptome von anderen Symptomen der Schizophrenie erlaubt. Der Fragebogen besitzt eine gute Inter-Rater und Test-Retest Reliabilität [46]. Die Anwendung des Fragebogens durch erfahrene und vor Studienbeginn trainierte psychiatrische Rater stellt zudem eine standardisierte Bewertung unabhängig vom Studienort sicher, so dass auch von einer Vergleichbarkeit mit der in Deutschland üblichen Erhebung dieses Endpunktes ausgegangen werden kann.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse zu EPS ist gegeben, da die Erhebung einerseits standardisiert nach MedDRA-Terminologie und andererseits mittels der Fragebögen AIMS, BARS und SAS zur Erfassung verschiedener Formen von EPS (Dyskinesien, Akathisie, Parkinsonismus) durchgeführt wurde. Die Fragebögen wurden von psychiatrischen Ratern angewandt, die vor Studienbeginn trainiert wurden, um eine vom Studienort unabhängige Bewertung zu gewährleisten. Alle drei Fragebögen besitzen zudem eine gute Inter-Rater Reliabilität [40, 42]. Daher kann davon ausgegangen werden, dass in der Studie keine wesentlichen Unterschiede zur in Deutschland üblichen Erhebung von EPS bestehen.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse für den Endpunkt Suizidalität ist gegeben, da die Erhebung einerseits standardisiert nach MedDRA-Terminologie und andererseits mittels des Fragebogens C-SSRS zur Erfassung von suizidalen Gedanken und suizidalem Verhalten durchgeführt wurde. Aufgrund der objektiven Bewertung des Endpunktes Suizidalität in der Studie ist von einer guten Vergleichbarkeit mit der in Deutschland üblichen Erhebung dieses Endpunktes auszugehen.

Die Studien MD-04 und MD-16 werden, wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, aufgrund der fehlenden Möglichkeit zur Dosisoptimierung, und da ein relevanter Anteil Patienten nicht-kaukasischer Ethnie in die Studien eingeschlossen wurden, als nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar angesehen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Es wurden für alle eingeschlossenen Endpunkte Subgruppenanalysen durchgeführt. Folgende Subgruppenvariablen wurden dabei betrachtet:

- Alter (\leq / \geq Median Jahre)
- Geschlecht (Männlich/Weiblich)
- Länder (Einzelbetrachtung der jeweils eingeschlossenen Länder)

- Krankheitsschwere:
 - PANSS-FNS (\leq Median) für Studie 188-005
 - PANSS-Gesamtscore (\leq Median) für Studien MD-04 und MD-16

Folgende Endpunkte wurden hinsichtlich Effektmodifikationen untersucht:

- Wirksamkeit:
 - PANSS-FNS (Responderanalyse, Cut-Off: $\geq 20\%$) für Studie 188-005
 - PANSS-Gesamtscore (Responderanalyse, Cut-Off: $\geq 30\%$) für Studien MD-04 und MD-16
 - Veränderung des NSA-16-Gesamtscore
 - CGI-I (Responderanalyse)
 - CGI-S (Responderanalyse)
 - Rückfall
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität:
 - PSP-Gesamtscore (Responderanalyse)
 - SQLS-R4-Gesamtscore
- Unerwünschte Ereignisse:
 - SUE
 - UE vom Grad ≥ 3
 - Therapieabbrüche aufgrund UE
 - Häufige UE, für die in der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht (nach SOC und PT)
 - Häufige SUE, für die in der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht (nach SOC und PT)
 - Klasseneffekte, für die in der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht
 - EPS
 - EPS-assoziierte UEs anhand PT
 - Veränderung des AIMS-Gesamtscore
 - Parkinsonismus anhand der SAS
 - Akathisie anhand der BARS
 - Suizidalität
 - UE aus der SMQ Suizid / Selbstverletzendes Verhalten

Zusätzlich zu den hier betrachteten Subgruppenvariablen waren in Studie 188-005 noch die Subgruppenvariablen einzelner PANSS Items (P2: Formale Denkstörungen [Conceptual disorganization], P4: Erregung [Excitement], P7: Feindseligkeit [Hostility], G2: Angst [Anxiety] und G6: Depression [Depression]), dem Baseline PSP Score, dem Baseline CDSS Score und dem Baseline BMI jeweils mit dem Median als Cut-Off definiert. Da sich jedoch keine dieser Variablen als tatsächliche Effektmodifikation ($p < 0,05$) hinsichtlich des primären Endpunktes herausstellte und sie als durch die oben beschriebenen Subgruppenvariablen abgedeckt angesehen werden, wird auf die Darstellung dieser Subgruppenanalysen verzichtet.

Für dichotome Endpunkte, für die weniger als elf Ereignisse insgesamt auftraten, werden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Für alle durchgeführten Subgruppenanalysen werden die p-Werte der Interaktionstests in einer Tabelle dargestellt. Anschließend werden lediglich Ergebnisse von Subgruppenanalysen detailliert dargestellt, deren Interaktionstest statistisch signifikant ($p < 0,05$) waren.

Für kontinuierliche Variablen wurde der p-Wert zum Interaktionstest basierend auf einer ANCOVA unter Verwendung von Kontrasten berechnet, wobei Subgruppe und Subgruppe*Behandlungsgruppe dem jeweiligen Primärmodell hinzugefügt wurden.

Für dichotome Variablen wurde der p-Wert zum Interaktionstest basierend auf einem logistischen Regressionsmodell unter Verwendung von Kontrasten berechnet, wobei Subgruppe und Subgruppe*Behandlungsgruppe dem jeweiligen Primärmodell hinzugefügt wurden. Für Rückfall und Klasseneffekte, für die in der Gesamtpopulation kein Modell verwendet wurde, wurden die Interaktionstest basierend auf einem logistischen Modell basierend auf dem Ansatz von Firth's penalized likelihood mit Behandlungsgruppe, Subgruppe und Behandlungsgruppe*Subgruppe Interaktion als Kovariaten berechnet. Für UE nach SOC/PT wurden einfache Heterogenitätstests verwendet.

Lediglich für die Population der Patienten in der Akuttherapie liegen zwei Studien vor. Da diese jedoch mit unterschiedlichen Vergleichstherapien (Risperidon bzw. Aripiprazol) durchgeführt wurden, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Tabelle 4-66: Übersicht aller durchgeführten Subgruppenanalysen (Langzeitbehandlung/Rückfallprophylaxe)

Endpunkt/Auswertung	p-Werte Interaktionstest			
	Alter	Länder	Geschlecht	Krankheits-schwere
Studie 188-005				
PANSS-Faktorscore für Negativsymptome: Abnahme $\geq 20\%$ gegenüber Baseline	0,5787	0,7063	0,2529	0,0804
CGI-I: Sehr stark verbessert / stark verbessert	0,2838	0,5608	0,1352	0,1727
CGI-S: Verbesserung ≥ 1 gegenüber Baseline	0,5156	0,5139	0,4175	0,0050

Endpunkt/Auswertung	p-Werte Interaktionstest			
	Alter	Länder	Geschlecht	Krankheits- schwere
Studie 188-005				
PSP-Gesamtscore: Abnahme $\geq 10\%$ gegenüber Baseline	0,1474	0,8181	0,5353	0,0605
Rückfall	0,4495	0,9714	0,7538	0,1162
SUE	0,5633	0,4992	0,9747	0,6487
UE vom Grad ≥ 3	0,8892	0,8485	0,3609	0,7032
Therapieabbrüche aufgrund UE	0,4767	0,3934	0,5693	0,0918
EPS-assozierte UE	0,7696	0,1466	0,7763	0,1745
AIMS-Gesamtscore: Veränderung ab Baseline (ANCOVA)	0,6062	0,0002	0,6669	0,1515
BARS: Unter Behandlung auftretende Akathisie	0,8701	0,8530	0,8234	0,2867
SAS: Unter Behandlung auftretender Parkinsonismus	0,8868	0,4575	0,4633	0,3417
UE aus der SMQ Suizid / Selbstverletzendes Verhalten	Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen keine Subgruppenanalysen durchgeführt.			
ANCOVA: ANalysis of COVAriance, AIMS: Abnormal Involuntary Movement Scale, BARS: Barnes Akathisia Rating Scale, CGI-I/-S: Clinical Global Impression Scale – Improvement/ - Severity; EPS: Extrapyramidal-motorische Störungen, PSP: Personal and Social Performance Scale, SAS: Simpson-Angus Scale, SMQ: Standardised MedDRA Queries, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: Unerwünschtes Ereignis				

Zusammenfassung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Patienten in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe

188-005

Wirksamkeit

Hinsichtlich der **Responderanalyse zum CGI-S** besteht eine Effektmodifikation durch den medianen PANSS-FNS zu Baseline ($p=0,0050$). Bei Patienten mit PANSS-FNS über dem Median liegt dabei ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Cariprazin vor (OR [95%-KI]: 3,59 [1,73; 7,44], $p=0,0006$), der in der anderen Subgruppe nicht besteht.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es liegen keine Effektmodifikationen vor.

Unerwünschte Ereignisse

Hinsichtlich der **Veränderung ab Baseline des AIMS-Gesamtscore** liegt eine Effektmodifikation durch Länder vor ($p=0,0002$). Dabei zeigt sich in der Subgruppe Frankreich/Spanien und Rumänien jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Cariprazin. Da allerdings die Obergrenze des 95%-KI jeweils sehr nach an der 0 liegt (-0,22 bzw. -0,75), werden die Ergebnisse als nicht fazitrelevant eingestuft.

Tabelle 4-67: Übersicht aller durchgeführten Subgruppenanalysen für Studie MD-04 (Akuttherapie)

Endpunkt/Auswertung	p-Werte Interaktionstest				
	Dosis	Alter	Länder	Geschlecht	Krankheits- schwere
MD-04					
PANSS-Gesamtscore: Abnahme $\geq 30\%$ gegenüber Baseline	3,0 mg	0,0085	0,2525	0,0162	0,7407
PANSS-Gesamtscore: Abnahme $\geq 30\%$ gegenüber Baseline	6,0 mg	0,0835	0,7331	0,2963	0,8389
NSA-16-Gesamtscore: Veränderung ab Baseline (ANCOVA)	3,0 mg	0,3303	0,6441	0,7074	0,7457
NSA-16-Gesamtscore: Veränderung ab Baseline (ANCOVA)	6,0 mg	0,6488	0,2134	0,5365	0,8035
NSA globale Negativsymptombewertung (ANCOVA)	3,0 mg	0,4206	0,2996	0,7145	0,9559
NSA globale Negativsymptombewertung (ANCOVA)	6,0 mg	0,6798	0,1047	0,7817	0,7305
CGI-I: Sehr stark verbessert / stark verbessert	3,0 mg	0,5419	0,7607	0,7104	0,3335
CGI-I: Sehr stark verbessert / stark verbessert	6,0 mg	0,9511	0,6627	0,5936	0,9942
CGI-S: Verbesserung ≥ 1 gegenüber Baseline	3,0 mg	0,1600	0,5640	0,3656	0,2537
CGI-S: Verbesserung ≥ 1 gegenüber Baseline	6,0 mg	0,7008	0,6096	0,8157	0,7908
Rückfall	3,0 mg	0,6295	0,1711	0,9817	0,1496
Rückfall	6,0 mg	0,3679	0,5608	0,8415	0,3615
SQLS-R4-Gesamtscore: Veränderung ab Baseline (ANCOVA)	3,0 mg	0,5532	0,9767	0,9007	0,0485
SQLS-R4-Gesamtscore: Veränderung ab Baseline (ANCOVA)	6,0 mg	0,5039	0,0901	0,4417	0,0835
SQLS-R4-psychoziale Domäne: Veränderung ab Baseline (ANCOVA)	3,0 mg	0,5542	0,9094	0,8005	0,1020
SQLS-R4-psychoziale Domäne: Veränderung ab Baseline (ANCOVA)	6,0 mg	0,4973	0,1474	0,3582	0,0750
SQLS-R4-Vitalitäts-Domäne: Veränderung ab Baseline (ANCOVA)	3,0 mg	0,5142	0,8661	0,9991	0,0238
SQLS-R4-Vitalitäts-Domäne: Veränderung ab Baseline (ANCOVA)	6,0 mg	0,5082	0,0597	0,6183	0,2026

Endpunkt/Auswertung	p-Werte Interaktionstest				
	Dosis	Alter	Länder	Geschlecht	Krankheits- schwere
MD-04					
SUE	3,0 mg	Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen keine Subgruppenanalysen durchgeführt.			
SUE	6,0 mg	0,7428	0,9679	0,5409	0,3747
UE vom Grad ≥ 3	3,0 mg	0,1284	0,2933	0,9582	0,4669
UE vom Grad ≥ 3	6,0 mg	0,3645	0,3770	0,8178	0,4560
Therapieabbrüche aufgrund UE	3,0 mg	0,6331	0,5762	0,6793	0,5218
Therapieabbrüche aufgrund UE	6,0 mg	0,7368	0,6217	0,9611	0,7152
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3,0 mg	0,2034	0,9661	0,0490	0,5360
PT Übelkeit	3,0 mg	0,9012	0,8343	0,5396	0,5420
PT abdominale Beschwerden	3,0 mg	0,7987	n.b.	0,7505	0,9546
PT Akathisie	6,0 mg	0,2942	0,9078	0,6307	0,6978
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	6,0 mg	0,1051	0,8297	0,0564	0,9273
EPS-assozierte UE	3,0 mg	0,4772	0,8199	0,1707	0,8138
EPS-assozierte UE	6,0 mg	0,1132	0,5453	0,4625	0,1856
AIMS-Gesamtscore: Veränderung ab Baseline (ANCOVA)	3,0 mg	0,5419	0,3166	0,1871	0,9576
AIMS-Gesamtscore: Veränderung ab Baseline (ANCOVA)	6,0 mg	0,8401	0,4364	0,6492	0,5073
BARS: Unter Behandlung auftretende Akathisie	3,0 mg	0,0233	0,4554	0,0653	0,3317
BARS: Unter Behandlung auftretende Akathisie	6,0 mg	0,7610	0,7065	0,9661	0,8312
SAS: Unter Behandlung auftretender Parkinsonismus	3,0 mg	0,8933	0,5114	0,4148	0,5181
SAS: Unter Behandlung auftretender Parkinsonismus	6,0 mg	0,7703	0,2548	0,4023	0,5184
UE aus der SMQ Suizid / Selbstverletzendes Verhalten	3,0 mg	Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen keine Subgruppenanalysen durchgeführt.			
UE aus der SMQ Suizid / Selbstverletzendes Verhalten	6,0 mg	Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen keine Subgruppenanalysen durchgeführt.			

AIMS: Abnormal Involuntary Movement Scale, ANCOVA: ANalysis of COVariance, BARS: Barnes Akathisia Rating Scale, CGI-I/-S: Clinical Global Impression Scale – Improvement/ - Severity; EPS: Extrapyramidal-motorische Störungen, NSA: Negative Symptom Assessment, PT: Preferred Term, SAS: Simpson-Angus Scale, SMQ: Standardised MedDRA Queries, SOC: System Organ Class, QLS-R4: Schizophrenia Quality of Life Scale Revision 4, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-68: Übersicht aller durchgeführten Subgruppenanalysen für Studie MD-16 (Akuttherapie)

Endpunkt/Auswertung	Dosis	p-Werte Interaktionstest				Krankheits- schwere
		Alter	Länder	Geschlecht		
MD-16						
PANSS-Gesamtscore: Abnahme $\geq 30\%$ gegenüber Baseline	1,5 mg	0,0247	0,6227	0,4079	0,7233	
PANSS-Gesamtscore: Abnahme $\geq 30\%$ gegenüber Baseline	3,0 mg	0,2673	0,0383	0,8044	0,9716	
PANSS-Gesamtscore: Abnahme $\geq 30\%$ gegenüber Baseline	4,5 mg	0,0500	0,4384	0,1900	0,2566	
NSA-16-Gesamtscore: Veränderung ab Baseline (ANCOVA)	1,5 mg	0,2868	0,8428	0,3560	0,7468	
NSA-16-Gesamtscore: Veränderung ab Baseline (ANCOVA)	3,0 mg	0,4835	0,1187	0,1436	0,9179	
NSA-16-Gesamtscore: Veränderung ab Baseline (ANCOVA)	4,5 mg	0,4395	0,8228	0,2080	0,6500	
NSA globale Negativsymptombewertung (ANCOVA)	1,5 mg	0,1915	0,6922	0,5520	0,4034	
NSA globale Negativsymptombewertung (ANCOVA)	3,0 mg	0,5343	0,0183	0,4012	0,5781	
NSA globale Negativsymptombewertung (ANCOVA)	4,5 mg	0,5885	0,3534	0,2131	0,4095	
CGI-I: Sehr stark verbessert / stark verbessert	1,5 mg	0,0116	0,1830	0,6004	0,7715	
CGI-I: Sehr stark verbessert / stark verbessert	3,0 mg	0,0059	0,0468	0,6853	0,2695	
CGI-I: Sehr stark verbessert / stark verbessert	4,5 mg	0,0038	0,1142	0,4224	0,8575	
CGI-S: Verbesserung ≥ 1 gegenüber Baseline	1,5 mg	0,0014	0,2548	0,2412	0,1421	
CGI-S: Verbesserung ≥ 1 gegenüber Baseline	3,0 mg	0,0315	0,0633	0,7349	0,9603	
CGI-S: Verbesserung ≥ 1 gegenüber Baseline	4,5 mg	0,0100	0,4389	0,2501	0,6277	
Rückfall	1,5 mg	0,0328	0,8626	0,2904	0,9179	
Rückfall	3,0 mg	0,0181	0,5639	0,2460	0,7611	
Rückfall	4,5 mg	0,0730	0,5853	0,1790	0,2948	
SUE	1,5 mg	0,2049	0,7566	0,6134	0,4554	
SUE	3,0 mg	Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen keine Subgruppenanalysen durchgeführt.				
SUE	4,5 mg	0,1944	0,9772	0,3114	0,3181	
UE vom Grad ≥ 3	1,5 mg	0,6906	<0,0001	0,5500	0,9406	

Endpunkt/Auswertung	p-Werte Interaktionstest				
	Dosis	Alter	Länder	Geschlecht	Krankheits- schwere
UE vom Grad ≥ 3	3,0 mg	0,4036	< 0,0001	0,4050	0,1069
UE vom Grad ≥ 3	4,5 mg	0,5697	< 0,0001	0,2972	0,3423
Therapieabbrüche aufgrund UE	1,5 mg	0,4522	< 0,0001	0,3416	0,8425
Therapieabbrüche aufgrund UE	3,0 mg	0,7658	< 0,0001	0,9274	0,2099
Therapieabbrüche aufgrund UE	4,5 mg	0,8938	< 0,0001	0,4293	0,4872
SOC Erkrankungen des Nervensystems	3,0 mg	0,6932	0,8455	0,7348	0,4153
PT Sedierung	3,0 mg	0,8282	0,9918	0,0635	0,3284
PT Schizophrenie	4,5 mg	0,3254	0,9469	0,5245	0,2667
Sedierung (Klasseneffekt)	1,5 mg	0,0709	0,7827	0,7847	0,0306
Sedierung (Klasseneffekt)	3,0 mg	0,5141	0,5413	0,1826	0,2230
EPS-assozierte UE	1,5 mg	0,3483	0,8510	0,0294	0,0640
EPS-assozierte UE	3,0 mg	0,6836	0,5617	0,3097	0,0234
EPS-assozierte UE	4,5 mg	0,7465	0,8665	0,1957	0,0866
AIMS-Gesamtscore: Veränderung ab Baseline (ANCOVA)	1,5 mg	0,1854	0,8062	0,8121	0,3797
AIMS-Gesamtscore: Veränderung ab Baseline (ANCOVA)	3,0 mg	0,5885	0,7587	0,3702	0,8280
AIMS-Gesamtscore: Veränderung ab Baseline (ANCOVA)	4,5 mg	0,8034	0,9698	0,8521	0,5065
BARS: Unter Behandlung auftretende Akathisie	1,5 mg	0,8960	0,7369	0,6716	0,9765
BARS: Unter Behandlung auftretende Akathisie	3,0 mg	0,2622	0,9123	0,7451	0,9062
BARS: Unter Behandlung auftretende Akathisie	4,5 mg	0,6451	0,9458	0,3380	0,7378
SAS: Unter Behandlung auftretender Parkinsonismus	1,5 mg	0,0110	0,0499	0,9346	0,3256
SAS: Unter Behandlung auftretender Parkinsonismus	3,0 mg	0,8308	0,2793	0,3078	0,7749
SAS: Unter Behandlung auftretender Parkinsonismus	4,5 mg	0,6358	0,9836	0,8570	0,6559
UE aus der SMQ Suizid / Selbstverletzendes Verhalten	1,5 mg	Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen keine Subgruppenanalysen durchgeführt.			
UE aus der SMQ Suizid / Selbstverletzendes Verhalten	3,0 mg	Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen keine Subgruppenanalysen durchgeführt.			
UE aus der SMQ Suizid / Selbstverletzendes Verhalten	4,5 mg	Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen keine Subgruppenanalysen durchgeführt.			

AIMS: Abnormal Involuntary Movement Scale, ANCOVA: ANalysis of COVariance, BARS: Barnes Akathisia Rating Scale, CGI-I/-S: Clinical Global Impression Scale – Improvement/ - Severity; EPS: Extrapyramidal-motorische Störungen, NSA: Negative Symptom Assessment, PT: Preferred Term, SAS: Simpson-Angus Scale, SMQ: Standardised MedDRA Queries, SOC: System Organ Class, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: Unerwünschtes Ereignis

Zusammenfassung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Patienten in der Akuttherapie

MD-04

Wirksamkeit

Hinsichtlich der Responderanalyse zur **Abnahme des PANSS-Gesamtscore $\geq 30\%$** liegt eine Effektmodifikation durch das mediane Alter zu Baseline vor ($p=0,0085$). Dabei besteht in der Subgruppe der jüngeren Patienten ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der 3,0 mg-Cariprazin-Gruppe (OR [95%-KI]: 0,35 [0,16; 0,76], $p=0,0083$), während in der Subgruppe der älteren Patienten ein deutlicher numerischer Vorteil der Behandlung mit 3,0 mg Cariprazin im Vergleich zu Aripiprazol besteht (29,9% versus 23,8%).

Eine weitere Effektmodifikation zur **Abnahme des PANSS-Gesamtscore $\geq 30\%$** liegt hier durch das Geschlecht vor ($p=0,0162$). Hier zeigt sich lediglich in der Subgruppe der männlichen Patienten ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen der zuungunsten der 3,0 mg-Cariprazin-Gruppe ausgeprägt ist (OR [95%-KI]: 0,43 [0,22; 0,86], $p=0,0178$), während sich in der Gruppe der weiblichen Patienten ein numerischer Vorteil der Cariprazin-Behandlung gegenüber Aripiprazol zeigt (32,1% versus 22,8%).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es liegt hinsichtlich der **Veränderung des SQLS-R4-Gesamtscore** eine Effektmodifikation durch den medianen PANSS-Gesamtscore zu Baseline vor ($p=0,0485$). Dabei zeigt sich in der Gruppe der Patienten mit PANSS-Gesamtscore zu Baseline unter dem Median ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der 3,0 mg-Cariprazin-Gruppe, der in der anderen Subgruppe nicht besteht. Allerdings scheint die klinische Relevanz einer Änderung um 1 Punkt (Untergrenze des 95%-KI: 1,07) fraglich.

Eine weitere Effektmodifikation zu der **Veränderung der SQLS-R4 Vitalitäts-Domäne** liegt durch den medianen PANSS-Gesamtscore zu Baseline vor ($p=0,0238$). Es liegt in der Gruppe der Patienten mit PANSS-Gesamtscore zu Baseline unter dem Median ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der 3,0 mg-Cariprazin-Gruppe vor, der in der anderen Subgruppe nicht besteht. Allerdings scheint die klinische Relevanz einer Änderung um 0,5 Punkte (Untergrenze des 95%-KI: 0,55) fraglich.

Unerwünschte Ereignisse

Hinsichtlich Gastrointestinaler Erkrankungen (SOC) liegt eine Effektmodifikation durch das Geschlecht vor ($p=0,0490$). Hier besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der 3,0 mg-Cariprazin-Gruppe bei weiblichen Patienten (OR [95%-KI]: 0,20 [0,06; 0,65], $p=0,0073$), jedoch nicht bei männlichen Patienten.

Es liegt hinsichtlich **Akathisie anhand des BARS** eine Effektmodifikation durch das mediane Alter zu Baseline vor ($p=0,0233$). Dabei zeigt sich in der Subgruppe der älteren Patienten ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der 3,0 mg-Cariprazin-Gruppe (OR [95%-

KI]: 2,90 [1,11; 7,59], $p=0,0305$), während in der Subgruppe der jüngeren Patienten ein numerischer Vorteil der Cariprazin-Behandlung gegenüber Aripiprazol besteht.

MD-16

Wirksamkeit

Es liegt hinsichtlich der Responderanalyse zur **Abnahme des PANSS-Gesamtscore $\geq 30\%$** (1,5 mg-Cariprazin-Gruppe: $p=0,0247$) eine Effektmodifikation durch das mediane Alter zu Baseline vor. Dabei zeigt sich, dass ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Cariprazin lediglich in der Subgruppe der jüngeren Patienten besteht, während in der Subgruppe der älteren Patienten keine Unterschiede zwischen den Behandlungen bestehen.

Des Weiteren liegt hinsichtlich der Responderanalyse zur **Abnahme des PANSS-Gesamtscore $\geq 30\%$** für die Cariprazin-3,0 mg-Gruppe eine Effektmodifikation durch Länder vor. Hier zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Cariprazin lediglich in der Subgruppe der indischen Patienten, während in allen weiteren Ländern keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen bestehen.

Hinsichtlich der **NSA globalen Negativsymptombewertung** liegt in der 3,0 mg-Cariprazin-Gruppe eine Effektmodifikation durch Länder vor ($p=0,0183$). Es zeigt sich hier in der Subgruppe der indischen Patienten ein statistisch signifikanter Unterschied (MD [95%-KI]: 0,55 [0,15; 0,95], $p=0,0072$) zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Cariprazin. Allerdings erscheint ein Unterschied von 0,15 (Untergrenze des 95%-KI) als zu gering um als klinisch relevant eingestuft zu werden.

Außerdem liegt hinsichtlich der **Responderanalyse zum CGI-I** eine Effektmodifikation durch das mediane Alter vor, und zwar sowohl in der 1,5 mg- ($p=0,0116$), der 3,0 mg- ($p=0,0059$) als auch in der 4,5 mg-Cariprazin-Gruppe ($p=0,0038$). Dabei beschränkt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Cariprazin jeweils auf die jüngeren Patienten (OR [95%-KI]: 1,5 mg-Cariprazin-Gruppe: 0,20 [0,09; 0,44], $p<0,0001$; 3,0 mg-Cariprazin-Gruppe: OR: 0,20 [0,09; 0,45], $p<0,0001$; 4,5 mg-Cariprazin-Gruppe: 0,32 [0,15; 0,70], $p=0,0041$). In der Subgruppe der Patienten über dem medianen Alter besteht jeweils kein Unterschied zwischen den Behandlungen.

Hinsichtlich der **Responderanalyse zum CGI-I** besteht für die 3,0 mg-Cariprazin-Gruppe eine weitere Effektmodifikation, und zwar durch Länder ($p=0,0468$). Dabei beschränkt sich der statistisch signifikante Unterschied zuungunsten Cariprazin lediglich auf Patienten in Indien (OR [95%-KI]: 0,09 [0,02; 0,36], $p=0,0005$), in den anderen Ländern besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Hinsichtlich der **Responderanalysen zum CGI-S** bestehen zu jeder Cariprazin-Dosisgruppe Effektmodifikationen durch das mediane Alter zu Baseline (1,5 mg-Gruppe: $p=0,0014$; 3,0 mg-Gruppe: $p=0,0315$; 4,5 mg-Gruppe: $p=0,0100$). Und auch hier zeigt sich deutlich, dass sich ein statistisch signifikanter Unterschied, der in der Gesamtpopulation bestand, lediglich auf die Gruppe der jüngeren Patienten beschränkt (OR [95%-KI]: 1,5 mg-Gruppe: 0,14 [0,06; 0,34],

$p < 0,0001$; 3,0 mg-Gruppe: 0,25 [0,10; 0,61], $p = 0,0021$; 4,5 mg-Gruppe: 0,29 [0,12; 0,70], $p = 0,0057$).

Für den Endpunkt **Rückfall** liegt sowohl für die 1,5 mg- ($p = 0,0328$) als auch für die 3,0 mg-Cariprazin-Gruppe ($p = 0,0181$) eine Effektmodifikation durch das mediane Alter zu Baseline vor. Auch hier zeigt sich, dass sich der signifikante Unterschied jeweils nur auf die Subgruppe der jüngeren Patienten beschränkt (OR [95%-KI]: 1,5 mg-Gruppe: 5,83 [2,33; 14,58], $p = 0,0002$; 3,0 mg-Gruppe: 3,71 [1,46; 9,47], $p = 0,0060$).

Unerwünschte Ereignisse

Es liegt hinsichtlich **UE vom Grad ≥ 3** für die 1,5 mg-, 3,0 mg- und 4,5 mg-Cariprazin-Gruppe jeweils eine Effektmodifikation durch Länder (jeweils $p < 0,0001$) vor. Allerdings zeigt sich in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Es liegt hinsichtlich **Therapieabbrüchen aufgrund UE** für die 1,5 mg-, 3,0 mg- und 4,5 mg-Cariprazin-Gruppe jeweils eine Effektmodifikation durch Länder (jeweils $p < 0,0001$) vor. Allerdings zeigt sich in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Hinsichtlich des **Klasseneffekts Sedierung** liegt für die 1,5 mg-Cariprazin-Gruppe eine Effektmodifikation durch den medianen PANSS-Gesamtscore zu Baseline vor ($p = 0,0306$). Dabei zeigt sich in der Gruppe der Patienten mit medianem PANSS-Gesamtscore zu Baseline unter dem Median ein statistisch signifikanter Vorteil von Cariprazin gegenüber Risperidon (OR [95%-KI]: 0,17 [0,05; 0,55], $p = 0,0028$), der in der anderen Subgruppe nicht besteht.

Hinsichtlich **EPS-assoziiertes UE** besteht eine Effektmodifikation durch Geschlecht ($p = 0,0294$) und medianen PANSS-Gesamtscore zu Baseline ($p = 0,0234$). Dabei zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil der 1,5 mg-Cariprazin-Gruppe bei männlichen Patienten (OR [95%-KI]: 0,50 [0,27; 0,92], $p = 0,0273$) und ein Vorteil der 3,0 mg-Cariprazin-Gruppe bei Patienten mit medianem PANSS-Gesamtscore zu Baseline über dem Median (OR [95%-KI]: 0,39 [0,19; 0,80], $p = 0,0104$).

Außerdem besteht hinsichtlich **Parkinsonismus anhand des SAS** eine Effektmodifikation durch das mediane Alter zu Baseline ($p = 0,0110$) und auch durch Länder ($p = 0,0499$). Dabei besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten einer 1,5 mg-Cariprazin-Behandlung bei der Gruppe der jüngeren Patienten (OR [95%-KI]: 0,21 [0,04; 0,99], $p = 0,0486$) und zuungunsten einer 1,5 mg-Cariprazin-Behandlung bei Patienten aus den USA (OR [95%-KI]: 4,95 [1,31; 18,70], $p = 0,0183$).

Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionstest werden im Folgenden dargestellt.

Tabelle 4-69: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für dichotome Auswertungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe, ITT-Population)

Studie	Auswertung	Subgruppe	Cariprazin		zVT		Behandlungseffekt	
			N	n (%)	N	n (%)	Adj. OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert	p-Wert Interaktionstest
188-005	CGI-S: Verbesserung ≥ 1 gegenüber Baseline	\leq medianer PANSS-FNS zu Baseline	112	54 (48,2)	128	68 (53,1)	0,89 [0,48; 1,66], 0,7100 0,91 [0,71; 1,17], 0,4500 -0,05 [-0,18; 0,08], 0,4472	0,005
		$>$ medianer PANSS-FNS zu Baseline	115	89 (77,4)	101	58 (57,4)	3,59 [1,73; 7,44], 0,0006 1,35 [1,11; 1,64], 0,0027 0,20 [0,08; 0,32], 0,0015	

KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, OR: Odds Ratio, PANSS-FNS: Positive and Negative Syndrome Scale - Factorscore for Negative Symptoms, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Tabelle 4-70: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für stetige Auswertungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe, ITT-Population)

Studie	Auswertung	Subgruppe	Cariprazin		zVT		Behandlungseffekt	
			N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	Adj. MWD [95%-KI], p-Wert	p-Wert Interaktionstest
188-005	AIMS-Gesamtscore: Veränderung ab Baseline (ANCOVA)	Bulgarien	13	0,23 (0,83)	17	0,06 (0,24)	0,09 [-0,23; 0,42], 0,5811	0,0002
		Kroatien	7	0,00 (0,00)	6	0,17 (0,41)	-0,16 [-0,61; 0,30], 0,5027	
		Tschechien	23	0,13 (0,55)	24	-0,12 (0,85)	0,21 [-0,04; 0,45], 0,1039	
		Frankreich/ Spanien	9	-0,11 (0,33)	14	0,14 (0,36)	-0,60 [-0,98; -0,22], 0,0019	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Auswertung	Subgruppe	Cariprazin		zVT		Behandlungseffekt	
			N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	Adj. MWD [95%-KI], p-Wert	p-Wert Interaktionstest
		Ungarn	18	0,00 (0,00)	13	0,00 (0,00)	0,00 [-0,30; 0,30], 1,0000	
		Polen	14	0,07 (0,27)	14	0,71 (1,20)	-0,34 [-0,69; 0,00], 0,0514	
		Rumänien	3	-1,00 (1,73)	2	0,50 (2,12)	-1,50 [-2,25; -0,75], 0,0001	
		Russland	55	0,02 (0,13)	50	-0,04 (0,28)	0,05 [-0,11; 0,22], 0,5106	
		Serbien	19	-0,05 (0,23)	25	-0,04 (0,20)	-0,01 [-0,26; 0,25], 0,9454	
		Ukraine	55	-0,04 (0,47)	51	-0,12 (0,48)	0,06 [-0,10; 0,23], 0,4376	

ANCOVA: ANalysis of COVariance, AIMS: Abnormal Involuntary Movement Score, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, MWD: Mittelwertdifferenz, N: Anzahl Patienten mit Wert zu Baseline und zum Auswertungszeitpunkt, SD: Standardabweichung, zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Tabelle 4-71: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für dichotome Auswertungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Akuttherapie, ITT-Population)

Studie	Auswertung	Subgruppe	Cariprazin			zVT		Behandlungseffekt	
			Dosis	N	n (%)	N	n (%)	(Adj.) OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert	p-Wert Interaktions-test
MD-04	PANSS-Gesamtscore: Abnahme \geq 30% gegenüber Baseline	\leq medianes Alter zu Baseline	3,0 mg	84	17 (20,2)	70	26 (37,1)	0,35 [0,16; 0,76], 0,0083 0,54 [0,32; 0,92], 0,0228 -0,17 [-0,31; -0,03], 0,0197	0,0085
		$>$ medianes Alter zu Baseline	3,0 mg	67	20 (29,9)	80	19 (23,8)	1,63 [0,74; 3,61], 0,2272 1,26 [0,73; 2,15], 0,4045 0,06 [-0,08; 0,20], 0,4059	
MD-04	PANSS-Gesamtscore: Abnahme \geq 30% gegenüber Baseline	Weiblich	3,0 mg	56	18 (32,1)	57	13 (22,8)	1,79 [0,72; 4,44], 0,2075 1,41 [0,77; 2,60], 0,2708 0,09 [-0,07; 0,26], 0,2639	0,0162

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Auswertung	Subgruppe	Cariprazin		zVT		Behandlungseffekt		p-Wert Interaktions-test
			Dosis	N	n (%)	N	n (%)	(Adj.) OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert	
		Männlich	3,0 mg	95	19 (20,0)	93	32 (34,4)	0,43 [0,22; 0,86], 0,0178 0,58 [0,36; 0,95], 0,0301 -0,14 [-0,27; -0,02], 0,0246	
MD-04	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	Weiblich	3,0 mg	56	4 (7,1)	58	16 (27,6)	0,20 [0,06; 0,65], 0,0073 0,26 [0,09; 0,73], 0,0103 -0,20 [-0,34; -0,07], 0,0027	0,0490
		Männlich	3,0 mg	99	20 (20,2)	94	23 (24,5)	0,78 [0,40; 1,54], 0,4771 0,83 [0,49; 1,40], 0,4775 -0,04 [-0,16; 0,07], 0,4767	
MD-04	BARS: Unter Behandlung auftretende Akathisie	≤ medianes Alter zu Baseline	3,0 mg	86	6 (7,0)	72	9 (12,5)	0,52 [0,18; 1,55], 0,2442 0,56 [0,21; 1,49], 0,2456 -0,06 [-0,15; 0,04], 0,2467	0,0233
		> medianes Alter zu Baseline	3,0 mg	69	15 (21,7)	80	7 (8,8)	2,90 [1,11; 7,59], 0,0305 2,48 [1,08; 5,74], 0,0332 0,13 [0,01; 0,25], 0,0273	
MD-16	PANSS-Gesamtscore: Abnahme ≥30% gegenüber Baseline	≤ medianes Alter zu Baseline	1,5 mg	70	25 (35,7)	72	42 (58,3)	0,30 [0,14; 0,66], 0,0026 0,61 [0,42; 0,89], 0,0093 -0,23 [-0,39; -0,07], 0,0056	0,0247
		> medianes Alter zu Baseline	1,5 mg	70	19 (27,1)	66	18 (27,3)	1,15 [0,50; 2,65], 0,7505 1,00 [0,57; 1,73], 0,9864 0,00 [-0,15; 0,15], 0,9864	
MD-16	PANSS-Gesamtscore: Abnahme ≥30% gegenüber Baseline	Indien	3,0 mg	31	13 (41,9)	29	24 (82,8)	0,14 [0,04; 0,52], 0,0030 0,51 [0,32; 0,79], 0,0028 -0,41 [-0,63; -0,19], 0,0003	0,0383
		Malaysia	3,0 mg	4	2 (50,0)	5	3 (60,0)	0,65 [0,03; 14,03], 0,7857 0,83 [0,25; 2,80], 0,7684 -0,10 [-0,75; 0,55], 0,7635	

Studie	Auswertung	Subgruppe	Cariprazin		zVT		Behandlungseffekt		p-Wert Interaktions-test
			Dosis	N	n (%)	N	n (%)	(Adj.) OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert	
		Russland	3,0 mg	31	12 (38,7)	29	8 (27,6)	1,80 [0,55; 5,88], 0,3312 1,40 [0,67; 2,93], 0,3680 0,11 [-0,13; 0,35], 0,3563	
		Ukraine	3,0 mg	22	7 (31,8)	21	10 (47,6)	0,49 [0,13; 1,85], 0,2904 0,67 [0,31; 1,43], 0,2975 -0,16 [-0,45; 0,13], 0,2839	
		USA	3,0 mg	52	16 (30,8)	54	15 (27,8)	1,24 [0,50; 3,06], 0,6355 1,11 [0,61; 2,00], 0,7352 0,03 [-0,14; 0,20], 0,7350	
MD-16	CGI-I: Sehr stark verbessert / stark verbessert	≤ medianes Alter zu Baseline	1,5 mg	70	33 (47,1)	72	54 (75,0)	0,20 [0,09; 0,44], <0,0001 0,63 [0,47; 0,83], 0,0012 -0,28 [-0,43; -0,12], 0,0004	0,0116
		> medianes Alter zu Baseline	1,5 mg	70	27 (38,6)	66	30 (45,5)	0,84 [0,39; 1,79], 0,6442 0,85 [0,57; 1,26], 0,4170 -0,07 [-0,23; 0,10], 0,4154	
MD-16	CGI-I: Sehr stark verbessert / stark verbessert	≤ medianes Alter zu Baseline	3,0 mg	70	31 (44,3)	72	54 (75,0)	0,20 [0,09; 0,45], <0,0001 0,59 [0,44; 0,79], 0,0005 -0,31 [-0,46; -0,15], <0,0001	0,0059
		> medianes Alter zu Baseline	3,0 mg	70	31 (44,3)	66	30 (45,5)	0,97 [0,46; 2,06], 0,9394 0,97 [0,67; 1,41], 0,8910 -0,01 [-0,18; 0,16], 0,8910	
MD-16	CGI-I: Sehr stark verbessert / stark verbessert	≤ medianes Alter zu Baseline	4,5 mg	78	42 (53,8)	72	54 (75,0)	0,32 [0,15; 0,70], 0,0041 0,72 [0,56; 0,92], 0,0080 -0,21 [-0,36; -0,06], 0,0054	0,0038
		> medianes Alter zu Baseline	4,5 mg	67	37 (55,2)	66	30 (45,5)	1,65 [0,77; 3,54], 0,1969 1,21 [0,86; 1,71], 0,2633 0,10 [-0,07; 0,27], 0,2576	

Studie	Auswertung	Subgruppe	Dosis	Cariprazin		zVT		Behandlungseffekt		p-Wert Interaktions-test
				N	n (%)	N	n (%)	(Adj.) OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert		
MD-16	CGI-I: Sehr stark verbessert / stark verbessert	Indien	3,0 mg	31	12 (38,7)	29	25 (86,2)	0,09 [0,02; 0,36], 0,0005 0,45 [0,28; 0,72], 0,0008 -0,48 [-0,69; -0,26], <0,0001	0,0468	
		Malaysia	3,0 mg	4	3 (75,0)	5	2 (40,0)	4,00 [0,21; 74,55], 0,3533 1,88 [0,56; 6,31], 0,3100 0,35 [-0,25; 0,95], 0,2558		
		Russland	3,0 mg	31	12 (38,7)	29	11 (37,9)	0,93 [0,31; 2,79], 0,8983 1,02 [0,54; 1,94], 0,9506 0,01 [-0,24; 0,25], 0,9506		
		Ukraine	3,0 mg	22	13 (59,1)	21	17 (81,0)	0,35 [0,08; 1,46], 0,1492 0,73 [0,49; 1,09], 0,1276 -0,22 [-0,48; 0,05], 0,1064		
		USA	3,0 mg	52	22 (42,3)	54	29 (53,7)	0,60 [0,26; 1,39], 0,2349 0,79 [0,53; 1,18], 0,2455 -0,11 [-0,30; 0,08], 0,2373		
MD-16	CGI-S: Verbesserung ≥1 gegenüber Baseline	≤ medianes Alter zu Baseline	1,5 mg	70	39 (55,7)	72	63 (87,5)	0,14 [0,06; 0,34], <0,0001 0,64 [0,51; 0,80], <0,0001 -0,32 [-0,46; -0,18], <0,0001	0,0014	
		> medianes Alter zu Baseline	1,5 mg	70	40 (57,1)	66	41 (62,1)	0,95 [0,45; 2,02], 0,9000 0,92 [0,70; 1,21], 0,5543 -0,05 [-0,21; 0,11], 0,5536		
MD-16	CGI-S: Verbesserung ≥1 gegenüber Baseline	≤ medianes Alter zu Baseline	3,0 mg	70	46 (65,7)	72	63 (87,5)	0,25 [0,10; 0,61], 0,0021 0,75 [0,62; 0,91], 0,0032 -0,22 [-0,35; -0,08], 0,0016	0,0315	
		> medianes Alter zu Baseline	3,0 mg	70	43 (61,4)	66	41 (62,1)	0,91 [0,43; 1,93], 0,8024 0,99 [0,76; 1,29], 0,9338 -0,01 [-0,17; 0,16], 0,9338		

Studie	Auswertung	Subgruppe	Dosis	Cariprazin		zVT		Behandlungseffekt		p-Wert Interaktions-test
				N	n (%)	N	n (%)	(Adj.) OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert		
MD-16	CGI-S: Verbesserung ≥ 1 gegenüber Baseline	\leq medianes Alter zu Baseline	4,5 mg	78	53 (67,9)	72	63 (87,5)	0,29 [0,12; 0,70], 0,0057 0,78 [0,65; 0,93], 0,0048 -0,20 [-0,32; -0,07], 0,0029	0,0100	
		$>$ medianes Alter zu Baseline	4,5 mg	67	46 (68,7)	66	41 (62,1)	1,38 [0,64; 2,99], 0,4145 1,11 [0,86; 1,42], 0,4298 0,07 [-0,10; 0,23], 0,4273		
MD-16	Rückfall	\leq medianes Alter zu Baseline	1,5 mg	70	27 (38,6)	72	7 (9,7)	5,83 [2,33; 14,58], 0,0002 3,97 [1,85; 8,51], 0,0004 0,29 [0,16; 0,42], $<0,0001$	0,0328	
		$>$ medianes Alter zu Baseline	1,5 mg	70	30 (42,9)	66	21 (31,8)	1,61 [0,80; 3,24], 0,1851 1,35 [0,86; 2,10], 0,1894 0,11 [-0,05; 0,27], 0,1802		
MD-16	Rückfall	\leq medianes Alter zu Baseline	3,0 mg	70	20 (28,6)	72	7 (9,7)	3,71 [1,46; 9,47], 0,0060 2,94 [1,33; 6,51], 0,0079 0,19 [0,06; 0,31], 0,0034	0,0181	
		$>$ medianes Alter zu Baseline	3,0 mg	70	20 (28,6)	66	21 (31,8)	0,86 [0,41; 1,78], 0,6802 0,90 [0,54; 1,50], 0,6802 -0,03 [-0,19; 0,12], 0,6802		
MD-16	UE vom Grad ≥ 3	Indien	1,5 mg	30	2 (6,7)	30	0	5,35 [0,25; 116,31], 0,2857 5,00 [0,25; 99,95], 0,2923 0,07 [-0,02; 0,16], 0,1432	$<0,0001$	
		Malaysia	1,5 mg	3	1 (33,3)	5	1 (20,0)	2,00 [0,08; 51,59], 0,6760 1,67 [0,16; 17,89], 0,6732 0,13 [-0,50; 0,77], 0,6823		
		Russland	1,5 mg	34	0	29	2 (6,9)	0,16 [0,01; 3,46], 0,2422 0,17 [0,01; 3,43], 0,2488 -0,07 [-0,16; 0,02], 0,1427		
		Ukraine	1,5 mg	24	0	21	0	-		

Studie	Auswertung	Subgruppe	Cariprazin		zVT		Behandlungseffekt		p-Wert Interaktions-test
			Dosis	N	n (%)	N	n (%)	(Adj.) OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert	
		USA	1,5 mg	54	6 (11,1)	55	9 (16,4)	0,64 [0,21; 1,94], 0,4286 0,68 [0,26; 1,78], 0,4304 -0,05 [-0,18; 0,08], 0,4241	
MD-16	UE vom Grad ≥ 3	Indien	3,0 mg	33	0	30	0	-	<0,0001
		Malaysia	3,0 mg	4	1 (25,0)	5	1 (20,0)	1,33 [0,06; 31,12], 0,8579 1,25 [0,11; 14,34], 0,8578 0,05 [-0,50; 0,60], 0,8587	
		Russland	3,0 mg	31	1 (3,2)	29	2 (6,9)	0,45 [0,04; 5,25], 0,5240 0,47 [0,04; 4,89], 0,5256 -0,04 [-0,15; 0,07], 0,5178	
		Ukraine	3,0 mg	22	1 (4,5)	21	0	3,00 [0,12; 77,83], 0,5084 2,87 [0,12; 66,75], 0,5115 0,05 [-0,04; 0,13], 0,3061	
		USA	3,0 mg	56	6 (10,7)	55	9 (16,4)	0,61 [0,20; 1,86], 0,3871 0,65 [0,25; 1,72], 0,3891 -0,06 [-0,18; 0,07], 0,3832	
MD-16	UE vom Grad ≥ 3	Indien	4,5 mg	34	0	30	0	-	<0,0001
		Malaysia	4,5 mg	5	0	5	1 (20,0)	0,27 [0,01; 8,46], 0,4584 0,33 [0,02; 6,65], 0,4720 -0,20 [-0,55; 0,15], 0,2636	
		Russland	4,5 mg	31	2 (6,5)	29	2 (6,9)	0,93 [0,12; 7,08], 0,9450 0,94 [0,14; 6,21], 0,9450 0,00 [-0,13; 0,12], 0,9450	
		Ukraine	4,5 mg	24	2 (8,3)	21	0	4,78 [0,22; 105,36], 0,3217 4,40 [0,22; 86,78], 0,3301 0,08 [-0,03; 0,19], 0,1396	
		USA	4,5 mg	53	7 (13,2)	55	9 (16,4)	0,78 [0,27; 2,27], 0,6449 0,81 [0,32; 2,01], 0,6455 -0,03 [-0,17; 0,10], 0,6435	

Studie	Auswertung	Subgruppe	Cariprazin			zVT		Behandlungseffekt		p-Wert Interaktions-test
			Dosis	N	n (%)	N	n (%)	(Adj.) OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert		
MD-16	Therapieabbrüche aufgrund UE	Indien	1,5 mg	30	2 (6,7)	30	0	5,35 [0,25; 116,31], 0,2857 5,00 [0,25; 99,95], 0,2923 0,07 [-0,02; 0,16], 0,1432	<0,0001	
		Malaysia	1,5 mg	3	1 (33,3)	5	2 (40,0)	0,75 [0,04; 14,97], 0,8506 0,83 [0,12; 5,72], 0,8529 -0,07 [-0,75; 0,62], 0,8487		
		Russland	1,5 mg	34	3 (8,8)	29	1 (3,4)	2,71 [0,27; 27,58], 0,3997 2,56 [0,28; 23,29], 0,4043 0,05 [-0,06; 0,17], 0,3645		
		Ukraine	1,5 mg	24	2 (8,3)	21	0	4,78 [0,22; 105,36], 0,3217 4,40 [0,22; 86,78], 0,3301 0,08 [-0,03; 0,19], 0,1396		
		USA	1,5 mg	54	6 (11,1)	55	8 (14,5)	0,73 [0,24; 2,28], 0,5931 0,76 [0,28; 2,06], 0,5938 -0,03 [-0,16; 0,09], 0,5912		
MD-16	Therapieabbrüche aufgrund UE	Indien	3,0 mg	33	2 (6,1)	30	0	4,84 [0,22; 105,01], 0,3151 4,56 [0,23; 91,30], 0,3212 0,06 [-0,02; 0,14], 0,1445	<0,0001	
		Malaysia	3,0 mg	4	1 (25,0)	5	2 (40,0)	0,50 [0,03; 8,95], 0,6377 0,62 [0,08; 4,66], 0,6465 -0,15 [-0,75; 0,45], 0,6263		
		Russland	3,0 mg	31	1 (3,2)	29	1 (3,4)	0,93 [0,06; 15,65], 0,9617 0,94 [0,06; 14,27], 0,9617 0,00 [-0,09; 0,09], 0,9618		
		Ukraine	3,0 mg	22	2 (9,1)	21	0	5,24 [0,24; 115,95], 0,2942 4,78 [0,24; 94,12], 0,3033 0,09 [-0,03; 0,21], 0,1380		
		USA	3,0 mg	56	2 (3,6)	55	8 (14,5)	0,22 [0,04; 1,08], 0,0614 0,25 [0,05; 1,10], 0,0673 -0,11 [-0,21; 0,00], 0,0407		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Auswertung	Subgruppe	Dosis	Cariprazin		zVT		Behandlungseffekt		p-Wert Interaktions-test
				N	n (%)	N	n (%)	(Adj.) OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert		
MD-16	Therapieabbrüche aufgrund UE	Indien	4,5 mg	34	1 (2,9)	30	0	2,73 [0,11; 69,60], 0,5431 2,66 [0,11; 62,87], 0,5449 0,03 [-0,03; 0,09], 0,3101	<0,0001	
		Malaysia	4,5 mg	5	0	5	2 (40,0)	0,13 [0,00; 3,52], 0,2235 0,20 [0,01; 3,35], 0,2629 -0,40 [-0,83; 0,03], 0,0679		
		Russland	4,5 mg	31	3 (9,7)	29	1 (3,4)	3,00 [0,29; 30,62], 0,3540 2,81 [0,31; 25,48], 0,3592 0,06 [-0,06; 0,19], 0,3227		
		Ukraine	4,5 mg	24	2 (8,3)	21	0	4,78 [0,22; 105,36], 0,3217 4,40 [0,22; 86,78], 0,3301 0,08 [-0,03; 0,19], 0,1396		
		USA	4,5 mg	53	6 (11,3)	55	8 (14,5)	0,75 [0,24; 2,33], 0,6188 0,78 [0,29; 2,09], 0,6194 -0,03 [-0,16; 0,09], 0,6168		
MD-16	Sedierung (Klasseneffekt)	≤ medianer PANSS-Gesamtscore zu Baseline	1,5 mg	78	4 (5,1)	67	16 (23,9)	0,17 [0,05; 0,55], 0,0028 0,21 [0,08; 0,61], 0,0039 -0,19 [-0,30; -0,07], 0,0012	0,0306	
		> medianer PANSS-Gesamtscore zu Baseline	1,5 mg	67	6 (9,0)	73	6 (8,2)	1,10 [0,34; 3,59], 0,8765 1,09 [0,37; 3,21], 0,8765 0,01 [-0,09; 0,10], 0,8767		
MD-16	EPS-assoziierte UE	Weiblich	1,5 mg	52	17 (32,7)	42	9 (21,4)	1,78 [0,70; 4,55], 0,2276 1,53 [0,76; 3,07], 0,2357 0,11 [-0,07; 0,29], 0,2147	0,0294	
		Männlich	1,5 mg	93	23 (24,7)	98	39 (39,8)	0,50 [0,27; 0,92], 0,0273 0,62 [0,40; 0,96], 0,0302 -0,15 [-0,28; -0,02], 0,0239		

Studie	Auswertung	Subgruppe	Dosis	Cariprazin		zVT		Behandlungseffekt		p-Wert Interaktions-test
				N	n (%)	N	n (%)	(Adj.) OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert		
MD-16	EPS-assoziierte UE	≤ medianer PANSS-Gesamtscore zu Baseline	3,0 mg	71	23 (32,4)	67	18 (26,9)	1,30 [0,63; 2,72], 0,4780 1,21 [0,72; 2,03], 0,4795 0,06 [-0,10; 0,21], 0,4760	0,0234	
		> medianer PANSS-Gesamtscore zu Baseline	3,0 mg	75	16 (21,3)	73	30 (41,1)	0,39 [0,19; 0,80], 0,0104 0,52 [0,31; 0,87], 0,0124 -0,20 [-0,34; -0,05], 0,0080		
MD-16	SAS: Unter Behandlung auftretender Parkinsonismus	≤ medianes Alter zu Baseline	1,5 mg	71	2 (2,8)	73	9 (12,3)	0,21 [0,04; 0,99], 0,0486 0,23 [0,05; 1,02], 0,0532 -0,10 [-0,18; -0,01], 0,0277	0,0110	
		> medianes Alter zu Baseline	1,5 mg	74	13 (17,6)	67	5 (7,5)	2,64 [0,89; 7,86], 0,0807 2,35 [0,89; 6,25], 0,0859 0,10 [-0,01; 0,21], 0,0645		
MD-16	SAS: Unter Behandlung auftretender Parkinsonismus	Indien	1,5 mg	30	2 (6,7)	30	8 (26,7)	0,20 [0,04; 1,02], 0,0528 0,25 [0,06; 1,08], 0,0636 -0,20 [-0,38; -0,02], 0,0310	0,0499	
		Malaysia	1,5 mg	3	0	5	1 (20,0)	0,43 [0,01; 14,08], 0,6344 0,50 [0,03; 9,46], 0,6440 -0,20 [-0,55; 0,15], 0,2636		
		Russland	1,5 mg	34	0	29	1 (3,4)	0,28 [0,01; 7,02], 0,4351 0,29 [0,01; 6,76], 0,4376 -0,03 [-0,10; 0,03], 0,3088		
		Ukraine	1,5 mg	24	1 (4,2)	21	1 (4,8)	0,87 [0,05; 14,82], 0,9230 0,88 [0,06; 13,14], 0,9230 -0,01 [-0,13; 0,12], 0,9233		
		USA	1,5 mg	54	12 (22,2)	55	3 (5,5)	4,95 [1,31; 18,70], 0,0183 4,07 [1,22; 13,64], 0,0227 0,17 [0,04; 0,29], 0,0091		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Auswertung	Subgruppe	Dosis	Cariprazin		zVT		Behandlungseffekt	
				N	n (%)	N	n (%)	(Adj.) OR [95%-KI], p-Wert	RR [95%-KI], p-Wert

BARS: Barnes Akathisia Rating Scale, EPS: Extrapyramidal-motorische Störungen, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SAS: Simpson-Angus Scale, UE: Unerwünschtes Ereignis, SOC: System Organ Class, zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Tabelle 4-72: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für stetige Auswertungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Akuttherapie, ITT-Population)

Studie	Auswertung	Subgruppe	Dosis	Cariprazin		zVT		Behandlungseffekt	
				N	Veränderung ab Baseline Adj. MW (SE)	N	Veränderung ab Baseline Adj. MW (SE)	Adj. MWD [95%-KI], p-Wert	p-Wert Interaktions-test
MD-04	SQLS-R4-Gesamtscore: Veränderung ab Baseline (ANCOVA)	≤ medianer PANSS-Gesamtscore zu Baseline	3,0 mg	67	-9,20 (2,32)	74	-16,47 (2,23)	7,28 [1,07; 13,48], 0,0217	0,0485
		> medianer PANSS-Gesamtscore zu Baseline	3,0 mg	65	-10,59 (2,37)	67	-8,80 (2,32)	-1,79 [-8,16; 4,57], 0,5803	
MD-04	SQLS-R4-Vitalitäts-Domäne: Veränderung ab Baseline (ANCOVA)	≤ medianer PANSS-Gesamtscore zu Baseline	3,0 mg	67	-3,06 (0,93)	74	-6,10 (0,90)	3,04 [0,55; 5,54], 0,0169	0,0238
		> medianer PANSS-Gesamtscore zu Baseline	3,0 mg	65	-4,21 (0,95)	67	-3,08 (0,93)	-1,14 [-3,69; 1,42], 0,3823	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Auswertung	Subgruppe	Dosis	Cariprazin		zVT	Behandlungseffekt		p-Wert Interaktions-test
				N	Veränderung ab Baseline Adj. MW (SE)	N	Veränderung ab Baseline Adj. MW (SE)	Adj. MWD [95%-KI], p-Wert	
MD-16	NSA globale Negativsymptom-bewertung (ANCOVA)	Indien	3,0 mg	30	-0,57 (1,01)	29	-1,17 (1,17)	0,55 [0,15; 0,95], 0,0072	0,0183
		Malaysia	3,0 mg	4	-1,00 (1,15)	5	-1,00 (0,71)	-0,22 [-1,25; 0,80], 0,6685	
		Russland	3,0 mg	30	-0,40 (0,50)	29	-0,34 (0,67)	-0,37 [-0,77; 0,03], 0,0671	
		Ukraine	3,0 mg	22	-0,36 (0,73)	21	-0,52 (0,68)	0,32 [-0,14; 0,79], 0,1730	
		USA	3,0 mg	50	-0,58 (0,97)	53	-0,53 (0,97)	-0,01 [-0,31; 0,29], 0,9625	

ANCOVA: ANalysis of COVariance, CGI-I/-S: Clinical Global Impression Scale – Improvement/ - Severity, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, MWD: Mittelwertdifferenz, N: Anzahl Patienten mit Wert zu Baseline und zum Auswertungszeitpunkt, NSA: Negative Symptom Assessment, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, SQLS-R4: Schizophrenia Quality of Life Scale Revision 4, zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Zur Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von Cariprazin im Vergleich zur zVT bei erwachsenen Patienten mit Schizophrenie wurde eine RCT zu Patienten in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe (188-005: Cariprazin vs. Risperidon) herangezogen. Außerdem wurden zwei RCT bei Patienten in der Akuttherapie (MD-04: Cariprazin vs. Aripiprazol; MD-16: Cariprazin vs. Risperidon) dargestellt. Aufgrund der fehlenden Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext eignen sich diese beiden Studien jedoch nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens. Im Folgenden werden die Ergebnisse der drei Studien zu patientenrelevanten Endpunkten sowie relevante Effektmodifikationen beschrieben.

Patienten in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe

Wirksamkeit

69,2% der Cariprazin-Patienten und 58,1% der Risperidon-Patienten in Studie **188-005** erreichten eine mindestens 20%-ige Verbesserung der Negativsymptomatik, gemessen anhand des PANSS-FNS. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist statistisch signifikant zugunsten von Cariprazin (OR [95%-KI]: 2,08 [1,30; 3,31], $p=0,0022$). Dieses Ergebnis zeigte sich auch bei Verwendung der Responseschwelle von $\geq 30\%$ Abnahme gegenüber Baseline (OR [95%-KI]: 1,97 [1,25; 3,09], $p=0,0033$). Auch in der stetigen Analyse zeigt sich dieser Vorteil. Damit ergibt sich für Cariprazin ein patientenrelevanter und klinisch bedeutsamer Vorteil in der Behandlung von schizophrenen Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik. Hinsichtlich der Veränderung ab Baseline des PANSS-Gesamtscore, des PANSS-FPS und der PANSS allgemeinen Psychopathologieskala bestanden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen. Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass es sich bei dem Effekt von Cariprazin auf die Negativsymptomatik nicht um einen pseudo-spezifischen Effekt handelt, der im Grunde auf eine Verbesserung der Positivsymptomatik zurückzuführen wäre [4]. Da insbesondere der PANSS-FPS über die Dauer der Studie auf einem stabilen niedrigen Niveau blieb, ist davon auszugehen, dass die Behandlung mit Cariprazin einen direkten Einfluss auf die Negativsymptomatik hat.

Unterstützt wird diese Annahme darüber hinaus durch die vergleichbaren Ergebnisse bezüglich Depressionen (anhand des CDSS-Fragebogens) und EPS, deren Verbesserung ebenfalls eine pseudo-spezifische Verbesserung der Negativsymptomatik hervorrufen kann [4, 5].

Auch hinsichtlich der Responderanalyse zum CGI-I bestand ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Cariprazin (OR [95%-KI]: 2,33 [1,46; 3,71], $p=0,0004$), der sich ebenfalls in der Responderanalyse zum CGI-S zeigte (OR [95%-KI]: 1,64 [1,03; 2,60], $p=0,0356$). In den stetigen Auswertungen zeigte sich konsistent sowohl für den CGI-I als auch für den CGI-S ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Cariprazin. Hinsichtlich der Responderanalyse zum CGI-S bestand eine Effektmodifikation durch den medianen PANSS-FNS zu Baseline ($p=0,0050$). Bei Patienten mit PANSS-FNS über dem Median lag dabei ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Cariprazin vor (OR [95%-KI]: 3,59 [1,73; 7,44], $p=0,0006$), der in der anderen Subgruppe nicht besteht.

Hinsichtlich des Auftretens von Rückfällen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Responderanalyse zur PSP bestand ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Cariprazin im Vergleich zu Risperidon (OR [95%-KI]: 0,27 [0,12; 0,60], $p=0,0013$). Dieses Ergebnis wird durch die stetige Auswertung bestätigt, in welcher ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil von Cariprazin bestand. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand des PSP, verschlechterte sich unter Cariprazin bei einem statistisch signifikant geringeren Anteil Patienten als unter Risperidon.

Unerwünschte Ereignisse

Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen hinsichtlich Mortalität, SUE, UE vom Grad ≥ 3 und Therapieabbrüchen aufgrund UE. Auch in der Analyse des CDSS und der häufigen UE und häufigen SUE bestanden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Weder in den dichotomen Auswertungen noch in den stetigen Analysen zu EPS (Gruppe von PTS, AIMS [stetig], BARS [stetig und dichotom], SAS [stetig und dichotom]) lagen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vor.

Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen hinsichtlich Suizidgedanken, suizidalem Verhalten und UE aus der SMQ Suizid/Selbstverletzendes Verhalten.

Fazit für Patienten in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe

Insgesamt stellt eine Therapie mit Cariprazin im Vergleich zur Behandlung mit Risperidon für Schizophrenie-Patienten in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe eine wirksamere Therapieoption mit vergleichbarem Nebenwirkungsprofil dar. Insbesondere Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik profitierten von einer Behandlung mit Cariprazin. Es zeigten sich patientenrelevante Vorteile in der Studie 188-005 in Bezug auf die Wirksamkeit von Cariprazin (gemessen anhand PANSS-FNS, CGI-I, CGI-S) sowie bei der Verbesserung der Lebensqualität der Patienten (gemessen anhand PSP). Für die Verträglichkeitsendpunkte zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Behandlung mit Cariprazin und der Behandlung mit Risperidon.

Patienten in der Akuttherapie

Aufgrund der fehlenden Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext werden die Ergebnisse der beiden Studien zu Patienten in der Akuttherapie (MD-04 und MD-16) hier nur der Vollständigkeit halber dargestellt, sie können jedoch nicht zur Ableitung eines Zusatznutzen herangezogen werden.

Wirksamkeit

Im Vergleich von Cariprazin mit Aripiprazol zeigte sich in keiner Cariprazin-Dosisgruppe in der **MD-04**-Studie ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Hinsichtlich der Wirksamkeit, gemessen anhand des validierten und patientenrelevanten Fragebogens PANSS, bestehen also keine relevanten Unterschiede zwischen einer Behandlung mit Cariprazin (3,0 mg oder 6,0 mg) und Aripiprazol (10,0 mg).

Auch hinsichtlich der weiteren Endpunkte zur Wirksamkeit zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen einer Behandlung mit Cariprazin und Aripiprazol.

Hinsichtlich der Responderanalyse zur Abnahme des PANSS-Gesamtscore $\geq 30\%$ lag in der Studie **MD-04** eine Effektmodifikation durch das mediane Alter zu Baseline vor ($p=0,0085$). Dabei bestand in der Subgruppe der jüngeren Patienten ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der 3,0 mg-Cariprazin-Gruppe (OR [95%-KI]: 0,35 [0,16; 0,76], $p=0,0083$), während in der Subgruppe der älteren Patienten ein deutlicher numerischer Vorteil der Behandlung mit 3,0 mg Cariprazin im Vergleich zu Aripiprazol bestand (29,9% versus 23,8%). Eine weitere Effektmodifikation zur Abnahme des PANSS-Gesamtscore $\geq 30\%$ lag hier durch das Geschlecht vor ($p=0,0162$). Hier zeigte sich lediglich in der Subgruppe der männlichen Patienten ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen, der zuungunsten der 3,0 mg-Cariprazin-Gruppe ausgeprägt ist (OR [95%-KI]: 0,43 [0,22; 0,86], $p=0,0178$), während sich in der Gruppe der weiblichen Patienten ein numerischer Vorteil der Cariprazin-Behandlung gegenüber Aripiprazol zeigte (32,1% versus 22,8%).

Im Vergleich von Cariprazin mit Risperidon zeigte sich in der **MD-16**-Studie ein statistisch signifikanter Unterschied in der Responderanalyse zum PANSS, dies jedoch nur in der Dosisgruppe 1,5 mg Cariprazin. So besteht für die 1,5 mg-Cariprazin-Dosisgruppe hinsichtlich einer $\geq 30\%$ Abnahme des PANSS-Gesamtscore (OR [95%-KI]: 0,55 [0,32; 0,96], $p=0,0341$) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Cariprazin.

In der Studie **MD-16** lag hinsichtlich der Responderanalyse zum PANSS-Gesamtscore (1,5 mg-Cariprazin-Gruppe: $p=0,0247$) eine Effektmodifikation durch das mediane Alter zu Baseline vor. Dabei zeigte sich, dass ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Cariprazin lediglich in der Subgruppe der jüngeren Patienten bestand, während in der Subgruppe der älteren Patienten keine Unterschiede zwischen den Behandlungen bestanden. Des Weiteren lagen zwar statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich der Veränderung ab Baseline der PANSS-FPS, PANSS-FNS und der PANSS allgemeinen Psychopathologieskala vor, die klinische Relevanz ist jedoch aufgrund der niedrigen Untergrenzen des 95%-KI fraglich.

Hinsichtlich der Erfassung von Negativsymptomatik anhand des NSA-16 lagen weder im Vergleich zu Aripiprazol (**MD-04**) noch im Vergleich zu Risperidon (**MD-16**) statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vor.

Hinsichtlich des CGI-I und CGI-S zeigten sich im Vergleich zu Risperidon (**MD-16**) in den 1,5 mg- (OR [95%-KI]: CGI-I: 0,41 [0,24; 0,70], $p=0,0011$; CGI-S: 0,40 [0,23; 0,69], $p=0,001$) und 3,0 mg-Cariprazin-Dosisgruppen (OR [95%-KI]: CGI-I: 0,46 [0,27; 0,77], $p=0,0034$; CGI-S: 0,52 [0,30; 0,91], $p=0,0209$) statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Cariprazin. Die 4,5 mg-Cariprazin-Dosisgruppe zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede zu einer Risperidon-Behandlung.

Es lag außerdem hinsichtlich der Responderanalyse zum CGI-I in der Studie **MD-16** eine Effektmodifikation durch das mediane Alter vor, und zwar sowohl in der 1,5 mg- ($p=0,0116$), der 3,0 mg ($p=0,0059$) als auch in der 4,5 mg-Cariprazin-Gruppe ($p=0,0038$). Dabei beschränkte sich der statistisch signifikante Unterschied zuungunsten von Cariprazin jeweils auf die jüngeren Patienten (OR [95%-KI]: 1,5 mg-Cariprazin-Gruppe: 0,20 [0,09; 0,44], $p<0,0001$; 3,0 mg-Cariprazin-Gruppe: OR: 0,20 [0,09; 0,45], $p<0,0001$; 4,5 mg-Cariprazin-Gruppe: 0,32 [0,15; 0,70], $p=0,0041$). In der Subgruppe der Patienten über dem medianen Alter bestand kein Unterschied zwischen den Behandlungen. Eine weitere Effektmodifikation lag für diesen Endpunkt und für die 3,0 mg-Cariprazin-Gruppe durch Länder vor ($p=0,0458$). Hierbei zeigte sich der statistisch signifikante Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Cariprazin lediglich in der Subgruppe der indischen Patienten (OR [95%-KI]: 0,09 [0,02; 0,36], $p=0,0005$).

Hinsichtlich der Responderanalysen zum CGI-S bestanden in der Studie **MD-16** zu jeder Cariprazin-Dosisgruppe Effektmodifikationen durch das mediane Alter zu Baseline. Auch hier zeigte sich deutlich, dass sich der statistisch signifikante Unterschied, der in der Gesamtpopulation bestand, lediglich auf die Gruppe der jüngeren Patienten beschränkt (OR [95%-KI]: 1,5 mg-Gruppe: 0,14 [0,06; 0,34], $p<0,0001$; 3,0 mg-Gruppe: 0,25 [0,10; 0,61], $p=0,0021$; 4,5 mg-Gruppe: 0,29 [0,12; 0,70], $p=0,0057$).

Zwar bestand auch hinsichtlich eines Rückfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten einer 1,5 mg-Cariprazin-Behandlung im Vergleich zu Risperidon, allerdings beruhte dieser Unterschied ausschließlich auf der Einzelkomponente „Score >4 bei mindestens einem der 7 PANSS Items, die bei Randomisierung untersucht wurden und Anstieg ab Baseline“. Dieser Faktor wird als durch die Analyse zum PANSS abgedeckt angesehen.

Für den Endpunkt Rückfall lag in der Studie **MD-16** sowohl für die 1,5 mg- ($p=0,0328$) als auch die 3,0 mg-Cariprazin-Gruppe ($p=0,0181$) eine Effektmodifikation durch das mediane Alter zu Baseline vor. Auch hier zeigte sich, dass sich der signifikante Unterschied jeweils nur auf die Subgruppe der jüngeren Patienten beschränkt.

Besonderes ist hier zu beachten, dass die potentiellen Nachteile von Cariprazin hinsichtlich der Wirksamkeit im Vergleich zu Risperidon, welches innerhalb der empfohlenen Tagesdosis (4-6,0 mg QD) gegeben wurde, lediglich in den Cariprazin-Dosisgruppen bestehen, die deutlich

unter der Maximaldosis (6,0 mg QD) von Cariprazin liegen, den 1,5 mg- und 3,0 mg-Dosisgruppen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es bestanden hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erfasst mittels SQLS-R4 in der Studie MD-04, keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Cariprazin jeglicher Dosierung und Aripiprazol.

Es liegen keine Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Cariprazin im Vergleich zu Risperidon bei Patienten in Akuttherapie vor.

Unerwünschte Ereignisse

Es zeigten sich weder im Vergleich zu Aripiprazol noch im Vergleich zu Risperidon statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungen hinsichtlich Mortalität, SUE, UE vom Grad ≥ 3 und Therapieabbrüche aufgrund UE.

Hinsichtlich der häufigsten UE (bei $\geq 3\%$ der Patienten in mindestens einem Arm anhand PT und/oder SOC) bestehen für Cariprazin im Vergleich zu Aripiprazol diverse statistisch signifikante Vorteile. So zeigte sich in der Studie **MD-04** für die 3,0 mg-Cariprazin-Gruppe hinsichtlich der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – 25,7% der Aripiprazol-Patienten wiesen mindestens ein UE dieser Art auf, während es im Cariprazin-Arm nur 15,5% waren - ein statistisch signifikanter Vorteil einer Behandlung von Cariprazin im Vergleich zu Aripiprazol (RR [95%-KI]: 0,60 [0,38; 0,95], $p=0,0302$). Hinsichtlich der PT in dieser SOC zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil einer Behandlung mit 3,0 mg Cariprazin im Vergleich zu Aripiprazol hinsichtlich Übelkeit (RR [95%-KI]: 0,27 [0,08; 0,94], $p=0,0397$) und abdominalen Beschwerden (RR [95%-KI]: 0,10 [0,01; 0,76], $p=0,0259$). In der 6,0 mg-Cariprazin-Gruppe bestand hinsichtlich Akathisie (PT) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Cariprazin gegenüber Aripiprazol (RR [95%-KI]: 2,20 [1,12; 4,31], $p=0,0217$). So wiesen 15,9% der Cariprazin-Patienten, jedoch lediglich 7,2% der Aripiprazol-Patienten mindestens ein Ereignis dieser Art auf. Ebenfalls in der 6,0 mg-Dosisgruppe besteht jedoch ein weiterer Vorteil der Cariprazin-Behandlung im Vergleich zu einer Aripiprazol-Behandlung. So wiesen 11,8% der Aripiprazol-Patienten, jedoch lediglich 4,5% der Cariprazin-Patienten mindestens ein Ereignis aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen auf (RR [95%-KI]: 0,38 [0,16; 0,88], $p=0,0233$). Hierunter trat jedoch kein PT bei mindestens 3% der Patienten auf. Weitere statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungen bestehen hinsichtlich häufiger UE nicht. Im Hinblick auf häufige SUE (bei $\geq 1\%$ der Patienten in mindestens einem Arm anhand PT und/oder SOC) bestand hinsichtlich PTs bzw. SOC kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Hinsichtlich gastrointestinaler Erkrankungen (SOC) lag in der Studie **MD-04** eine Effektmodifikation durch das Geschlecht vor ($p=0,0490$). Hier bestand ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der 3,0 mg-Cariprazin-Gruppe bei weiblichen Patienten (OR [95%-KI]: 0,20 [0,06; 0,65], $p=0,0073$), jedoch nicht bei männlichen.

In Studie **MD-16** traten bei knapp der Hälfte der Patienten im Risperidon-Arm (49,3%), jedoch bei lediglich 34,9% der 3,0 mg-Cariprazin-Patienten UE der SOC Erkrankungen des Nervensystems auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist statistisch signifikant zugunsten von Cariprazin (OR [95%-KI]: 0,55 [0,34; 0,89], $p=0,0143$). Hierunter zeigt sich beim PT Sedierung ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der 3,0 mg-Cariprazin-Gruppe (OR [95%-KI]: 0,39 [0,16; 0,98], $p=0,0452$). Lediglich hinsichtlich des PT Schizophrenie besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten der 4,5 mg-Cariprazin-Gruppe (OR [95%-KI]: 5,58 [1,21; 25,65], $p=0,0271$). Weitere statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungen bestehen hier nicht. Im Hinblick auf häufige SUE besteht hinsichtlich keines PTs bzw. keiner SOC ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

In Studie **MD-16** lag hinsichtlich Sedierung als Klasseneffekt jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil einer Cariprazin-Behandlung in den Dosierungen 1,5 mg und 3,0 mg gegenüber Risperidon vor. Das OR [95%-KI] lag im Vergleich der 1,5 mg Cariprazin-Gruppe mit Risperidon bei 0,40 [0,18; 0,87] mit $p=0,0216$ und im Vergleich der 3,0 mg Cariprazin-Gruppe mit Risperidon bei 0,44 [0,20; 0,94] mit $p=0,0339$. Hier lag für die 1,5 mg-Cariprazin-Gruppe eine Effektmodifikation durch medianen PANSS-Gesamtscore zu Baseline vor ($p=0,0306$). Dabei zeigte sich in der Gruppe der Patienten mit medianem PANSS-Gesamtscore zu Baseline unter dem Median ein statistisch signifikanter Vorteil von Cariprazin gegenüber Risperidon (OR [95%-KI]: 0,17 [0,05; 0,55], $p=0,0028$), der in der anderen Subgruppe nicht bestand.

Im Vergleich zu Aripiprazol traten unter einer Behandlung mit 6,0 mg Cariprazin in der Studie **MD-04** statistisch signifikant mehr EPS-assoziierte UE auf (OR [95%-KI]: 2,01 [1,15; 3,52], $p=0,0144$). Allerdings zeigte sich anhand der weiteren unter EPS eingeschlossenen Endpunkte, AIMS, BARS und SAS, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Cariprazin und Aripiprazol, weder in den dichotomen noch in den stetigen Auswertungen.

Es lag hinsichtlich Akathisie anhand des BARS in der Studie **MD-04** eine Effektmodifikation durch das mediane Alter zu Baseline vor ($p=0,0233$). Dabei zeigte sich in der Subgruppe der älteren Patienten ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der 3,0 mg-Cariprazin-Gruppe (OR [95%-KI]: 2,90 [1,11; 7,59], $p=0,0305$), während in der Subgruppe der jüngeren Patienten ein numerischer Vorteil der Cariprazin-Behandlung gegenüber Aripiprazol bestand.

Im Vergleich zu Risperidon bestanden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen.

Hinsichtlich EPS-assoziiertes UE in Studie **MD-16** bestand eine Effektmodifikation durch Geschlecht ($p=0,0294$) und medianen PANSS-Gesamtscore zu Baseline ($p=0,0234$). Dabei zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil einer 1,5 mg-Cariprazin-Gruppe bei männlichen Patienten (OR [95%-KI]: 0,50 [0,27; 0,92], $p=0,0273$) und ein Vorteil der 3,0 mg-Cariprazin-Gruppe bei Patienten mit medianem PANSS-Gesamtscore zu Baseline über dem Median (OR [95%-KI]: 0,39 [0,19; 0,80], $p=0,0104$).

Außerdem bestand ebenfalls in der Studie **MD-16** hinsichtlich Parkinsonismus anhand des SAS eine Effektmodifikation durch das mediane Alter zu Baseline ($p=0,0110$) und auch durch Länder ($p=0,0499$). Dabei bestand ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten einer 1,5 mg-Cariprazin-Behandlung bei der Gruppe der jüngeren Patienten (OR [95%-KI]: 0,21 [0,04; 0,99], $p=0,0486$) und zuungunsten einer 1,5 mg-Cariprazin-Behandlung bei Patienten aus den USA (OR [95%-KI]: 4,95 [1,31; 18,70], $p=0,0183$).

Insgesamt waren die Ereignisraten hinsichtlich Suizidalität sehr gering. Weder anhand des C-SSRS noch bei Untersuchung der UE aus der SMQ „Suizid/ Selbstverletzendes Verhalten“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Dies trifft auf alle Dosisgruppen von Cariprazin und sowohl auf den Vergleich mit Aripiprazol als auch Risperidon zu.

Fazit für Patienten in der Akuttherapie

Insgesamt zeigen sich für Cariprazin im Vergleich zu Risperidon bei Patienten in der Akuttherapie einige Nachteile hinsichtlich der Wirksamkeit, vor allem in den fixen Niedrig-Dosisgruppen (1,5 mg und 3,0 mg). Diese sind jedoch vermutlich eher auf die fehlende Möglichkeit einer Dosisoptimierung zurückzuführen, als auf eine per se unterlegene Wirksamkeit von Cariprazin im Vergleich zu Risperidon. Außerdem beschränkten sich diese Nachteile meist lediglich auf die Subgruppe der jüngeren Patienten. Im Verträglichkeitsprofil zeigen sich umgekehrt statistisch signifikante Vorteile von Cariprazin hinsichtlich EPS-assoziierten Ereignisse bei männlichen Patienten und bei Patienten mit höherem PANSS-Gesamtscore zu Baseline und hinsichtlich Erkrankungen des Nervensystems (SOC), darunter auch Sedierung (als PT und als Klasseneffekt). Auch hinsichtlich Parkinsonismus besteht ein Vorteil von Cariprazin, der sich bei jüngeren Patienten zeigt. Lediglich hinsichtlich Schizophrenie (PT) und hinsichtlich Parkinsonismus bei Patienten aus den USA besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Cariprazin.

Im Vergleich von Cariprazin mit Aripiprazol bestehen keinerlei statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich der untersuchten Wirksamkeitsendpunkte. Es liegen jedoch einige statistisch signifikante Vorteile hinsichtlich der Verträglichkeit vor. Es zeigen sich statistisch signifikante Vorteile von Cariprazin hinsichtlich Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC), darunter Übelkeit (PT) und abdominale Beschwerden (PT), und Infektionen und parasitären Erkrankungen (SOC). Lediglich bei EPS-assoziierten Ereignissen und Akathisie (PT) besteht hier ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Cariprazin, der sich jedoch nicht in der Betrachtung der Ergebnisse aus den Fragebögen AIMS, BARS und SAS bestätigt.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-73: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-74: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-75: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-77: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-78: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-79: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-80: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie**

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen**4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-81: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Cariprazin im Vergleich zur zVT liegt eine RCT vor. In dieser Studie (188-005) wird die Behandlung von Cariprazin im Vergleich zu Risperidon bei Schizophrenie-Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik in Langzeitbehandlung untersucht. Die Studie ist eine doppelblinde RCT, in welcher der zu bewertende Wirkstoff Cariprazin mit der zVT Risperidon verglichen wird. Demnach entspricht die Studie der Evidenzstufe Ib.

In der Studie wurden zur Untersuchung der Wirksamkeit, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Verträglichkeit (EPS) validierte und patientenrelevante Fragebögen eingesetzt. Auch die Verträglichkeit (UE) wurde auf adäquate Weise erfasst. Entsprechend liegen auf Endpunktebene keine das Verzerrungspotenzial und entsprechend die Aussagekraft beeinflussenden Faktoren vor.

Die Studie 188-005 erfüllt alle Kriterien hinsichtlich Design, Dosierung der Verum- und Kontrollgruppe, Patientenpopulation und Dokumentation der Endpunkte, um einen Zusatznutzen valide nachweisen zu können. Entsprechend sind hier Hinweise auf einen Zusatznutzen ableitbar.

Es wurden außerdem Ergebnisse zu zwei Studien bei Patienten in Akuttherapie (MD-04 und MD-16) dargestellt. Aufgrund der diskutierten Problematik zur Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext der beiden Studien (relevanter Anteil nicht-kaucasischer Patienten und fehlende Möglichkeit einer Dosisoptimierung) sind diese Studien nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens geeignet. Entsprechend wird auf die Bewertung der Aussagekraft verzichtet.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*

- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Zur Zusatznutzenbewertung wurde die RCT 188-005 bei Patienten mit Schizophrenie und überwiegender Negativsymptomatik eingeschlossen. In dieser Studie wurde Cariprazin mit Risperidon verglichen und anhand patientenrelevanter und valider Endpunkte untersucht.

Da die Ergebnisse der beiden Studien MD-04 und MD-16 bei Patienten in der Akuttherapie nicht relevant für die Bewertung des Zusatznutzens sind, werden sie hier nicht berücksichtigt. Für Patienten in der Akuttherapie kann somit kein Zusatz- oder geringerer Nutzen abgeleitet werden.

Schizophrenie-Patienten in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe

Tabelle 4-82: Ausmaß des Zusatznutzens von Cariprazin gegenüber Risperidon auf Endpunktebene für Schizophrenie-Patienten in der Teilpopulation der Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe

Endpunkt	Vergleich von Cariprazin mit Risperidon Effektschätzer OR oder MD [95%-KI], p-Wert Effektmodifikationen	Zusatznutzen bzw. geringerer Nutzen von Cariprazin im Vergleich zu Risperidon <i>Population</i> Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens/geringeren Nutzens
Mortalität		
UE: Tode	OR: 0,33 [0,01; 8,19], p=0,5001	Kein Zusatznutzen belegt
Morbidität		
PANSS-FNS: Abnahme $\geq 20\%$ gegenüber Baseline	OR: 2,08 [1,30; 3,31], p=0,0022	<i>Gesamtpopulation</i> Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
PANSS-FNS: Abnahme $\geq 30\%$ gegenüber Baseline	OR: 1,97 [1,25; 3,09], p=0,0033	
CGI-I: Sehr stark verbessert - stark verbessert	OR: 2,33 [1,46; 3,71], p=0,0004	<i>Gesamtpopulation</i> Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

Endpunkt	Vergleich von Cariprazin mit Risperidon Effektschätzer OR oder MD [95%-KI], p-Wert Effektmodifikationen	Zusatznutzen bzw. geringerer Nutzen von Cariprazin im Vergleich zu Risperidon <i>Population</i> Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens/geringeren Nutzens
CGI-S: Verbesserung ≥ 1 gegenüber Baseline	OR: 1,64 [1,03; 2,60], p=0,0356 Effektmodifikation durch Krankheitsschwere, p=0,005 \leq medianer PANSS-FNS zu Baseline OR: 0,89 [0,48; 1,66], p=0,7100 $>$ medianer PANSS-FNS zu Baseline OR: 3,59 [1,73; 7,44], p=0,0006	<i>Patienten mit größerer Krankheitsschwere:</i> Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Rückfall	OR: 1,06 [0,57; 1,99], p=0,8490	Kein Zusatznutzen belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
PSP-Gesamtscore: Abnahme $\geq 10\%$ gegenüber Baseline	OR: 0,27 [0,12; 0,60], p=0,0013	<i>Gesamtpopulation</i> Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Unerwünschte Ereignisse		
SUE	OR: 1,15 [0,41; 3,22], p=0,7931	Kein Zusatznutzen belegt
UE vom Grad ≥ 3	OR: 0,62 [0,24; 1,64], p=0,3401	Kein Zusatznutzen belegt
Therapieabbrüche aufgrund von UE	OR: 0,84 [0,46; 1,51], p=0,5494	Kein Zusatznutzen belegt
Häufige UEs (PT und/oder SOC bei $\geq 3\%$ Patienten in einem der Behandlungsarme) und häufige SUEs (PT und/oder SOC bei $\geq 1\%$ Patienten in einem der Behandlungsarme)	Keine signifikanten Unterschiede	Kein Zusatznutzen belegt
Klasseneffekte	Keine signifikanten Unterschiede	Kein Zusatznutzen belegt
CDSS: Veränderung ab Baseline (ANCOVA)	MWD: -0,13 [-0,45; 0,19], p=0,410	Kein Zusatznutzen belegt
EPS-assoziierte UE	OR: 1,16 [0,68; 1,98], p=0,5852	Kein Zusatznutzen belegt
AIMS-Gesamtscore: Veränderung ab Baseline (ANCOVA)	MWD: -0,01 [-0,10; 0,07], p=0,7805	Kein Zusatznutzen belegt
BARS: Unter Behandlung auftretende Akathisie	OR: 1,42 [0,76; 2,64], p=0,2737	Kein Zusatznutzen belegt
SAS: Unter Behandlung auftretender Parkinsonismus	OR: 0,72 [0,35; 1,47], p=0,3680	Kein Zusatznutzen belegt
Suizidgedanken (C-SSRS)	OR: 1,51 [0,25; 9,10], p=0,6551	Kein Zusatznutzen belegt

Endpunkt	Vergleich von Cariprazin mit Risperidon Effektschätzer OR oder MD [95%-KI], p-Wert Effektmodifikationen	Zusatznutzen bzw. geringerer Nutzen von Cariprazin im Vergleich zu Risperidon <i>Population</i> Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens/geringeren Nutzens
Suizidales Verhalten (C-SSRS)	Ereignis trat in keinem Arm auf	Kein Zusatznutzen belegt
UE aus der SMQ Suizid / Selbstverletzendes Verhalten	OR: 0,33 [0,01; 8,19], p=0,5001	Kein Zusatznutzen belegt
<small>AIMS: Abnormal Involuntary Movement Scale, ANCOVA: ANalysis of COVariance, BARS: Barnes Akathisia Rating Scale, CDSS: Calgary Depression Scale for Schizophrenia, CGI-I/-S: Clinical Global Impression Scale – Improvement/ -Severity, C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale, EPS: Extrapyramidal-motorische Störungen, FNS: Faktorscore für Negativsymptome, FPS: Faktorscore für Positivsymptome, KI: Konfidenzintervall, MWD: Mittelwertdifferenz, OR: Odds Ratio, PANSS-FNS: Positive and Negative Syndrome Scale - Factorscore for Negative Symptoms, PT: Preferred Term, PSP: Personal and Social Performance Scale, SAS: Simpson-Angus Scale, SMQ: Standardised MedDRA Queries, SOC: System Organ Class, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: Unerwünschtes Ereignis</small>		

Mortalität

Hinsichtlich der Mortalität (UE: Tode) ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen mit Cariprazin und Risperidon.

Morbidität

PANSS

Die Auswertung der PANSS-Daten aus der Studie 188-005 ergibt signifikante Unterschiede zugunsten von Cariprazin gegenüber Risperidon. Dies betrifft die Responderanalysen zur PANSS-FNS Abnahme $\geq 20\%$ gegenüber Baseline (OR: 2,08 [1,30; 3,31], p=0,0022) und zur Abnahme $\geq 30\%$ gegenüber Baseline (OR: 1,97 [1,25; 3,09], p=0,0033). Das Ausmaß des Effekts ist beträchtlich. In den Analysen des PANSS-Gesamtscores, des PANSS-FPS und der PANSS allgemeinen Psychopathologieskala zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen mit Cariprazin und Risperidon. Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass es sich bei dem Effekt von Cariprazin auf die Negativsymptomatik nicht um einen pseudo-spezifischen Effekt handelt, der im Grunde auf eine Verbesserung der Positivsymptomatik zurückzuführen wäre [4]. Da insbesondere der PANSS-FPS über die Dauer der Studie auf einem stabilen niedrigen Niveau bleibt, ist davon auszugehen, dass die Behandlung mit Cariprazin einen direkten Einfluss auf die Negativsymptomatik hat.

Insgesamt kann aus den Ergebnissen der Studie 188-005 aufgrund der hohen Ergebnissicherheit ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Cariprazin gegenüber Risperidon hinsichtlich des Endpunkts PANSS-FNS bei Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik abgeleitet werden.

CGI

Die Auswertung der CGI-Daten aus der Studie 188-005 ergibt ebenfalls signifikante Unterschiede zugunsten von Cariprazin gegenüber Risperidon, sowohl für den CGI-I (OR: 2,33 [1,46; 3,71], $p=0,0004$) als auch für den CGI-S (OR: 1,64 [1,03; 2,60], $p=0,0356$). Das Ausmaß der Effekte ist beträchtlich. Hinsichtlich des CGI-S liegt eine Effektmodifikation durch die Krankheitsschwere vor, es besteht nur in der Gruppe der Patienten mit größerer Krankheitsschwere ein signifikanter Unterschied zugunsten von Cariprazin (OR: 3,59 [1,73; 7,44], $p=0,0006$). Das Ausmaß dieses Effekts ist beträchtlich.

Insgesamt kann aus den Ergebnissen der Studie 188-005 aufgrund der hohen Ergebnissicherheit ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Cariprazin gegenüber Risperidon hinsichtlich des Endpunkts CGI abgeleitet werden.

Rückfall

Die Responderanalysen zum Endpunkt Rückfall ergeben für die Studie 188-005 keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen mit Cariprazin und Risperidon, ebenso die Responderanalysen zu den sechs Einzelkomponenten des zusammengesetzten Endpunkts. Demnach wird hinsichtlich des Endpunkts Rückfall kein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen von Cariprazin gegenüber Risperidon abgeleitet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

PSP

Auch die Responderanalyse zum Endpunkt PSP (Abnahme des PSP-Gesamtscores $\geq 10\%$ gegenüber Baseline) aus der Studie 188-005 zeigt einen signifikanten Unterschied zugunsten von Cariprazin gegenüber Risperidon (OR: 0,27 [0,12; 0,60], $p=0,0013$). Das Ausmaß dieses Effektes ist beträchtlich.

Insgesamt kann aus den Ergebnissen der Studie 188-005 aufgrund der hohen Ergebnissicherheit ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Cariprazin gegenüber Risperidon hinsichtlich des Endpunkts PSP abgeleitet werden.

Unerwünschte Ereignisse

SUE, UE vom Grad ≥ 3 , Therapieabbrüche aufgrund von UE, häufige UE, häufige SUE, CDSS, Klasseneffekte

Die Auswertung der UE-Daten aus der Studie 188-005 zeigt keine signifikanten Unterschiede bezüglich SUE, UE vom Grad ≥ 3 , Therapieabbrüchen aufgrund von UE, häufigen UE, häufigen SUE, Depressionen anhand des Fragebogens CDSS (Veränderung ab Baseline) sowie Klasseneffekten zwischen den Behandlungen mit Cariprazin und Risperidon. Demnach wird hinsichtlich UEs kein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen von Cariprazin gegenüber Risperidon abgeleitet.

EPS

Die Auswertung der Daten aus der Studie 188-005 bezüglich EPS anhand der Fragebögen AIMS, BARS und SAS sowie die Auswertung der EPS-assoziierten UEs anhand definierter PTs zeigt keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen mit Cariprazin und Risperidon. Demnach wird hinsichtlich EPS kein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen von Cariprazin gegenüber Risperidon abgeleitet.

Suizidalität

Die Auswertung der Daten aus der Studie 188-005 bezüglich Suizidalität anhand von UEs aus der SMQ „Suizid / Selbstverletzendes Verhalten“ sowie anhand des Fragebogens C-SSRS (Suizidgedanken und suizidales Verhalten) ergibt keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen mit Cariprazin und Risperidon. Demnach wird hinsichtlich der Suizidalität kein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen von Cariprazin gegenüber Risperidon abgeleitet.

**Gesamtfazit für Schizophrenie-Patienten in der Langzeitbehandlung/
Rückfallprophylaxe**

Tabelle 4-83: Positive und negative Effekte von Cariprazin im Vergleich mit Risperidon in der Studie 188-005

Positive Effekte	Negative Effekte
Hinweis auf einen Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich (schwerwiegende/ schwere Symptome: PANSS-FNS Abnahme $\geq 20\%$ bzw. $\geq 30\%$)	-
Hinweis auf einen Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich (schwerwiegende/ schwere Symptome: CGI-I)	-
Hinweis auf einen Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich (schwerwiegende/ schwere Symptome: CGI-S) bei Patienten mit größerer Krankheitsschwere	-
Hinweis auf einen Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich (schwerwiegende/ schwere Symptome: PSP)	-
CGI-I/-S: Clinical Global Impression Scale of Improvement/ Severity, PANSS-FNS: Positive and Negative Syndrome Scale - Factorscore for Negative Symptoms, PSP: Personal and Social Performance Scale	

Die Ergebnisse der Studie 188-005 zeigen bei mehreren patientenrelevanten Endpunkten Wirksamkeitsvorteile der Behandlung mit Cariprazin im Vergleich zu Risperidon. Für die Morbiditäts-Endpunkte PANSS-FNS, CGI-I und CGI-S lässt sich anhand des Ausmaßes der Wirksamkeitsvorteile ein beträchtlicher Zusatznutzen ableiten. Dies entspricht einer Abschwächung schwerwiegender (bzw. schwerer) Symptome der Schizophrenie und resultiert in einer gegenüber der zVT bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapie relevanten Nutzens. Insbesondere ist hervorzuheben, dass es sich bei dem Effekt von Cariprazin auf die Negativsymptomatik (anhand des PANSS-FNS) um einen direkten Effekt handelt, der nicht durch eine Verbesserung der Positivsymptomatik (anhand des PANSS-FNS),

von Depressionen (anhand des CDSS) oder von EPS verursacht wird. Eine pseudospezifische Wirkung auf die Negativsymptomatik wird damit ausgeschlossen.

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

Insgesamt kann somit für die betrachtete Fragestellung der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe von Schizophrenie-Patienten ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Cariprazin gegenüber der zVT Risperidon abgeleitet werden. Da in die Studie 188-005 ausschließlich Schizophrenie-Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik eingeschlossen wurden, ist der beträchtliche Zusatznutzen auf diese Patientengruppe (Schizophrenie-Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe) beschränkt. Es ist hier hervorzuheben, dass es sich, wie auch von Prof. Leucht aus München in einem Editorial der Zeitschrift Lancet betont wurde, bei der Studie 188-005 um die bisher erste Vergleichsstudie zweier AP der zweiten Generation im Indikationsgebiet Schizophrenie handelt, die anhand einer großen Patientengruppe einen statistisch signifikanten Vorteil von Cariprazin für Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik gezeigt hat [5]. Bei dieser Patientengruppe wurde bisher nur ein Wirksamkeitsvorteil von Amisulprid gegenüber Placebo gezeigt [86-88]. Leucht führt aus, dass 11% mehr Patienten auf eine Behandlung mit Cariprazin als mit Risperidon ansprachen, was einer Number-needed-to-treat von neun (für eine mindestens 20%-ige Reduktion des PANSS-FNS) bzw. acht (für eine mindestens 30%-ige Reduktion des PANSS-FNS) entspricht. Darüber hinaus wurde in der Studie gleichzeitig eine Verbesserung der Lebensqualität, gemessen mittels PSP-Fragebogen, nachgewiesen [5]. Diese Ausführungen unterstreichen die Bedeutung von Cariprazin im deutschen Versorgungsalltag als neue Behandlungsmöglichkeit für Schizophrenie-Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik.

Zur Langzeitbehandlung mit Cariprazin liegt darüber hinaus eine placebokontrollierte Studie (MD-06) mit einer doppelblinden Behandlungsphase von bis zu 72 Wochen vor. Die Daten dieser Studie belegen zusätzlich die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Cariprazin in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe über mehr als ein Jahr [6].

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-84: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Schizophrenie-Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik in der Langzeitbehandlung/ Rückfallprophylaxe	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Cariprazin gegenüber Risperidon

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Studie MD-04

- Studienregistereinträge:
 - Clinicaltrials.gov [51]
 - ICTRP [52]
- Studienbericht [57]
- Zusatzanalysen [89]

Studie MD-16

- Studienregistereinträge:
 - Clinicaltrials.gov [53]
 - ICTRP [54]
- Studienbericht [60]
- Zusatzanalysen [90]

Studie 188-005

- Studienregistereinträge:
 - EU-CTR [55]
 - ICTRP [56]
- Studienbericht [62]
- Zusatzanalysen [91]

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument 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. 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]
2. Recordati Pharma GmbH. Fachinformation Reagila. Stand: Dezember 2017.
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. Krause M, Zhu Y, Huhn M, Schneider-Thoma J, Bighelli I, Nikolakopoulou A, et al. Antipsychotic drugs for patients with schizophrenia and predominant or prominent negative symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2018. Epub 2018/01/26.
5. Leucht S, Davis JM. Schizophrenia, primary negative symptoms, and soft outcomes in psychiatry. *Lancet*. 2017;389(10074):1077-8. Epub 2017/02/12.
6. Durgam S, Earley W, Li R, Li D, Lu K, Laszlovszky I, et al. Long-term cariprazine treatment for the prevention of relapse in patients with schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Schizophr Res*. 2016;176(2-3):264-71. Epub 2016/07/19.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2012-B-058. 2012.
8. 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]
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. van Os J, Kapur S. Schizophrenia. *The Lancet*. 2009;374(9690):635-45.

14. Conradi JE, Jäger M, Kaiser S. Update: Negativsymptome. Psychopathologie, Epidemiologie, Pathophysiologie und Behandlungsoptionen. Schweiz Arch Neurol Psychiatr. 2013;164(03):77-84.
15. 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.
16. 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.
17. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. Schizophr Bull. 1987;13(2):261-76. Epub 1987/01/01.
18. Peralta V, Cuesta MJ. Psychometric properties of the positive and negative syndrome scale (PANSS) in schizophrenia. Psychiatry Res. 1994;53(1):31-40. Epub 1994/07/01.
19. European Medicines Agency (EMA). Guideline on clinical investigation of medicinal products, including depot preparations in the treatment of schizophrenia. 2012. Verfügbar unter:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/10/WC500133437.pdf. [Zugriff am: 19.02.2018]
20. Edgar CJ, Blaettler T, Bugarski-Kirola D, Le Scouiller S, Garibaldi GM, Marder SR. Reliability, validity and ability to detect change of the PANSS negative symptom factor score in outpatients with schizophrenia on select antipsychotics and with prominent negative or disorganized thought symptoms. Psychiatry Res. 2014;218(1-2):219-24. Epub 2014/05/09.
21. Axelrod BN, Goldman RS, Alphs LD. Validation of the 16-item Negative Symptom Assessment. J Psychiatr Res. 1993;27(3):253-8. Epub 1993/07/01.
22. Kumari S, Mph MD, Malik M, Christina Florival MD, Partam Manalai MD, Sonje Md S. An Assessment of Five (PANSS, SAPS, SANS, NSA-16, CGI-SCH) commonly used Symptoms Rating Scales in Schizophrenia and Comparison to Newer Scales (CAINS, BNSS). J Addict Res Ther. 2017;08(324).
23. Busner J, Targum SD. The Clinical Global Impressions Scale: Applying a Research Tool in Clinical Practice. Psychiatry (Edgmont). 2007;4(7):28-37.
24. European Medicines Agency (EMA). Reagila : EPAR - Public assessment report. 2017. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002770/WC500234926.pdf. [Zugriff am: 05.04.2018]
25. Emsley R, Chiliza B, Asmal L, Harvey BH. The nature of relapse in schizophrenia. BMC Psychiatry. 2013;13:50. Epub 2013/02/12.
26. Hasan A, Wobrock T. Lifelong relapse prevention with antipsychotics in schizophrenia. Psychiatr Prax. 2010;37(6):268-70. Epub 2010/08/31. Lebenslange neuroleptische Rezidivprophylaxe bei Schizophrenie.
27. 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.
28. Leopold K, Zarafonitis-Müller S, Burkhard E, Laier S, Kallenbach M, Bechdorf A. Frühdiagnostik und -behandlung der Schizophrenie. Psychopharmakotherapie. 2016;23:41-9.

29. Isjanovski V, Naumovska A, Bonevski D, Novotni A. Validation of the Schizophrenia Quality of Life Scale Revision 4 (SQLS-R4) Among Patients with Schizophrenia. Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences. 2016;4(1):65-9.
30. 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.
31. Tandon R, Jibson M. Negative symptoms of schizophrenia: how to treat them most effectively. Current Psychiatry Online. 2002;1(9).
32. Schaub D, Juckel G. PSP-Skala – Deutsche Version der Personal and Social Performance Scale. Der Nervenarzt. 2011;82(9):1178-84.
33. Morosini PL, Magliano L, Brambilla L, Ugolini S, Pioli R. Development, reliability and acceptability of a new version of the DSM-IV Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS) to assess routine social functioning. Acta Psychiatr Scand. 2000;101(4):323-9. Epub 2000/04/27.
34. Nasrallah H, Morosini P, Gagnon DD. Reliability, validity and ability to detect change of the Personal and Social Performance scale in patients with stable schizophrenia. Psychiatry Res. 2008;161(2):213-24. Epub 2008/10/14.
35. 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.
36. Su C-T, Yang A-L, Lin C-Y. The Construct of the Schizophrenia Quality of Life Scale Revision 4 for the Population of Taiwan. Occup Ther Int. 2017;2017:1-11.
37. Millier A, Clay E, Charaf I, Chauhan D, Murthy V, Toumi M, et al. Patient Reported Outcomes Instruments in Schizophrenia: A Review of Psychometric Properties. Open Journal of Medical Psychology. 2014;Vol.03No.02:16.
38. 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]
39. 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.
40. Gervin M, Barnes TR. Assessment of drug-related movement disorders in schizophrenia. Advances in Psychiatric Treatment. 2000;6:332-43.
41. Barnes TR. The Barnes Akathisia Rating Scale--revisited. J Psychopharmacol. 2003;17(4):365-70. Epub 2004/02/12.
42. Barnes TR. A rating scale for drug-induced akathisia. Br J Psychiatry. 1989;154:672-6. Epub 1989/05/01.
43. Janno S, Holi MM, Tuisku K, Wahlbeck K. Validity of Simpson-Angus Scale (SAS) in a naturalistic schizophrenia population. BMC Neurol. 2005;5(5).
44. Buckley PF, Miller BJ, Lehrer DS, Castle DJ. Psychiatric comorbidities and schizophrenia. Schizophr Bull. 2009;35(2):383-402. Epub 2008/11/18.
45. Addington D, Addington J, Maticka-Tyndale E. Specificity of the Calgary Depression Scale for schizophrenics. Schizophr Res. 1994;11(3):239-44. Epub 1994/02/01.

46. Lako IM, Bruggeman R, Knegtering H, Wiersma D, Schoevers RA, Slooff CJ, et al. A systematic review of instruments to measure depressive symptoms in patients with schizophrenia. *J Affect Disord.* 2012;140(1):38-47. Epub 2011/11/22.
47. 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.
48. 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]
49. Posner K, Brown GK, Stanley B, Brent DA, Yershova KV, Oquendo MA, et al. The Columbia-Suicide Severity Rating Scale: initial validity and internal consistency findings from three multisite studies with adolescents and adults. *Am J Psychiatry.* 2011;168(12):1266-77. Epub 2011/12/24.
50. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 5.0. 2017.
51. clinicaltrials.gov. A Double-Blind, Placebo and Active-Controlled Evaluation of the Safety and Efficacy of Cariprazine in the Acute Exacerbation of Schizophrenia (RGH-MD-04). 2012. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01104766?term=RGH-MD-04&rank=1>. [Zugriff am: 19.02.2018]
52. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). A Double-Blind, Placebo and Active-Controlled Evaluation of the Safety and Efficacy of Cariprazine in the Acute Exacerbation of Schizophrenia (RGH-MD-04). 2015. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01104766>. [Zugriff am: 19.02.2018]
53. clinicaltrials.gov. Evaluation of the Safety and Efficacy of RGH-188 in the Acute Exacerbation of Schizophrenia (RGH-MD-16). 2012. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00694707?term=RGH-MD-16&rank=1>. [Zugriff am: 19.02.2018]
54. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). Evaluation of the Safety and Efficacy of RGH-188 in the Acute Exacerbation of Schizophrenia (RGH-MD-16). 2015. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00694707>. [Zugriff am: 19.02.2018]
55. EU Clinical Trials Register (EU-CTR). A Randomized, Double-blind, Parallel-group Study to Investigate the Efficacy, Safety and Tolerability of Cariprazine in Patients with Predominant Negative Symptoms of Schizophrenia (RGH-188-005). 0000. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-005485-36/HU>. [Zugriff am: 19.02.2018]
56. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). A Randomized, Double-blind, Parallel-group Study to Investigate the Efficacy, Safety and Tolerability of Cariprazine in Patients with Predominant Negative Symptoms of Schizophrenia (RGH-188-005). 2015. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-005485-36-HU>. [Zugriff am: 19.02.2018]

57. Forest Research Institute Inc. Clinical Study Report RGH-MD-04 - A double-blind, placebo and active-controlled evaluation of the safety and efficacy of cariprazine in the acute exacerbation of schizophrenia. 2012.
58. Durgam S, Cutler AJ, Lu K, Migliore R, Ruth A, Laszlovszky I, et al. Cariprazine in acute exacerbation of schizophrenia: a fixed-dose, phase 3, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2015;76(12):e1574-82. Epub 2015/12/31.
59. Corponi F, Serretti A, Montgomery S, Fabbri C. Cariprazine specificity profile in the treatment of acute schizophrenia: a meta-analysis and meta-regression of randomized-controlled trials. *Int Clin Psychopharmacol*. 2017;32(6):309-18. Epub 2017/07/21.
60. Forest Research Institute Inc. Clinical Study Report RGH-MD-16 - Evaluation of the safety and efficacy of RGH-188 in the acute exacerbation of schizophrenia. 2010.
61. Durgam S, Starace A, Li D, Migliore R, Ruth A, Nemeth G, et al. An evaluation of the safety and efficacy of cariprazine in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a phase II, randomized clinical trial. *Schizophr Res*. 2014;152(2-3):450-7. Epub 2014/01/15.
62. Gedeon Richter Plc. Clinical Study Report RGH-188-005 - A randomized, double-blind, parallel-group study to investigate the efficacy, safety, and tolerability of cariprazine in patients with predominant negative symptoms of schizophrenia. 2015.
63. 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.
64. Bebbington PE, Angermeyer M, Azorin JM, Brugha T, Kilian R, Johnson S, et al. The European Schizophrenia Cohort (EuroSC): a naturalistic prognostic and economic study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2005;40(9):707-17. Epub 2005/09/10.
65. Remschmidt H, Theisen FM. Worum es geht: Definition, Klassifikation und Epidemiologie. *Schizophrenie*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2011. S. 13-31.
66. 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.
67. Cutler A, Ball S, Stahl SM. Dosing atypical antipsychotics. *CNS Spectr*. 2008;13(5 Suppl 9):1-16. Epub 2008/06/17.
68. 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]
69. 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]
70. 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]
71. Bulgarische Leitlinie. 2004. Verfügbar unter: https://www.mh.government.bg/media/filer_public/2015/11/18/psihiatriq.pdf. [Zugriff am: 19.02.2018]
72. 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]
73. Ministry of Health & Family Welfare - Government of India. Guidelines for the management of common mental disorders.
74. Kulhara P, Chakrabarti S. Clinical practice guidelines for the management of schizophrenia. Verfügbar unter: www.indianjpsychiatry.org/cpg/cpg2004/CPG-PsyInd_09.pdf. [Zugriff am: 12.02.2018]
75. Kroatische Leitlinie. 2017. Verfügbar unter: www.psihijatrija.hr/site/wp-content/uploads/2017/03/PSIHOSOCIJALNESMJERNICEPSIHOZA2.pdf. [Zugriff am: 12.02.2018]
76. Malaysian Psychiatric Association. Clinical practice guidelines - Management of schizophrenia in adults 2009. Verfügbar unter: https://www.psychiatry-malaysia.org/file_dir/11326515294f66b3f13960b.pdf. [Zugriff am: 12.02.2018]
77. Polnische Leitlinie. 2013. Verfügbar unter: <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20130001386/O/D20131386.pdf>. [Zugriff am: 12.02.2018]
78. Russische Leitlinie. 2014. Verfügbar unter: <http://mzur.ru/upload/%D0%A8%D0%B8%D0%B7%D0%BE%D1%84%D1%80%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D1%8F.pdf>. [Zugriff am: 12.02.2018]
79. Serbische Leitlinie. 2013. Verfügbar unter: www.zdravlje.gov.rs/downloads/2013/Novembar/VodicZaDijagnostikovanjeiLecenjeShizofrenije.pdf. [Zugriff am: 12.02.2018]
80. 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]
81. Tschechische Leitlinie.
82. A Pszichiátriai Szakmai Kollégium (Ungarische psychiatrische Berufsgesellschaft). Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja - Szkizofrénia (Leitlinie des Gesundheitsministeriums - Schizophrenie). 2008. Verfügbar unter: <http://docplayer.hu/6171942-Az-egeszsegugyi-miniszterium-szakmai-protokollja-szkizofrenia-keszitetten-a-pszichiatriai-szakmai-kollegium.html>. [Zugriff am: 12.02.2018]
83. 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.
84. Görgen W, Engler U. Kammer Studie - Ambulante psychotherapeutische Versorgung von psychosekranken Menschen sowie älteren Menschen in Berlin. 2005. Verfügbar unter: http://www2.psychotherapeutenkammer-berlin.de/uploads/kammerstudie_fogs.pdf. [Zugriff am: 12.03.2018]

85. Bechdorf A, Klingberg S. Psychotherapy of schizophrenia: not a problem of evidence, but a problem of implementation. *Psychiatr Prax.* 2014;41(1):8-10. Epub 2014/01/16. Psychotherapie bei schizophrenen Störungen: Kein Evidenz-, sondern ein Implementierungsproblem.
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. Recordati Pharma GmbH. Zusatzanalysen RGH-MD-04. 2018.
90. Recordati Pharma GmbH. Zusatzanalysen RGH-MD-16. 2018.
91. Recordati Pharma GmbH. Zusatzanalysen RGH-188-005. 2018.
92. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc.* 2006;94(4):451-5. Epub 2006/11/04.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Embase Classic+Embase 1947 to 2017 August 14	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	22.01.2018	
Zeitsegment	1947 bis 2018 January 19	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006[92] Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp cariprazine/	319
2	cariprazine.mp.	335
3	(Vraylar or Reagila).mp.	19
4	MP-214.mp.	7
5	(RGH-188 or RGH 188 or RGH188).mp.	40
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	352
7	exp schizophrenia/	177433
8	schizophrenia*.mp.	195090
9	disorder* schizophrenic.mp.	84
10	schizophrenic disorder*.mp.	1476
11	dementia praecox.mp.	591
12	mental disorder*.mp.	62079
13	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12	249234
14	random*.tw.	1268308
15	placebo*.mp.	413373
16	double-blind*.tw.	188578
17	14 or 15 or 16	1517112
18	6 and 13 and 17	121

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	22.01.2018	
Zeitsegment	1946 bis ‚present‘	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006[92] Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity ¹ ¹ Der publizierte Filter wurde durch eine #-Trunkierung im Wort ‚randomized‘ ergänzt, um auch Treffer mit der Variante ‚randomised‘ aufzufinden.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	cariprazine.mp.	122
2	(Vraylar or Reagila).mp.	5
3	MP-214.mp.	5
4	(RGH-188 or RGH 188 or RGH188).mp.	15
5	1 or 2 or 3 or 4	124
6	exp schizophrenia/	104868
7	schizophrenia*.mp.	140179
8	disorder* schizophrenic.mp.	58
9	schizophrenic disorder*.mp.	1120
10	dementia praecox.mp.	566
11	mental disorder*.mp.	197305
12	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	321322
13	randomi#ed controlled trial.pt.	516866
14	Randomi#ed.mp.	850684
15	placebo.mp.	217310
16	13 or 14 or 15	910838
17	5 and 12 and 16	37

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials December 2017	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	22.01.2018	
Zeitsegment	Bis Dezember 2017 (keine Einschränkung)	
Suchfilter	Kein Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	cariprazine.mp.	85
2	(Vraylar or Reagila).mp.	1
3	MP-214.mp.	1
4	(RGH-188 or RGH 188 or RGH188).mp.	5
5	1 or 2 or 3 or 4	88
6	exp schizophrenia/	5041
7	schizophrenia*.mp.	10812
8	disorder* schizophrenic.mp.	10
9	schizophrenic disorder*.mp.	79
10	dementia praecox.mp.	14
11	exp Mental Disorders/	46737
12	mental disorder*.mp.	5174
13	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12	53185
14	5 and 13	68

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	Clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	24.01.2018
Suchstrategie	schizophrenia [Condition] Cariprazine OR RGH-188 OR Vraylar OR Reagila OR MP-214 [Intervention]
Treffer	14

Studienregister	ICTRP Search Portal der WHO
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	24.01.2018
Suchstrategie	schizophrenia [Condition] AND Cariprazine OR RGH-188 OR Vraylar OR Reagila OR MP-214 OR 839712-12-8 [Intervention] AND Recruitment status [ALL]
Treffer	37 records for 21 trials found

Studienregister	EU Clinical Trial Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	24.01.2018
Suchstrategie	(schizophrenia OR schizophrenic disorder) AND (Cariprazine OR RGH-188 OR Vraylar OR Reagila OR MP-214 OR 839712-12-8)
Treffer	13

Studienregister	PharmNet Bund
Internetadresse	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	24.01.2018
Suchstrategie	?schizophrenia? [Medical Condition] UND ?cariprazine? [Active Substance] ODER ?RGH-188? [Active Substance] ODER ?839712-12-8? [CAS-number]
Treffer	0

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-85: Ausgeschlossene Volltexte – Selektion für die Fragestellung „Akuttherapie der Schizophrenie“

#	Quelle	Ausschlussgrund
1	Mattingly, G. Anderson, R. 2016. Cariprazine for schizophrenia and bipolar I disorder. Current Psychiatry, 15(2): 34-39	A7

Tabelle 4-86: Ausgeschlossene Volltexte – Selektion für die Fragestellung „Langzeitbehandlung/Rückfallprophylaxe der Schizophrenie“

#	Quelle	Ausschlussgrund
1	Mattingly, G. Anderson, R. 2016. Cariprazine for schizophrenia and bipolar I disorder. Current Psychiatry, 15(2): 34-39	A7

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-87: Ausgeschlossene Studien – Selektion für die Fragestellung „Akuttherapie der Schizophrenie“

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
1.	NCT00404573	Study Evaluating RGH-188 in the Treatment of Patients With Schizophrenia. ClinicalTrials.gov. 2008 [Zugriffsdatum: 24.01.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00404573	A3
2.	NCT00839852	The Purpose of the Study is to Determine Whether Cariprazine is a Safe and Tolerated Long-term Treatment in Patients With Chronic Stable Schizophrenia. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 24.01.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00839852	A5
3.	NCT00862992	Safety, Pharmacokinetics and Efficacy Study of MP-214 in Patients With Schizophrenia. ClinicalTrials.gov. 2009 [Zugriffsdatum: 24.01.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00862992	A3
4.	NCT01104779	Safety and Efficacy of Cariprazine in Schizophrenia. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 24.01.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01104779	A3
5.	NCT01104792	Long-term Study of Cariprazine in Patients With Schizophrenia. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 24.01.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01104792	A5
6.	NCT01376076	Effects of Cariprazine on Cardiac Repolarization in Patients With Schizophrenia. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 24.01.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01376076	A2
7.	NCT01412060	Cariprazine Relative to Placebo in the Prevention of Relapse of Symptoms in Patients With Schizophrenia. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 24.01.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01412060	A3

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
8.	NCT01625000	Safety and Efficacy of MP-214 in Patients With Schizophrenia. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 24.01.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01625000	A1
9.	NCT01625897	A Long-Term Study of MP-214 in Patients With Chronic Phase or Elderly Schizophrenia. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 24.01.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01625897	A3
10.	NCT01626859	A Pharmacokinetic Study of MP-214 in Patients With Schizophrenia. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 24.01.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01626859	A3
11.	NCT01626872	Long-Term Study of MP-214 in Patients With Schizophrenia. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 24.01.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01626872	A1
12.	NCT01626885	A Long-Term Study of MP-214 in Patients With Receiving Multiple Drugs Schizophrenia. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 24.01.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01626885	A5
EU-CTR			
13.	2009-016041-25	A Long-Term Open-label Study of the Safety and Tolerability of Cariprazine in Patients With Bipolar I Disorder. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 24.01.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016041-25	A1
14.	2010-018405-12	Evaluation of the Long-Term Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Cariprazine in Patients with Schizophrenia. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 24.01.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018405-12	A5
15.	2011-002048-29	A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of cariprazine (RGH-188) in the prevention of relapse in patients with schizophrenia. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 24.01.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002048-29	A3
16.	2011-002334-39	A Double-blind, Placebo-Controlled Evaluation of the Safety and Efficacy of Cariprazine in Patients With Bipolar Depression. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 24.01.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002334-39	A1
17.	2011-005179-18	A Double-blind, Placebo-controlled Study of Cariprazine (RGH-188) as Adjunctive Therapy In Major Depressive Disorder.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 24.01.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005179-18	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
18.	2012-005485-36	A kariprazin hatásosságának, biztonságosságának és tolerálhatóságának randomizált, kettős vak, párhuzamos csoportos vizsgálata túlnyomórészt negatív tünetes skizofrén betegeknél. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 24.01.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005485-36	A1
19.	2016-000756-98	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter, Fixed-Dose Clinical Trial Evaluating the Efficacy, Safety and Tolerability of Cariprazine in Patients with Bipo.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 24.01.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000756-98	A1
20.	2016-000757-13	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter, Fixed-Dose Clinical Trial Evaluating the Efficacy, Safety and Tolerability of Cariprazine in Patients with Bipo.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 24.01.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000757-13	A1
21.	2016-002327-29	Open-Label, Multicentre, Multiple Dose Study to Evaluate Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Cariprazine in Adolescent Subjects with Schizophrenia, Schizoaffective- and Schizophreniform Di.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 24.01.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002327-29	A5
22.	2016-003434-24	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Adjunctive Pimavanserin for the Treatment of Schizophrenia. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 24.01.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003434-24	A2
23.	2016-003435-38	A 52-Week, Open-Label, Extension Study of Pimavanserin for the Adjunctive Treatment of Schizophrenia. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 24.01.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003435-38	A2
24.	2016-003436-20	A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pimavanserin as Adjunctive Treatment for the Negative Symptoms of Schizophrenia. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 24.01.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003436-20	A2
25.	2016-003437-18	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Adjunctive Pimavanserin for the Treatment of Schizophrenia (Enhance-2). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 24.01.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003437-18	A2
ICTRP			
26.	CTRI/2010/091/001400	Long-term Study of Cariprazine in Patients with Schizophrenia. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 24.01.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/001400	A5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
27.	EUCTR2010-018405-12-LT	Evaluation of the Long-Term Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Cariprazine in Patients with Schizophrenia. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 24.01.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-018405-12-LT	A5
28.	EUCTR2012-005485-36-HU	A Randomized, Double-blind, Parallel-group Study to Investigate the Efficacy, Safety and Tolerability of Cariprazine in Patients with Predominant Negative Symptoms of Schizophrenia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.01.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-005485-36-HU	A1
29.	EUCTR2016-002327-29-BG	A study to evaluate pharmacokinetics, safety and tolerability of Cariprazine in adolescent subjects with schizophrenia compared to adults. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 24.01.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002327-29-BG	A5
30.	NCT00404573	Study Evaluating RGH-188 in the Treatment of Patients With Schizophrenia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.01.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00404573	A3
31.	NCT00839852	The Purpose of the Study is to Determine Whether Cariprazine is a Safe and Tolerated Long-term Treatment in Patients With Chronic Stable Schizophrenia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.01.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00839852	A5
32.	NCT00862992	Safety, Pharmacokinetics and Efficacy Study of MP-214 in Patients With Schizophrenia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.01.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00862992	A3
33.	NCT01104779	Safety and Efficacy of Cariprazine in Schizophrenia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.01.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01104779	A3
34.	NCT01104792	Long-term Study of Cariprazine in Patients With Schizophrenia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.01.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01104792	A5
35.	NCT01376076	Effects of Cariprazine on Cardiac Repolarization in Patients With Schizophrenia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.01.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01376076	A3
36.	NCT01396447	Safety, Tolerability, and Efficacy of Cariprazine for Patients With Bipolar Depression. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.01.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01396447	A1
37.	NCT01412060	Cariprazine Relative to Placebo in the Prevention of Relapse of Symptoms in Patients With Schizophrenia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.01.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01412060	A3
38.	NCT01625000	Safety and Efficacy of MP-214 in Patients With Schizophrenia. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 24.01.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01625000	A1
39.	NCT01625897	A Long-Term Study of MP-214 in Patients With Chronic Phase or Elderly Schizophrenia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.01.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01625897	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
40.	NCT01626859	A Pharmacokinetic Study of MP-214 in Patients With Schizophrenia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.01.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01626859	A3
41.	NCT01626872	Long-Term Study of MP-214 in Patients With Schizophrenia. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 24.01.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01626872	A1
42.	NCT01626885	A Long-Term Study of MP-214 in Patients With Receiving Multiple Drugs Schizophrenia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.01.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01626885	A5
43.	NCT02670538	Study of the Efficacy of a Fixed-dose Regimen of Cariprazine Compared to Placebo for Treatment of the Depressive Episode in Patients With Bipolar I Disorder. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 24.01.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02670538	A1
44.	NCT02670551	Study on the Efficacy, Safety, and Tolerability of Cariprazine Relative to Placebo in Patients With Bipolar I Depression. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 24.01.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02670551	A1

Tabelle 4-88: Ausgeschlossene Studien – Selektion für die Fragestellung „Langzeitbehandlung/Rückfallprophylaxe der Schizophrenie“

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
1.	NCT01412060	Cariprazine Relative to Placebo in the Prevention of Relapse of Symptoms in Patients With Schizophrenia. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 24.01.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01412060	A3
2.	NCT01104792	Long-term Study of Cariprazine in Patients With Schizophrenia. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 24.01.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01104792	A5
3.	NCT00862992	Safety, Pharmacokinetics and Efficacy Study of MP-214 in Patients With Schizophrenia. ClinicalTrials.gov. 2009 [Zugriffsdatum: 24.01.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00862992	A3
4.	NCT01104779	Safety and Efficacy of Cariprazine in Schizophrenia. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 24.01.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01104779	A3
5.	NCT01626885	A Long-Term Study of MP-214 in Patients With Receiving Multiple Drugs Schizophrenia. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 24.01.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01626885	A5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
6.	NCT01104766	Safety and Efficacy of Cariprazine in Patients With Schizophrenia. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 24.01.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01104766	A1
7.	NCT00839852	The Purpose of the Study is to Determine Whether Cariprazine is a Safe and Tolerated Long-term Treatment in Patients With Chronic Stable Schizophrenia. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 24.01.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00839852	A5
8.	NCT01376076	Effects of Cariprazine on Cardiac Repolarization in Patients With Schizophrenia. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 24.01.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01376076	A2
9.	NCT00404573	Study Evaluating RGH-188 in the Treatment of Patients With Schizophrenia. ClinicalTrials.gov. 2008 [Zugriffsdatum: 24.01.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00404573	A3
10.	NCT01626859	A Pharmacokinetic Study of MP-214 in Patients With Schizophrenia. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 24.01.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01626859	A3
11.	NCT01625897	A Long-Term Study of MP-214 in Patients With Chronic Phase or Elderly Schizophrenia. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 24.01.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01625897	A1
12.	NCT01626872	Long-Term Study of MP-214 in Patients With Schizophrenia. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 24.01.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01626872	A1
13.	NCT01625000	Safety and Efficacy of MP-214 in Patients With Schizophrenia. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 24.01.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01625000	A1
14.	NCT00694707	Safety and Efficacy of RGH-188 in the Acute Exacerbation of Schizophrenia. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 24.01.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00694707	A1
EU-CTR			
15.	2009-016041-25	A Long-Term Open-label Study of the Safety and Tolerability of Cariprazine in Patients With Bipolar I Disorder. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 24.01.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016041-25	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
16.	2010-018405-12	Evaluation of the Long-Term Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Cariprazine in Patients with Schizophrenia. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 24.01.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018405-12	A5
17.	2011-002048-29	A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of cariprazine (RGH-188) in the prevention of relapse in patients with schizophrenia. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 24.01.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002048-29	A3
18.	2011-002334-39	A Double-blind, Placebo-Controlled Evaluation of the Safety and Efficacy of Cariprazine in Patients With Bipolar Depression. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 24.01.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002334-39	A1
19.	2011-005179-18	A Double-blind, Placebo-controlled Study of Cariprazine (RGH-188) as Adjunctive Therapy In Major Depressive Disorder.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 24.01.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005179-18	A1
20.	2016-000756-98	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter, Fixed-Dose Clinical Trial Evaluating the Efficacy, Safety and Tolerability of Cariprazine in Patients with Bipo.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 24.01.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000756-98	A1
21.	2016-000757-13	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter, Fixed-Dose Clinical Trial Evaluating the Efficacy, Safety and Tolerability of Cariprazine in Patients with Bipo.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 24.01.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000757-13	A1
22.	2016-002327-29	Open-Label, Multicentre, Multiple Dose Study to Evaluate Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Cariprazine in Adolescent Subjects with Schizophrenia, Schizoaffective- and Schizophreniform Di.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 24.01.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002327-29	A5
23.	2016-003434-24	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Adjunctive Pimavanserin for the Treatment of Schizophrenia. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 24.01.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003434-24	A2
24.	2016-003435-38	A 52-Week, Open-Label, Extension Study of Pimavanserin for the Adjunctive Treatment of Schizophrenia. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 24.01.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003435-38	A2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
25.	2016-003436-20	A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pimavanserin as Adjunctive Treatment for the Negative Symptoms of Schizophrenia. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 24.01.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003436-20	A2
26.	2016-003437-18	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Adjunctive Pimavanserin for the Treatment of Schizophrenia (Enhance-2). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 24.01.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003437-18	A2
ICTRP			
27.	CTRI/2010/091/001400	Long-term Study of Cariprazine in Patients with Schizophrenia. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 24.01.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/001400	A5
28.	EUCTR2010-018405-12-LT	Evaluation of the Long-Term Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Cariprazine in Patients with Schizophrenia. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 24.01.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-018405-12-LT	A5
29.	EUCTR2016-002327-29-BG	A study to evaluate pharmacokinetics, safety and tolerability of Cariprazine in adolescent subjects with schizophrenia compared to adults. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 24.01.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002327-29-BG	A5
30.	NCT00404573	Study Evaluating RGH-188 in the Treatment of Patients With Schizophrenia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.01.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00404573	A3
31.	NCT00694707	Safety and Efficacy of RGH-188 in the Acute Exacerbation of Schizophrenia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.01.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00694707	A1
32.	NCT00839852	The Purpose of the Study is to Determine Whether Cariprazine is a Safe and Tolerated Long-term Treatment in Patients With Chronic Stable Schizophrenia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.01.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00839852	A5
33.	NCT00862992	Safety, Pharmacokinetics and Efficacy Study of MP-214 in Patients With Schizophrenia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.01.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00862992	A3
34.	NCT01104766	Safety and Efficacy of Cariprazine in Patients With Schizophrenia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.01.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01104766	A1
35.	NCT01104779	Safety and Efficacy of Cariprazine in Schizophrenia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.01.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01104779	A3
36.	NCT01104792	Long-term Study of Cariprazine in Patients With Schizophrenia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.01.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01104792	A5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
37.	NCT01376076	Effects of Cariprazine on Cardiac Repolarization in Patients With Schizophrenia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.01.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01376076	A3
38.	NCT01396447	Safety, Tolerability, and Efficacy of Cariprazine for Patients With Bipolar Depression. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.01.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01396447	A1
39.	NCT01412060	Cariprazine Relative to Placebo in the Prevention of Relapse of Symptoms in Patients With Schizophrenia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.01.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01412060	A3
40.	NCT01625000	Safety and Efficacy of MP-214 in Patients With Schizophrenia. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 24.01.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01625000	A1
41.	NCT01625897	A Long-Term Study of MP-214 in Patients With Chronic Phase or Elderly Schizophrenia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.01.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01625897	A1
42.	NCT01626859	A Pharmacokinetic Study of MP-214 in Patients With Schizophrenia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.01.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01626859	A3
43.	NCT01626872	Long-Term Study of MP-214 in Patients With Schizophrenia. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 24.01.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01626872	A1
44.	NCT01626885	A Long-Term Study of MP-214 in Patients With Receiving Multiple Drugs Schizophrenia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.01.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01626885	A5
45.	NCT02670538	Study of the Efficacy of a Fixed-dose Regimen of Cariprazine Compared to Placebo for Treatment of the Depressive Episode in Patients With Bipolar I Disorder. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 24.01.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02670538	A1
46.	NCT02670551	Study on the Efficacy, Safety, and Tolerability of Cariprazine Relative to Placebo in Patients With Bipolar I Depression. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 24.01.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02670551	A1

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-89 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-89 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-89 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 188-005

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das primäre Ziel dieser Studie war die Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Cariprazin bei der Behandlung von Patienten mit Schizophrenie und überwiegender Negativsymptomatik
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele Studie mit Zuteilungsverhältnis 1:1 <u>Studienablauf:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Prospektive Lead-In Periode: 4 Wochen • Behandlungsphase: 26 Woche • Safety follow-up Periode: 2 Wochen
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine relevanten Änderungen
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien (Screening):</u> <ul style="list-style-type: none"> • Der Patient ist fähig das Patienteninformationsblatt zu verstehen • Vor jedem Screening, muss der Patient eine Einwilligungserklärung unterzeichnen • Männer und Frauen zwischen 18 und 65 Jahren, die an einer Schizophrenie leiden • Der Beginn der Schizophrenie ist seit mindestens 2 Jahren vor dem Screening bekannt • Der Patient ist dem Prüfarzt bekannt, entweder direkt oder über einen anderen Psychiater des Zentrums oder über einen bekannten Psychiater. Zuverlässige Quelldaten, einschließlich detaillierter Vorgeschichte (mindestens ein Jahr vor Screening) über die Diagnose der Schizophrenie des Patienten liegen dem Prüfarzt vor. • Die Negativsymptomatik muss seit ≥ 6 Monate beim Screening bestehen, basierend auf der Krankengeschichte und der Beurteilung des Prüfarztes • Ein PANSS-Faktorscore für Negativsymptomatik ≥ 24

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Ein Score von ≥ 4 bei mindestens 2 der 3 PANSS Punkten: <ul style="list-style-type: none"> ○ Affektverflachung (N1) ○ Antriebslosigkeit (N4 – Passiv-apathische soziale Isolation) ○ Sprachliche Verarmung (N6 Mangel an Spontaneität und reduzierter Gesprächsfluss) • Patientinnen, die keine Kinder bekommen können, bzw. nicht schwanger sind und nicht stillen; Verwendung von verlässlicher Verhütung • Normale ärztliche Untersuchung, Vitalzeichen und klinische Labortestwerte • Body mass Index (BMI) zwischen 18 und 40 kg/m² <p><u>Einschlusskriterien (Lead-In Visite und Baseline):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Einschlusskriterien des Screenings werden erfüllt • Ein PANSS Faktorscore der Negativsymptomatik, der um <25% vom Screening Score abweicht <p><u>Ausschlusskriterien (psychiatrische):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bestehende DSM-IV-TR-basierende Diagnose einer Entwicklungsverzögerung oder einer anderen Störung der Achse I, abweichend von der Schizophrenie • Andere psychiatrische, neurologische oder Verhaltensstörungen, die die Beurteilung der Studie stören könnten • Der Zustand des Patienten ist nicht stabil • Präsenz von moderaten oder stärkeren depressiven Symptomen, definiert nach der Calgary Depression Skala für Schizophrenie >6 • Behandlung mit antidepressiven Medikamenten • Risiko des Suizids, beurteilt durch den Prüfarzt • Bekannte oder vermutete Persönlichkeitsstörung des Clusters B (Borderline, dissoziale, theatralische,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>und narzisstische Persönlichkeitsstörung)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gewalttätiges Verhalten innerhalb der letzten 12 Monaten vor Screening • Behandlung mit Risperidon innerhalb 6 Wochen des Screenings • Vorgeschichte einer nicht erfolgreichen Behandlung von einer psychotischen Episode mit einer adäquaten Erprobung mit Risperidon • Einzelne Episode einer Schizophrenie ohne Restsymptome • Drogenmissbrauch oder Abhängigkeit (ausgenommen Nikotin oder Koffein) innerhalb der vorherigen 12 Monate <p><u>Ausschlusskriterien (behandlungsrelevant):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorgeschichte einer Intoleranz oder Überempfindlichkeit gegenüber Cariprazin, Risperidon, oder gegenüber einer der vorgesehenen Rescue-Medikamenten oder Vorgeschichte einer starken Allergie oder Überempfindlichkeit gegenüber Medikamenten • Der Patient hat klinisch relevante Parkinson-Symptome, beurteilt durch den Prüfarzt und/oder beurteilt mittels der Summe der ersten 8 Punkte auf der Simpson Angus Skala >3 • Elektroschocktherapie innerhalb der letzten 12 Monate vor der ersten Visite • Behandlung mit einem Depot-Neuroleptikum innerhalb eines Zyklus vor der ersten Visite • Behandlung mit potenten Cytochrome P450 Induktoren, potenten Cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) und 2D6 Inhibitoren, oder Thioridazin innerhalb von 14 Tagen vor der Randomisierung • Benötigte Begleitbehandlung mit zusätzlichen psychopharmazeutischen Medikamenten <p><u>Ausschlusskriterien (Medikamenten-relevant):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beliebige gleichlaufende medizinische Kondition, die die Beurteilung der Studie stören könnte • Beliebige klinisch relevante abnormale EKG Prüfungswerte, welche die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Gesundheit des Patienten oder die Beurteilung der Studie gefährdet</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bekannte Schilddrüsen-Unter oder Überfunktion • Magenbypass oder jeglicher Zustand, der die Medikamentenaufnahme beeinflussen könnte • Vorgeschichte einer Epilepsie, Schlaganfall, signifikante Kopfverletzung, Tumor im zentralem Nervensystem, oder jeglicher Zustand, der den Patienten auf einen Anfall anfällig macht • Bekannte Vorgeschichte eines Katarakts, Befund eines Katarakts beim Screenings oder Präsenz eines der folgenden Befunde des Lens Opacities Classification System III: <ul style="list-style-type: none"> ○ Dichte der Linsentrübung (LOCS III nuclear [NO]) > 4 ○ Farbe der Linse (LOCS III color of the nucleus [NC]) > 4 ○ Katarakt am Linsenrand (LOCS III cortical [C]) > 3 ○ Katarakt hinter der Linse (LOCS III posterior subcapsular opacification [P]) >0.5 • Patienten, die eines der folgenden <u>ophthalmologischen</u> Kriterien erfüllen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Vorgeschichte einer intraokularen Operation oder Laserbehandlung ○ Vorgeschichte oder aktuelle Befunds einer Augenkrankheit ○ Allergie auf erweiternden Augentropfen, Medikamenten für Augen, oder aktuellen okularen Anästhetika, welche in der augenärztlichen Untersuchung verwendet werden würde ○ Aktive bakterielle oder virale Augenkrankheit ○ Vorgeschichte eines klinisch relevanten okularem Traumas ○ Vorgeschichte von Amiodaron oder systemischen Corticosteroid-Gebrauch für ≥ 3 aufeinanderfolgenden Monaten im letztem Jahr

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Augeninnendruck von > 21mm Hg in einem Auge ○ Unkontrollierte Diabetes und/oder unkontrollierte arterielle Hypertonie ○ Unfähigkeit die Pupille eines Auges zu mindestens 6mm zu weiten ○ Patienten, dessen vordere Augenkammerwinkel zu flach für eine sichere Erweiterung sind <ul style="list-style-type: none"> ● Vorgeschichte einer tardiven Dyskinesie ● Bekannte HIV-Infektion ● Positiver Test auf Hepatitis C oder B <p><u>Andere Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Behandlung mit einem klinischem Prüfpräparat während der Studie und/oder innerhalb 30 Tage vor der ersten Visite ● Der Patient war ein Angestellter oder Verwandter eines Angestellten des Prüfzentrums ● Unfähigkeit die lokale Sprache ausreichend zu sprechen und zu verstehen, um die Gegebenheiten der Studie zu verstehen ● Der Patient ist nicht fähig dem Studienprotokoll zu folgen oder ist ungeeignet aus anderen Gründen, beurteilt durch den Prüfarzt <p><u>Ausschlusskriterien (Lead-In Visit):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Beim Patienten besteht ein signifikantes Risiko auf Suizid, nach Meinung des Prüfarztes ● Der Zustand des Patienten benötigt pharmakologische Behandlung zur Kontrolle der Steifheit und Akinesie während der prospektiven Lead-In Periode ● Der PANSS Faktorscore für Positivsymptomatik steigt ab Screening um $\geq 25\%$ <p><u>Ausschlusskriterien (Baseline):</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Beim Patienten besteht ein signifikantes Risiko auf Suizid, nach Meinung des Prüfarztes • Der Zustand des Patienten benötigt pharmakologische Behandlung zur Kontrolle der Steifheit und Akinesie während der prospektiven Lead-In Periode • Der PANSS Faktorscore für Positivsymptomatik steigt ab Screening um $\geq 25\%$ • Gewalttätiges Verhalten nach Beurteilung des Prüfarztes • Ausschlusskriterien aus der ersten Visite werden erfüllt
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie mit Studienzentren in Bulgarien, Frankreich, Kroatien, Polen, Rumänien, Russland, Serbien, Spanien, der Tschechischen Republik, Ukraine, und Ungarn
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Cariprazin:</u> Tag 0-6: 1,5 mg/Tag Tag 7-13: 3,0 mg/Tag Tag 14-20: 4,5 mg/Tag Tag 21-182: 3,0 mg/Tag (bei schlechter Verträglichkeit) 4,5 mg/Tag (Ziel-Dosierung) 6,0 mg/Tag (Im Fall von mit drohender psychotischer Verschlechterung assoziierten Symptomen) <u>Risperidon:</u> Tag 0-6: 2,0 mg/Tag Tag 7-13: 3,0 mg/Tag Tag 14-20: 4,0 mg/Tag Tag 21-182: 3,0 mg/Tag (bei schlechter Verträglichkeit) 4,0 mg/Tag (Ziel-Dosierung) 6,0 mg/Tag (Im Fall von mit drohender psychotischer Verschlechterung assoziierten Symptomen)
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primärer Endpunkt:</u> Veränderung von Baseline zu Endpunkt (Woche 26, bzw. vorzeitige Beendigung) im PANSS Faktorscore für Negativsymptomatik <u>Sekundärer Endpunkt:</u> Veränderung von Baseline zu Endpunkt im PSP-Gesamtscore

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Weitere Wirksamkeits-Analysen:</u> Veränderung von Baseline zu Endpunkt in</p> <ul style="list-style-type: none"> • CGI-S-Skala • PANSS-Gesamt-Score • PANSS Negativsymptom-Subskala • PANSS Positivsymptom-Subskala • PANSS allgemeine Psychopathologieskala • CGI-I-Score • PSP Score „Selbstpflege“ • PSP Score „sozial nützliche Aktivitäten“ • PSP Score „persönliche und soziale Beziehungen“ • PSP Score „störendes und aggressives Verhalten“ • Ansprechraten basierend auf der Anzahl an Patienten, die einen Rückgang von mindestens 20% im Baseline PANSS-Faktorscore für Negativsymptomatik erreicht haben <p><u>Pseudospezifität</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung von Baseline zu Endpunkt im PANSS-Faktorscore für Positivsymptomatik • Veränderung von Baseline zu Endpunkt im CDSS-Gesamtscore <p><u>Sicherheit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dauer der Exposition • Unerwünschte Ereignisse • Klinische Laborparameter • Vitalzeichenparameter, einschließlich Blutdruck, orthostatischer Blutdruck, Radialispuls liegende Messung, Körpertemperatur, Gewicht und Taillenumfang • Ärztliche Untersuchungen • 12-Kanal-EKG • Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) • Maße für extrapyramidal-motorische Störungen : Barnes Akathisia Rating Scale (BARS), Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS), Simpson-Angus Scale (SAS)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Augenärztliche Untersuchungen
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine relevanten Änderungen
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl wurde unter Berücksichtigung des primären Endpunkts „PANSS Faktorscore für Negativsymptomatik“ bestimmt. Um einen Effekt (Unterschied zwischen den Behandlungsarmen) von 0,25 mit einer Power von 90% und einem zweiseitigem Signifikanzniveau von 5% nachweisen zu können, wurde eine Patientenzahl von 210 pro Behandlungsarm berechnet, basierend auf der Annahme eines Behandlungsunterschiedes von 2,25 Punkten, einer gepoolten SD von 9 Punkten, einem Korrelationskoeffizienten von 0,2 zwischen wiederholten Messungen und einer Dropout-Rate von 10%
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurden keine Zwischenanalysen durchgeführt
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte mit Hilfe eines IV/IWRS (interactive voice/interactive Web response) -Systems
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Vor Therapiebeginn wurde jedem Patienten mit Hilfe des IV/IWRS eine Randomisierungsnummer zugeteilt, durch die der Patient einem der beiden Studienarme zugewiesen wurde.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierungsliste wurde anhand computergenerierter Tabellen erstellt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a)-c) ja
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Cariprazin und Risperidon wurden einmal täglich oral eingenommen
12	Statistische Methoden	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Primärer Endpunkt:</u> Analyse mittels Mixed-Effects Modell für wiederholte Messungen. Zusätzlich wurden drei Sensitivitätsanalysen durchgeführt (anhand von ANCOVA und pattern-mixture model) <u>Sekundärer Endpunkt:</u> ANCOVA
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppen, definiert nach den charakteristischen Faktoren
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Anzahl der randomisierten Patienten · Cariprazin: n=230 · Risperidon: n=231 b) Anzahl der tatsächlich behandelten Patienten · Cariprazin: n=230 · Risperidon: n=230 c) Anzahl der bei der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigten Patienten · Cariprazin: n=178 · Risperidon: n=178
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	1. Cariprazin: 52 von 230 (22,6%) · Unerwünschte Ereignisse: n=22 · Einwilligung zurückgezogen: n=15 · Zuwiderhandlung: n=3 · Mangelhafte therapeutische Wirkung n=2 · Protokollverletzung: n=3 · Lost-to-follow-up: n=2 · Andere Gründe: n=5 2. Risperidon: 52 von 230 (22,6%) · Unerwünschte Ereignisse: n=25 · Einwilligung zurückgezogen: n=15 · Zuwiderhandlung: n=2 · Mangelhafte therapeutische Wirkung n=2 · Lost-to-follow-up: n=1 · Andere Gründe: n=7

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: 27. Mai 2013 Studienende: 17. November 2014
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde regulär beendet

a: nach CONSORT 2010.

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

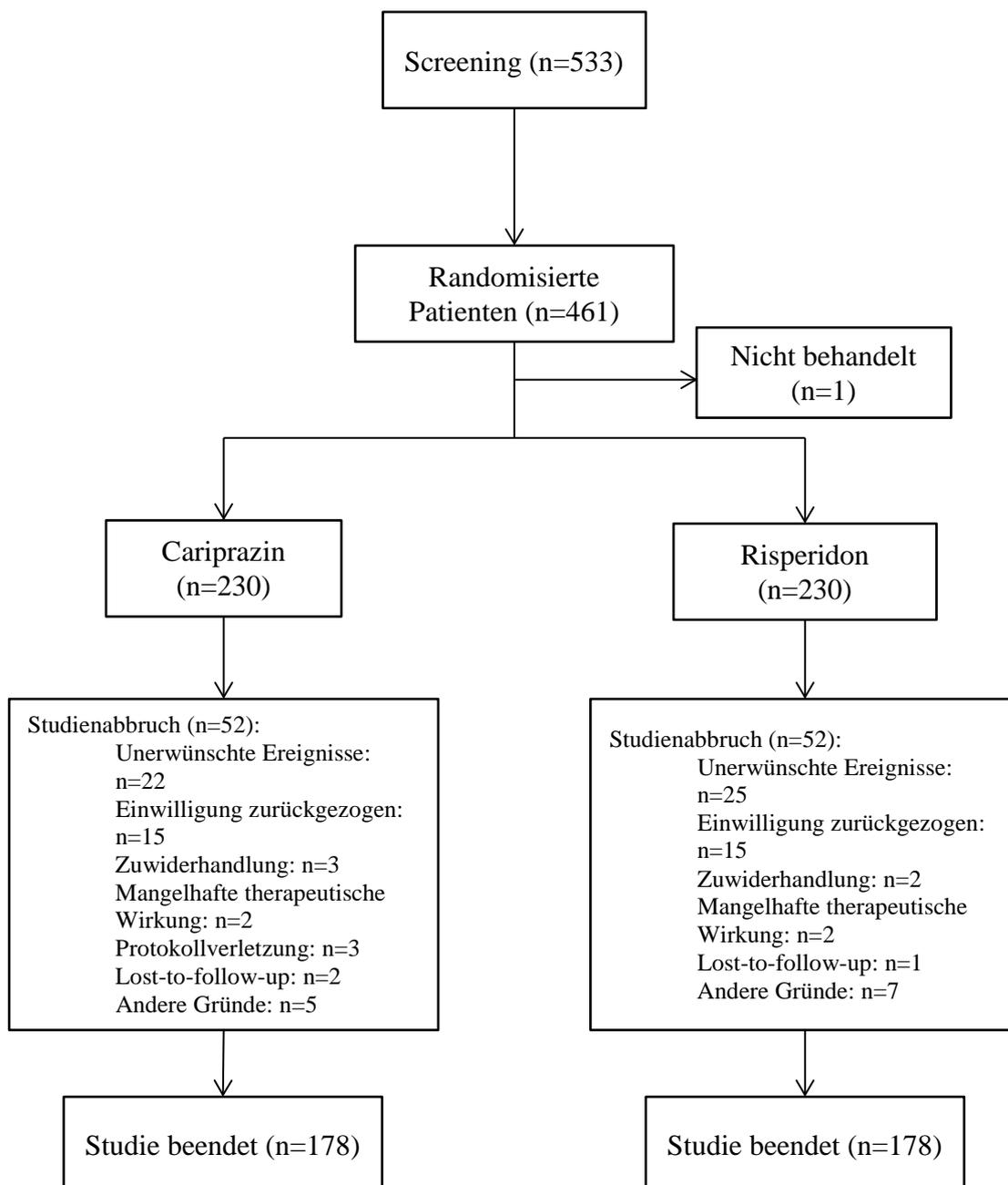


Abbildung 3: Flow-Chart der Studie 188-005

Tabelle 4-90 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MD-04

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das primäre Ziel dieser Studie war die Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Toleranz von Cariprazin relativ zu Placebo bei Patienten mit akuter Verschlimmerung von Schizophrenie
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, parallele Studie mit Zuteilungsverhältnis 1:1:1 <u>Studienablauf:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Washout-Periode: 1 Woche • Behandlungsphase: 6 Wochen • Safety Follow-Up: 2 Wochen
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<u>Relevante Amendments:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Die primäre Analyseverfahren wurde zu einem MMRM geändert und die Sensitivitätsanalyse wurde modifiziert • Der Algorithmus fürs Pooling von kleinen Studienzentren wurde überarbeitet • Die Multiple-Testprozedur zum Testen primärer und sekundärer Effektparameter wurde überarbeitet
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien Visite 1 (Screening):</u> <ul style="list-style-type: none"> • Unterschriebene Einwilligungserklärung des Patienten vor jeder studienspezifischen Prozedur • Männlich oder weiblich, zwischen 18 und 60 Jahren alt • Aktuelle Diagnose der Schizophrenie gemäß der DSM-IV-TR Kriterien • Diagnose der Schizophrenie besteht seit mindestens einem Jahr vor der ersten Visite • Aktuelle psychotische Episode (Krankheitsschub der Schizophrenie) < 2 Wochen bei der ersten Visite • Strukturiertes klinisches Interview für den PANSS-Gesamt-Score ≥ 80 und ≤ 120 • Eine Bewertung von mindestens 4 (Moderat) bei mindestens 2 der folgenden 4 PANSS

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Positivsymptomatiken: Wahnvorstellungen, halluzinatorisches Verhalten, konzeptionelle Desorganisation und Misstrauen/Verfolgungswahn</p> <ul style="list-style-type: none"> • CGI-S Score ≥ 4 • Mindestens eine psychotische Episode, welche einen Krankenhausaufenthalt erfordert oder eine Veränderung der antipsychotischen Medikation oder Interventionen innerhalb eines Jahres vor der ersten Visite • Negativer Schwangerschaftstest anhand der Serumkonzentration der β-Untereinheit des humanen Choriongonadotropins (bezogen auf Patientinnen mit Schwangerschaftspotenzial) • Normale physische Untersuchungsbefunde, Vitalzeichen, klinische Labortestwerte, und EKG-Werte oder abnormale Werte, die als nicht klinisch relevant bewertet wurden durch den Prüfarzt • BMI zwischen 18 und 40 kg/m² <p><u>Einschlusskriterien Visite 2 (Baseline):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Strukturiertes klinisches Interview für den PANSS-Gesamt-Score ≥ 80 und ≤ 120 • Eine Bewertung von mindestens 4 (Moderat) bei mindestens 2 der folgenden 4 PANSS <p>Positivsymptomatiken: Wahnvorstellungen, halluzinatorisches Verhalten, konzeptionelle Desorganisation und Misstrauen/Verfolgungswahn</p> <ul style="list-style-type: none"> • CGI-S Score ≥ 4 • Einschlusskriterien aus Visite 1 werden erfüllt <p><u>Ausschlusskriterien Visite 1 (Screening):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine der folgenden DSM-IV-TR Kriterien werden erfüllt: <ul style="list-style-type: none"> ○ schizoaffektive Störung, schizophreniforme Störung, und andere psychotische Erkrankungen ○ Bipolar Typ-I und II-Störung ○ Tiefgreifende Entwicklungsstörung, geistige Unterentwicklung, Delirium,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Demenz, Amnestie und andere kognitive Erkrankungen</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Bekannte oder vermutete Borderline- oder antisoziale-Persönlichkeitsstörung oder andere Erkrankung der DSM-IV-TR Achse II von derartigem Ausmaß, dass die Teilnahme an der Studie behindert wird ○ Drogenmissbrauch oder – Abhängigkeit (ausgenommen Nikotin oder Koffein) innerhalb der letzten 3 Monate <ul style="list-style-type: none"> • Patienten, die sich in der ersten Episode der Psychose befinden • Behandlungsresistente Schizophrenie über die letzten 2 Jahre, definiert als kleines oder nicht vorhandenes symptomatisches Ansprechen bei mindestens 2 antipsychotischen Studien von adäquater Länge (mindestens 6 Wochen) • Positiv getestet bei einem Blutalkoholtests oder einem Urin-Drogen-Screen für ein verbotenes Medikament • Vorgeschichte einer Intoleranz oder Überempfindlichkeit gegenüber Medikamenten derselben Kategorie wie Cariprazin oder zu den Rescue-Medikamenten oder Vorgeschichte einer erheblichen Allergie oder Überempfindlichkeit gegenüber Medikamenten • Drohende Gefahr der Selbstverletzung oder Verletzung Anderer, oder der Beschädigung von Eigentum, beurteilt durch den Prüfarzt • Suizidgefährdet, festgelegt durch Erfüllung einer der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> ○ Suizidversuch innerhalb der letzten 2 Jahre ○ Signifikantes Risiko, beurteilt durch den Prüfarzt, basierend auf dem psychiatrischem Interview oder aus gesammelten Informationen in der Columbia–Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) <p><u>Ausschlusskriterien (behandlungsrelevant):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Elektroschocktherapie innerhalb der letzten 3 Monate vor der ersten Visite

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Vorheriges mangelhaftes Ansprechen auf eine Elektroschocktherapie • Behandlung mit einem Depot-Neuroleptikum weniger als ein Zyklus vor der ersten Visite • Behandlung mit Clozapin in den letzten 10 Jahren • Benötigte Begleitbehandlung mit unerlaubten Medikamenten, Ergänzungen oder Kräutersubstanzen • Frühere Teilnahme in einer Studie mit RGH-188 oder Cariprazin <p><u>Andere medizinische Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientinnen, die die folgenden Kriterien erfüllen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Schwanger, stillend, und/oder plant schwanger zu werden und/oder zu stillen im Laufe der Studie ○ Nicht seit mindestens 2 Jahren postmenopausal, chirurgisch steril, oder praktiziert eine zuverlässige Verhütungsmethode, welche in der Zeit der Studie fortgeführt wird • Jeglicher simultane Gesundheitszustand, welcher nach Meinung des Prüfarztes, die Durchführung der Studie behindern könnte, die Interpretationen der Studienergebnisse erschwert oder die Gesundheit des Patienten gefährdet • Jegliche kardiovaskuläre Erkrankung, die klinisch signifikant oder instabil ist • Schilddrüsenunter- oder Überfunktion, sofern nicht stabilisiert mit angemessener Arzneimitteltherapie mit keiner Änderung der Dosierung seit mindestens 3 Monaten vor der ersten Visite • Abnormaler Tiefstand von Vitamin B-12 oder Folsäure, oder psychiatrische Symptome, die möglicherweise auf andere organische Erkrankungen zurückzuführen sind • Magenbypass oder jeglicher Zustand, der die Medikamentenaufnahme beeinflussen könnte • Vorgeschichte einer Epilepsie, Schlaganfall, signifikante Kopfverletzung, Tumor im zentralem

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Nervensystem, oder jeglicher Zustand, der den Patienten auf einen Anfall anfällig macht</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bekannte Vorgeschichte eines Katarakts, Befund eines Katarakts beim Screenings oder Präsenz einer der folgenden Befunde des Lens Opacities Classification System III: <ul style="list-style-type: none"> ○ Dichte der Linsentrübung (LOCS III nuclear [NO]) > 4 ○ Farbe der Linse (LOCS III color of the nucleus [NC]) > 4 ○ Katarakt am Linsenrand (LOCS III cortical [C]) > 3 ○ Katarakt hinter der Linse (LOCS III posterior subcapsular opacification [P]) >0.5 • Patienten, die eines der folgenden <u>ophthalmologischen</u> Kriterien erfüllen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Vorgeschichte einer intraokularen Operation oder Laserbehandlung ○ Vorgeschichte oder aktueller Befund einer Augenkrankheit ○ Allergie auf erweiternden Augentropfen, Medikamenten für Augen, oder aktuellen okularen Anästhetika, welche in der augenärztlichen Untersuchung verwendet werden würde ○ Aktive bakterielle oder virale Augenkrankheit ○ Vorgeschichte eines klinisch relevanten okularem Traumas ○ Vorgeschichte von Amiodaron oder systemischen Corticosteroid-Gebrauch für ≥ 3 aufeinanderfolgenden Monaten im letztem Jahr ○ Augeninnendruck von > 21mm Hg in einem Auge ○ Unkontrollierte Diabetes und/oder unkontrollierte arterielle Hypertonie ○ Unfähigkeit die Pupille eines Auges zu mindestens 6mm zu weiten • Bekannte HIV-Infektion

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Bekannte Vorgeschichte einer Hepatitis-C Infektion, außer: <ul style="list-style-type: none"> ○ Der Zustand ist stabil für ≥ 1 Jahr ○ Der Patient war kein Kandidat für eine antivirale Therapie ○ Der Test auf Antikörper gegen das Kern-Antigen des Hepatitis B Virus war nicht positiv und ○ Der Zustand des Patienten wurde vom Prüfarzt als unwahrscheinlich die Studie zu stören, eingestuft • Positiver Test auf das Hepatitis-B Oberflächenantigen und/oder Antikörper des Typs Immunglobulin M gegen das Kern-Antigen des Hepatitis B Virus • Leberenzym-Tests (AST und/oder ALT) $> 2 \times$ ULN • Leberenzym-Tests (AST und/oder ALT) $> 1,5 \times$ ULN bei Patienten, die positiv auf Antikörper des Typs Immunglobulin M gegen das Hepatitis A Virus getestet wurden • Vorgeschichte einer Spätdyskinesie, Serotonin-Syndrom, oder eines neuroleptisches malignes Syndrom • Vorgeschichte eines Syndroms der inadäquaten Sekretion von Antidiuretischem Hormon <p><u>Andere Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlung mit einem beliebigen Prüfpräparat während der Studie und innerhalb der letzten 6 Monate vor der ersten Visite • Der Patient ist ein Angestellter oder ein Verwandter eines Angestellten des Prüfzentrums, von Forest Research Institute, Inc. oder Gedeon Richter Plc. • Unfähigkeit die lokale Sprache ausreichend zu sprechen und zu verstehen, um die Gegebenheiten der Studie zu verstehen • Der Patient ist nicht fähig dem Studienprotokoll zu folgen oder ist ungeeignet aus anderen Gründen, beurteilt durch den Prüfarzt <p><u>Ausschlusskriterien Visite 2 (Baseline):</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Beim Patienten besteht ein signifikantes Risiko auf Suizid, nach Meinung des Prüfarztes • Der Patient benötigt pharmakologische Behandlung zur Kontrolle von extrapyramidalen Symptomen • Ausschlusskriterien der ersten Visite werden erfüllt
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie mit Studienzentren in Rumänien, Russland, Ukraine und der USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Dosierung während der Behandlung (6 Wochen):</u> Cariprazin: 3 mg/Tag (Arm A) Cariprazin: 6,0 mg/Tag (Arm B) Aripiprazol: 10 mg/Tag (Arm C) Placebo (Arm D) Zuteilungsverhältnis 1:1:1:1
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primärer Endpunkt:</u> PANSS-Gesamt-Score <u>Sekundärer Endpunkt:</u> CGI-S <u>Sicherheit:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse • Klinische Laborparameter • Vitalzeichenparameter • EKGs • Ärztliche Untersuchungen • Augenärztliche Untersuchungen • Columbia–Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) • Maße für extrapyramidal-motorische Störungen: Barnes Akathisia Rating Scale (BARS), Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS), Simpson-Angus Scale (SAS)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Die Schizophrenie Lebensqualität-Skala wurde durch QLS-R4 ersetzt
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Der primäre Endpunkt war die Änderung von Baseline zu Woche 6 im PANSS-Gesamt-Score. Die Anpassung für die multiplen Vergleiche, mit den 2 Wirksamkeitsendpunkten und den 2 Cariprazin-Dosen, ergab mittels des Parallel-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Gatekeeping-Verfahrens, eine Fallzahl von 150 Patienten pro Behandlungsarm. Dabei ergibt sich eine Power von 88%, um eine Effektgröße (Gruppenunterschied relativ zur gepoolten SD) von 0,42 für den primären Endpunkt festzustellen, bei einem 2-seitigem Signifikanzniveau von 5%, angenommen einen Korrelationskoeffizienten von 0,7 und einer Dropout-Rate von 35%.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurden keine Zwischenanalysen durchgeführt
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Eine Liste von Randomisierungs-codes wurde durch statistische Programmierung beim Forest Research Institute (FRI) generiert
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte im Zuteilungsverhältnis 1:1:1:1
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung wurde mit nummerierten Behältern durchgeführt
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nach der Einwilligungserklärung hat jeder Patient eine 7-stellige personenbezogene Identifikationsnummer erhalten, bestehend aus einer 3-stelligen Nummer für das Studienzentrum gefolgt von einer 4-stelligen der Reihe nach vergebenen Nummer von jedem Studienzentrum. Jedes Studienzentrum erhielt Prüfpräparate mit einer entsprechenden Sequenz von randomisierten Zahlen. In jedem Studienzentrum, erhielt der Patient, der als erstes in der Studie randomisiert wurde, das Prüfpräparat mit der kleinsten erhältlichen Nummer in der Sequenz. Der jeweils darauffolgende Patient erhielt das Prüfpräparat mit der nächsten Nummer in der Sequenz.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a)-c) ja

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die klinischen Prüfpräparate waren identisch in Erscheinung (Größe, Form und Farbe), Geschmack und Verpackung
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Alle Analysen zur Wirksamkeit wurden anhand der ITT-Population berechnet. Der primäre und sekundäre Endpunkt wurde anhand eines MMRMs mit Behandlungsgruppe, Studienzentrum, Visite, Behandlungsgruppe-Visite-Interaktion als die fixen Effekte und die Baseline-Werte, sowie Baseline-Werte-Visite-Interaktion als die Kovariaten, die ins Modell genommen worden sind.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Der primäre Endpunkt wurden als Subgruppenanalyse für Patienten aus Studienzentren aus der USA und nicht-USA durchgeführt
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) Anzahl der randomisierten Patienten</p> <ul style="list-style-type: none"> · Cariprazin (3 mg/Tag): n=155 · Cariprazin (6,0 mg/Tag): n=157 · Aripiprazol (10 mg/Tag): n=152 · Placebo: n=153 <p>b) Anzahl der tatsächlich behandelten Patienten</p> <ul style="list-style-type: none"> · Cariprazin (3 mg/Tag): n=155 · Cariprazin (6,0 mg/Tag): n=157 · Aripiprazol (10 mg/Tag): n=152 · Placebo: n=153 <p>c) Anzahl der bei der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigten Patienten</p> <ul style="list-style-type: none"> · Cariprazin (3 mg/Tag): n=151 · Cariprazin (6,0 mg/Tag): n=154 · Aripiprazol (10 mg/Tag): n=150 · Placebo: n=149
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>1. Cariprazin (3 mg/Tag): 51 von 155 (32,9%)</p> <ul style="list-style-type: none"> · Unerwünschte Ereignisse: n=15 · Einwilligung zurückgezogen: n=19 · Mangelhafte therapeutische Wirkung: n=15 · Lost-to-follow-up: n=2

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>2. Cariprazin (6,0 mg/Tag): 60 von 157 (38,2%)</p> <ul style="list-style-type: none"> · Unerwünschte Ereignisse: n=20 · Einwilligung zurückgezogen: n=25 · Mangelhafte therapeutische Wirkung: n=14 · Lost-to-follow-up: n=1 <p>3. Aripiprazol (10 mg/Tag): 38 von 152 (25,0%)</p> <ul style="list-style-type: none"> · Unerwünschte Ereignisse: n=14 · Einwilligung zurückgezogen: n=15 · Mangelhafte therapeutische Wirkung: n=8 · Lost-to-follow-up: n=1 <p>4. Placebo: 58 von 153 (37,9%)</p> <ul style="list-style-type: none"> · Unerwünschte Ereignisse: n=17 · Einwilligung zurückgezogen: n=17 · Mangelhafte therapeutische Wirkung: n=20 · Protokollverletzung: n=2 · Lost-to-follow-up: n=1 · Andere Gründe: n=1
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Erste Visite des ersten Patienten: 23. April 2010 Letzte Visite des letzten Patienten: 20. Dezember 2011
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde regulär beendet
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

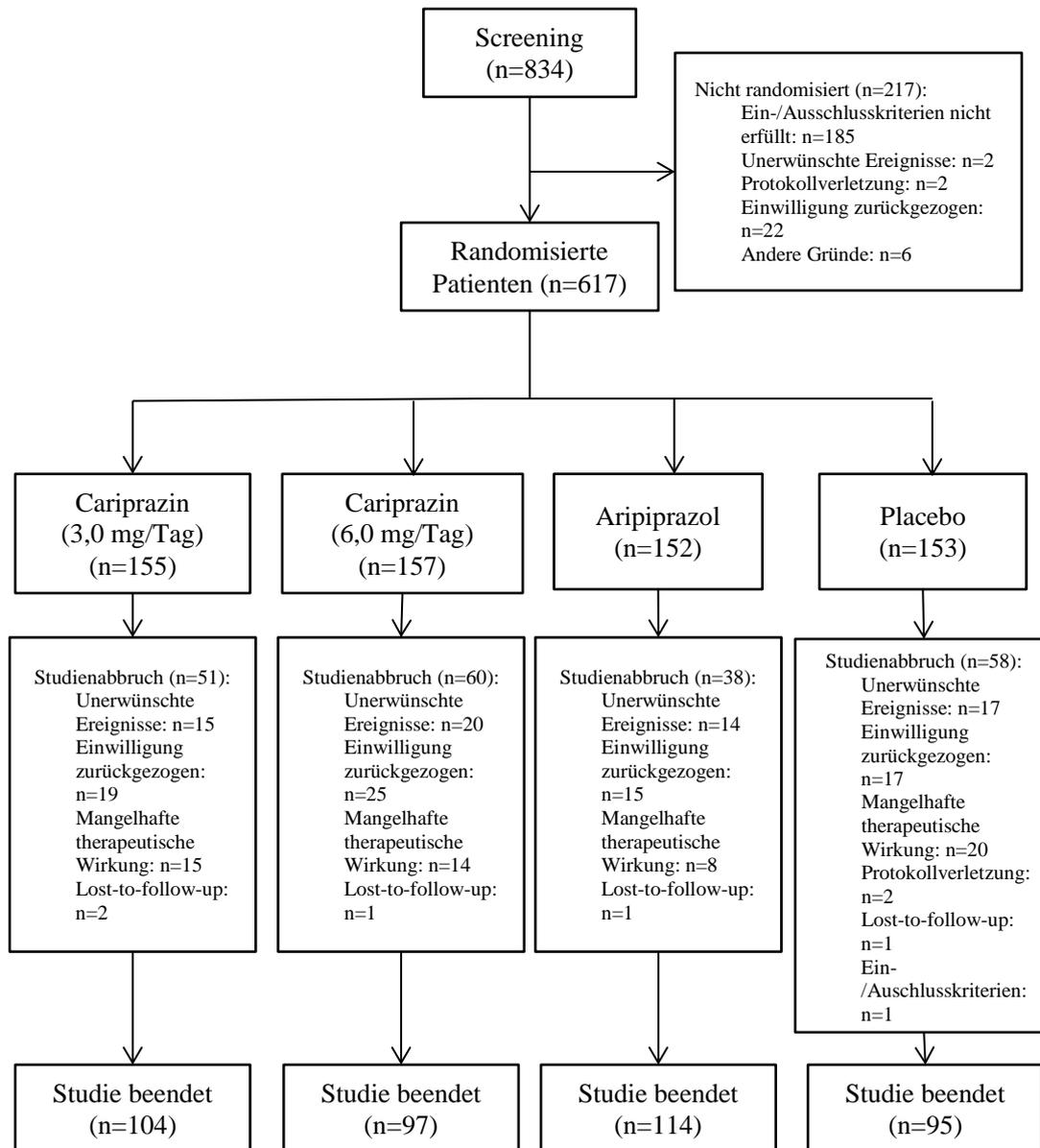


Abbildung 4: Flow-Chart der Studie MD-04

Tabelle 4-91 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MD-16

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das primäre Ziel dieser Studie war die Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Toleranz von Cariprazin relativ zu Placebo bei Patienten mit akuter Verschlimmerung der Schizophrenie
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, parallele Studie mit Zuteilungsverhältnis 1:1:1:1 <u>Studienablauf:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Washout-Periode: 1 Woche • Behandlungsphase: 6 Wochen • Safety Follow-Up: 2 Wochen
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<u>Relevante Amendments:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Die doppelblinde Behandlungsphase wurde von 4 Wochen auf 6 Wochen erweitert und die Safety Follow-Up-Periode von 1 zu 2 Wochen • Die Cariprazin Behandlungsgruppen wurde von 2 Gruppen (1,5 mg/Tag und 6,0 mg/Tag) auf 3 Gruppen erweitert (1,5 mg/Tag, 3,0 mg/Tag und 4,5 mg/Tag) • Die Anzahl der eingeplanten Patienten wurde erhöht (von 540 auf 675) wegen eines zusätzlichen Behandlungsarms
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Unterschriebene Einwilligungserklärung des Patienten vor jeder studienspezifischen Prozedur • Männlich oder weiblich, zwischen 18 und 60 Jahren alt bei der ersten Visite • Aktuelle Diagnose der Schizophrenie gemäß der DSM-IV-TR Kriterien • Diagnose der Schizophrenie besteht seit mindestens einem Jahr vor der ersten Visite (ausgeschlossen Patienten in ihrer Phase der Psychose) • Aktuelle psychotische Episode (Krankheitsschub der Schizophrenie) < 2 Wochen bei der ersten Visite • Strukturiertes klinisches Interview für die Positiv- und Negativsymptom-Subskala (SCI-PANSS)-Gesamtscore

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>zwischen 80 und 120, einschließlich bei Visite 1 und 2</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine Bewertung von mindestens 4 (Moderat) bei mindestens 2 der folgenden 4 PANSS Positivsymptomatiken: Wahnvorstellungen, halluzinatorisches Verhalten, konzeptionelle Desorganisation und Misstrauen/Verfolgungswahn (bei Visite 1 und 2) • CGI-S Score ≥ 4 • Der Patient hat mindestens eine Episode erlebt, die einen Krankenhausaufenthalt oder Änderung der antipsychotischen Medikation oder andere Interventionen erforderlich machten, innerhalb eines Jahres vor der ersten Visite • Es wird angesehen, dass die Behandlung mit oraler Medikation angemessen ist, in der Meinung des Patienten und in Rücksprache mit dessen Arzt • Patientinnen müssen seit mindestens 2 Jahren postmenopausal oder chirurgisch steril sein, oder praktizieren eine medizinisch zuverlässige Verhütungsmethode (seit mindestens einem Jahr vor Eintritt in die Studie) und haben zugesichert, dieselbe Verhütungsmethode im Laufe der Studie fortzuführen • Negativer Schwangerschaftstest anhand der Serumkonzentration der β-Untereinheit des humanen Choriongonadotropins (bezogen auf Patientinnen mit Schwangerschaftspotenzial) • Eine BMI zwischen 18 und 35 kg/m² <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine DSM-IV-TR-Diagnose einer schizoaffektiven Störung, schizophreniformen Erkrankung, Bipolar-Typ-I-Störung, Bipolar-Typ-II-Störung, tiefgreifende Entwicklungsstörung, geistige Unterentwicklung (IQ <70), Delirium, Demenz, Amnestie und andere kognitive Erkrankungen • Eine Diagnose der DSM-IV-TR-Achse II von hinreichender Schwere, um die Teilnahme des Patienten an der Studie zu beeinträchtigen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Behandlungsresistente Schizophrenie über die letzten zwei Jahre, definiert als wenig oder kein symptomatisches Ansprechen bei mindestens 2 Antipsychotika von adäquater Länge (mindestens 6 Wochen) und bei therapeutischer Dosierung • Eine DSM-IV-TR-Diagnose des Alkohol- oder Drogenmissbrauchs, oder Abhängigkeit (ausgenommen Nikotin oder Koffein), innerhalb der letzten 3 Monate vor der ersten Visite • Aktive suizidale oder homizide Absicht oder ein vorheriger Suizid- oder Homizidversuch in den letzten 2 Jahren • Drohende Gefahr der Selbstverletzung oder Verletzung Anderer, oder der erheblichen Beschädigung von Eigentum, beurteilt durch den Prüfarzt • Der Patient hat eine HIV-Infektion • Eine bekannte Hepatitis-C-Infektion • Positiv getestet auf Hepatitis-B-Oberflächenantigen • Positiv getestet auf Antikörper gegen das Kern-Antigen des Hepatitis-B Virus Leberenzym-Tests (AST und/oder ALT) > 1,5 × ULN bei Patienten, die positiv auf Antikörper des Typs IgM gegen das Hepatitis A Virus getestet wurden • Dokumentierte Krankheit des zentralen Nervensystems, welche die Bewertung der Studie beeinträchtigen könnte • Eine Vorgeschichte oder ein Beweis eines bösartigen Tumors innerhalb des letzten Jahres oder jede andere bekannte oder vermutete klinisch signifikante unkontrollierte hämatologische, endokrine, kardiovaskuläre, respiratorische, Nieren-, Leber-, dermatologische, gastrointestinale, oder neurologische Erkrankung • Klinisch signifikante Abnormitäten bei ärztlichen Untersuchungen oder Bewertungen für Vitalzeichen, EKGs, oder klinischen Laborwerten • Patientinnen, die stillen • Vorgeschichte eines Katarakts • Verwendung von verbotener Begleitmedikation

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Gegenwärtige oder Vorgeschichte einer tardiven Dyskinesie oder neuroleptisches malignes Syndrom • Der Patient erhielt eine Elektroschocktherapie oder Depot-Neuroleptika innerhalb 3 Monate vor Visite 2 • Behandlung mit Clozapin in den letzten 10 Jahren • Verwendung von Antiparkinson-Medikation oder β-adrenergen Medikamenten bei Visite 2 für die Behandlung von extrapyramidalen unerwünschten Ereignissen • Verwendung von verschriebenen, pflanzlichen, oder freiverkäuflichen psychotropen Medikamenten während der Studie • Der Patient hatte bereits an einer Studie mit Cariprazin teilgenommen • Behandlung mit einem beliebigem Prüfpräparat innerhalb der letzten 6 Monate (oder 5 Halbwertzeiten) vor Eintritt in die Studie • Vorgeschichte einer überempfindlichen Reaktion zu einer der folgenden Medikamente oder einer deren Inhaltsstoffe: Rescue-Medikamenten, Cariprazin, und anderen Medikamenten dieser Kategorie
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie mit 65 Studienzentren in Indien, Malaysia, Russland, Ukraine und der USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Dosierung während der Behandlung (6 Wochen):</u> Cariprazin: 1,5 mg/Tag (Arm A) Cariprazin: 3 mg/Tag (Arm B) Cariprazin: 4,5 mg/Tag (Arm C) Risperidon: 4 mg/Tag (Arm D) Placebo (Arm E) Zuteilungsverhältnis 1:1:1:1:1
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primärer Endpunkt:</u> PANSS-Gesamt-Score <u>Sekundärer Endpunkt:</u> CGI-S-Skala <u>Sicherheit:</u>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse • Klinische Laborparameter • Vitalzeichenparameter • EKGs • Ärztliche Untersuchungen • Maße für extrapyramidal-motorische Störungen: Barnes Akathisia Rating Scale (BARS), Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS), Simpson-Angus Scale (SAS)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine relevanten Änderungen
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Der primäre Endpunkt war die Veränderung von Baseline zu Woche 6 im PANSS-Gesamt-Score mittels des LOCF-Ansatzes. Mit der Anpassung für die multiplen Vergleiche für die drei Cariprazin Behandlungsgruppen gegenüber Placebo wurde berechnet, dass eine Fallzahl von 135 Patienten pro Behandlungsgruppe nötig ist, um mit einer Power von mindestens 80% eine Effektgröße (Gruppenunterschied relativ zur gepoolten SD) von 0,4 festzustellen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurden keine Zwischenanalysen durchgeführt
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Eine Liste von Randomisierungscodes wurde durch statistische Programmierung beim Forest Research Institute (FRI) generiert
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte im Zuteilungsverhältnis 1:1:1:1
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung wurde mit nummerierten Behältern durchgeführt
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	<p>Nach der Einwilligungserklärung hat jeder Patient eine 7-stellige personenbezogene Identifikationsnummer erhalten, bestehend aus einer 3-stelligen Nummer für das Studienzentrum gefolgt von einer 4-stelligen der Reihe nach vergebenen Nummer von jedem Studienzentrum.</p> <p>Jedes Studienzentrum erhielt Prüfpräparate mit einer entsprechenden Sequenz von randomisierten Zahlen. In jedem Studienzentrum, erhielt der</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Patient, der als erstes in der Studie randomisiert wurde, das Prüfpräparat mit der kleinsten erhältlichen Nummer in der Sequenz. Der jeweils darauffolgende Patient erhielt das Prüfpräparat mit der nächsten Nummer in dieser Sequenz.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a)-c) ja
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die klinischen Prüfpräparate waren identisch in Erscheinung (Größe, Form und Farbe), Geschmack und Verpackung
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Analysen zur Wirksamkeit wurden mit Hilfe des LOCF-Ansatzes analysiert. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen wurden mit einem ANCOVA-Modell berechnet. Eine sequentielle Prozedur für multiple Vergleiche wurde verwendet um die 3 Dosen von Cariprazin mit Placebo zu vergleichen. Analysen zum sekundären Endpunkt wurden mit einem Signifikanzniveau von 0,05 durchgeführt nur dann, wenn alle 3 Vergleiche des primären Endpunkts signifikant waren, bei einem Signifikanzniveau von 0,05.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es wurden keine Analysen zu Subgruppen durchgeführt
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) Anzahl der randomisierten Patienten</p> <ul style="list-style-type: none"> · Cariprazin (1,5 mg/Tag): n=145 · Cariprazin (3 mg/Tag): n=147 · Cariprazin (4,5 mg/Tag): n=148 · Risperidon (4 mg/Tag): n=141 · Placebo: n=151 <p>b) Anzahl der tatsächlich behandelten Patienten</p> <ul style="list-style-type: none"> · Cariprazin (1,5 mg/Tag): n=145 · Cariprazin (3 mg/Tag): n=146 · Cariprazin (4,5 mg/Tag): n=147 · Risperidon (4 mg/Tag): n=140 · Placebo: n=151

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		c) Anzahl der bei der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigten Patienten <ul style="list-style-type: none"> · Cariprazin (1,5 mg/Tag): n=140 · Cariprazin (3 mg/Tag): n=140 · Cariprazin (4,5 mg/Tag): n=145 · Risperidon (4 mg/Tag): n=138 · Placebo: n=148
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<ol style="list-style-type: none"> 1. Cariprazin (1,5 mg/Tag): 55 von 145 (37,9%) <ul style="list-style-type: none"> · Unerwünschte Ereignisse: n=14 · Einwilligung zurückgezogen: n=18 · Mangelhafte therapeutische Wirkung: n=18 · Protokollverletzung: n=2 · Lost-to-follow-up: n=1 · Andere Gründe: n=2 2. Cariprazin (3 mg/Tag): 50 von 146 (34,2%) <ul style="list-style-type: none"> · Unerwünschte Ereignisse: n=8 · Einwilligung zurückgezogen: n=22 · Mangelhafte therapeutische Wirkung: n=17 · Protokollverletzung: n=1 · Lost-to-follow-up: n=2 3. Cariprazin (4,5 mg/Tag): 49 von 147 (33,3%) <ul style="list-style-type: none"> · Unerwünschte Ereignisse: n=12 · Einwilligung zurückgezogen: n=16 · Mangelhafte therapeutische Wirkung: n=15 · Protokollverletzung: n=3 · Andere Gründe: n=3 4. Risperidon (4 mg/Tag): 39 von 140 (27,9%) <ul style="list-style-type: none"> · Unerwünschte Ereignisse: n=13 · Einwilligung zurückgezogen: n=15 · Mangelhafte therapeutische Wirkung: n=10 · Protokollverletzung: n=1 5. Placebo: 72 von 151 (47,7%) <ul style="list-style-type: none"> · Unerwünschte Ereignisse: n=22 · Einwilligung zurückgezogen: n=14

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> · Mangelhafte therapeutische Wirkung: n=33 · Protokollverletzung: n=1 · Andere Gründe: n=2
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Erste Visite des ersten Patienten: 6. Januar 2008 Letzte Visite des letzten Patienten: 25. August 2009
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde regulär beendet
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

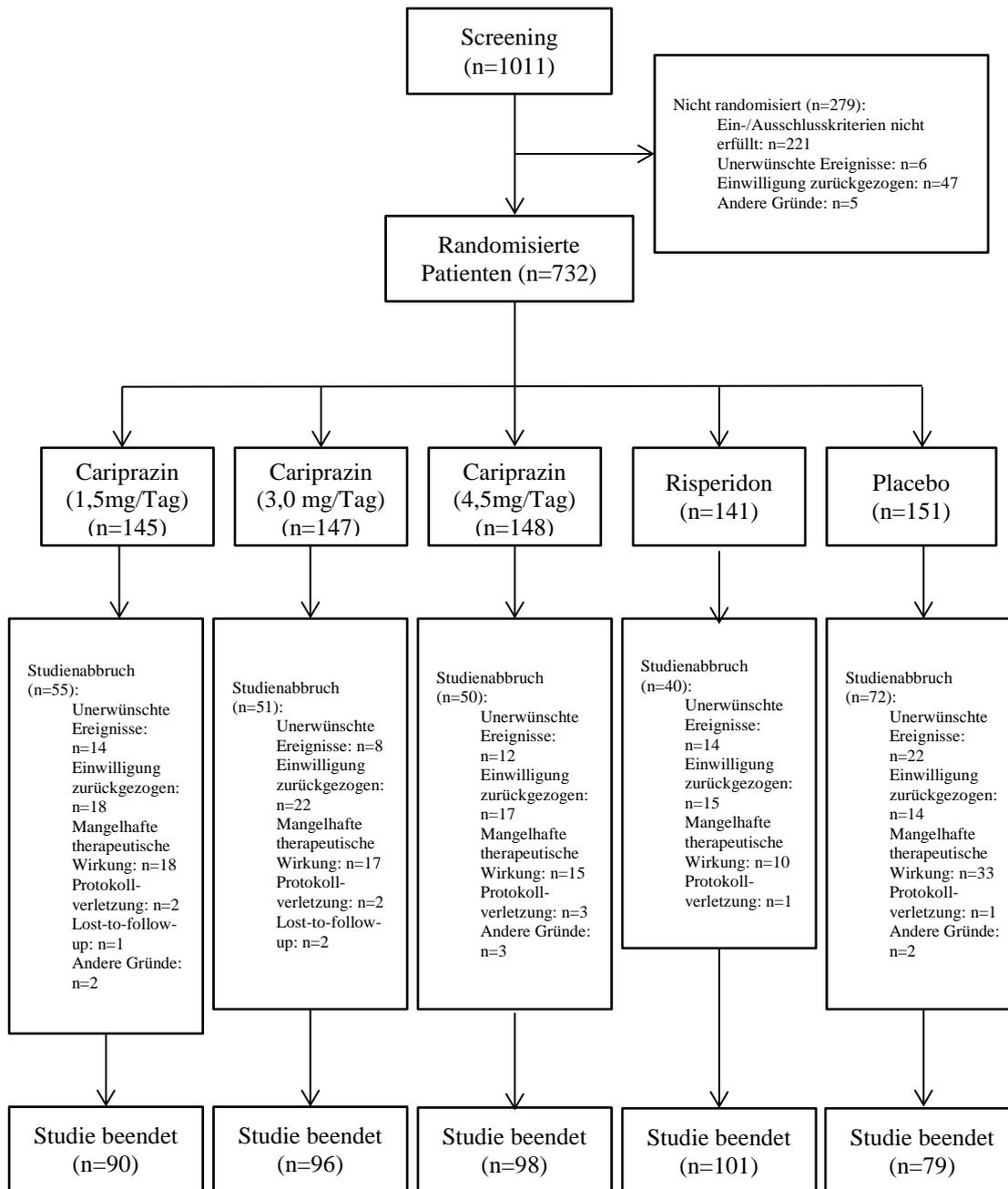


Abbildung 5: Flow-Chart der Studie MD-16

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-92 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 188-005

Studie: 188-005

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht	CSR
Statistischer Analyseplan	SAP
Studienprotokoll	CTP

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

 ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Interactive web response system (IWRS) wurde für die Randomisierung benutzt.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Die Zuteilung zu den Behandlungsgruppen wurde zentral durchgeführt.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten waren verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Gruppenzugehörigkeit war für die behandelnden Personen verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Aspekte vor, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzials hinweisen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Alle Datenerhebungen wurden verblindet durchgeführt

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
Es liegen keine Aspekte vor, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzials hinweisen.

Endpunkt: Clinical Global Impression (CGI)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Alle Datenerhebungen wurden verblindet durchgeführt

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
Es liegen keine Aspekte vor, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzials hinweisen.

Endpunkt: Rückfall**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Datenerhebungen wurden verblindet durchgeführt

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Aspekte vor, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzials hinweisen.

Endpunkt: Personal and Social Performance Score (PSP)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Datenerhebungen wurden verblindet durchgeführt

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Aspekte vor, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzials hinweisen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Datenerhebungen wurden verblindet durchgeführt

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Aspekte vor, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzials hinweisen.

Tabelle 4-93 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MD-04

Studie: MD-04

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht	CSR
Statistischer Analyseplan	SAP
Studienprotokoll	CTP

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Randomisierungscodes wurden computer-generiert.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten waren verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Gruppenzugehörigkeit war für die behandelnden Personen verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein relevanter Anteil Patienten nicht-kaukasischer Ethnie eingeschlossen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein relevanter Anteil Patienten nicht-kaukasischer Ethnie eingeschlossen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Alle Datenerhebungen wurden verblindet durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird hier übernommen.

Endpunkt: Negative Symptom Assessment (NSA-16)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Alle Datenerhebungen wurden verblindet durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird hier übernommen.

Endpunkt: (Clinical Global Impression) CGI**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Alle Datenerhebungen wurden verblindet durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird hier übernommen.

Endpunkt: Rückfall

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Alle Datenerhebungen wurden verblindet durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird hier übernommen.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SQLS-R4**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Datenerhebungen wurden verblindet durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird hier übernommen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Datenerhebungen wurden verblindet durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird hier übernommen.

Tabelle 4-94 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MD-16

Studie: MD-16

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht	CSR
Statistischer Analyseplan	SAP
Studienprotokoll	CTP

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Randomisierungscodes wurden computer-generiert.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten waren verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Gruppenzugehörigkeit war für die behandelnden Personen verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein relevanter Anteil Patienten nicht-kaukasischer Ethnie eingeschlossen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein relevanter Anteil Patienten nicht-kaukasischer Ethnie eingeschlossen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die Endpunkterheber waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird hier übernommen.

Endpunkt: Negative Symptom Assessment (NSA-16)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die Endpunkterheber waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird hier übernommen.

Endpunkt: Clinical Global Impression (CGI)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die Endpunkterheber waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird hier übernommen.

Endpunkt: Rückfall**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:Patienten und Prüfer waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird hier übernommen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird hier übernommen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
